

UNIVERSITE LOUIS PASTEUR STRASBOURG

**Thèse présentée pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université Louis Pasteur Strasbourg I**

Discipline : Sciences de la Vie et de la Santé

Par Maria Gonzalez

Evaluation des expositions professionnelles dans les études épidémiologiques

Soutenue publiquement le 28 novembre 2006

Membres du jury

Directeur de Thèse :	Pr Alain CANTINEAU, Université Louis Pasteur, Strasbourg
Rapporteur Interne :	Pr Alain LUGNIER, Université Louis Pasteur, Strasbourg
Rapporteur Externe :	Pr Patrick BROCHARD, Université de Bordeaux
Rapporteur Externe :	Pr Michel GUILLEMIN, Université de Lausanne
Examineur :	Pr Bertrand LUDÉS, Université Louis Pasteur, Strasbourg

Remerciements

A notre directeur de thèse, Monsieur le Professeur Alain Cantineau que nous remercions très chaleureusement pour la confiance qu'il nous a toujours témoignée. Il a su nous faire aimer le vaste domaine de la santé au travail et nous avons beaucoup appris à ses côtés. Merci aussi pour ses conseils et son soutien dans la réalisation de ce travail.

Aux membres de notre jury :

Monsieur le Professeur Patrick Brochard

Monsieur le Professeur Michel Guillemin

Monsieur le Professeur Bertrand Ludes

Monsieur le Professeur Alain Lugnier

Merci très sincèrement du très grand honneur que vous nous faites en ayant accepté de participer à ce jury et de prendre de votre temps pour juger ce travail

A l'ensemble du personnel du service de Pathologie Professionnelle et de Médecine du Travail des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg pour leur gentillesse, leur patience et leur aide précieuse

Je remercie également très chaleureusement tous mes proches, ma famille et tous mes amis pour leur présence et leur soutien constant.

TABLE DES MATIERES

Abréviations	8
Introduction	11
1^{ère} Partie : Méthodes d'évaluation des expositions professionnelles en épidémiologie	
I. Contexte et défis actuels de l'épidémiologie professionnelle .	13
1. Définition et objectifs	13
2. Le contexte de l'évolution des risques	14
3. Conséquences d'une mauvaise évaluation de l'exposition.....	15
4. Besoins et difficultés actuels.....	16
II. Principaux paramètres de l'exposition professionnelle utiles en épidémiologie	18
1. Définition et composantes de l'exposition	18
2. Différentes expressions de l'exposition.....	18
3. Choix des indices d'exposition.....	19
III. Description des principales méthodes d'évaluation des expositions professionnelles dans les études épidémiologiques ..	21
1. Introduction.....	21
2. Les différents types d'études épidémiologiques	22
3. Les différentes étapes.....	22
3.1. Recueil des données	22
3.2. Identification des nuisances	24
3.3. Choix des méthodes de mesure	25
3.4. Groupes d'exposition homogène.....	25
3.5. Estimation des indices d'exposition.....	26
4. Les différentes méthodes.....	26
4.1. Utilisation et classifications des intitulés d'emploi	26
4.1.1. Avantages et inconvénients de la méthode.....	26
4.1.2. Informations nécessaires	27
4.1.3. Nomenclatures et codage des emplois dans les études épidémiologiques.....	28
4.1.4. Etudes de validation publiées.....	31
4.2. Questionnaires professionnels.....	32

4.2.1.	Introduction	32
4.2.2.	Construction d'un questionnaire : les difficultés	33
4.2.3.	Mode d'administration	34
4.2.4.	Contenu des questions	35
4.2.5.	Forme des questions	36
4.2.6.	Taux de non réponse en cas de questionnaire postal ou auto-administré	38
4.2.7.	Etude pilote de faisabilité et test du questionnaire	38
4.2.8.	Validation d'un questionnaire	38
4.2.9.	Questionnaires spécifiques professionnels	39
4.2.10.	Ethique et confidentialité	40
4.3.	<i>Jugement d'experts au cas par cas</i>	41
4.3.1.	Introduction	41
4.3.2.	Description de la démarche	41
4.3.3.	Avantages et inconvénients	42
4.3.4.	Etudes de validation publiées	43
4.4.	<i>Matrices emplois-expositions (MEE)</i>	47
4.4.1.	Définition, avantages et limites	47
4.4.2.	Les MEE en population générale	49
4.4.3.	Les matrices spécifiques à une entreprise ou à un secteur d'activité	51
4.4.3.1.	La construction d'une matrice peut se faire selon 4 axes :	51
4.4.3.2.	Méthodologie de travail pour la construction de la matrice en entreprise	53
4.4.4.	Différentes sources d'information et l'estimation de l'exposition	54
4.4.5.	Validation de la matrice	58
4.4.5.1.	Capacité à évaluer l'exposition de façon exacte	58
4.4.5.2.	Biais et puissance statistique	58
4.4.5.3.	Capacité à détecter les associations connues	58
4.4.6.	Exemples de matrices emplois - expositions	59
4.4.6.1.	Exemples de matrice emplois expositions en entreprise	59
4.4.6.2.	Le programme MATGENE	60
4.4.6.3.	Matrice nationale multi-nuisances FINJEM en Finlande	61
4.4.6.4.	Matrice multi-nuisances spécifique d'une entreprise MATEX	61
4.4.6.5.	Matrice multi-nuisances SUMEX	63
4.4.6.6.	Matrice spécifique d'un groupe de nuisances EVALUTIL	63
4.4.6.7.	La matrice CAREX spécifique aux cancérogènes en Europe	65
4.5.	<i>Les mesures quantitatives</i>	65
4.5.1.	La mesure de l'exposition externe, la métrologie atmosphérique	66
4.5.1.1.	Définition et avantages	66
4.5.1.2.	Conditions de réalisation et interprétation	66
4.5.1.3.	Inconvénients et limites des mesurages atmosphériques	68
4.5.1.4.	Autres indicateurs de d'exposition externe, contamination des surfaces	70
4.5.1.5.	Problèmes posés par les valeurs limites d'exposition	70
4.5.2.	Mesure de l'exposition interne, biométrie ou surveillance biologique des expositions	72
4.5.2.1.	Définition et avantages	72
4.5.2.2.	Indicateurs biologiques d'exposition	72
4.5.2.3.	Indicateurs biologiques d'effets	74
4.5.2.4.	Modalités pratiques de prélèvement et précautions	74
4.5.2.5.	Le problème des valeurs limites de référence	75
4.5.2.6.	Limites de la biométrie	76
4.5.2.7.	Dosages biométrie et épidémiologie	76
4.6.	<i>La modélisation de l'exposition</i>	78
4.6.1.	Introduction	78
4.6.2.	Modèles de régression linéaire et mixtes	78
4.6.3.	Modèles déterministes ou physiques	80

4.6.4.	Modèles statistiques probabilistes	82
4.6.4.1.	Analyses de Monte Carlo	82
4.6.4.2.	Modèles Bayésiens	83
4.6.5.	Autres méthodes.....	84
4.6.6.	Etudes publiées comparant et validant certaines de ces méthodes d'estimation	84
5.	<i>Commentaires et synthèse sur les différentes méthodes</i>	86
5.1.	Principales études comparatives.....	86
5.2.	Exemple de la cohorte « Pliofilm » : comparaison des différentes méthodes d'évaluation	89
5.3.	Conclusion	91

2^{ème} Partie

Etudes réalisées

<i>I. Augmentation des dyschromatopsies acquises parmi les travailleurs exposés aux solvants : Etude menée chez 249 employés d'une entreprise d'impression sur aluminium</i>	98	
<i>1. Introduction</i>	98	
<i>2. Matériel et méthodes.....</i>	99	
2.1.	Population étudiée.....	99
2.2.	Entreprise étudiée.....	100
2.3.	Evaluation de l'exposition	103
2.4.	Réalisation des tests visuels	105
2.5.	Analyse statistique	106
<i>3. Résultats</i>	106	
3.1.	Exposition aux solvants.....	106
3.2.	Exposition aux solvants et vision chromatique	107
<i>4. Discussion</i>	110	
<i>5. Conclusion.....</i>	112	
<i>II. Évaluation de l'exposition au benzène chez les mécaniciens automobiles.....</i>	113	
<i>1. Introduction</i>	113	
<i>2. Objectifs.....</i>	113	
<i>3. Matériel et méthode</i>	114	
3.1.	Choix des garages	114
3.2.	Choix des opérations étudiées	114
3.3.	Choix des mécaniciens.....	114
3.4.	Méthodologie	114
3.5.	Exclusions	115
3.6.	Analyse statistique	115
<i>4. Résultats</i>	115	
4.1.	Description des salariés ayant participé à l'étude	115
4.2.	Description des interventions et de l'exposition	115
4.3.	Moyens de protection collective et individuelle.....	116
4.4.	Résultats des dosages urinaires d'acide trans-trans muconique (t-t MA)	116
4.5.	Influence du tabac	117
4.6.	Comparaison prélèvements après exposition/prélèvements avant exposition	117
4.7.	Facteurs influençant le niveau d'exposition.....	117

5. Discussion	118
6. Conclusion.....	121
III. Acide trans-trans muconique urinaire : indicateur d'exposition au risque benzène chez les citernistes.....	122
1. Introduction	122
2. Matériel et méthode	122
2.1. Population étudiée.....	122
2.2. Analyse de l'activité de citerniste	122
2.3. Méthodologie	123
2.4. Analyse statistique	124
3. Résultats	124
3.1. Caractéristiques générales	124
3.2. Modes opératoires	124
3.3. Protection individuelle	124
3.4. Symptômes d'exposition aux solvants et incidents.....	124
3.5. Dosage de l'acide trans-trans muconique	125
4. Discussion	126
5. Conclusion.....	126
IV. Evaluation de l'exposition professionnelle aux isocyanates (TDI et MDI) dans une entreprise de fabrication de mousses polyuréthanes pour l'industrie automobile	128
1. Introduction	128
1.1. Les isocyanates : des utilisations industrielles de plus en plus importantes.....	128
1.2. Des effets toxiques graves.....	128
1.3. Des valeurs limites d'exposition discutées.....	128
1.4. Les difficultés de l'évaluation actuelle de l'exposition aux isocyanates	128
2. Objectifs.....	130
3. Méthodologie.....	130
3.1. Population étudiée.....	130
3.2. Outils utilisés.....	131
3.3. Analyse statistique	132
4. Résultats	132
4.1. Caractéristiques générales	132
4.2. Symptômes.....	132
4.3. Données spirométriques	133
4.4. Postes de travail	133
4.5. Port de protections individuelles	134
4.6. Expositions professionnelles passées	135
4.7. Exposition aux isocyanates dans l'entreprise actuelle.....	135
4.8. Résultats des dosages biotoxiques.....	135
4.9. Résultats des dosages atmosphériques réalisés lors des prélèvements biotoxiques.....	137
4.10. Evolution des taux de TDA urinaire en fonction du port de protections individuelles	139
4.11. Comparaison entre niveaux d'exposition au TDI et signes cliniques ou spirométriques	139
4.12. Comparaison entre taux de TDA urinaires et exposition aux isocyanates selon questionnaire... ..	139
5. Synthèse et discussion	140
5.4. L'influence du port de protections individuelles ou des projections de produit.....	142
5.5. Intérêt de faire une étude plus large	142

5.6.	Propositions de mesures techniques de prévention.....	143
5.7.	Intérêt pour une application pratique en médecine du travail.....	144
6.	Conclusion.....	144
	Discussion générale.....	145
	Conclusion	151
	Bibliographie	156
	Annexes.....	168
	Communications et publications issues de la thèse	197
	Résumé.....	198

Abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

AIHA : Association des Hygiénistes Américains

BAT : Biologischer Arbeitsstoff Toleranzwert

BEI : Biological Exposure Indice

BIT : Bureau International du Travail

CAS : Chemical Abstracts Service

CCHST : Centre Canadien d'Hygiène et de Sécurité au Travail

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CHSCT : Comité d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CITI : Classification Internationale type des Industries des Nations Unies

CITP-88 : Classification Internationale type des Professions du BIT version 1988

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CRAM : Caisse Régionale d'Assurance Maladie

CVF : capacité vitale forcée

DDTEFP : Direction Départementale du Travail, de l'Emploi et de la Formation Professionnelle

DEM 25-75 : Débit expiratoire maximal entre 25 et 75 % de la CV

DEP : Débit de pointe

DFG : Deutsche Forschungsgemeinschaft

DRTEFP : Direction Régionale du Travail, de l'Emploi et de la Formation Professionnelle

ECB : European Chemicals Bureau

EPI : Equipement de Protection Individuelle

EINECS : Inventaire Européen des Substances Chimiques Existantes

FMA : Fibres Minérales Artificielles

FIOH : Institut Finlandais de Santé au Travail

GEH : Groupes d'Exposition Homogène

HAP : Hydrocarbures Polycycliques Aromatiques

Hb : Hémoglobine

IBE : Indice Biologique d'Exposition

ICC : indice de confusion chromatique

IEA : Association Internationale d'Epidémiologie

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

INSEE : Institut National de la Statistiques et des Etudes Economiques

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

IPRP : Intervenant en prévention des risques professionnels

IST : Institut universitaire Romand de santé au Travail

MDA : Méthylène dianiline

MDI : Diphénylméthane diisocyanate

MEE : Matrice emplois-expositions

MEK : méthyléthylcétone

NACE : Nomenclature d'Activités Economiques de la Communauté Européenne

NAF : Nomenclature d'Activités française

NIOSH : National Institut for Occupational Safety and Health

NOAEL No Observable Adverse Effect Level

OR : Odd Ratio

OSHA : Occupational Safety and Health Administration

PBPK : Physiologically based pharmacokinetic model

PCS : Classification des Professions et Catégories socio-professionnelles

PME : Petite et Moyenne entreprise

Ppm : partie par million

RADS : Reactive Airways Dysfunction Syndrome

REACH : Registration, Evaluation and Autorisation of Chemicals

RR : Risque Relatif

SIG système d'information géographique

SMR : Ratio standardisé de mortalité

S-PMA : acide phénylmercapturique

STEL : Short Term Exposure Limit

TDA : Toluène diamine

TDI : toluène diisocyanate

TLV-TWA : Threshold Limit Value – Time Weighted Average

T-T MA : acide trans - trans muconique

VBA : Valeur biologique admissible

VEMS : Volume expiratoire maximal seconde

VLE : Valeur limite d'exposition

VME : Valeur moyenne d'exposition

VTR : Valeurs toxicologiques de référence

Introduction

La détermination de l'exposition au cours de la vie active constitue le coeur de l'épidémiologie professionnelle. La valeur informative d'une étude épidémiologique dépend en premier lieu de la qualité et de l'ampleur des données d'exposition disponibles. Il faut aussi comme dans toute démarche épidémiologique bien définir la maladie ou le phénomène de santé que l'on souhaite étudier ainsi que tous les autres co-facteurs susceptibles d'avoir contribué au développement de la maladie en question.

L'objectif principal de l'évaluation de l'exposition est d'obtenir des estimations exactes, précises et pertinentes de l'exposition de la façon la plus efficace possible.

Les risques professionnels et le travail ont beaucoup évolué ces dernières années. La tendance à l'abaissement des seuils d'exposition des salariés en milieu de travail dans les pays industrialisés du fait de l'amélioration de la prévention associée à une mobilité professionnelle et à une polyvalence de plus en plus fortes avec une multitude d'emplois occupés font que les expositions professionnelles sont beaucoup plus difficiles à connaître, à mesurer et à préciser. Ceci peut conduire à des erreurs de classement de l'exposition des sujets et peut donc de ce fait biaiser les résultats d'une étude. Ces biais étant le plus souvent non différentiels, cela aboutit à une sous-estimation du risque réel et à un manque de puissance des études d'où des difficultés à mettre en évidence de nouveaux liens entre risques et effets sur la santé.

On considère que les agents chimiques ayant le plus d'effets délétères sur la santé ont probablement pour la grande majorité d'entre eux déjà été identifiés et que l'épidémiologie professionnelle doit actuellement faire face à un certain nombre de défis tels que de s'intéresser aux effets très précoces de l'exposition à faibles doses ou de mieux connaître les éventuelles interactions entre substances composant les mélanges complexes auxquels sont exposés les salariés. Dans ce contexte, on ne peut plus comme par le passé se contenter des simples intitulés d'emplois pour caractériser l'exposition, l'épidémiologie professionnelle a besoin d'une évaluation beaucoup plus précise. Il est de ce fait indispensable de pouvoir disposer de méthodes d'évaluation des expositions validées, suffisamment sensibles et spécifiques mais aussi applicables en milieu de travail afin d'améliorer la puissance et la qualité des études épidémiologiques.

Dans notre travail, nous allons dans une première partie décrire le contexte et les défis auxquels doit faire face l'épidémiologie professionnelle, rappeler les principales composantes de l'exposition professionnelle puis nous détaillerons les principales méthodes préconisées pour évaluer les expositions actuelles ou passées dans les études épidémiologiques en nous limitant à celles qui s'intéressent aux risques chimiques. Nous insisterons sur les différents avantages et inconvénients de chacune de ces méthodes et ferons une synthèse de la littérature sur les axes qu'il convient de privilégier d'après les études de validation publiées.

Dans la seconde partie de notre travail, nous présenterons 4 études réalisées en milieu professionnel portant sur les effets sur la santé de l'exposition aux solvants et aux isocyanates. Nous détaillerons les différentes méthodes utilisées pour l'évaluation des expositions professionnelles et en discuterons les résultats.

Ces études portent sur l'exposition :

1. Aux solvants dans le secteur de l'impression sur aluminium par héliogravure
2. Au benzène chez les mécaniciens automobile et chez les citernistes
3. Aux isocyanates dans une entreprise chimique spécialisée dans la fabrication de mousses polyuréthanes pour l'industrie automobile.

1^{ère} Partie

Méthodes d'évaluation des expositions professionnelles en épidémiologie

Application aux nuisances chimiques

I. Contexte et défis actuels de l'épidémiologie professionnelle

1. Définition et objectifs

L'épidémiologie du travail, également appelée épidémiologie professionnelle, a été définie comme étant l'étude de l'influence de l'exposition en milieu de travail sur la fréquence et la distribution des maladies et accidents dans la population. Il s'agit donc d'une discipline orientée vers l'exposition, reliant l'épidémiologie et la santé au travail (1). A ce titre, les méthodes employées sont comparables à celles de l'épidémiologie en général. L'objectif principal de l'épidémiologie du travail est la prévention par l'identification des conséquences de l'exposition professionnelle sur la santé.

L'épidémiologie professionnelle a permis de mettre en évidence et de quantifier l'importance de nombreux facteurs de risque professionnels notamment toxiques, on citera bien entendu l'amiante, mais aussi le benzène, les poussières de bois etc. On sait aussi par ailleurs que les risques professionnels jouent un rôle important dans le développement de nombreuses maladies comme par exemple les cancers, les affections respiratoires (asthme, bronchite chronique), les troubles musculo-squelettiques, les affections immunoallergiques, les neuropathies, les dermatoses etc. Elle tient une place essentielle notamment dans l'identification des agents cancérigènes du fait des limites de la transposition à l'homme des recherches faites en expérimentation animale. D'ailleurs, le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) exige qu'il y ait suffisamment d'évidence épidémiologique sur l'homme pour pouvoir classer un produit ou un secteur professionnel dans le groupe 1 des cancérigènes.

De nombreuses observations cliniques de maladies professionnelles ont été décrites et publiées dans l'histoire de la médecine du travail, on citera l'œuvre fondatrice de Bernardino Ramazzini qui fut l'un des premiers à faire revivre et à enrichir la tradition hippocratique du lien entre la santé et les facteurs environnementaux exogènes dans son célèbre ouvrage « De morbis artificum diatriba » (2) ou Percival Pott qui fut le premier en 1775 à établir une relation possible entre cancer et activité professionnelle en l'occurrence le cancer du scrotum des ramoneurs, ces observations de cancers liés au travail se sont ensuite multipliées. Néanmoins, l'épidémiologie professionnelle moderne et ses méthodes n'ont commencé à se développer qu'au début des années 1950, avec la publication d'importants travaux tels que les études sur le cancer de la vessie dans l'industrie du caoutchouc (3) et sur le cancer du poumon chez les gaziers (4).

Les principaux objectifs de la recherche en épidémiologie des risques liés à l'environnement sont selon Golberg (5) :

- Identifier un risque lié à l'exposition à un facteur environnemental
- Préciser la relation entre l'exposition à ce risque et l'effet sur la santé produit
- Identifier les populations exposées et évaluer les risques spécifiques
- Estimer l'impact de l'exposition sur la population
- Etudier les interactions (expositions associées, facteurs de susceptibilité individuelle etc.)

On a toutefois noté ces dernières 20 années, une plus grande difficulté à mettre en évidence des liens significatifs dans les études publiées. Ainsi, si on reprend l'exemple des produits cancérigènes, la liste de ceux classés dans le groupe 1 du CIRC s'est peu étoffée depuis le

début des années 1980 alors que le nombre d'études publiées sur cette thématique s'est beaucoup accru.

Boffetta et Golberg ont fait le constat que le nombre des principales publications portant sur de nouveaux cancérigènes professionnels n'a cessé de diminuer depuis les années 1960 (5). La mise en évidence de nouveaux cancérigènes est donc de plus en plus difficile à faire dans les études. Une des raisons de cette situation est peut-être que les produits cancérigènes les plus puissants ont déjà été identifiés.

2. Le contexte de l'évolution des risques et des conditions de travail

En effet, de façon générale dans le passé, on était confrontés à des conditions de travail beaucoup plus défavorables qu'aujourd'hui, il y avait des groupes de salariés relativement nombreux exposés de manière prolongée, à des niveaux élevés du fait de l'absence de moyens de protection adaptés et efficaces aussi bien sur le plan collectif qu'individuel. Ils étaient souvent exposés à moins de mélanges complexes qu'aujourd'hui mais à des toxiques plus puissants ayant des effets spécifiques sur la santé plus nets qu'actuellement (tumeurs rares comme les angiosarcomes du foie, les cancers de l'ethmoïde, le mésothéliome pleural etc.). La mise en évidence d'un lien statistique significatif entre exposition et maladie était dans ces conditions plus facile à obtenir malgré l'existence d'une évaluation souvent sommaire de l'exposition uniquement basée sur les intitulés des emplois occupés. Les risques qu'il faut aujourd'hui maîtriser ($RR < 3$) nécessitent pour leur reconnaissance plusieurs conditions comme un nombre important de sujets exposés, des niveaux d'exposition substantiels et surtout des gradients d'exposition, or ces conditions sont rarement réunies.

Les choses ont considérablement changé en tout cas dans les pays industrialisés, or c'est dans ces pays que se font la plupart des études épidémiologiques d'envergure. On a assisté ces dernières années à plusieurs changements surtout vis-à-vis de l'exposition aux risques chimiques qui sont ceux qui nous intéressent dans ce travail :

- L'évolution des techniques industrielles de production a connu plusieurs transformations avec une automatisation de plus en plus fréquente des process de fabrication, la limitation du travail manuel au profit d'installations pilotées par machines à commande numérique, la réduction des effectifs de salariés exposés par l'isolement des postes en cabine, le travail en vase clos pour les procédés les plus dangereux, le changement dans les modes opératoires (humidification par exemple en cas d'empoussièrage)
- L'amélioration de la prévention et du suivi des salariés : mise en place de systèmes de capotage des machines, de ventilation, aspiration des poussières, gaz et vapeurs, l'utilisation plus fréquente de protections individuelles (gants, masques, vêtements de travail adaptés), l'évolution de l'hygiène des personnes et des locaux, la mise en place d'un meilleur suivi médical des travailleurs, d'une meilleure surveillance des ambiances de travail avec l'apport essentiel des hygiénistes industriels, l'évolution réglementaire et normative, l'amélioration et la multiplication des outils métrologiques, les progrès très importants de la biochimie et des analyses toxicologiques permettant un véritable biomonitoring des salariés exposés etc.

Il convient de noter que parallèlement à cette évolution dans les pays industrialisés, on a assisté à un transfert massif des industries dangereuses vers les pays en voie d'industrialisation où l'on utilise maintenant les substances interdites en Europe ou aux USA. L'exemple de l'amiante est malheureusement à cet égard caricatural. Plusieurs auteurs ont également signalé de véritables « épidémies » d'intoxications aiguës dans des pays en

développement ce qui indique la gravité des risques professionnels et des conditions de travail trop souvent défavorables. Kogevinas estime ainsi que 99 % de la mortalité par intoxication aiguë aux pesticides dans le monde survient dans les pays en développement alors qu'ils n'utilisent que 20 % de la production mondiale de produits phytosanitaires (6). Il faut donc rester attentifs au fait que si les études épidémiologiques montrent une tendance à la baisse des risques professionnels c'est aussi parce qu'elles sont le plus souvent faites dans les pays industrialisés développés.

Mais par ailleurs dans les pays industrialisés, on a également assisté à des évolutions plus défavorables :

- Le travail a changé, la mobilité professionnelle est désormais la règle dans le monde du travail de même que la polyvalence. Les cursus professionnels sont de ce fait beaucoup plus difficiles à reconstituer avec des périodes de travail plus courtes et une diversité d'emplois ou, pour un même métier, une multitude d'entreprises avec à chaque fois des conditions de travail différentes, des tâches multiples et variables suivant le lieu et ceci pour un même intitulé officiel d'emploi (par exemple électricien de maintenance intervenant sur des sites chimiques très variés). Ainsi on a vu le développement de l'intérim, de la sous traitance parfois en cascade où on n'arrive plus à savoir qui travaille pour qui et qui fait quoi ... Si les salariés fixes des entreprises sont habituellement bien suivis et bien protégés, c'est loin d'être le cas pour les salariés en situation précaire, intérimaires ou temporaires, salariés des entreprises de sous traitance. On peut prendre comme exemple 2 types d'activités qui ont été souvent transférées à des entreprises extérieures : la maintenance industrielle et le nettoyage des locaux et installations. Les travailleurs de ces secteurs interviennent sur des sites très divers, ils sont de ce fait exposés plus ou moins directement à des ambiances toxiques multiples très variables, or ces tâches considérées comme plus annexes ou occasionnelles sont souvent oubliées ou négligées par les préventeurs qui se concentrent sur les tâches principales des postes fixes en priorité.
- Le nombre de substances chimiques utilisées dans le monde industriel ne cesse de croître, on estime actuellement que plus de 100 000 substances sont utilisées dans l'industrie dont 30 000 commercialisées en quantité supérieure à 1 tonne. 3000 nouvelles molécules arrivent chaque année sur le marché dont on ne connaît pas bien voire pas du tout les effets possibles sur la santé, ceci suppose des centaines de milliers de préparations différentes du fait des mélanges opérés. Ainsi les salariés sont exposés à un nombre élevé de produits, à des expositions plus complexes du fait des mélanges de substances dont on ne connaît pas les interactions potentielles.

En synthèse, l'abaissement des seuils d'exposition d'une part associé à une mobilité professionnelle et à une polyvalence plus fortes d'autre part font que les expositions professionnelles sont beaucoup plus difficiles à connaître, à mesurer et à préciser. Les populations homogènes de sujets exposés sont de plus en plus difficiles à trouver et comportent habituellement peu de personnes, les outils épidémiologiques ont de ce fait une sensibilité moindre par suite d'une classification imprécise de l'exposition.

3. Conséquences d'une mauvaise évaluation de l'exposition

Une bonne évaluation des expositions professionnelles est donc indispensable afin de pouvoir disposer d'études épidémiologiques plus puissantes permettant de mieux apprécier les risques liés au travail. L'épidémiologie a besoin pour progresser d'indicateurs fiables, pertinents et précis.

L'imprécision dans la quantification de l'exposition induit une dilution de l'effet, réduit la puissance de l'étude, les erreurs de classement entre exposés et non exposés vont biaiser l'estimation de l'association entre le facteur de risque et la maladie. Lorsque les erreurs de classement sont différentielles, c'est-à-dire qu'elles se produisent avec une fréquence différente chez les malades et les non-malades, le sens du biais (surestimation ou sous-estimation de l'association) est inconnu. Lorsque les biais sont non différentiels (les plus fréquents), c'est-à-dire qu'ils ne dépendent pas de l'état de santé, ils sont moins graves mais ils sous-estiment le lien en ramenant les OR vers 1 avec un risque de ne pas identifier un lien significatif alors qu'il existe.

Les méthodes permettant d'évaluer les expositions doivent donc chercher à limiter les erreurs de classement, et au moins s'attacher à les rendre non différentielles.

Tableau n°1 : Réduction des Odd-Ratios observés par rapport aux vrais OR selon la proportion de sujets exposés dans la population et le pourcentage de sujets mal classés d'après Golberg M. et al. (5)

		Vrai Odd-Ratio		
		1,0	2,0	4,0
Si 40 % de sujets mal classés	PE = 0,8	1,0	1,30	1,68
	PE = 0,1	1,0	1,14	1,24
Si 20 % de sujets mal classés	PE = 0,8	1,0	1,56	2,41
	PE = 0,1	1,0	1,26	1,53
Si 10 % de sujets mal classés	PE = 0,8	1,0	1,74	2,99
	PE = 0,1	1,0	1,38	1,78

PE = proportion de sujets exposés dans la population étudiée

Le tableau n°1 permet de voir l'influence du pourcentage de sujets mal classés au niveau de leur exposition sur la quantification du risque. L'OR observé est sous-estimé par rapport au véritable OR et ceci d'autant plus que le pourcentage d'erreurs de classement est élevé et que la proportion de sujets exposés dans la population étudiée est bas.

Une classification précise peut au contraire rendre possible l'analyse des **relations dose-effet** liant l'augmentation de la fréquence d'une pathologie à des niveaux croissants d'exposition. Ceci est non seulement un argument fort en faveur d'un lien de causalité mais a aussi l'avantage de permettre aux décideurs de fixer des valeurs limite d'exposition et de prévoir des mesures de prévention adaptées.

4. Besoins et difficultés actuels

Parallèlement à une meilleure évaluation de l'exposition, l'épidémiologie professionnelle doit aussi désormais s'intéresser davantage aux effets des faibles doses, à la détection d'effets précoces d'où notamment le développement très important ces dernières années de l'épidémiologie génétique et biochimique.

L'épidémiologie professionnelle doit faire face à plusieurs difficultés (7) :

- étudier les effets chroniques sur la santé de l'exposition à des niveaux faibles (exemple des effets cancérogènes des radiations ionisantes chez les travailleurs du nucléaire)
- identifier des agents ayant des effets pathogènes spécifiques dans des secteurs industriels ou dans des métiers comportant des expositions complexes avec des mélanges de dizaines de substances différentes (par exemple les peintures)
- confirmer le rôle cancérogène d'agents dont l'effet, s'il existe, est probablement très faible (exemple des champs électro-magnétiques)
- arriver à identifier de nouvelles substances dont la toxicité n'est pas encore connue mais qui est probablement faible
- étudier des pathologies qui restent malgré tout rares comme les cancers du rein par exemple, les leucémies ou certaines neuropathies

Les biais inhérents à toute étude épidémiologique sont du fait de toutes ces difficultés beaucoup plus marqués et peuvent aisément masquer une relation entre exposition et maladie (d'autant plus si l'exposition est de niveau faible et que l'effet sur la santé est modéré et peu spécifique). C'est pourquoi un des paramètres permettant d'améliorer la puissance de ces études est d'avoir un nombre de sujets très élevé dans le cadre d'études multicentriques nationales ou internationales.

On a donc vu ces dernières années, se multiplier les études en milieu professionnel avec des effectifs impressionnants. Les études cas-témoins peuvent inclure plusieurs milliers de sujets et les études de cohorte plusieurs centaines de milliers de sujets. Par exemple, l'étude sur les risques de cancers lors de l'exposition aux champs électromagnétiques a porté sur 220 000 salariés au Canada et en France (8). L'étude menée par le CIRC sur les effets des doses faibles de radiations ionisantes porte sur plus de 600 000 travailleurs du secteur nucléaire dans 15 pays (<http://www.iarc.fr/FR/Units/RCAa.html>).

En synthèse, les développements en cours en épidémiologie professionnelle sont :

- **L'augmentation des études portant sur les effets très précoces (altérations biochimiques ou enzymatiques). Ceci suppose un délai d'exposition plus court et une quantité plus importante d'effets possibles à étudier**
- **La prise en compte des aspects liés à la susceptibilité individuelle. De plus en plus d'études s'intéressent à la génétique et à la recherche de biomarqueurs d'exposition reflétant l'impact sur les composantes génétiques (altérations chromosomiques, polymorphisme génétique, adduits)**
- **Enfin, l'amélioration des méthodes d'évaluation des expositions professionnelles, partie que nous allons développer dans notre travail.**

Il convient aussi de rester très attentifs à ce que les progrès récents dans le domaine de l'épidémiologie notamment moléculaire ne favorisent pas une approche trop réductrice centrée sur l'individu avec tous les problèmes éthiques que cela entraîne au détriment de l'objectif premier de protection des populations. Il ne faut pas s'éloigner du but primordial de santé publique qui est d'abord d'agir sur les facteurs environnementaux extrinsèques afin d'avoir des conditions de travail moins dangereuses. C'est pourquoi, les développements concernant l'amélioration des méthodes d'évaluation des expositions doivent se poursuivre.

II. Principaux paramètres de l'exposition professionnelle utiles en épidémiologie

1. Définition et composantes de l'exposition

L'exposition est un facteur ou une substance qui affecte la santé soit de manière favorable soit plus fréquemment de manière défavorable. Elle concerne le contact entre une substance dans un milieu environnant (air, eau ...) et une partie du corps humain (peau, voies respiratoires, voies digestives ...). En général, on estime qu'il y a exposition lorsque l'on sait qu'un agent est présent sur les lieux de travail et qu'on peut raisonnablement s'attendre à ce que les travailleurs entrent en contact avec cet agent.

Les différentes composantes de l'exposition sont :

- la durée du contact (en heures, jours, mois, années)
- le niveau ou la concentration de la substance qui peut être d'ordre qualitatif (oui/non), semi-quantitatif (faible, moyen, élevé) ou quantitatif (en ppm, mg / m³, mg/l etc.)
- la fréquence d'exposition (par jour ou par semaine par exemple)
- la probabilité c'est-à-dire le pourcentage de risque que l'exposition soit présente dans le métier, l'emploi occupé ou la tâche décrite par le salarié.

Les études épidémiologiques peuvent utiliser chacune de ces composantes pour caractériser l'exposition.

Le niveau d'exposition n'est pas forcément toujours le plus pertinent. Ainsi, les études sur le lien entre consommation de tabac et cancer du poumon ont montré que la durée était plus importante que l'intensité (9,10).

2. Différentes expressions de l'exposition

Les expositions peuvent être exprimées sous forme d'une concentration moyenne pondérée sur une période de huit heures, qui correspond à la mesure de l'intensité de l'exposition moyennée pour un poste de huit heures. Les concentrations de pointe sont également des moyennes, mais elles sont calculées sur de plus courtes périodes, 15 minutes par exemple. L'exposition cumulée est la résultante du produit de l'intensité moyenne par la durée (par exemple, une moyenne pondérée sur huit heures multipliée par le nombre d'années travaillées à cette concentration moyenne).

Selon la nature de l'étude et des paramètres d'intérêt, on peut vouloir calculer **l'exposition de pointe, l'exposition moyenne ou l'exposition cumulée.**

Un soin particulier doit être apporté à l'évaluation de l'exposition à des agents persistants ou ayant tendance à s'accumuler dans l'organisme (par exemple, certains métaux comme le plomb ou le cadmium, des radionucléides ou des composés organiques comme les organochlorés ou les polychlorobiphényles) parce que les charges corporelles peuvent augmenter insidieusement même si les concentrations dans l'environnement semblent basses.

Il est parfois difficile de fixer la limite entre **exposition active et exposition passive.** L'exposition passive d'un travailleur étant habituellement définie comme étant l'exposition strictement environnementale liée à la présence du travailleur dans un lieu où se trouve l'agent incriminé alors que l'exposition active suppose une manipulation directe des produits du fait des tâches réalisées. Néanmoins l'exposition passive ne doit pas être considérée comme synonyme d'un niveau forcément faible. Elle peut être en effet relativement

importante si par exemple un salarié se trouve à proximité directe d'un poste à risque alors qu'il ne dispose pas des équipements de protection individuelle (masque, gants, lunettes etc. ...) contrairement aux opérateurs qui peuvent être mieux protégés.

La définition des **pics d'exposition** est aussi très délicate et complexe. Elle suppose une exposition intense et brève. Il n'existe toutefois pas de consensus scientifique sur ce qu'est un pic d'exposition pertinent d'un point de vue toxicologique (11). Les réglementations française et européenne n'obligent pas à mesurer la valeur plafond d'exposition, les seules obligations concernent les mesures sur une durée minimale de 15 minutes afin de vérifier le non dépassement de la valeur limite d'exposition (VLE) (cf. chapitre III.4.5.). Plusieurs auteurs ont toutefois émis l'hypothèse que même si les valeurs limites d'exposition réglementaires ou recommandées sont respectées, le fait d'être exposé à des pics répétés de toxiques peut avoir un impact sur la santé. Ceci a par exemple été démontré dans le cas de l'exposition chronique aux solvants et la survenue des troubles psycho-organiques de l'encéphalopathie toxique. Ces pics sont également mis en cause dans les phénomènes de sensibilisation lors d'exposition à des allergènes comme les isocyanates. L'étude de ces pics d'exposition est donc particulièrement intéressante en épidémiologie et ceci même lors de pathologies chroniques pour lesquelles le plus souvent on ne tient compte que d'indices d'exposition cumulée. Selon les auteurs, les pics sont considérés comme étant le niveau maximal d'exposition par tâches (12), le niveau le plus élevé mesuré lors des combinaisons travail/ lieu de travail/ temps (13), les concentrations moyennes dépassant les valeurs limites admissibles mais sur des intervalles de temps très variables selon les auteurs (1 minute, 15 minutes, 30 minutes, 60 minutes etc.). D'autres auteurs définissent les pics uniquement comme des expositions accidentelles durant des dysfonctionnements du process de fabrication. Non seulement il n'existe pas de définition claire faisant l'objet d'un consensus, mais de plus ces pics d'exposition sont difficiles à mesurer. Il est nécessaire de disposer de moyens techniques sophistiqués avec enregistrement en continu des toxiques dans l'air.

Par opposition à l'exposition, la notion de **dose** se rapporte au dépôt ou à l'absorption d'une substance par unité de temps. On peut ainsi estimer la dose ou la quantité quotidienne ingérée en partant des données des contrôles d'ambiance et en posant des hypothèses normales pour des facteurs tels que le rythme de la respiration et la pénétration cutanée. On peut également estimer la dose en se fondant sur les données de surveillance biologique. Idéalement, la dose devrait être mesurée dans l'organe cible mais cela est encore rarement possible. Nous reviendrons sur ces aspects dans le chapitre sur les mesures biotoxicologiques (cf. chapitre III.4.5.2.).

3. Choix des indices d'exposition

En synthèse, une grande variété d'indices d'exposition allant des plus simples (exposé/non exposé ou durée d'exposition) aux plus complexes (exposition cumulée pondérée dans le temps, dose effective biologique) ont été développés. On peut les classer en 3 grandes catégories selon leurs relations avec les maladies attendues.

- Le premier groupe est composé des indices d'exposition dépendant du temps comme la durée, la fréquence d'exposition, la latence etc.
- Le second groupe est composé des indices d'intensité comme la moyenne d'intensité d'exposition, l'intensité la plus élevée, l'intensité la plus prolongée, les pics d'exposition.
- Le 3^{ème} grand groupe est une combinaison des 2 premiers, composé des indices cumulés, indices pondérés, intensité selon la durée, selon la latence, exposition cumulée selon l'intensité, dose interne, dose biologique effective etc.

Le choix du meilleur indice est basé sur les connaissances concernant le mécanisme de la relation exposition-maladie. Pour cela il faut connaître les voies de pénétration, la toxicocinétique, les mécanismes de toxicité comme les effets enzymatiques etc. Il faut également tenir compte de la littérature publiée dans ce domaine. Une bonne connaissance du rôle de l'exposition dans le déclenchement de la maladie est essentielle à connaître pour bien choisir l'index d'exposition le plus approprié (14).

III. Description des principales méthodes d'évaluation des expositions professionnelles dans les études épidémiologiques

1. Introduction

L'évaluation de l'exposition en milieu professionnel est utilisée pour des objectifs qui peuvent être très différents comme par exemple afin de vérifier l'adéquation entre les conditions de travail et les valeurs limites d'exposition recommandées ou réglementaires, pour l'évaluation et la gestion des risques en entreprise, lors d'étude de poste de travail, dans le cadre du suivi médical des salariés, afin de valider des programmes de prévention des risques, de modifications de process de fabrication, d'installations de nouveaux dispositifs de protection, de changement de produits ou de formulation, et enfin aussi dans le cadre d'études épidémiologiques comme c'est le cas dans notre travail. Chacune de ces approches nécessite une méthodologie différente bien qu'il y ait bien entendu d'importantes similarités entre elles.

Différentes méthodes d'évaluation des expositions existent et ont été progressivement appliquées. Leur mise en œuvre dépend du type et du format d'étude réalisée, des données disponibles notamment métrologiques, des moyens disponibles notamment humains (experts compétents) et en temps. L'autre élément à prendre en compte est la nature des problèmes de santé étudiés :

- Pathologies aiguës ou subaiguës comme l'asthme ou les allergies qui nécessitent de bien connaître l'exposition actuelle ou récente
- Pathologies chroniques comme les cancers ou les neuropathies chroniques pour lesquelles le délai de latence entre l'exposition et la survenue de la maladie peut être long et qui nécessitent une reconstitution de l'ensemble de l'histoire professionnelle du salarié.

Les principales méthodes sont les suivantes :

- Evaluation par le salarié lui-même à l'aide de questionnaires professionnels plus ou moins détaillés en auto-évaluation ou lors d'une entrevue avec un enquêteur
- Evaluation au cas par cas par jugement d'experts le plus souvent en complément d'un questionnaire et/ou d'études de poste et/ou d'enquêtes menées en entreprise ou dans la branche professionnelle
- Evaluation par des matrices emplois-expositions
- Evaluation par mesures quantitatives : métrologie atmosphérique (prélèvements d'ambiance et individuels), frottis de surface ou surveillance biologique
- Evaluation par des modèles statistiques déterministes ou probabilistes.

Chaque méthode a ses avantages et ses inconvénients. De plus, il existe très souvent une combinaison de ces différentes approches afin d'améliorer la performance de l'évaluation.

L'évaluation des expositions fait partie intégrante d'une étude épidémiologique et doit être bien définie sur le plan méthodologique et testée avant de commencer l'étude.

Malheureusement, on ne dispose que rarement de données métrologiques. Il faut donc avoir recours aux autres méthodes indirectes pour évaluer au mieux les expositions professionnelles surtout quand on doit le faire de manière rétrospective.

2. Les différents types d'études épidémiologiques

Le but principal des études épidémiologiques en milieu professionnel est de déterminer s'il existe ou non une association entre la substance d'intérêt, l'exposition et la morbidité et/ou la mortalité. En cas d'association, il est préférable de pouvoir mettre en évidence une relation dose - effet ou dose - réponse. On peut utiliser différents formats d'étude pour étudier la relation entre exposition et maladie. On distingue principalement :

- **Les études de cohorte** : dans lesquelles chaque groupe de sujets (exposés et non exposés) est suivi pendant une période de temps longue afin d'étudier la survenue ou non d'un effet ou d'une maladie. L'exposition est évaluée de façon qualitative dichotomique (oui/non), semi-quantitative (par exemple : faible, modérée, élevée) ou quantitative. La cohorte peut être prospective ou rétrospective. Les cohortes rétrospectives nécessitent une reconstruction de l'historique de l'exposition (cohortes historiques). L'estimation du risque (risque relatif) se fait en comparant la fréquence de la maladie dans les différents sous-groupes d'exposition ou entre exposés et non exposés.
- **Les études transversales** se déroulent à un moment précis dans le temps, les sujets sont classés selon différents niveaux d'exposition et la fréquence de la maladie est analysée pour chaque niveau d'exposition.
- **Les études cas-témoins** dans lesquelles l'exposition de sujets malades (cas) est comparée à l'exposition de sujets non malades (témoins). L'estimation du risque (odds-ratio) est obtenue en divisant les OR de l'exposition chez les cas par ceux des témoins. Une reconstruction de l'exposition passée chez les cas et les témoins est nécessaire et peut être une source importante de biais d'information et de mémoire. Une étude cas-témoins peut également être incluse dans une étude de cohorte.
- **Les études chronologiques** dans lesquelles les variations saisonnières ou au jour le jour des expositions sont corrélées aux variations au jour le jour de la fréquence des maladies ou des décès par maladie. Ces études sont particulièrement utilisées dans les études portant sur la pollution atmosphérique.

3. Les différentes étapes

Quelque soit le mode d'évaluation utilisé, il convient de définir une certaine démarche méthodologique préalable. Selon Stewart (15), 5 étapes doivent être respectées lors de l'évaluation des expositions professionnelles :

- recueil des données nécessaires
- identification des nuisances à étudier
- choix des méthodes de mesure
- détermination de groupes d'exposition homogène
- estimation des indices d'exposition

3.1. Recueil des données

Cette phase est très importante, elle comporte le recueil de toutes les informations préalables à l'étude aussi bien sur le plan toxicologique, technique que médical.

Une bonne évaluation des expositions professionnelles nécessite des connaissances approfondies du monde du travail, des métiers, des techniques utilisées et des différents modes opératoires possibles avec un impact sur la santé qui peut être très variable en fonction d'une multitude de données liées aussi bien aux locaux, aux conditions atmosphériques, à la formulation des produits, aux process de fabrication, à la façon de travailler de chaque opérateur, à l'existence ou non de systèmes de prévention collective, au port ou non de protections individuelles etc.

Il faut également bien connaître quand il s'agit de risques chimiques les propriétés physico-chimiques des produits, leurs voies d'entrée dans l'organisme, leur toxicocinétique, leurs effets toxiques aigus ou chroniques etc. Cela nécessite déjà au préalable de pouvoir connaître les compositions des produits utilisés, ce qui est loin d'être facile surtout pour les expositions passées.

La France et l'Union Européenne disposent pourtant d'une réglementation conséquente dans le domaine de l'étiquetage des produits chimiques et des fiches de données de sécurité. Ainsi, 3 arrêtés parus au Journal officiel du 18 novembre 2004 ont transposé quatre directives européennes relatives à la classification, l'emballage et à l'étiquetage des substances et préparations chimiques dangereuses, ainsi qu'à l'élaboration des fiches de données de sécurité*.

Pourtant, les fiches de données de sécurité sont souvent incomplètes, non mises à jour voire fausses parfois. Les difficultés récentes apparues lors de la mise en place du nouveau système REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals) montrent bien les enjeux politiques et économiques sous-jacents.

La liste des substances dangereuses ayant fait l'objet d'une classification et d'un étiquetage harmonisés au niveau européen est consultable sur la base Search Annex I présente sur le site du **Bureau Européen des Produits Chimiques** (ECB ou European Chemicals Bureau) (<http://ecb.jrc.it/>).

Différentes bases de données sont consultables sur le site de l'ECB pour avoir accès à ces informations à partir du nom chimique de la substance, de son numéro CAS ou EINECS.

Des informations sur l'étiquetage des substances en France ainsi que la consultation de fiches toxicologiques sont également disponibles sur le site de l'**INRS** (<http://www.inrs.fr/>).

Sur le plan international, de nombreuses bases de données toxicologiques sont consultables, notamment sur le portail **Toxnet** de la National Library of Medicine aux USA (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>). On citera notamment la célèbre base de données bibliographiques spécialisée en toxicologie Toxline.

Pour les informations sur les effets sur la santé en fonction du produit, du secteur d'activité ou du métier, des recherches documentaires sont indispensables. Nous citerons la très importante base de données bibliographiques **Medline** accessible sur Internet, (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>) ainsi que les bases de données toxicologiques et bibliographiques du Centre Canadien d'Hygiène et de Sécurité au travail (**CCHST**) également accessible sur Internet (<http://ccinfoweb.cchst.ca/>).

Des informations médicales spécifiques comme les plaintes recensées, les maladies professionnelles répertoriées, les données retrouvées dans les dossiers médicaux quand elles existent et sont consultables sont également intéressantes à obtenir en interrogeant le ou les médecins du travail concernés.

* Arrêté du 9 novembre 2004 modifiant l'arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances et transposant la directive 2001/59/CE de la Commission du 6 août 2001 portant 28ème adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE modifiée, arrêté du 9 novembre 2004 définissant les critères de classification et les conditions d'étiquetage et d'emballage des préparations dangereuses et transposant la directive 1999/45/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mai 1999, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, à l'emballage et à l'étiquetage des préparations dangereuses, Arrêté du 9 novembre 2004 modifiant l'arrêté du 5 janvier 1993 fixant les modalités d'élaboration et de transmission des fiches de données de sécurité et transposant la directive 2001/58/CE de la Commission du 27 juillet 2001

On s'aidera de l'avis des médecins et infirmières du travail, des avis des hygiénistes, techniciens ou ingénieurs sécurité ainsi que des responsables de production et des opérateurs eux-mêmes. Pour les études menées en entreprise, l'accès à toute la documentation interne pouvant avoir un intérêt comme la documentation technique, l'historique des modifications au niveau construction de bâtiments, installations, machines, systèmes de ventilation, achats des produits, les fichiers du personnel, les rapports d'hygiène industrielle, de CHSCT ou les résultats de contrôles ou d'analyses effectuées sur le site sont bien entendu très utiles.

3.2. Identification des nuisances

Une nuisance est un agent ou une combinaison d'agents susceptibles d'avoir des effets délétères sur la santé.

Il existe des nuisances directes facilement identifiables mais il faut également penser aux nuisances cachées, indirectes plus difficiles à mettre en évidence.

Par exemple, les produits de dégradation thermique des composants qui sont chauffés dans des presses en plasturgie ou dans des fours. Selon la température de chauffage ou de combustion de nouveaux agents toxiques peuvent apparaître alors qu'ils n'étaient pas présents dans le produit initial.

Ainsi déjà à partir de 400°C on peut observer une décomposition de certains polymères avec apparition dans les fumées de combustion d'hydrocarbures aliphatiques ou aromatiques, d'aldéhydes, de dérivés chlorés, cyanurés ou fluorés (16).

Ces composés difficiles à identifier sont très irritants voire caustiques ou allergisants ou peuvent avoir des effets toxiques plus graves notamment cancérigènes comme c'est le cas pour les hydrocarbures polycycliques aromatiques (en cas de dégradation thermique de certaines huiles par exemple lors du soudage de tôles mal nettoyées) ou pour les nitrosamines produites lors de la vulcanisation du caoutchouc synthétique.

Même si la température habituelle de production donnée par l'employeur n'indique pas de risques en théorie, il faut toujours envisager les dysfonctionnements possibles (et souvent fréquents) des installations avec des incidents de surchauffe susceptibles de générer des pics d'exposition mal identifiés lors des métrologies standards.

Un autre exemple de difficultés est celui des mélanges de produits de plus en plus fréquents et des éventuelles interactions existant entre ces différents composants et leurs effets sur la santé. Certains de ces effets sont encore très mal connus en toxicologie et ces aspects peuvent être sous-estimés ou négligés lors des mesures d'atmosphère. Les hygiénistes industriels connaissent les problèmes d'effets additifs potentiels entre substances comme c'est le cas par exemple pour les solvants organiques. Ils connaissent parfois moins bien les effets potentialisateurs sur la santé de certaines substances ainsi les risques de neuropathies sont aggravés quand il existe un mélange incorporant à la fois du n-hexane et de la méthyléthylcétone. La pénétration cutanée de certains produits est augmentée si dans le mélange des composants comme la diméthylformamide ou du butylglycol sont présents. Ces modifications dans le mode de pénétration des toxiques dans l'organisme ou dans les données physico-chimiques du mélange (par exemple augmentation de la tension de vapeur avec risque plus élevé d'inhalation des composants) sont encore mal connues pour la grande majorité des produits. Il en est de même pour les interactions des effets dans l'organisme une fois le mélange de produits incorporé.

C'est pourquoi, une étude approfondie de ces difficultés doit être faite lors de la détermination des nuisances potentielles.

3.3. Choix des méthodes de mesure

Habituellement quand cela est possible, il convient d'avoir des mesures quantitatives par exemple atmosphériques des expositions. On tient alors compte des moyennes arithmétiques ou géométriques ainsi que des écarts aux valeurs limites d'exposition.

On sait que ces valeurs seuils de référence peuvent avoir été déterminées de façon plus ou moins arbitraires parfois il y a longtemps et en tenant compte de données économiques et techniques de faisabilité et pas seulement de données scientifiques et médicales. Il est aussi important de noter par ailleurs que pour beaucoup de substances on ne dispose que de très peu d'informations sur leur toxicocinétique et sur les effets surtout à long terme sur la santé humaine. Même si des facteurs correctifs et de principe de précaution sont introduits tenant compte de ces incertitudes dans la détermination des valeurs seuil, il convient de rester extrêmement prudents dans les interprétations des résultats de ces analyses.

Il faut donc bien tenir compte du fait que le simple respect des valeurs limites n'implique pas l'absence de risque. En effet :

- les méthodes utilisées pour les établir diffèrent d'un pays à l'autre ;
- ces valeurs ne sont valables que pour un produit unique et pur ;
- les critères de détermination diffèrent d'une substance à l'autre ;
- les conditions d'exposition jouent un rôle primordial ;
- les différentes voies de pénétration du toxique dans l'organisme conditionnent bien souvent sa toxicité.

Il faut se garder de juger de la toxicité d'un produit en se fondant sur la seule valeur limite fournie, car deux produits différents possédant la même valeur limite n'ont pas forcément la même toxicité générale.

Le choix des méthodes de mesures ou **stratégie de mesurage** est bien entendu essentiel, il doit tenir compte de très nombreux critères comme les caractéristiques physico-chimiques des substances et produits utilisés ainsi que leurs voies de pénétration dans l'organisme, le mode d'application (à chaud, création d'aérosols), la configuration des locaux, les tâches réalisées, les horaires de travail etc. Une bonne analyse des postes et du travail est indispensable avant de définir la stratégie de mesurage.

Des informations plus complètes sur les problèmes posées par les mesures quantitatives et les valeurs limites de référence seront détaillées dans le chapitre III.4.5.

Le choix des méthodes de mesure dépend également du type d'étude envisagée (prospective, rétrospective, transversale) et des données disponibles.

3.4. Groupes d'exposition homogène

Etant donné que l'évaluation de l'exposition pour chaque individu et par polluant représente un travail très lourd et coûteux, des regroupements de salariés par niveaux d'exposition a priori équivalents sont réalisés.

Néanmoins de tels regroupements s'avèrent parfois difficiles à faire puisque les variations pouvant exister entre travailleurs sont alors lissées et peuvent générer des biais de classement.

Une autre terminologie est également utilisée, celle des groupes d'exposition similaire. Il s'agit de travailleurs ayant le même profil général d'exposition en raison des similarités et de la fréquence des tâches qu'ils réalisent, la similarité des machines, installations et process de fabrication ainsi que le fait qu'ils utilisent les mêmes modes opératoires. Il est sous entendu que la durée d'exposition doit aussi être similaire.

Très souvent la détermination de ces groupes s'est faite uniquement sur les intitulés de poste ou d'emploi dans les études épidémiologiques en raison d'un manque d'informations plus précises sur les niveaux réels d'exposition. Les risques d'erreurs de classement sont alors

importants. L'adjonction du secteur professionnel, de l'entreprise ou de l'atelier comme c'est habituellement fait dans l'élaboration des MEE permet d'atténuer en partie cette marge d'erreurs qui reste néanmoins un problème essentiel.

Une des difficultés majeures de ce type de regroupement réside aussi dans le fait que les travailleurs sont rarement exposés à une seule nuisance et qu'en cas d'exposition à des nuisances multiples il est particulièrement difficile de constituer des groupes homogènes pour l'ensemble des nuisances de manière simultanée. Il faut également que cette homogénéité (que ce soit pour une ou plusieurs substances) soit stable dans le temps. En effet des changements survenus dans les produits, installations ou process de fabrication peuvent faire varier les groupes de salariés. La variabilité entre ces groupes et à l'intérieur d'un même groupe doit être très bien étudiée.

3.5. Estimation des indices d'exposition

Elle va se faire selon différentes approches que nous allons développer dans le paragraphe suivant.

Quand on dispose de mesures quantitatives, plusieurs formes d'estimations peuvent être choisies en fonction du problème et des objectifs de l'étude : valeurs moyennes pondérées sur l'ensemble du poste ou valeurs des pics d'exposition, échelle qualitative, semi-quantitative (faible, modéré, élevé) ou échelle quantitative, moyennes arithmétique ou géométrique, 90^{ème} percentile de la distribution etc. Les moyennes géométriques (\pm écart-type) sont le plus souvent utilisées pour décrire l'exposition à un poste de travail, les moyennes arithmétiques (\pm écart-type) sont plutôt utilisées dans les études épidémiologiques surtout en cas d'indice d'exposition cumulée. Il est de toutes façons préférable de définir plusieurs indicateurs d'exposition et non un seul (cf. chapitre II sur les composantes de l'exposition).

En l'absence de données quantitatives, il faut utiliser d'autres méthodes d'évaluation comme des modèles statistiques, les données sur un agent traceur utilisé parallèlement à la ou aux nuisances faisant l'objet de l'étude, des modèles déterministes ou l'avis d'experts.

A titre d'exemple, Baldi et al. (17) font le point sur les difficultés à déterminer des indices d'exposition pertinents lors de l'estimation rétrospective de l'exposition aux pesticides. Les facteurs pris en compte par différents auteurs pour construire des indices cumulés d'exposition sont très divers : surface agricole cultivée, fréquence des traitements, formulation des produits, modes opératoires, type de culture, modélisation pharmacocinétique, systèmes de protection etc. Aucune méthode ne donne réellement satisfaction pour approcher la réalité de l'exposition à ce type de substances.

4. Les différentes méthodes

4.1. Utilisation et classifications des intitulés d'emploi

4.1.1. Avantages et inconvénients de la méthode

L'histoire professionnelle complète (liste de tous les emplois exercés au cours de la vie active, avec pour chacun la profession ou l'intitulé du poste de travail, le secteur d'activité et les dates de début et de fin) est l'information de base habituellement recueillie dans les questionnaires des études épidémiologiques sur les facteurs professionnels et souvent hélas la seule.

L'avantage majeur de l'utilisation de l'intitulé d'emploi (profession, poste et/ou secteur d'activité) est que cela permet de mener des analyses épidémiologiques à grande échelle, pouvant se baser sur des informations relativement faciles à obtenir par un simple questionnaire.

Ce type d'analyse est utile pour la surveillance épidémiologique des risques professionnels, et a été fréquemment utilisé en recherche comme première approche de la problématique avant

de se lancer dans des études plus poussées, l'identification de professions présentant un risque élevé de certaines pathologies permettant de générer des hypothèses sur les nuisances potentiellement impliquées. Ces épisodes emplois - tâches - secteurs d'activités - périodes d'emploi sont également depuis ces 15 dernières années très utilisés dans la construction de matrices emplois-expositions.

Plusieurs études portant notamment sur la mortalité par cancers ont permis d'émettre des hypothèses de relation avec certaines professions. En épidémiologie professionnelle, le risque de maladie a souvent été analysé en utilisant les informations sur le métier, le secteur d'activité ou la catégorie socio-professionnelle. Il a ainsi été établi que par exemple en matière de cancers il existait une différence selon la catégorie socio-professionnelle, les ouvriers ayant un risque supérieur à celui des cadres ou des professions libérales par exemple Kogevinas (18) et Ahrens (19) ont établi des listes de professions et secteurs industriels à haut risque de cancers bronchiques ou suspects d'être associés à cette maladie.

L'utilisation des intitulés d'emplois dans les études épidémiologiques bien que fréquente soulève beaucoup de questions.

D'abord, comme le souligne Hours (20), la seule notion de profession est aujourd'hui dépassée.

L'utilisation des seuls intitulés d'emplois ne permet pas de mettre en évidence des substances spécifiques comme facteurs de risque ni les variations très importantes existant au sein d'un même métier ou entre des sujets occupant le même poste mais dans des conditions et selon des modes opératoires qui peuvent être extrêmement variables que ce soit dans la même entreprise, le même secteur d'activité ou a fortiori dans des établissements ou des secteurs différents. Certaines expositions peuvent être dispersées dans de nombreux secteurs ou professions différents, et un emploi particulier entraîne le plus souvent des expositions à de multiples nuisances.

Selon Hours (20) : « il faut passer de la notion de métier à risque à celle de tâche à risque ou mieux à celle d'exposition à risque si on veut améliorer la sensibilité des études ».

L'évolution de l'emploi ces dernières années fait que la notion même de métier a changé, on demande aux travailleurs d'être de plus en plus polyvalents et un même intitulé de poste peut recouvrir des réalités bien différentes. Par ailleurs, les disparités entre tâches prescrites et tâches réelles sont également bien connues et ceci quelque soit le secteur d'activité. La multiplicité des produits manipulés correspondant souvent à des mélanges complexes de substances, l'évolution de ces compositions dans le temps font là encore que le seul intitulé d'emploi est largement insuffisant pour permettre de caractériser l'exposition réelle.

Par ailleurs, on constate que les classifications servant au codage de toutes ces informations sont souvent mal adaptées et de ce fait peuvent donner lieu à de nombreuses erreurs de codage surtout quand celui-ci est fait pas des personnes non formées et entraînées à ce type d'exercice. Comme nous le verrons ci-dessous, les classifications des professions et activités ont la plupart du temps été élaborées pour des motifs socio-économiques et non pour servir en épidémiologie.

4.1.2. Informations nécessaires

Néanmoins l'étape de **reconstitution du cursus laboris** est une étape indispensable dans toute étude menée en milieu professionnel même si elle doit être complétée par d'autres données permettant de mieux cerner les expositions.

Selon les objectifs de l'étude, cette reconstitution sera plus ou moins détaillée notamment pour les emplois passés. Ainsi si l'étude porte sur la survenue de pathologies à long temps de latence comme les cancers ou certaines affections chroniques, il est nécessaire d'avoir la liste

complète des emplois occupés depuis le début de l'activité professionnelle avec les durées de chaque emploi. Pour d'autres pathologies immuno-allergiques par exemple c'est surtout l'emploi actuel et les derniers emplois occupés qui sont pertinents.

Il est important de ne pas s'en tenir uniquement à la situation professionnelle ou à l'emploi actuels comme cela a trop souvent été fait dans la littérature. Non seulement en raison des problèmes de délai de latence entre exposition et apparition de la maladie comme cité plus haut mais également en raison des biais de classement possibles. Ainsi, les sujets malades ont pu être changés de poste en raison de leur maladie (asthme, eczéma, troubles musculo-squelettiques etc.) et s'en tenir à la seule description des expositions actuelles qui ne sont plus celles qui ont généré la maladie risque de biaiser fortement les résultats de l'étude en sous-estimant le risque lié à la profession.

Les informations à recueillir doivent donc non seulement lister les intitulés d'emplois et les dates de début et de fin mais également pour chacun d'eux au minimum :

- Le secteur d'activité indiquant le plus précisément possible l'activité économique de l'entreprise
- L'identification de l'entreprise, sa taille
- La nature de la production aux différentes dates d'emploi
- L'atelier ou le service concerné par chaque emploi
- Le niveau de qualification et/ou de responsabilité
- Les tâches réalisées

Bien entendu en fonction des objectifs de l'étude et de la méthodologie adoptée pour l'évaluation des expositions professionnelles, ces informations peuvent être plus ou moins détaillées comme on le verra par la suite.

4.1.3. Nomenclatures et codage des emplois dans les études épidémiologiques

La transcription des professions et secteurs d'activités en codes est également une étape particulièrement importante. On conseille habituellement de coder simultanément l'emploi, le secteur d'activité ainsi que la période et ceci pour chaque épisode professionnel. Il ne faut pas dissocier les couples profession / activité dans un même épisode (21).

Le travail de codage peut s'avérer complexe et nécessiter le recours à des experts. La qualité d'un codage repose à la fois sur un bon recueil des informations disponibles et sur le choix des codes les plus pertinents.

Les classifications utilisées au plan national et international.

Afin d'assurer la comparabilité des études dans un même pays ou entre pays, il convient d'utiliser des classifications standardisées, validées et reconnues.

Les nomenclatures les plus utilisées actuellement selon Févotte et al. (21) sont :

- **au niveau international** : pour les professions la Classification Internationale Type des Professions (**CITP-88**) du Bureau International du Travail, et pour les secteurs d'activité la Classification Internationale Type des Industries (**CITI**) des Nations Unies et la Nomenclature d'Activités Economiques de la Communauté Européenne (**NACE**) ;

La CITP-88 est disponible sur Internet à partir du serveur de la CITP sur le site du Bureau International du Travail (www.ilo.org/public/french/bureau/stat/isco/isco88).

Cette classification est relativement équilibrée entre les critères techniques et socioprofessionnels (un artisan, patron d'une petite entreprise de plomberie sera codé en tant que plombier comme ses 2 ouvriers qualifiés qui font techniquement le même emploi avec les mêmes connaissances mais pas le même niveau de responsabilité,

tandis que l'apprenti pourra être classé dans une catégorie moins qualifiée). Par ailleurs, sa date de réactualisation permet un codage satisfaisant des métiers issus des nouvelles technologies, à l'exception des nouveaux métiers des médias. Cependant avec moins de 400 professions différenciées, elle manque de précision dans les deux registres : socioéconomique et technique. Un extrait de cette classification est donné dans la figure n°1.

La précédente version, CITP-68 était plus détaillée avec 1500 professions répertoriées.

La NACE a été adoptée en 1990 afin d'établir une nomenclature statistique commune des activités économiques dans la Communauté européenne garantissant la comparabilité entre nomenclatures nationales et nomenclatures communautaires et, partant, entre statistiques nationales et statistiques communautaires.

Une version révisée de la NACE est en vigueur depuis le 1er janvier 2003 (NACE rév. 1). La NACE est disponible sur Internet à partir du serveur européen des nomenclatures RAMON :

(http://ec.europa.eu/comm/eurostat/ramon/index.cfm?TargetUrl=DSP_PUB_WELC).

La 4^{ème} révision de la CITI est également disponible en français sur Internet sur le site de l'ONU : (<http://unstats.un.org/unsd/cr/registry/isic-4.asp>).

Avec seulement 160 catégories possibles, la CITI est une classification très peu précise, surtout dans les secteurs du BTP et du commerce. En revanche, les activités administratives sont correctement détaillées et peuvent permettre d'utiliser cette classification pour des études plus économiques que techniques. La NACE a l'avantage d'être beaucoup plus précise que la CITI et d'être très proche de la classification française NAF.

- **en France** : on utilise pour les professions la classification des Professions et Catégories Socioprofessionnelles (**PCS**) et pour les secteurs d'activité la Nomenclature d'Activités Française (**NAF**).

La nouvelle version de la nomenclature des Professions et Catégories Socioprofessionnelles (PCS-2003) est le fruit du travail de rénovation accompli sur la nomenclature en vigueur depuis 1982. La rénovation a consisté à regrouper, au sein d'une même catégorie socioprofessionnelle, des professions dont la distinction était devenue obsolète, et à l'inverse, à éclater des professions afin de tenir compte de l'apparition de nouveaux métiers (dans l'environnement et les nouvelles technologies de l'information et de la communication par exemple), ainsi que de fonctions transversales aux différentes activités industrielles (méthodes, contrôle-qualité, logistique). La nomenclature comporte quatre niveaux d'agrégation emboîtés. Au niveau le plus fin, un poste de la nomenclature PCS correspond à une profession, décrite par un code à 4 positions comportant trois chiffres et une lettre. Au niveau le plus agrégé se trouvent les groupes socioprofessionnels : 8 postes, correspondant au premier chiffre de la PCS. Les niveaux d'agrégation intermédiaires sont ceux des catégories socioprofessionnelles à deux chiffres : 42 postes avec une version agrégée en 24 postes. Le niveau des professions comporte 486 postes d'actifs, et 11 postes supplémentaires pour les personnes sans activité professionnelle. Il existe une version de la nomenclature des professions plus détaillée à l'usage des entreprises, dite PCS-ESE.

Les codes CITP 1988 des professions les plus fréquemment rencontrées ou des professions présentant des difficultés de codage sont données ci-dessous :

Professions	Code CITP 1988
Informaticiens	21 31 : ingénieurs 31 21 : techniciens 21 32 : analystes-programmeurs 31 22 : opérateurs sur ordinateurs
Personnels de soins	32 31 ou 22 30 : infirmier selon leur niveau de qualification 51 32 : aides-soignants en structure de soin 51 33 : aides-soignants à domicile
Enseignants et professeurs	23 10, 23 20, 23 31 suivant les établissements dans lesquels ils enseignent et leur discipline
Personnels d'encadrement de la petite enfance	51 31 : gardes d'enfants (assistantes maternelles ou personnels d'encadrement dans les écoles)
Agriculteurs	classement suivant 2 sous-groupes : 61 xx : agriculteurs et ouvriers qualifiés de l'agriculture et de la pêche destinées aux marchés 62 xx : agriculteurs et ouvriers de l'agriculture et de la pêche de subsistance
Conducteurs de machines-outils	le codage dépend de la qualification des ouvriers : 72 22 : outilleurs 72 23 : réglés conducteurs de machines-outils 82 11 : conducteurs de machines-outils
Mécaniciens	72 33 : mécaniciens d'entretien d'équipements industriels 72 31 : mécaniciens de véhicules à moteurs
Métiers de la construction	les artisans et les ouvriers qualifiés du bâtiment sont classés en 71 xx les manœuvres sont dans le grand groupe 9 : 93 12, 93 13.
Conducteurs routiers	83 24 : conducteurs de poids lourds et de camions quelle que soit la distance
Livreurs, coursiers	91 51 : coursiers en général 83 21 : coursiers à motos ou à vélos
Manutentionnaires	93 33 : quel que soit le type de véhicules à charger 83 34 : caristes
Magasiniers	41 31 : magasiniers (gestion des registres de marchandises)
Secrétaires	34 31 : secrétaires de direction 34 39 : secrétaires de direction (administration) 41 15 : secrétaires 42 23 : téléphoniste standardiste
Agents administratifs	34 4x : profession intermédiaire de l'administration publique
Agents d'entretien, nettoyeurs	91 31 : aides au ménage et nettoyeurs chez les particuliers 91 32 : aides au ménage et nettoyeurs dans d'autres établissements

Extrait de « Recommandations pour le codage des emplois dans le cadre des études épidémiologiques ; J. Févotte et al. INVS, 2006 (21). La lettre x indique un code manquant.

La NAF révision 1 (NAF rév. 1, 2003) est la nouvelle nomenclature statistique nationale d'activités qui se substitue depuis le 1er janvier 2003 à la NAF de 1993.

La NAF est directement transposable en NACE, puisqu'elle en reprend l'ensemble des catégories, avec dans certains cas un détail supplémentaire du dernier niveau pour tenir compte des spécificités nationales. Les passages entre les autres nomenclatures de professions et d'activité sont plus complexes. Ces 2 nomenclatures sont disponibles sur le site Internet de l'INSEE : (http://www.insee.fr/fr/nom_def_met/accueil.htm).

La description des activités des entreprises est souvent bien moins claire que les titres d'emplois. Lorsque plusieurs activités coexistent dans une même entreprise, il n'existe pas de règle toute faite pour décider de l'activité à coder ; il peut être choisi l'activité la plus importante ou l'activité la plus proche de la profession codée. L'important est de noter précisément les critères de choix retenus (qui dépendent de l'orientation que l'on veut donner à l'étude), de façon à les appliquer systématiquement dans les cas de figure similaires. Lorsqu'on dispose uniquement du nom de l'entreprise, des recherches complémentaires peuvent être nécessaires pour préciser le secteur d'activité (par exemple auprès des Chambres de Commerce et d'Industrie, des CRAM, des chambres patronales, des DDTEFP etc.).

Selon la nature de l'étude et les objectifs, on pourra aller plus loin avec un véritable questionnaire professionnel décrivant de façon plus détaillée les différentes tâches principales et annexes effectuées, les modes opératoires, les protections collectives ou individuelles utilisées etc. (cf. chapitre III.4.2. sur les questionnaires).

En synthèse, il convient d'insister sur l'importance de disposer d'une information aussi complète que possible sur les postes, métiers et entreprises afin de pouvoir attribuer le codage le plus pertinent. En l'absence de ces informations le codage n'est pas possible. Il convient également de bien noter le fait que l'exercice de codage nécessite de bonnes connaissances des métiers et secteurs professionnels, d'être formé et entraîné à coder en ayant accès aux différentes notices explicatives jointes aux nomenclatures. Il est également judicieux de contrôler la qualité du codage, sa reproductibilité afin de garantir une bonne validité des classements et limiter les biais.

4.1.4. Etudes de validation publiées

Pilorget et al. ont réalisé une évaluation de la qualité du codage des épisodes d'emplois recueillis par auto-questionnaire parmi des retraités français dans le but d'utiliser ces codes dans une matrice emplois-expositions sur l'exposition à l'amiante (22). Chaque codage a été refait par 2 personnes à 3 semaines d'intervalle et à l'aveugle sur un échantillon de 425 questionnaires. Les auteurs ont fait en sorte de pouvoir étudier la variabilité inter et intra-codeurs. Les résultats ont montré qu'il y avait au moins une discordance dans le codage de la moitié des épisodes emploi / activité correspondant à plus de 83 % des sujets mais plus de 84 % avaient été malgré tout bien classés vis-à-vis de leur exposition à l'amiante. Le coefficient de concordance kappa était de 0,64 pour tous les questionnaires, de 0,70 quand le codage était refait par la même personne (variabilité intra-individuelle) et de 0,63 quand le codage était refait par une autre personne (variabilité inter codeurs). Les auteurs concluent que malgré ces différences, le codage était satisfaisant et insistent sur la nécessité d'avoir des codeurs bien formés.

Ces résultats sont conformes à d'autres études qui montrent également que la reproductibilité du codage est moins bonne entre différents codeurs que lorsque c'est la même personne qui refait le codage (23). Siematycki a également démontré dans l'importante étude de Montréal (24) que la reproductibilité du codage des expositions par des experts étaient meilleure quand les codages se faisaient sur 2 niveaux plutôt que 4 et quand c'était une équipe de codage interne formée pour l'étude que quand c'étaient des experts extérieurs.

Comme le déplorent A't. Mannelje et H. Kromhout (25) la documentation disponible sur la méthodologie d'utilisation des classifications des professions et activités industrielles est rare, cela ne fait en effet que rarement partie des éléments décrits dans les études publiées car ces

aspects ne sont que peu valorisés par les comités de lecture des revues. Ce manque de standardisation des nomenclatures gêne l'exploitation complète des données professionnelles et limite les possibilités d'améliorer leur reproductibilité. Ces auteurs ont refait une revue de la littérature et on constaté que dans 38 % des études publiées entre 1995 et 2000 les informations sur la profession étaient essentiellement utilisées en tant qu'indicateur social, dans 27 % des cas la profession était étudiée directement en relation avec la maladie et dans 24 % des cas elle servait à évaluer l'exposition. Dans les 11 % restant des cas, la profession était uniquement traitée comme un facteur de confusion ou servait à décrire les caractéristiques générales de la population étudiée.

Mannetje fait le point sur l'ensemble des classifications existant au niveau international et constate d'importantes disparités à travers le monde. Ainsi les Etats-Unis ont développé une classification des métiers (Standard Occupational Classification) différente de celle utilisée en Europe, c'est celle qui est le plus souvent employée dans les études épidémiologiques américaines, elle n'est pas basée sur la CITP-88 du BIT.

Dans le monde, 76 % des classifications nationales des professions sont basées sur la CITP-88 mais il n'y en a que 28 % qui vont dans le détail de la classification. La disparité internationale entre classifications est moindre pour les secteurs d'activité.

Dans sa synthèse sur les différentes méthodes de codage des intitulés des professions et secteurs d'activité (25), Mannetje mentionne aussi l'importance de la formation des personnes assurant les codages et le fait qu'ils doivent avoir à leur disposition l'ensemble des éléments d'information sur le poste et le secteur professionnel ainsi que des guides de codage. Kromhout et Vermeulen (26) ont en effet calculé que le gain en validité était substantiel quand les codeurs avaient des instructions claires sur la façon de coder. Concernant la concordance entre codeurs, elle doit être d'au moins 75 % pour des codes à 3 digits.

Le fait d'avoir une assistance informatique pour le codage ne permet pas d'amélioration de la qualité du codage si ce dernier est fait par des experts entraînés mais ce système de codage informatique automatique permet un gain de temps non négligeable.

Comme le souligne Kogevinas (27), ce problème du choix des classifications et d'un bon codage des activités et tâches professionnelles est crucial à une époque où l'on fait de plus en plus d'études multicentriques internationales avec la nécessité de disposer d'équipes capables d'effectuer des traductions et des codages de façon la moins différentielle possible entre les pays. Il souhaite d'ailleurs aussi qu'il existe davantage de standardisation dans les questionnaires professionnels utilisés en épidémiologie.

4.2. Questionnaires professionnels

4.2.1. Introduction

Le questionnaire constitue l'outil de base de collecte des données dans les études épidémiologiques. Il est l'élément souvent le plus visible alors que ce n'est qu'un des éléments du protocole d'étude, il s'inscrit dans une démarche globale comme on peut le voir dans la figure n° 1 qui décrit les différentes étapes d'une enquête.

Les questionnaires sont souvent utilisés dans les études en milieu professionnel, habituellement en complément d'autres méthodes d'évaluation des expositions. Il existe très peu pour ne pas dire aucun questionnaire professionnel standardisé ayant été validé dans ce domaine ; c'est pourquoi, il convient de rester très prudents dans l'utilisation d'outils non validés pouvant comporter de nombreux risques de biaiser la relation exposition – maladie. Les biais d'information sont d'autant plus graves qu'ils peuvent être assez fréquents puisqu'on s'intéresse davantage aux expositions passées et que les sujets malades peuvent être

plus enclins à répondre correctement que ceux qui sont sains d'où des biais pouvant être différentiels.

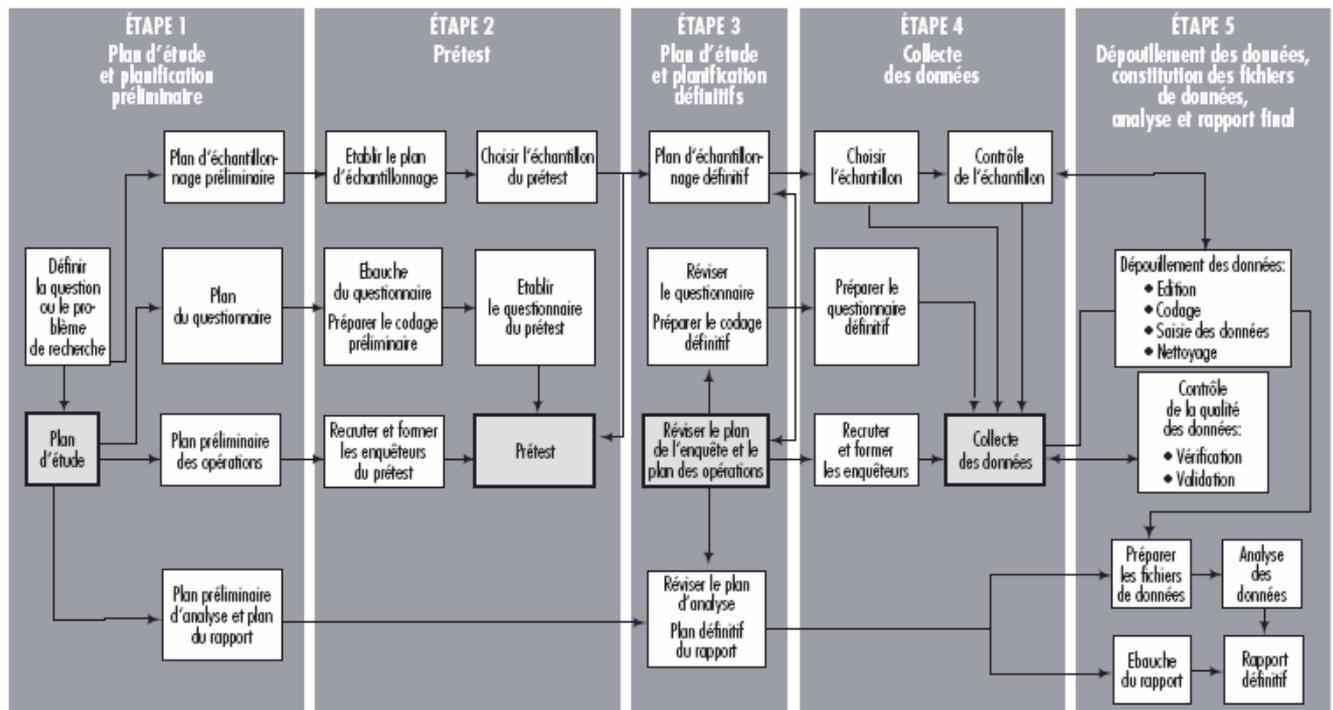


Figure n° 1 : les différentes étapes d'une enquête d'après Czaja et Blair (28).

J. Olsen, président de l'Association Internationale d'Epidémiologie (IEA) et le groupe IEA européen sur les questionnaires ont dans un document intitulé « l'épidémiologie mérite de meilleurs questionnaires » (29) fait le point sur la situation actuelle et donne des propositions d'amélioration de ces outils. Ce groupe d'épidémiologistes regrette que l'attention portée habituellement dans les études épidémiologiques à la construction du questionnaire soit moindre que celle consacrée au format de l'étude, au choix des sujets ou à l'analyse des données. On ne tient pas suffisamment compte de l'expérience et des connaissances apportées par les autres études. Les auteurs remarquent également que s'il existe quelques questionnaires validés, il n'est pas toujours facile de les obtenir pour pouvoir les utiliser. Leur projet est de rassembler l'ensemble des questionnaires validés selon les bonnes pratiques recommandées en épidémiologie, de faire le point sur ceux qui manquent concernant certaines expositions dont les expositions professionnelles, d'en construire et d'en valider d'autres et enfin de mettre l'ensemble de ces questionnaires à la disposition de la communauté scientifique si possible sur un site internet. Ceci permettrait de limiter les erreurs dans les questionnaires, de pouvoir faire des comparaisons plus aisément entre les résultats des études publiées, de gagner du temps car la construction d'un questionnaire est un processus long et fastidieux, de gagner en crédibilité et en qualité. Le travail de ce groupe est consultable sur le site http://www.dundee.ac.uk/iea/euro_Content.htm.

4.2.2. Construction d'un questionnaire : les difficultés

La construction d'un questionnaire nécessite d'avoir au préalable bien défini les objectifs de l'étude (objectifs principaux et secondaires), il n'est qu'un outil qui s'intègre dans un protocole d'étude et non un but en soi.

C'est donc à partir des objectifs de l'étude et de la revue de la littérature qui aura été faite que l'on définira les différents items à explorer et qu'on les mettra ensuite sous forme de questions.

La tendance des investigateurs est habituellement de faire un questionnaire souvent trop long au départ en mettant beaucoup trop de variables. La question qu'il convient toujours de se poser est la suivante : « *avons-nous réellement besoin de la réponse à cette question pour les buts que l'on s'est fixés dans ce travail ?* ». Il est aussi important de s'interroger à ce stade sur la façon dont l'analyse des données va être menée et comment les réponses au questionnaire vont être traitées sur le plan statistique.

Dans le choix des questions à poser, il faut s'interroger sur la pertinence, l'absence de redondance (bien que dans certains cas il puisse être utile de reposer la même question sous une forme différente), la compréhension et la difficulté à répondre. Il convient d'éviter de poser des questions trop précises ou portant sur des données que la plupart des sujets ne peuvent connaître comme la composition d'un produit par exemple. Il vaut mieux obtenir ces informations par d'autres moyens : enquête complémentaire dans l'entreprise, études de poste, recherches bibliographiques ou toxicologiques, analyse de documentation spécifique etc.

Les questions portant sur les durées ou les fréquences d'exposition sont aussi très difficiles surtout quand elles concernent les expositions passées. Mais même pour des tâches actuelles ces questions peuvent être difficiles ainsi si on prend l'exemple de l'exposition aux ammoniums quaternaires dans les produits de désinfection des surfaces et du matériel en milieu de soins, une aide-soignante ou un personnel de nettoyage aura beaucoup de mal à répondre à une question sur la fréquence ou la durée d'exposition étant donné la multiplicité des tâches exposant à ces produits et leur variabilité d'un jour à l'autre.

Souvent en épidémiologie, la réponse à une question est traitée directement sous forme de variable d'étude. Dans le cas des questions sur l'estimation des expositions il faut la plupart du temps plusieurs questions pour arriver à définir une variable d'étude.

Plus l'exposition sera ancienne plus les biais d'information risquent d'être importants, il est de ce fait souvent inutile de s'attarder sur des questions trop détaillées concernant des événements rares, le risque d'avoir des réponses fausses ou inexploitable est trop important. Par ailleurs cela alourdit le questionnaire et risque de nuire in fine aux questions clés de l'étude du fait de la fatigue générée. Il faut avant tout bien se focaliser sur les questions principales, celles qui sont directement liées aux objectifs de l'étude.

4.2.3. Mode d'administration

Il peut s'agir de questionnaires auto-administrés ou de questionnaires administrés par un enquêteur (en face à face) lors d'une entrevue ou par téléphone. Dans le cas d'entretiens (face à face ou téléphonique), il existe la possibilité d'utiliser l'outil informatique soit pour assister l'enquêteur dans les questions à poser en fonction des réponses données (CAPI computer-assisted personal interview ou CATI computer-assisted telephone interview) soit pour effectuer la saisie des réponses directement. Il est fortement conseillé dans ce cas de mettre en place des contrôles informatiques de saisie afin d'éviter les erreurs.

Le questionnaire auto-administré est bien entendu, le plus simple, le moins cher, il ne nécessite pas de temps d'enquêteur, il peut être envoyé par la poste, ou par e-mail, donné directement ou mis sur ordinateur. Le taux de réponse est habituellement plus faible que pour les autres modes d'administration (habituellement entre 45 et 70 %) et le nombre de valeurs manquantes plus élevé (taux de remplissage moins bon). Ces taux peuvent être améliorés par des relances postales ou téléphoniques et par un entretien complémentaire avec un enquêteur. Le questionnaire doit être court et ne doit pas durer plus de 30 minutes environ surtout s'il est

auto-administré ; les questions doivent être simples, directes, faciles à comprendre, sans termes trop techniques ou jargon médical, sans double négation, sans ambiguïté.

Les questionnaires téléphoniques sont plutôt utilisés dans les enquêtes en population. Ils peuvent être plus complexes que les auto-questionnaires puisqu'ils sont administrés par des enquêteurs entraînés. Ils peuvent aussi être un peu plus longs. Les entrevues directes constituent le meilleur moyen de recueillir des données complexes de façon précise. Elles sont plus coûteuses en temps d'enquêteur et en frais. Elles ont un taux de réponse plus élevé que les autres modes d'administration et un taux de valeurs manquantes plus faible surtout lors d'enquête en milieu professionnel quand on a une population « captive » dans une unité de lieu. Le biais le plus important est celui lié à l'enquêteur, il est important dans la mesure du possible d'éviter que l'enquêteur soit informé du statut du sujet (exposé ou non exposé, cas ou témoin) afin d'éviter des biais d'information différentiels.

On peut bien entendu combiner les modes d'administration, c'est ce qui se fait le plus souvent. Ainsi utiliser un auto-questionnaire pour les caractéristiques générales, l'histoire professionnelle, les co-variables de confusion des expositions (consommation de tabac, alcool, médicaments, activités de loisirs etc.), les antécédents médicaux, les symptômes et le compléter par une entrevue avec un questionnaire professionnel spécifique permettant de préciser les postes de travail et les expositions professionnelles.

Il est également surtout en cas de mesures quantitatives associées (atmosphériques ou biométriologiques) de faire tenir au salarié un **journal avec une description des tâches réalisées** lors des prélèvements, de noter les incidents éventuels (par exemple dysfonctionnements, pannes de ventilation, surchauffes pouvant générer des pics d'exposition), de noter les protections individuelles portées. Ce relevé d'informations sera très précieux lors de l'interprétation des analyses effectuées. Ces relevés doivent être précis, faciles à remplir et courts afin de faciliter l'obtention de données de qualité.

Tielemans (30) a mis en évidence dans une étude cas-témoins sur l'infertilité masculine lors de l'exposition aux solvants que la meilleure valeur prédictive positive était obtenue avec des questionnaires professionnels spécifiques plutôt qu'avec des questionnaires basiques et assez généralistes sur les solvants (0,58 vs 0,19).

4.2.4. Contenu des questions

La rédaction des questions est à la fois un art et une compétence professionnelle.

On admet en principe qu'il est souhaitable de concevoir des questions susceptibles :

- d'inciter le participant à répondre
- de correspondre aux connaissances personnelles du participant
- de tenir compte des limites et du cadre personnel de référence afin de rendre aisément compréhensibles le but et le sens des questions
- de susciter une réponse basée sur le seul savoir des participants et qui ne leur demandent donc pas de deviner, sauf s'il s'agit de questions d'opinion ou d'attitude.

L'ordre et la présentation des questions peuvent influencer sur la qualité de l'information recueillie. Un questionnaire typique, qu'il soit directement rempli par le sujet ou lu par l'enquêteur, contient un préambule ou un courrier joint qui introduit l'étude et son thème, donne toute information supplémentaire dont le sujet pourrait avoir besoin. La plupart des questionnaires contiennent une partie destinée à recueillir des renseignements généraux comme l'âge, le sexe, lieu de résidence, statut marital, niveau d'étude etc. Le sujet principal du questionnaire, comme la nature du lieu de travail et l'exposition à des substances spécifiques, constitue souvent un volet à part bien identifié. La présentation des questions qui

visent à établir la chronologie du travail doit être conçue pour minimiser le risque d'omissions ou d'erreurs. Enfin, il est d'usage de terminer en remerciant l'enquêté pour sa participation.

En ce qui concerne la partie professionnelle, les questionnaires peuvent comporter, en dehors de l'histoire professionnelle elle-même, des questions sur des expositions spécifiques. Les expositions professionnelles présentent cependant des particularités, car les travailleurs n'ont le plus souvent pas connaissance des produits auxquels ils ont été exposés. Les questions directes, du type «*avez-vous été exposé à*» entraînent donc de nombreuses erreurs de classement, sauf pour certaines nuisances faciles à identifier. De plus, ces erreurs peuvent être différentielles, la réponse pouvant dépendre de l'état de santé du sujet ; on peut par exemple supposer que des sujets malades déclareront ou se remémoreront plus facilement des expositions passées.

Un point souvent oublié est que les sujets n'ont la plupart du temps pas de repères leur permettant de situer leur propre exposition par rapport à celle survenant dans d'autres milieux de travail, et il leur est donc très difficile d'en estimer l'intensité. C'est pourquoi, dans les enquêtes sur l'environnement, la pollution, la qualité de l'air intérieur, il faut rester très prudents dans les évaluations faites par les sujets eux-mêmes surtout s'ils ont des problèmes d'allergie ou d'intolérance à certains produits. Une erreur fréquente est par exemple que les personnes interrogées assimilent odeurs et nocivité alors que ce n'est pas forcément le cas en toxicologie industrielle. Les sujets interrogés ont également souvent du mal à percevoir les risques à long terme alors qu'ils identifient mieux les risques des produits ayant des effets irritants, caustiques ou connus pour leur toxicité immédiate. L'exemple de l'amiante est de ce point de vue caricatural.

En raison des difficultés évoquées ci-dessus, les questionnaires permettant de recueillir des informations sur les expositions professionnelles devraient comporter à la place des questions directes sur les expositions, des questions indirectes sur des facteurs liés à ces dernières, plus faciles à connaître et à rapporter correctement : description détaillée des tâches, des machines et matériaux utilisés, noms commerciaux des produits, utilisation d'équipements de protection, photos de matériaux etc. comme cela se fait dans les questionnaires sur l'amiante par exemple afin d'aider les travailleurs à mieux repérer les produits ou tâches à risque.

Ce type de questionnaire requiert un interrogatoire du sujet par un enquêteur entraîné. Les réponses à ces questions indirectes ne peuvent être utilisées directement pour estimer les expositions. Il faut une analyse des réponses par des experts hygiénistes, ingénieurs ou médecins spécialisés dans les risques professionnels pour pouvoir coder les expositions.

Dans certains cas, par exemple quand le salarié est décédé ou quand son état de santé ne lui permet pas de répondre (troubles cognitifs, asthénie trop forte etc.), les enquêteurs peuvent faire appel à l'entourage proche par exemple familial pour répondre. Néanmoins, les différentes études publiées montrent que dans ce type de situation la qualité des réponses sur la partie « intitulés d'emploi » est relativement valable mais celle sur le détail des tâches et des expositions professionnelles est habituellement mauvaise et peu exploitable sauf si on s'adresse à des collègues de travail.

4.2.5. Forme des questions

Un questionnaire peut comporter des questions ouvertes, fermées ou semi-fermées.

Les questions ouvertes ont l'avantage de permettre au sujet de s'exprimer librement sans influencer sa réponse mais elles ont l'inconvénient d'être plus difficiles à coder et à traiter sur le plan de l'analyse des données. Elles sont plutôt utilisées dans les questionnaires professionnels pour avoir des informations générales comme l'identification des intitulés d'emplois ou de poste, les durées d'emplois ou pour avoir les caractéristiques générales comme le poids, l'âge etc. ...par exemple : « *quel est le nom de votre poste de travail ?* »

Elles sont également utilisées quand une description des tâches est demandée.

Les questions fermées donnent une liste de réponses possibles dans laquelle le sujet doit cocher celle(s) qui corresponde(nt) à sa situation. L'élaboration de ces patrons de réponse nécessite de bien connaître le poste ou l'activité au préalable afin de donner des réponses compatibles avec l'activité réelle.

Ainsi, si on reprend l'exemple des tâches de nettoyage des surfaces et l'estimation de leur fréquence par les opérateurs selon les classes définies on peut avoir des réponses très différentes à la même question :

Combien de fois par semaine nettoyez-vous le sol de l'atelier ?

1^{ère} possibilité :

- 1 fois par semaine
- 2 fois par semaine
- 3 ou 4 fois par semaine
- Plus de 5 fois par semaine

2^{ème} possibilité :

- Moins d'1 à 2 fois par semaine
- De 3 à 5 fois par semaine
- De 6 à 10 fois par semaine
- Plus de 11 fois par semaine

La deuxième possibilité de réponse peut être plus pertinente dans le sens où le sujets ont toujours tendance à se positionner dans des situations médianes et n'aiment pas les extrêmes, la majorité des sujets répondront de 3 à 4 fois dans la première version alors qu'ils se répartiront de manières différentes dans la deuxième version entre « 3 à 5 » et « 6 à 10 » ce qui peut être plus discriminant au niveau de l'analyse. Par ailleurs, si on n'a pas fait une analyse de l'activité avant de construire le questionnaire et que les sujets font un nettoyage intensif plusieurs fois par jour, ils ne vont pas se sentir à l'aise pour répondre à cette question sous cette forme. C'est pourquoi, il est également souvent conseillé de laisser une possibilité de réponse ouverte dans une question fermée.

Dans tous les cas, il est essentiel de bien connaître l'activité réelle et comme on le verra par la suite de tester le questionnaire auprès des utilisateurs dans une pré-étude pilote pour repérer des erreurs de ce type.

Teschte (31) a analysé les résultats de l'administration de 2 formes de questionnaires dans l'évaluation d'expositions professionnelles chez des agents de maintenance de scies. Après tirage au sort des sujets, 2 types de questionnaires ont été administrés. Le premier comportait des questions ouvertes sur l'exposition avec seulement quelques indications sur une liste de 5 agents chimiques. Le deuxième ne comportait que des réponses fermées avec une liste plus détaillée de 75 agents chimiques. Le premier questionnaire a permis d'obtenir moins d'éléments sur l'exposition que le deuxième mais plus de détails sur des produits qui n'avaient pas été répertoriés sur le deuxième type de questionnaire. Les matériaux composites et des marques de produits ont été cités plus fréquemment que les composés métalliques. Parallèlement une métrologie de l'exposition a été faite permettant de comparer les réponses aux 2 questionnaires à des données quantitatives de référence. La somme de la sensibilité et de la spécificité des 2 questionnaires était faible pour les métaux. La validité du questionnaire était meilleure pour les matériaux composites. De façon globale, la sensibilité du 1^{er} questionnaire était plus basse qu'en utilisant celui avec une liste détaillée des agents

chimiques alors que la spécificité était parfois meilleure avec celui comportant des réponses ouvertes.

La mise en page du questionnaire a aussi son importance. Il vaut mieux en effet utiliser des polices de taille suffisante, des couleurs ou des séparations nettes entre différentes parties du questionnaire voir des feuillets séparés de façon à en améliorer la lisibilité et à le rendre moins rébarbatif à remplir. Il convient d'indiquer bien clairement au sujet comment il doit remplir, donner un ordre logique aux questions en commençant par les plus simples pour aller vers les plus complexes et revenir à la fin du questionnaire à nouveau sur des questions simples. Des tableaux peuvent être insérés par exemple pour reconstituer l'histoire professionnelle.

4.2.6. Taux de non réponses en cas de questionnaire postal ou auto-administré

Un taux de non réponses élevé à un questionnaire réduit les effectifs de l'étude et peut être une source de biais lorsque les non-répondants diffèrent des répondants par rapport aux caractéristiques mesurées. Il est habituellement admis que déjà en dessous de 80 % de réponses des biais peuvent survenir et un taux en dessous de 60 % est à peine acceptable.

Il convient donc de limiter au maximum ce taux de non réponses par des relances ou en demandant au sujet de répondre à l'auto-questionnaire sur son lieu de travail au lieu de l'envoyer à domicile. Néanmoins, dans certains cas le fait de pouvoir répondre tranquillement à domicile à un questionnaire parfois long et fastidieux peut en améliorer la qualité. Les avantages et les inconvénients de chaque modalité doivent donc être discutés.

Edwards (32) a fait une revue de la littérature pour savoir quels éléments apportaient une amélioration du taux de réponse à des questionnaires postaux. Il a pour cela revu 292 études sur au total 258 315 sujets. Il a répertorié 75 stratégies pouvant influencer le taux de réponse. Les éléments apportant le plus fort taux de réponse sont : le fait d'avoir une incitation financière, des questionnaires courts, le fait d'avoir une lettre personnalisée qui accompagne l'envoi, le fait d'avoir un questionnaire en couleurs, de faire un envoi recommandé ou avec une enveloppe timbrée pour la réponse. Le fait de contacter la personne avant l'envoi augmente également le taux de participation. Le contenu des questions influe aussi, ainsi si le sujet se sent concerné par le problème étudié le taux de réponse sera bien entendu plus élevé.

4.2.7. Etude pilote de faisabilité et test du questionnaire

C'est une étape essentielle à laquelle il faut consacrer du temps. Il est conseillé d'abord de faire relire le questionnaire par des amis ou l'entourage professionnel avant de le faire sur le public ciblé.

La phase de test en conditions réelles permet d'avoir une appréciation du temps d'administration moyen, de savoir si les questions sont claires, compréhensives facilement, de savoir aussi si des items ont été oubliés ou si des questions ne sont pas adaptées à la population ciblée. Aussi bien au niveau de la forme que du fond cette étape permet de rectifier et d'améliorer le questionnaire.

4.2.8. Validation d'un questionnaire

Il est largement reconnu par la communauté scientifique qu'un des moyens de s'assurer de la qualité du recueil des données par questionnaire est d'utiliser un questionnaire validé.

Un questionnaire validé est celui qui a suivi une procédure de validation montrant qu'il mesure exactement ce pour quoi il a été construit, sans se soucier de qui a répondu, quand il a répondu et à qui il a répondu. Ainsi, les questions sur le tabagisme sont validées si elles apportent des données exactes sur la consommation actuelle de tabac et ceci quelque soit le moment de l'enquête, quelque soit l'enquêteur, sans tenir compte de facteurs comme l'âge, le

sexe, l'origine ethnique ou si c'était en auto-questionnaire. La procédure de validation examine tous ces aspects ainsi que la capacité du questionnaire à détecter des associations déjà connues. La validation permet de limiter les questions ambiguës, les erreurs d'interprétation et donc les biais de l'étude.

Un questionnaire ne doit pas seulement fournir des réponses exactes mais doit être bien accepté afin de réduire le taux de non réponses.

Habituellement pour valider un questionnaire, il faut le comparer à ce qui est considéré comme étant un « gold standard » ou méthode de référence. En épidémiologie professionnelle, il est courant de valider les réponses à un questionnaire sur l'exposition en les comparant avec des mesures soit atmosphériques soit biométriologiques. Ceci valide le questionnaire à condition bien entendu que ces mesures aient été faites selon une méthodologie rigoureuse et les analyses dans un laboratoire de qualité. Comme on le verra par la suite, ces mesures, considérées souvent comme la référence idéale mais trop difficiles à obtenir car chères ou techniquement complexes, sont elles-mêmes sujettes à des variations et à des risques d'erreurs non négligeables. En l'absence de possibilité de mesures quantitatives ou peut faire appel à un jugement d'experts.

Il est également important de tester **la reproductibilité d'un questionnaire** aussi bien au niveau de son contenu (variations dans les réponses à un même questionnaire administré à 2 moments différents chez la même personne) que de son mode d'administration (variations dans les réponses selon qu'il s'agit d'un auto questionnaire ou d'une entrevue avec un enquêteur ou d'un questionnaire par téléphone etc. ...).

En cas de traduction du questionnaire, il faut valider la nouvelle version. Il est également conseiller afin de s'assurer de l'absence d'erreurs de traduction de procéder selon la méthode : traduction puis retraduction dans la langue d'origine. Il faut également tenir compte des différences socio-culturelles entre pays.

Selon l'IEA European Questionnaire Group (29), les éléments importants à prendre en considération dans une procédure de validation d'un questionnaire sont :

- **Comparer à un « gold standard » ou « étalon or »**
- **Comparer avec d'autres sources de données**
- **Etudier la reproductibilité**
- **Utiliser la méthode traduction et retraduction dans la langue d'origine afin de limiter les ambiguïtés et d'atteindre un haut degré « d'objectivité spécifique »**
- **Etudier la faisabilité : acceptabilité, durée, coût ...**
- **Etudier les variations dans les réponses en fonction du mode d'administration (auto questionnaire, entrevue, téléphone etc.)**

Les qualités essentielles d'un questionnaire épidémiologique sont en effet l'acceptabilité, la fiabilité et la validité.

4.2.9. Questionnaires spécifiques professionnels

Les questionnaires spécifiques professionnels sont utilisés en complément d'un questionnaire général. Ces questionnaires détaillent de manière très précise les emplois connus comme pouvant exposer les salariés à l'exposition étudiée. Ces données permettent ensuite aux experts de coder avec plus de précision et de pertinence les informations sur l'exposition. Plus un emploi est complexe avec des exposition multiples et variables plus le questionnaire doit être précis. Il doit également recueillir les données sur l'environnement du poste et les moyens de protection. Ceci peut rarement se faire par questionnaire auto-administré et nécessite souvent une entrevue avec un enquêteur formé à cet exercice. On diminue ainsi le biais d'information et on augmente la qualité du recueil de données; la sensibilité d'une

entrevue est plus élevée que celle d'un simple auto questionnaire. Elle nécessite bien entendu des moyens humains et en temps plus lourds.

L'équipe de **Stewart** du National Cancer Institut aux USA a développé lors de la réalisation d'une étude cas-témoins sur les cancers du cerveau, plus de 60 questionnaires spécifiques par métier (33).

Grâce au système informatique CAPI, l'enquêteur peut lors de l'entrevue avec le sujet en fonction de l'histoire professionnelle décrite rentrer les données directement dans l'ordinateur une sélection des questionnaires spécifiques se fait alors selon les réponses données.

Le fait de poser des questions adaptées au métier et aux risques permet au sujet de mieux se remémorer les postes occupés dans le passé et ainsi de limiter les biais d'information dans les enquêtes rétrospectives.

Chaque questionnaire comporte au départ les données générales sur l'entreprise, l'activité et l'emploi occupé pour aller de plus en plus dans le détail des tâches avec les informations sur les équipements, outils, les modalités de contact avec les produits, les modes opératoires, les contrôles ou mesures effectués, les protections en place etc. L'exposition aux solvants, aux métaux, aux hydrocarbures polycycliques aromatiques, aux huiles de coupe, aux champs électromagnétiques etc. ont été prises en compte de manière transversale.

Stewart souhaite que de tels questionnaires soient plus nombreux afin de couvrir un maximum de métiers, qu'ils soient validés et standardisés afin d'obtenir des gains en temps, en qualité et en comparabilité des études.

Dans une 2^{ème} publication en 2002, Stewart a fait une étude qualitative des questions et réponses en comparant 5 questionnaires professionnels construits pour évaluer les expositions (34).

Ces questionnaires ont été construits par 2 hygiénistes industriels ayant une longue expérience du monde industriel avec l'aide de 2 épidémiologistes. Cinq de ces questionnaires portant sur les infirmières, les agriculteurs, les mécaniciens, les chauffeurs PL, et les employés de pressings à sec ont été testés par un groupe de 5 personnes de chacune de ces professions. Un enquêteur entraîné à faire de l'interview cognitive a fait les entretiens en demandant aux sujets d'identifier les questions qui posaient problème et les raisons, comment ils arrivaient à faire les évaluations en fréquence par exemple, à donner tous les commentaires qui leur semblaient pertinents. Les questions portant sur la fréquence ou la durée des tâches étaient ainsi particulièrement difficiles à renseigner. Les travailleurs ne comprenaient pas toujours si la question s'adressait à eux-mêmes ou en général, s'il ne fallait prendre en compte que les expositions directes ou aussi celles de l'environnement du poste. Les questions techniques sur les installations, les protections collectives ont aussi été jugées difficiles et les auteurs conseillent de pouvoir disposer de dessins ou de photos pour faciliter la compréhension.

4.2.10. Ethique et confidentialité

Enfin, bien entendu, il convient en milieu de travail encore plus qu'ailleurs de respecter les règles éthiques de confidentialité et de respect des personnes. Ainsi, les participants doivent être assurés que leur participation est entièrement facultative et que leur refus de répondre à des questions ou même de participer à l'enquête n'entraînera aucune sanction et ne modifiera en rien leurs relations avec leur employeur ou leur médecin du travail. Les participants doivent également être assurés que l'information qu'ils donnent restera strictement confidentielle et que les responsables prendront toutes les précautions nécessaires pour garantir la sécurité matérielle et l'inviolabilité des données. Il arrive souvent que, à cette fin, on scinde les données elles-mêmes de l'identité des participants dans les fichiers informatiques. Il est également conseillé d'informer les salariés que leurs réponses ne seront utilisées dans des rapports qu'après avoir été regroupées avec celles des autres participants et

que les données individuelles ne seront pas portées à la connaissance de l'employeur ou du CHSCT.

Enfin, il convient de respecter les procédures de déclaration à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) des fichiers et traitements des données à caractère personnel ayant pour finalité la recherche dans le domaine de la santé prévues par la réglementation.

Il en est de même des procédures prévues dans le cadre de la protection des personnes participant à des recherches biomédicales (article L.1123-6 du code de la santé publique introduit par la loi du 9 août 2004).

4.3. Jugement d'experts au cas par cas

4.3.1. Introduction

L'estimation basée sur le jugement d'experts a été très souvent utilisée dans les études épidémiologiques. L'Association des Hygiénistes Industriels Américains (AIHA) a défini le jugement d'experts comme la capacité à faire des déductions exactes à partir d'informations quantitatives incomplètes, cela permet une approximation de l'exposition réelle. Il convient de bien différencier une simple opinion d'experts de la démarche structurée du jugement d'experts procédant par déductions et inférences répétées. Dans beaucoup d'études, hélas, cette évaluation par des experts a été faite sans qu'il y ait de précisions sur la démarche adoptée, sans définition des critères de jugement utilisés, sans informations sur les différents poids donnés aux facteurs de variabilité etc.

4.3.2. Description de la démarche

Lorsqu'il s'agit d'une démarche structurée, cette méthode associe l'administration d'un questionnaire professionnel détaillé comme il a été décrit dans le chapitre précédent et le jugement de plusieurs experts sur les réponses données pour pouvoir ensuite effectuer un classement entre exposé / non exposé ou pour définir des catégories et des niveaux d'exposition pour chaque sujet.

Le questionnaire va tenir compte de façon très précise de l'ensemble des données pouvant être utiles à l'évaluation de l'exposition par les experts :

- Reconstruction de la carrière professionnelle avec les emplois, les secteurs d'activités, les entreprises (taille, type de production etc.), les différentes durées et fréquences d'exposition pour chaque emploi, la qualification, le niveau de responsabilité
- Nature des expositions (sans oublier les co-expositions pouvant interférer), voies d'exposition (respiratoire, cutanée, digestive), formulation des produits
- Modes opératoires (utilisation de sprays, chauffage, application à chaud, opérations manuelles ou automatisées, absence d'humidification si poussières fines, outils portatifs générant beaucoup de poussières ...)
- Organisation du travail (horaires postés, de nuit, tâches de nettoyage ou d'entretien)
- Protections techniques en place,
- Port de protections individuelles
- etc.

L'évaluation du niveau, de la fréquence et de la probabilité d'exposition au cas par cas est ensuite réalisée par le groupe d'experts de préférence pluridisciplinaire, spécialisés en hygiène industrielle, en toxicologie ou en épidémiologie (chimistes, hygiénistes industriels, médecins du travail, ingénieurs hygiène et sécurité, épidémiologistes) à partir des questionnaires mais aussi des données de l'entreprise ou du secteur d'activités, d'études de postes, de l'évolution des process de fabrication, de l'évolution des compositions des produits, de l'évolution des

protections collectives et individuelles, de données métrologiques quand elles existent, de données bibliographiques ou toxicologiques et de façon générale des connaissances qu'ont les experts des métiers et des risques.

4.3.3. Avantages et inconvénients

Cette méthode permet une évaluation au niveau individuel au cas par cas qui prend en compte les tâches réellement effectuées et les conditions effectives d'exposition. Elle est donc en principe plus précise et limite les erreurs de classement. Il est très important de noter que s'il existe malgré tout des erreurs (ce qui est inévitable dans ce type de démarche), ces erreurs sont non différentielles si l'expertise est réalisée sans connaissance du statut malade/non malade du sujet. C'est une des conditions de qualité des données et de la méthode à exiger dans ce type d'approche.

Cette méthode est actuellement souvent encore considérée comme la méthode de référence ou « gold standard » en l'absence de mesures quantitatives. Les experts pouvant réaliser ce type d'évaluation sont cependant rares. Cette approche nécessite de plus d'interroger chaque sujet ce qui n'est pas réalisable dans les études portant sur un très grand nombre de travailleurs comme c'est de plus en plus le cas actuellement. Elle demande un investissement important à la fois pour l'élaboration du questionnaire, pour la formation et l'encadrement des enquêteurs et des experts. Il s'agit donc au total d'une procédure lourde et coûteuse surtout en temps, difficile voire impossible à mettre en oeuvre dans des études de taille importante. Le problème le plus important reste néanmoins le fait que les experts vraiment compétents pour ce type d'évaluation sont rares.

Il faut en effet une capacité à savoir manipuler de façon efficace toutes les données obtenues par questionnaire, enquête, revue de la littérature, études de poste. Il faut des connaissances assez larges des risques professionnels pouvant couvrir plusieurs secteurs industriels différents, des techniques, du monde de l'entreprise, de l'évolution des risques et de l'utilisation des toxiques dans le temps et dans l'espace. Savoir par exemple quelles ont été les évolutions de la réglementation relative aux risques chimiques ou aux utilisations industrielles de certains toxiques, de leurs produits de remplacement. Il leur faut également avoir certaines connaissances de l'épidémiologie et avoir l'habitude de travailler en collaboration avec d'autres professionnels qui peuvent avoir des approches complémentaires.

Deux difficultés supplémentaires à la démarche d'évaluation par expertise au cas par cas sont relevées par Bouyer (35) :

- Au fur et à mesure du déroulement de l'évaluation dans une étude, les experts acquièrent de nouvelles connaissances, ainsi à la fin la façon de classer peut être différente de ce qu'elle était au départ
- Il manque très souvent dans la plupart des études publiées la définition claire au départ de l'étude des critères utilisés par les experts pour faire l'évaluation de l'exposition et effectuer les différents classements des sujets selon diverses modalités.

Il faudrait disposer de davantage de guides validés définissant les règles précises de codage de façon à standardiser la démarche, ces guides seraient très utiles et serviraient aux experts dans ce type d'étude. La validation des études doit non seulement porter sur la reproductibilité des évaluations faites mais aussi sur la cohérence des experts entre eux.

4.3.4. Etudes de validation publiées

Il est souvent fait appel à des groupes d'experts ayant des champs de compétences différents et une approche complémentaire. Ainsi plusieurs études ont comparé les évaluations faites par un hygiéniste industriel ou un chimiste et par un médecin du travail.

Févotte (36) a comparé dans le cadre de la validation des données recueillies lors de l'étude SUMER, l'évaluation des expositions faites d'une part par un médecin du travail et d'autre part par un « expert ». SUMER est une enquête transversale menée sur le plan national en France avec un recueil par entrevue avec le médecin du travail de l'ensemble des activités professionnelles réellement exercées lors d'une semaine de travail. Le médecin avait à sa disposition un descriptif de 200 situations de travail avec l'ensemble des nuisances potentielles. Pour chaque nuisance identifiée, le médecin devait évaluer la durée d'exposition, l'existence de protections collectives, la mise à disposition d'équipements de protection individuelle et pour les agents chimiques une estimation de l'intensité de l'exposition. Enfin, le médecin devait porter un jugement sur le risque de pathologie en précisant les facteurs susceptibles de porter atteinte à la santé du salarié.

Parallèlement à cette enquête, une deuxième enquête portant sur la même semaine de travail était faite par téléphone par un autre enquêteur utilisant plusieurs questionnaires professionnels, donc chaque salarié donnait son accord pour être interrogé à 2 reprises. Les questionnaires obtenus par téléphone étaient soumis à des experts qui étaient des ingénieurs chimistes ayant l'expérience des études épidémiologiques.

L'expert avait à sa disposition non seulement le questionnaire mais également de la documentation technique, la possibilité d'interroger des personnes ressources à l'exclusion du médecin du travail. Les indices utilisés étaient la durée (en heures par semaine), l'intensité estimée (échelle de 1 à 7 : de très faible à très forte pouvant dépasser la VME). L'expert devait également évaluer la fiabilité de son jugement (échelle de 1 à 3 : possible, probable, certain). Les résultats ont montré des différences : les médecins adoptent une attitude plus synthétique et normative alors que les chimistes ont une vision plus analytique en décomposant l'ensemble des risques ; les chimistes ont codé beaucoup plus de risques et ont tenu compte des tâches annexes et de l'environnement du poste de travail alors que les médecins se sont surtout concentrés sur les principaux agents directement à risque. Au total, l'approche était complémentaire. Néanmoins la comparaison entre les 2 démarches étaient difficiles à faire car les conditions de l'évaluation n'étaient pas les mêmes pour les médecins (qui étaient isolés) que pour les chimistes (qui ont travaillé en groupe et avec l'expérience de ce type d'enquête).

Siemiatycki a utilisé à de nombreuses reprises la démarche par expertise au cas par cas dans les études épidémiologiques notamment cas-témoins (24). Par exemple dans le cadre de l'importante étude cas-témoins sur les cancers professionnels dite étude de Montréal, un groupe d'experts composés de chimistes, hygiénistes industriels et d'ingénieurs a codé les expositions de chaque sujet à partir d'un questionnaire professionnel détaillé obtenu par un entretien avec un enquêteur entraîné. Le codage s'est fait à partir d'une liste de 294 nuisances chimiques et physiques. Pour chaque emploi, les experts attribuaient les nuisances correspondantes avec les indicateurs suivants :

- La probabilité que l'exposition ait bien eu lieu (possible, probable, certaine)
- Le niveau moyen de concentration des substances (faible, moyen, élevé)
- La fréquence d'exposition durant une semaine habituelle de travail (moins de 5 %, entre 5 et 30 %, plus de 30 %)
- La nature du contact (respiratoire, cutané, à la fois respiratoire et cutané)

L'exposition devait faire l'objet d'un consensus, les disparités entre les codages des experts étaient rediscutées. 4263 sujets ont été interrogés sur plusieurs années et au total environ 15 000 emplois ont été évalués par le groupe d'experts. L'ensemble des codages qui se sont faits sur des années ont à la fin étaient revus en totalité.

Siemiatycki a ensuite procédé à une évaluation de la reproductibilité de la procédure de codage des expositions de manière rétrospective. Il a comparé à partir d'un échantillon de sujets tirés au sort d'une part les codages faits à 2 périodes différentes par l'ensemble du groupe et d'autre part il a comparé les codages au sein du groupe entre les experts. Les résultats ont montré une très bonne concordance notamment en ce qui concerne la probabilité d'exposition avec des coefficients kappa supérieurs à 0,80. Il existait par contre des disparités fortes selon les nuisances. L'auteur attribue ces discordances à l'utilisation d'algorithmes de codage qui peuvent biaiser certains résultats. Les poussières abrasives, les fumées diesel, les poussières et fumées métalliques étaient codées de manière très concordante alors que le CO ou les vapeurs nitreuses donnaient lieu à moins de reproductibilité dans les codages.

La deuxième évaluation de la concordance entre experts au sein de l'équipe lorsque le codage se fait de façon individuelle a donné des coefficients de concordance moins favorables (de l'ordre de 0,70). Il en déduit que la reproductibilité est moins bonne quand il n'y a qu'un seul expert sans utiliser la procédure de consensus au sein d'un groupe. Siemiatycki conseille donc d'avoir toujours au moins 2 experts qui travaillent en équipe. Ce sont les discussions au sein du groupe et le travail sur les discordances qui est très riche plus que la simple addition de 2 avis.

La reproductibilité des résultats est un des éléments de la validité mais cela n'est pas suffisant même si c'est une condition nécessaire. Le fait que les codages des expositions soient reproductibles ne veut bien entendu pas dire qu'ils sont forcément exacts. Siemiatycki souhaite que davantage d'études soient réalisées pour trouver des moyens de valider ces évaluations par experts, il précise également qu'il est arrivé à ces très bons résultats de reproductibilité grâce à une équipe d'experts particulièrement expérimentés et qui travaillent ensemble depuis des années. Ces résultats ne sont, bien entendu, pas forcément transposables à de jeunes experts n'ayant pas cette expérience.

La même équipe d'experts ayant une très longue expérience (en moyenne de 10 ans) de codage des expositions a été testée dans le cadre d'une étude menée par **Fritschi** et al. en Australie (37). L'étude a comparé l'évaluation faite par le groupe d'experts en prenant comme référence 50 mesurages atmosphériques réalisés sur un panel de 47 postes de travail très variés entre 1978 et 1989. La procédure d'évaluation utilisée par le groupe d'experts était différente de celle utilisée par Siemiatycki. En effet, les experts avaient à leur disposition un descriptif des postes de travail et non les résultats d'un questionnaire professionnel individuel. Le descriptif comportait l'intitulé de l'emploi, les coordonnées de l'entreprise, quelques mots sur les tâches et des dates de début et de fin. Bien entendu les experts n'ont pas eu accès aux résultats des mesures atmosphériques. Ils avaient une liste de 19 substances (et non près de 300 comme la méthode de Montréal) potentiellement présentes dans ces emplois (acrylonitrile, chlorure de vinyle, fluides de coupe, fumées de soudage, benzène, phénol etc.). La dernière différence et que le groupe d'experts n'a pas travaillé selon la méthode du consensus mais de façon individuelle. Chaque expert a pris 893 décisions de codage (47 emplois et 19 substances), les experts étaient au nombre de 3. Ils devaient définir si l'exposition était : inexistante, possible, probable, sûre. Si la cotation était supérieure à possible, ils devaient indiquer la fréquence de l'exposition par semaine (1-5%, 5-30 %, ou > 30 % du temps de travail) et le niveau (faible, moyen, élevé). Les résultats ont montré une très bonne sensibilité en moyenne allant de 73 % à 90 % pour les 3 experts selon que le critère d'analyse était plus ou moins sévère. Les experts ont correctement estimé le niveau

d'exposition dans plus de 40 % des cas et la fréquence dans plus de 56 % des cas. Ils ont eu tendance à plutôt surestimer le niveau et la fréquence d'exposition dans 25 à 38 % des cas par rapport aux mesures atmosphériques et a sous-estimé dans environ 20 % des cas. Les auteurs n'ont pas pu par contre calculer la spécificité du codage des experts. Si la méthode du consensus entre experts avait été employée, Fritschi estime que la sensibilité aurait dépassé les 96 %. L'autre aspect intéressant de cette étude est le fait que les experts ont dû évaluer l'exposition sur des situations de travail différentes de leur pays d'origine puisque les entreprises étaient australiennes et les experts canadiens. Or cette évaluation a été très bien faite à distance sans connaître les spécificités des conditions de travail dans ce pays qui toutefois a un niveau d'industrialisation proche du Canada. Les experts ont largement utilisé Internet pour avoir des informations complémentaires sur les entreprises australiennes ce qui leur a permis d'améliorer la performance de leur codage.

Benke (38) a également fait le même type d'étude afin de valider l'avis d'experts, il a retrouvé une bonne spécificité (>90 %) mais une sensibilité moins bonne que Fritschi de 64 %. Son équipe d'experts était composée de 5 personnes qui devaient coder l'exposition à 21 substances dans 298 emplois. Néanmoins, il ne disposait pas d'une équipe d'experts ayant une aussi grande expérience de ce type de codage que l'équipe de Siemiatycki à Montréal. Benke conclut sur l'importance des biais de classement possibles par ce type de méthode et préconise que les experts soient sélectionnés et testés sur leur capacité à bien coder. Les auteurs insistent également sur le fait que pour faire des évaluations dans les études en populations avec une grande diversité de postes, de métiers et de secteurs d'activité il faut des experts particulièrement compétents et ayant une vision très large des risques professionnels.

Un autre point important est l'intérêt pour les épidémiologistes d'avoir l'avis d'experts qualifiés qui peuvent estimer des niveaux d'exposition pour des substances qui peuvent ne pas faire l'objet de mesures par les hygiénistes industriels dans les entreprises. En effet les mesures atmosphériques ou biométriologiques sont habituellement faites soit parce qu'il existe une réglementation qui oblige à faire des contrôles de non dépassement des valeurs limite d'exposition soit parce qu'on s'intéresse à quelques substances déjà connues pour être dangereuses. Mais les mesures faites par les entreprises ou les hygiénistes industriels sont rarement réalisées avec des objectifs de recherche ou épidémiologiques. C'est pourquoi, on ne peut uniquement se baser sur les données quantitatives des mesures disponibles en entreprise surtout pour les études ayant besoin d'une analyse rétrospective des expositions.

Rybicki (39) a comparé la concordance intra et inter experts dans une étude cas-témoins sur les neuropathies lors de l'exposition aux métaux. 2 hygiénistes industriels ont codé séparément et sans connaître le statut (cas ou témoin) du sujet une soixantaine de questionnaires professionnels recueillis par interview et correspondant à plus de 300 emplois. La concordance intra expert était de 89,6 % pour le cuivre, 87,9 % pour le fer et 94,6 % pour le plomb alors que la concordance entre hygiénistes était moins bonne : 86,4 % pour le cuivre, 81,1 % pour le fer et seulement 76,2 % pour le plomb. L'auteur explique ces différences par une meilleure connaissance du risque plomb par l'un des experts. Rybicki a également calculé l'impact de ces erreurs de classement sur les odd-ratios en montrant bien le risque important de sous-estimation des risques réels. Il insiste également non seulement sur le fait d'avoir des experts compétents, si possible en nombre suffisant pour qu'ils soient complémentaires mais aussi sur l'importance du recueil des données sur les postes occupés et les tâches réalisées dans les questionnaires professionnels.

Une démarche similaire de comparaison des avis d'experts et d'estimation de l'impact des erreurs de classement sur les OR a été faite par **Mannetje** et al. dans une grande étude cas-témoins multicentrique sur le cancer pulmonaire menée en Europe par le CIRC (40). Dans les

études multicentriques, il est préférable d'avoir des experts locaux connaissant bien les particularités du pays en ce qui concerne les conditions d'exposition et de travail surtout si les pays n'ont pas le même niveau de développement économique et industriel. L'autre difficulté de ce type d'étude est aussi de standardiser la démarche d'expertise faite par plusieurs équipes dans des lieux différents. Le même questionnaire et le même protocole d'expertise ont servis dans les 15 centres des 7 pays participants à l'étude. Plusieurs ateliers de travail ont réuni les experts afin de standardiser la démarche de codage. Ils devaient coder l'exposition à 70 agents en ce qui concerne l'intensité (faible, modérée, élevée), la fréquence (1-5 %, 5-30 %, > 30 % du temps de travail), la présence de pics d'exposition et la probabilité d'exposition (possible, probable, certaine). 8 centres ont participé à l'étude de validité des codages faits par les experts sur 19 situations de travail pour 70 agents d'exposition. L'expert de référence pour les comparaisons était J. Févotte, chimiste ayant une très longue expérience des codages des expositions en épidémiologie.

Les résultats ont montré une concordance globale moyenne entre les 8 centres ($k=0,55$), une analyse par agent d'exposition a montré une très bonne concordance pour 9 agents, moyenne pour 16, mauvaise pour 29, non calculable pour 16. La concordance était meilleure pour les agents cités dans le questionnaire et pour ceux qui correspondaient à une exposition directe. Les groupes d'experts ont expliqué ces résultats discordants par de réelles différences selon les pays au niveau technologique ou des produits, après avoir tenu compte de ces différences l'indice de concordance kappa est passé de 0,55 à 0,60. Il y avait moins de discordance dans l'estimation de la fréquence que dans celle de l'intensité. La spécificité était en générale très bonne alors que la sensibilité était très variable selon les agents codés. L'étude de l'impact de ces erreurs de classement sur l'estimation des OR a aussi montré une tendance à la nette sous-estimation des risques et ceci même quand la sensibilité et la spécificité étaient élevées. L'atténuation des OR était d'autant plus forte quand le degré de concordance entre experts était faible, que la prévalence des agents dans la population était basse (notamment chez les femmes moins fréquemment exposées à ces risques que les hommes) et que le nombre de sujets était faible.

La performance de l'avis d'experts est aussi très liée au type d'agent d'exposition étudié. Mais même pour les agents qui ont été moins bien évalués par les experts la spécificité reste bonne ce qui limite le nombre de faux-positifs. Les auteurs malgré l'ensemble de ces difficultés continuent à conseiller d'utiliser cette démarche d'expertise dans les études multicentriques en prenant soin de bien standardiser et former les experts. Mannetje conseille également aux épidémiologistes d'intégrer dans le calcul du nombre de sujets nécessaire les erreurs de classement attendues afin d'avoir une puissance suffisante pour mettre en évidence un risque statistiquement significatif quand il existe.

En synthèse, la validité du jugement d'experts dans l'évaluation des expositions professionnelles repose aussi bien sur la qualité des données recueillies (questionnaires, mesurages faits en entreprise, données techniques complémentaires, bibliographie etc.) servant aux experts que sur le nombre, la compétence et l'expérience des experts eux-mêmes.

Les études publiées de validation de cette méthode préconisent en effet d'avoir plusieurs experts dans le groupe, des experts de différentes disciplines et ayant des compétences et des connaissances complémentaires. La démarche par consensus au sein du groupe d'experts est conseillée ainsi qu'une formation spécifique des experts et des tests de codage avant le démarrage de l'étude afin d'harmoniser l'estimation des indicateurs d'exposition. La validation de la procédure devrait être faite en la comparant à des mesures quantitatives sur un échantillon aléatoire de sujets. Les différents auteurs

souhaitent également qu'il existe un consensus de la communauté scientifique pour définir les critères nécessaires pour être un bon expert et pour standardiser la démarche de jugement au cas par cas dans les études épidémiologiques en milieu de travail.

4.4. Matrices emplois-expositions (MEE)

Les matrices emplois-expositions permettent de bénéficier du recueil relativement simple de l'histoire professionnelle tout en fournissant des informations plus précises et plus spécifiques sur les expositions que le simple intitulé d'emplois.

4.4.1. Définition, avantages et limites

Une matrice emplois-expositions peut être sommairement décrite comme un tableau (Tableau n° 2) dont un axe correspond aux intitulés d'emplois (en général un croisement profession/branche d'activité), et l'autre axe aux nuisances. Les cellules à l'intersection de chaque emploi et de chaque nuisance comprennent un ou plusieurs indices d'exposition. Souvent un 3^{ème} axe tenant compte de la période d'exposition dans le temps complète la matrice.

Tableau n°2 : Exemple de matrice emplois expositions en population générale d'après Tesche (14)

Période : 1991-1995		Herbicides	Fumées de soudage	Poussières de bois
Agriculture	Fermier	1	1	0
	Laboureur	2	0	0
	Chef d'exploitation	1	0	0
Mines	Directeur de la mine	0	0	0
	Mineur	0	1	0
	Chauffeur PL	0	0	0
Travaux forestiers	Bûcheron	1	0	2
	Opérateur gros équipement	0	0	0
BTP	Soudeur	0	3	1
	Chauffeur PL	0	0	0
	charpentier	1	1	3
Usine	Opérateur machine	0	0	0
	Chauffeur PL	0	0	0
	Soudeur	0	3	0

0 = pas d'exposition

2 = niveau moyen d'exposition

1 = faible niveau d'exposition

3 = haut niveau d'exposition

Lorsqu'on croise ces matrices avec des histoires professionnelles individuelles, les expositions sont ensuite attribuées automatiquement aux individus en fonction de leurs intitulés d'emploi.

L'inconvénient principal de ces matrices est que, par définition, elles ne permettent pas de tenir compte de la variabilité des expositions à l'intérieur d'un emploi ; elles entraînent donc des erreurs de classement, qui sont cependant non différentielles d'où une sous-estimation des risques au niveau statistique et un manque de puissance des études. Les matrices en population générale sont souvent considérées comme peu performantes du fait de ces biais de classement des sujets par rapport à d'autres méthodes d'évaluation des expositions.

Les matrices emplois-expositions présentent néanmoins l'avantage majeur de ne nécessiter que les intitulés d'emploi, et peuvent donc être utilisées pour des études à grande échelle, alors que dans ce type d'étude les autres méthodes d'évaluation comme les mesures quantitatives ou les jugements d'experts au cas par cas seraient très difficiles voire impossibles à mettre en œuvre du fait du nombre très élevé de sujets inclus.

Les indices d'exposition utilisés dans les cellules des MEE étaient au départ simples de type dichotomique (exposé / non exposé) ou se limitant à la seule durée d'exposition, mais les matrices les plus récentes incorporent désormais des indices beaucoup plus complexes avec la probabilité d'exposition, la fréquence, le niveau, des indices semi-quantitatifs voire quantitatifs d'exposition cumulée plus ou moins pondérée par période de temps ou vie entière ainsi que d'autres indicateurs comme par exemple l'existence de pics, la pénétration cutanée, le port de protections, la dose biologique effective etc. La détermination de ces indices d'exposition peut se faire par jugement d'experts et / ou en tenant compte des informations fournies par les sujets eux-mêmes et / ou en intégrant des données quantitatives de mesurages de toxiques quand elles existent. Ces indices plus détaillés peuvent permettre d'utiliser des définitions différentes de l'exposition, de faire varier la sensibilité et la spécificité selon les besoins, de prendre en compte l'évolution des conditions d'exposition au cours du temps et ainsi d'améliorer les performances des matrices.

Les matrices construites dans le cadre d'une entreprise précise ou d'un secteur d'activités sont assez courantes, les matrices en population générale sont plus rares et se sont surtout développées depuis 1984 après la publication de Hoar (41).

Les matrices en population générale peuvent servir pour diverses études alors que celles qui ont été construites pour une entreprise donnée ne serviront que pour les études pourtant que cette entreprise.

Les matrices peuvent être utilisées pour des études étiologiques mais aussi pour la description des expositions dans une population, pour l'aide au suivi individuel des salariés ou pour l'aide à l'évaluation des risques.

Il existe donc différents types de matrices :

- Les matrices multi-nuisances en population générale (par exemple SUMEX ou MATGENE en France, FINJEM en Finlande)
- Les matrices spécifiques d'une nuisance mais appliquées en population générale (par exemple EVALUTIL pour l'amiante) ou d'une catégorie de nuisances (CAREX pour les cancérogènes en Europe)
- Les matrices spécifiques d'une entreprise ou d'une industrie (par exemple MATEX pour EDF-GDF), ou d'une branche professionnelle ou d'un secteur d'activité (par exemple BATIMAX pour le BTP)

Elles peuvent être construites *a priori* à partir des données d'expertise sur les connaissances générales des métiers et des risques en l'absence de mesures quantitatives représentatives ou elles peuvent être construites *a posteriori* comme c'est le cas pour les matrices en entreprise lorsqu'on dispose d'éléments plus précis sur l'exposition réelle de façon à optimiser la

variabilité entre les groupes et à minimiser la variabilité intra-groupe en constituant des groupes d'exposition homogène.

La première matrice a été élaborée en 1941 par Reed (42) et a servi pour le suivi en médecine du travail. Elle consistait en un tableau croisé entre des métiers sur un axe et les nuisances correspondantes sur l'autre axe. La première matrice emplois-expositions en population générale utilisée en épidémiologie professionnelle et ayant donné lieu ensuite à de nombreuses applications selon le même modèle est celle de Hoar en 1984 (41). Cette matrice contenait 500 professions dans 18 secteurs industriels et 376 nuisances correspondants à des cancérogènes avérés ou potentiels ainsi qu'à d'autres toxiques. Bien que représentant un progrès, l'utilisation de ce type de MEE est limitée : la matrice de Hoar reposait sur des catégories professionnelles assez larges qui comportaient une grande hétérogénéité des niveaux d'exposition au sein de chaque catégorie, elle ne tenait pas compte de l'évolution dans le temps, des changements survenus dans les expositions. Ses applications à d'autres situations étaient donc très restreintes. Plusieurs publications ont confirmé la faible sensibilité de cette matrice.

Afin de pallier à ces difficultés, Siemiatycki (43) a développé au Canada une importante MEE basée sur des évaluations d'experts réunissant des hygiénistes industriels et des chimistes entraînés à ce type d'exercice. Les experts ont utilisé différentes sources d'informations afin de préciser au mieux les niveaux d'exposition et en tenant compte des différentes périodes d'évolution dans le temps. Cette matrice a l'avantage d'avoir été validée et Siemiatycki a comparé 5 différentes techniques d'évaluation des expositions :

- intitulés d'emplois selon des listes standards,
- intitulés d'emplois par questionnaire ad hoc,
- questionnaires et jugements d'experts au cas par cas,
- MEE construite avec des données standards,
- MEE construite avec des avis d'experts.

La MEE construite à partir du seul jugement d'experts a une moins bonne spécificité que la méthode par combinaison « questionnaire et avis d'experts au cas par cas » mais une meilleure spécificité que la MEE basée sur des données standards ou les seuls intitulés d'emplois. Siemiatycki conclut qu'en l'absence de possibilité de réaliser une évaluation par une combinaison « questionnaire ad hoc et avis d'experts au cas par cas » en raison de la lourdeur de cette méthode, l'utilisation d'une MEE basée sur le jugement d'experts peut être tout à fait adaptée et valable.

4.4.2. Les MEE en population générale

Elles sont surtout utilisées pour les études cas-témoins en population générale mais aussi à des fins de surveillance d'une population et de repérage des nuisances par métier ou secteur professionnel.

Les MEE multi nuisances ont surtout été développées sur le plan national dans certains pays comme en Finlande, elles sont alors basées sur les emplois et les secteurs d'activité propres au pays concerné. Ceci permet d'utiliser ces matrices pour différentes études réalisées dans ces pays avec des données obtenues de façon très variable et dans des contextes différents. A partir du moment où les études comportent les intitulés d'emplois, un croisement avec la matrice peut se faire. Ainsi la base CAREX (44) permet de décrire l'exposition à de nombreux cancérogènes dans différents pays européens par métiers, secteurs professionnels etc. En France, la matrice SUMEX (45) a été développée dans le cadre de la première étude nationale SUMER menée par le Ministère du Travail en 1994. Elle est utilisable par les médecins du travail pour le suivi des salariés.

On peut également utiliser ces matrices pour des études internationales notamment européennes. Il faut pour cela avoir codé les emplois et les secteurs d'activités selon des

nomenclatures standardisées et validées au plan national et international (cf. chapitre III.4.1 sur les intitulés d'emplois et les nomenclatures), par exemple la Classification Internationale des professions du BIT (CITP-88) et la Classification NACE pour les secteurs d'activité. L'utilisation des mêmes codes permet non seulement de mener des études multicentriques internationales portant sur des effectifs très larges, mais aussi une meilleure comparabilité des résultats entre études.

Il existe également des matrices en population générale mais ne portant que sur une seule nuisance spécifique comme par exemple l'amiante (EVALUTIL). Elles sont plus faciles à réaliser et à valider que les matrices multi-nuisances. Une analyse comparative entre la matrice « amiante » et une évaluation faite pas avis d'experts hygiénistes au cas par cas a été effectuée dans une étude cas-témoins sur le mésothéliome pleural. Les résultats obtenus étaient comparables entre les 2 méthodes. Cette matrice est également utilisée pour le suivi post-professionnel des salariés exposés à l'amiante durant leur vie professionnelle (46).

Méthodologie d'élaboration d'une MEE en population générale

Une méthodologie d'élaboration standardisée d'une MEE est décrite par Luce dans le programme MATGENE (47).

Les principales étapes sont :

- **Phase préparatoire** : étape de recherche bibliographique précisant les caractéristiques de la nuisance (physique, chimique ...), recueil de données techniques sur les process de fabrication, les utilisations, la réglementation, recensement des données métrologiques publiées et des études épidémiologiques. Il convient ensuite de bien définir les niveaux d'exposition dans la population générale et de bien définir les conditions d'exposition (pénétration cutanée par exemple, volatilité etc. ...)
- **Choix des nomenclatures** : il s'agit d'une difficulté importante des MEE. L'absence de codage des données selon une nomenclature standardisée des professions et secteurs d'activités ne permet pas d'utiliser la MEE pour d'autres études et restreint de beaucoup son intérêt. C'est pourquoi il convient que la matrice soit construite selon une des classifications nationales ou internationales reconnues (cf. chapitre III.4.1.).

Les nomenclatures les plus utilisées actuellement sont :

- au niveau international : pour les professions la Classification Internationale Type des Professions (CITP) du Bureau International du Travail, et pour les secteurs d'activité la Classification Internationale Type des Industries (CITI) des Nations Unies et la Nomenclature d'Activités de la Communauté Européenne (NACE) ;
 - en France : pour les professions la classification des Professions et Catégories Socioprofessionnelles (PCS) et pour les secteurs d'activité la Nomenclature d'Activités Française (NAF). La NAF est directement transposable en NACE, puisqu'elle en reprend l'ensemble des catégories, avec dans certains cas un détail supplémentaire du dernier niveau pour tenir compte des spécificités nationales. Les passages entre les autres nomenclatures de professions et d'activité sont plus complexes.
- **Définition des indices d'exposition**
Ils sont variables d'une matrice à l'autre en fonction des substances étudiées et des données de la littérature, habituellement on retient plusieurs critères :

- **La probabilité d'exposition** qui correspond à la proportion de travailleurs exposés dans l'emploi concerné. Si inférieure à 1 % le sujet est considéré comme non exposé. On définit 4 classes 1-10 %, 10-50%, 50-90 %, > 90 %.
 - **Le niveau d'exposition**, niveau moyen sur la journée de travail en 4 catégories : faible, moyen, élevé, très élevé. On peut également séparer la fréquence et l'intensité de l'exposition. Il est également essentiel d'avoir bien défini le niveau minimal exigé pour être classé comme exposé.
 - **Les pics d'exposition en oui /non**
 - **Les périodes d'exposition**
En cas de variation dans le temps (composition, techniques, réglementation), cette dimension chronologique doit apparaître dans la matrice avec pour chaque période les indices d'exposition.
- **Elaboration de la matrice**
Les indices d'exposition sont attribués à chaque profession et à chaque activité selon les classifications choisies, un croisement des codes profession et activité est fait dans un deuxième temps. Les indices d'exposition sont attribués par expertise pour chaque combinaison profession / activité.
Il est possible d'élaborer des algorithmes permettant d'attribuer automatiquement les indices d'exposition à des professions quelque soit le secteur d'activité.
 - **Validation**
Vérification de l'homogénéité des évaluations par profession, secteur ou groupe d'exposition puis comparaison à des données extérieures (mesures quantitatives, résultats d'études sur le même thème, autres matrices), validation externe par avis d'experts n'ayant pas participé à la construction de la matrice (cf. chapitre III.4.4.5).

4.4.3. Les matrices spécifiques à une entreprise ou à un secteur d'activité

C'est l'outil de plus en plus utilisé pour les études de cohortes, les études transversales et les études cas-témoins au sein d'une cohorte en entreprise.

Elles ont l'avantage d'être plus détaillées, plus précises et plus spécifiques que les matrices en population générale. C'est la méthode la plus souvent utilisée par exemple dans les études sur les cancers menées en entreprise.

Ces matrices peuvent être multi-nuisances ou ne s'intéresser qu'aux nuisances principales faisant l'objet de la recherche.

4.4.3.1. La construction d'une matrice peut se faire selon 4 axes :

- Les nuisances
- Les emplois / postes de travail ou tâches
- Le temps avec les différentes périodes d'évolution de l'entreprise
- Le lieu de travail

Les nuisances

Le nombre et le type de nuisances à inclure dépendent des objectifs de l'étude. Les MEE spécifique à une nuisance comporteront la nuisance en question et quelques autres pouvant jouer un rôle de facteurs de confusion. Si l'objectif est une étude sur les risques de cancers, il convient d'inclure un grand nombre de nuisances. Selon le but recherché, on peut prendre l'ensemble d'une famille de produits par exemple les solvants ou ne s'intéresser qu'à l'un de

manière spécifique par exemple le benzène. Le choix de la nuisance étudiée va conditionner le mode de classement des postes ou emplois.

Les emplois / postes de travail occupés ou tâches réalisées

Les antécédents professionnels de chaque individu (liste chronologique des différents postes et services auxquels un travailleur a été affecté) sont souvent conservés dans les dossiers du personnel de l'entreprise; quand ils sont disponibles, ils peuvent fournir l'historique complet des emplois occupés dans l'établissement en cause. Ces données peuvent être complétées par des entretiens individuels avec les participants à l'étude.

L'étape suivante consiste à faire l'inventaire des titres d'emploi et des noms de services ou de zones de travail pour la période de temps étudiée. L'inventaire peut facilement compter plusieurs centaines, voire plusieurs milliers d'entrées dans le cas de grandes entreprises ou dans les entreprises d'une branche d'activité si l'on considère l'évolution dans le temps (souvent sur des dizaines d'années en cas d'étude de cohorte historique) des postes, des services et des procédés de fabrication dans les différents secteurs de production, sans oublier tous les services transversaux d'entretien ou maintenance, de recherche, d'ingénierie, ou administratifs.

On peut faciliter le regroupement des données en plaçant tous les antécédents professionnels dans un fichier informatique puis en se servant de routines d'édition pour normaliser la terminologie des titres d'emploi. Les postes comportant des expositions semblables peuvent être regroupés pour simplifier la correspondance entre l'exposition et l'emploi en groupes d'exposition homogène. Toutefois, un tel regroupement doit, chaque fois que c'est possible, s'appuyer sur des données de mesure recueillies selon une bonne stratégie d'échantillonnage.

Ainsi idéalement, tous les sujets exposés à un facteur donné dans les mêmes conditions devraient avoir la même entrée dans la matrice. On peut également regrouper par nuisance les postes de travail et tâches spécifiques exposant à cette nuisance. L'approche « **poste-tâches** » a été utilisée dans diverses études notamment par Benke (48). Toutefois, les situations sont souvent complexes en milieu de travail et les regroupements difficiles, plusieurs employés ayant le même intitulé de poste peuvent réaliser des tâches différentes, une même tâche peut être faite par des personnes ayant des postes très différents, enfin une même tâche pour un même poste peut être réalisée de manière différente ou dans des conditions d'exposition différente (pas de port de protections individuelles par exemple). Dans tous les cas, les erreurs de classement sont malheureusement inévitables.

Si l'on souhaite pouvoir faire des comparaisons avec d'autres études portant sur le même sujet, il est conseillé de partir et d'utiliser les classifications standardisées nationales ou internationales des professions et d'y ajouter des codes spécifiques aux emplois existant dans l'entreprise étudiée.

Le temps

Même avec l'informatisation des antécédents professionnels, il peut s'avérer difficile de faire le lien entre les données d'exposition et les individus. Les conditions de travail changent en fonction des mutations technologiques et de l'évolution de la réglementation. La formulation des produits et le type de production saisonnière de nombreuses branches d'activité peuvent eux aussi changer. Certains de ces changements peuvent avoir été consignés dans les dossiers, mais cela est peu probable dans le cas des modifications saisonnières et d'autres changements marginaux touchant les procédés et la production. De même, les travailleurs peuvent avoir été formés pour accomplir différentes tâches et permuter entre les postes selon les exigences de la production. Toutes ces circonstances ajoutent à la complexité de l'établissement du profil d'exposition des travailleurs. Bien sûr, il existe aussi heureusement des milieux de travail qui

sont restés pratiquement inchangés pendant des années ce qui rend plus pertinent la construction de tels matrices.

On doit intégrer les mesures réalisées dans le passé si elles existent ou faire appel à des experts pour estimer de manière rétrospective les niveaux d'exposition pour chaque poste ou tâche. On peut pour cette reconstitution s'aider du témoignage d'anciens salariés, des documents disponibles dans l'entreprise (date de mise en place des nouvelles installations par exemple), des quantités de produits consommés ou achetés, anciennes fiches de données de sécurité, comptes-rendus de CHSCT, archives du service médical, des services techniques comme le service des Méthodes, de la maintenance etc.

On peut également se référer aux données de la littérature, aux résultats de mesurages ou d'études réalisées dans le même secteur industriel ou vis à vis de la même nuisance.

En dernière analyse, chaque activité doit faire l'objet d'une évaluation distincte souvent en s'aidant d'un groupe de travail ad hoc constitué des salariés les plus anciens ayant la mémoire de l'entreprise. En fin de compte, il sera nécessaire de résumer l'historique de l'exposition sur la vie entière de chacun des sujets d'une étude en définissant la mesure synthétique de l'exposition la plus appropriée.

Le lieu de travail

Des variations peuvent survenir selon le lieu de travail s'il existe plusieurs ateliers, plusieurs établissements dans l'entreprise etc. ... mêmes si les activités peuvent être similaires, les conditions de travail peuvent varier (vétusté des installations, système de ventilation, chauffage etc. ...) et donc les niveaux d'exposition être différents. Il est de ce fait important de tenir compte de ces aspects lors de l'élaboration de la matrice. Un axe spécifique au lieu de travail peut faire partie de la matrice (service, atelier, établissement).

4.4.3.2. Méthodologie de travail pour la construction de la matrice en entreprise

L'ensemble de ces données ainsi recueillies et réorganisées dans le temps et l'espace sont validées par les salariés de l'entreprise qui participent à la réalisation de la matrice au côté du médecin du travail, de l'infirmière de santé au travail, de l'intervenant en prévention des risques professionnels (IPRP), du responsable « Hygiène et Sécurité » de l'entreprise, d'un éventuel expert extérieur à l'entreprise connaissant bien la démarche. La participation des salariés et notamment des plus anciens et de ceux ayant une certaine responsabilité (contremaître, chef d'atelier, responsable de production ...) est essentielle car elle représente la mémoire de l'entreprise. En effet, il est rare de trouver des entreprises ayant gardé beaucoup d'archives sur ces aspects « Hygiène et Sécurité », l'informatisation des fichiers du personnel est souvent relativement récente et même au niveau de certaines données purement administratives (emplois occupés, périodes etc. ...) il est parfois difficile d'avoir des informations sur le passé.

Il faut définir **différentes étapes dans la construction d'une matrice en entreprise** d'après Hours et Bergeret (20) :

- D'abord bien définir l'hypothèse de départ, les objectifs de l'étude. Ceci est primordial pour bien cibler les expositions qui seront analysées. Il convient de faire des choix, de se focaliser sur les nuisances principales en tenant compte des substances qui pourraient être des facteurs de confusion.
- Faire l'historique des procédés de fabrication au cours du temps, des changements survenus dans les ateliers, la production, les machines, les produits utilisés, les

produits fabriqués, les modifications du fait de l'automatisation, repérer les postes n'ayant pas beaucoup évolué, ceux qui ont disparu ou qui se sont transformés.

- Faire l'historique des modifications des conditions de travail qui ont pu aboutir à une baisse des niveaux d'exposition, ces dates-clés serviront à définir les principales périodes de la matrice : automatisation, capotage, vase clos, aspirations à la source, ventilation générale, cabines ventilées, isolement de certains secteurs, commandes à distance, port de protections individuelles, changement de composition avec substitution des substances les plus toxiques, changements de formulation des produits, des modes opératoires, résultats des analyses métrologiques s'il y en a etc.
- Etablir la liste de tous les intitulés de poste par secteur, atelier, service ou établissement sans oublier les services transversaux tels que l'entretien ou la maintenance, les laboratoires qualité ou analyses, recherche et développement, prototypes, plate formes d'essai etc.
- Définir les « postes-périodes » par atelier : périodes de temps pendant lesquelles le poste est resté homogène au niveau de l'exposition avec date de début et de fin
- Attribuer des niveaux d'exposition le plus souvent de façon semi-quantitative à chaque « poste-période » en tenant compte de l'ensemble des données recueillies et de l'avis du groupe de travail associant experts et salariés
- Uniformiser la codification en tenant compte des facteurs de variation entre postes de travail pour une même période et entre périodes
- Valider le codage et mesurer la sensibilité et la spécificité de la matrice

4.4.4. Différentes sources d'information et estimation de l'exposition

Lorsque les données quantitatives d'hygiène industrielle sont absentes pour estimer l'exposition, on doit avoir recours à d'autres moyens d'évaluation.

a. Bases de données

Il existe des bases de données d'exposition comme la base COLCHIC (voir ci-dessous), des publications scientifiques ou d'experts concernant des analyses métrologiques réalisées dans des entreprises similaires. Il faut alors consulter les sources bibliographiques habituelles comme MEDLINE, HSELINE, NIOSHTIC, TOXLINE, la base de données bibliographique de l'INRS, du BIT CISILO etc. ...

Des fiches de risques par métiers par exemple les fiches du BIT : International Hazard Datasheets on Occupation seront également utiles à consulter.

<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/hdo/htm/index.htm>.

La base COLCHIC en France (49) existe depuis 1987, elle a été créée par l'INRS et les laboratoires interrégionaux des CRAM qui l'alimentent régulièrement en mesures atmosphériques réalisées en entreprise et en informations sur la stratégie de mesurage adoptée. Plus de 400 000 résultats de mesures d'exposition à plus de 600 substances chimiques sont stockées sur COLCHIC. Cette base peut être consultée et servir pour la recherche en épidémiologie ou les programmes de recherche en évaluation des risques. Elle n'est toutefois pas d'accès direct puisqu'il faut faire appel aux ingénieurs ou aux contrôleurs de la CRAM pour pouvoir la consulter.

Si malgré ces recherches, il n'existe pas de données quantitatives permettant d'estimer l'exposition dans l'entreprise faisant l'objet de l'étude, il est toujours possible d'établir des catégories d'exposition semi-quantitatives classées de manière ordinale basées sur les évaluations faites par un groupe d'experts et sur l'avis des opérateurs eux-mêmes notamment les plus anciens qui connaissent bien l'évolution de l'entreprise.

Il est conseillé dans tous les cas de valider le moyen de mesure utilisé en le comparant à au moins un autre.

b. Estimations de l'exposition

Il est préférable de définir une catégorie d'exposition pour une tâche donnée plutôt que pour un intitulé de poste ou d'emploi. Toutefois, la plupart du temps, les intitulés de poste et d'emploi sont les seuls disponibles lorsque l'on veut reconstituer l'historique du cursus d'un salarié.

Chaque emploi ou poste doit être décomposé en tâches qui doivent être décrites en tenant compte des différents facteurs susceptibles d'influer sur le niveau d'exposition, par exemple :

- travail en intérieur ou en extérieur
- travail en espace confiné
- travail à la chaleur
- ventilation naturelle par ouvrants (fenêtres, portes) ou mécanisée
- présence ou non d'équipements de protection collective (travail en vase clos, capotage des machines, aspirations à la source, travail en cabine, hotte ...)
- port ou non d'équipements de protection individuelle (gants, masque, habits ...)
- efforts physiques, travail pénible
- émission d'aérosols
- empoussièrage, travail à sec ou à l'humide
- chauffage des produits
- dilution des produits
- nettoyage des outils, machines et locaux
- hygiène personnelle (lavage mains, douche, lavage habits de travail)

Il convient également de noter la durée moyenne par jour ou par semaine, la fréquence des tâches réalisées (tâches occasionnelles quelques fois par an, tâches rares quelques fois par mois, tâches relativement fréquentes plusieurs fois par semaine, tâches fréquentes plusieurs fois par jour). Il faut toujours interroger sur les tâches occasionnelles ou annexes comme des travaux de nettoyage ou d'entretien qui peuvent être des phases d'exposition non négligeables et pendant lesquelles les consignes de protection et de sécurité ne sont pas toujours suivies de manière aussi scrupuleuse que lors de tâches habituelles.

Estimations subjectives semi-quantitatives et qualitatives de l'exposition

Quand cela est possible, il convient dans la case de la matrice définissant l'emploi, le temps et le lieu de rajouter l'estimation de la *moyenne des mesures d'exposition dans l'air (sur 8 heures)* ainsi qu'une indication sur la probabilité de *pénétration cutanée* des produits ou de *survenue de pics d'exposition*. En cas d'exposition occasionnelle préférer la fréquence d'exposition et la notion de survenue de pics plutôt que la moyenne sur 8 heures.

On peut également définir une *probabilité d'exposition* ceci afin d'avoir un indicateur sur les éventuelles erreurs de classement. Il faut bien décrire le degré d'incertitude pour chaque variable.

Estimations quantitatives de l'exposition basées sur des données mesurées

Dans le cas de matrices développées à partir de données métrologiques, le nombre d'agents pouvant être étudiés est limité. Il convient donc de bien définir les hypothèses étiologiques à étudier au départ. En cas d'évaluation semi-quantitative par des experts et /ou les travailleurs, une même personne peut déterminer différentes expositions alors qu'en approche purement

quantitative pour chaque polluant spécifique il faudra un autre prélèvement et une autre méthode de dosage.

Les MEE basées sur les mesures quantitatives d'exposition peuvent avoir de sérieux biais. En effet, très souvent la plupart des métrologies atmosphériques disponibles n'ont pas été faites à des fins d'étude épidémiologique mais plutôt en tant que paramètres d'évaluation des risques, pour répondre à certaines normes ou à une réglementation spécifique. Ces analyses sont alors souvent faites notamment par des techniciens ou des hygiénistes industriels selon une stratégie du « pire scénario » ou « worst case ». Etant donné qu'il est souvent difficile techniquement mais surtout très coûteux en temps et en argent de faire des mesures sur tous les postes en tenant compte de tous les facteurs de variation, il est décidé de faire des mesures en prenant comme référence la situation de travail dans les plus mauvaises conditions. Si dans cette situation, les valeurs limite seuils recommandées ou réglementaires ne sont pas dépassées, on considère qu'alors par défaut que les autres situations de travail dans l'entreprise sont a fortiori correctes et qu'il n'est pas nécessaire de multiplier les prélèvements. Si cette méthodologie permet d'être conforme à la réglementation ou à des normes d'exposition, elle ne permet absolument pas d'avoir une estimation réelle des niveaux d'expositions ni des variations de ces niveaux entre les postes, les tâches ou les individus.

L'autre problème est bien entendu que les niveaux mesurés au moment de l'étude ne reflètent pas forcément les niveaux passés surtout si on ne dispose pas d'autres données métrologiques plus anciennes.

Il convient donc dans tous les cas de valider ces données métrologiques, de tenir compte de la représentativité des mesures, de la stratégie de mesurage, de la technique utilisée, de l'étalonnage du matériel, du respect des protocoles utilisés habituellement en hygiène industrielle, de s'assurer de la qualité du laboratoire d'analyse et des méthodes de dosage.

Idéalement, il conviendrait de réaliser des analyses métrologiques en fonction des objectifs de l'étude et de la matrice. Des mesures répétées dans le cadre d'une stratégie de monitoring sont nécessaires pour bien évaluer les différents niveaux d'exposition selon les tâches, les postes et les différents critères de variabilité.

Reconstitution des niveaux d'exposition passée

L'utilisation de modèles mathématiques peut s'avérer nécessaire (par exemple modèle Bayésien ou méthode de Monte-Carlo ...). On tiendra compte pour faire ces extrapolations rétrospectives de l'évolution dans le temps avec les dates des changements :

- des locaux et des machines ou des outils
- des process de fabrication (automatisation ...)
- des modes opératoires
- des protections collectives (ventilation, aspiration ...)
- du port des protections individuelles
- de la composition des produits, de leur formulation, de leur tonnage, de leur mode de préparation (par exemple encres formulées sur place ou déjà achetées prêtes à l'emploi)

Si on ajoute à cette évaluation subjective des données métrologiques quantitatives bien ciblées on renforce fortement la performance de la matrice. Par la suite, le regroupement des salariés en groupes d'exposition homogène ou GEH permet également l'optimisation de la matrice.

Indicateurs synthétiques d'exposition professionnelle

Le profil détaillé d'exposition doit être synthétisé pour pouvoir servir lors de l'analyse statistique des données. A titre d'exemple, on peut imaginer une liste de vingt postes auxquels

un travailleur a été affecté au cours de sa carrière. Il y a alors plusieurs moyens de résumer le détail de l'exposition (pour chacun des vingt postes de cet exemple) en tenant compte de la durée, de la concentration, de la dose ou du niveau d'exposition.

Il importe de noter, cependant, que différentes conclusions peuvent être tirées d'une même étude selon la méthode employée.

Suarez-Almazor (50) a proposé 4 indicateurs résumant l'exposition au cours de la vie professionnelle.

- **Indice d'exposition cumulée.** L'indice d'exposition cumulée est l'équivalent de la dose dans les études toxicologiques. Il représente la somme, sur toute la vie professionnelle, du produit du niveau d'exposition (N_i) par la durée d'exposition (D_i) dans chacun des emplois successivement occupés soit $\sum N_i.D_i$. Cet indice comporte donc une dimension de temps.
- **Niveau moyen d'exposition.** Ce niveau est égal à l'indice d'exposition cumulée divisé par la durée totale d'exposition tous niveaux confondus (pourvu qu'ils soient supérieurs à zéro). Soit : $\sum N_i.D_i / \text{durée totale d'exposition}$.
Cet indice est indépendant du temps. Cette mesure synthétique de l'exposition sera la même chez une personne exposée durant une longue période à une forte concentration que chez une personne exposée à la même concentration durant une courte période. Dans une étude cas-témoins, cet indice exprime le niveau moyen d'exposition par unité de temps d'exposition. Il s'agit d'un niveau moyen pour la durée effective d'exposition à l'agent considéré.
- **Niveau maximal atteint.** Le niveau maximal atteint est déterminé en repérant dans les antécédents professionnels le plus fort niveau auquel la personne a été exposée pendant au moins sept jours. Cet indicateur représente mal l'exposition d'une personne durant sa vie professionnelle puisque, du fait de sa conception, il repose sur une sorte de pic intense et non sur une moyenne. De ce fait, ses unités ne comportent pas la dimension temps.
- **Niveau moyen pondéré dans le temps.** Le niveau moyen pondéré dans le temps est égal à l'indice d'exposition cumulée divisé par la durée totale d'emploi.
Soit : $\sum N_i.D_i / \text{durée totale d'emploi}$.
En cas d'appariement comme dans une étude cas-témoins, ce niveau est calculé sur la durée totale de travail. C'est en cela que ce niveau diffère du niveau moyen d'exposition, qui est calculé sur la durée totale d'exposition.
- **Durée totale d'exposition.** C'est la somme de toutes les durées d'exposition, en unités de temps. Soit $\sum D_i$.
Cet indice est séduisant par sa simplicité. Cependant, il est largement admis que les effets sur la santé doivent non seulement tenir compte de la durée d'exposition mais aussi de son intensité (concentration ou niveau).

L'utilité d'un indicateur synthétique d'exposition est déterminée par le poids qu'il attribue à la durée ou à la concentration ou aux deux réunis. De ce fait, différentes mesures peuvent produire des résultats différents. Très souvent, on ne connaît pas l'effet biologique de la durée d'exposition ou de la concentration de l'agent étudié. C'est pourquoi, en l'absence d'arguments sur le mécanisme biologique en cause, il est recommandé d'utiliser plusieurs indicateurs d'exposition lors de l'analyse des données.

4.4.5. Validation de la matrice

Enfin, la validation de la matrice est une étape primordiale permettant d'avoir un outil plus performant pour limiter les biais de classement.

Il convient d'abord de souligner que la véritable validation peut rarement être réalisée et qu'une MEE doit être testée en la comparant à une autre méthode d'évaluation de référence par exemple l'évaluation par jugement d'experts ou des mesures quantitatives atmosphériques et/ou biométriologiques.

Cette comparaison comporte 3 éléments principaux selon Bouyer et Hémon (35) :

- La capacité de la matrice à évaluer l'exposition de façon exacte
- Sa performance statistique en matière de limitation des biais et de puissance
- Sa capacité à détecter des associations déjà connues entre facteurs de risque et effets sur la santé

4.4.5.1. Capacité à évaluer l'exposition de façon exacte

Pour cela il faudrait comparer la matrice à des mesures atmosphériques réalisées en entreprise ou sur les sujets directement (biomarqueurs). En sachant qu'il faut au préalable bien s'assurer que les mesures dans l'air ou dans les liquides biologiques ont été faites selon une méthodologie rigoureuse et que l'on dispose de mesures pour l'ensemble des cas décrits par la matrice ; comme habituellement on ne dispose pas de toutes ces garanties, on utilise souvent l'avis d'experts en deuxième intention comme méthode de référence.

On commence par décrire les critères utilisés par chaque méthode pour définir l'exposition et on note les différences, on regarde ensuite la concordance par intitulé d'emploi du pourcentage de sujets exposés estimé selon chaque méthode. On peut utiliser les tests de concordance comme l'indice kappa, déterminer la sensibilité et la spécificité en prenant une des 2 méthodes comme référence. Si la caractérisation de l'exposition est faite de façon dichotomique (exposé / non exposé), la détermination de la limite entre les deux est bien entendu très importante. On peut soit privilégier la sensibilité au détriment de la spécificité ou l'inverse. Si on compare les 2 méthodes, il faut que ce choix ait été fait dans le même sens quelque soit la méthode. Enfin, on analyse ensuite les disparités entre les 2 méthodes. Pour cela on classe par catégorie d'emploi les pourcentages de faux positifs et de faux négatifs. Une analyse approfondie de ces différences permet d'améliorer et de corriger la méthode utilisée pour l'évaluation des expositions.

4.4.5.2. Biais et puissance statistique

L'utilisation des matrices dans les études épidémiologiques conduit toujours à des biais de classement en raison du regroupement des sujets par grandes catégories d'emplois sans tenir compte des variations au sein du groupe. Ceci a aussi pour conséquence de diminuer la puissance des études. Dans le cas des classements binaire exposés / non exposés, les erreurs bien que non différentielles le plus souvent ont tendance à sous-estimer le risque et donc les OR sont ramenés vers l'unité. Si la sensibilité et la spécificité de la matrice sont connues, ces biais peuvent être corrigés. Comme la prévalence de l'exposition est habituellement basse dans les études en milieu professionnel, les biais dépendent davantage de la spécificité que de la sensibilité.

4.4.5.3. Capacité à détecter les associations connues

Plusieurs associations ont été bien documentées dans la littérature c'est le cas pour amiante et cancer du poumon ou de la plèvre, benzène et leucémie, amines aromatiques et cancer de la vessie, poussières de bois et cancer de l'éthmoïde. Le fait d'utiliser la matrice pour évaluer

ces nuisances et mettre en évidence des relations bien connues entre nuisance et maladie permet en même temps de la valider

Selon Bouyer (35), il faut éviter de se limiter comme on le fait souvent dans les comparaisons des méthodes d'évaluation à souligner une différence entre la précision apportée par le jugement d'experts et les avantages en terme de coûts économisés en utilisant une matrice. Il faut comparer tous les éléments et mettre en balance les avantages et les imperfections de chaque méthode. Il convient plutôt que de toujours opposer ces 2 méthodes de voir comment améliorer l'évaluation des expositions en combinant les 2 systèmes.

4.4.6. Exemples de matrices emplois - expositions

4.4.6.1. Exemples de matrice emplois expositions en entreprise

Une matrice emplois-expositions spécifique de la **poussière de métaux durs** construite sur 10 sites français spécialisés dans la production de métaux durs à base de carbure de tungstène et de cobalt a été réalisée par l'INRS et l'Institut Universitaire de Médecine du Travail de Grenoble dans les années 1995. Grâce à cette matrice et aux prélèvements atmosphériques effectués dans les usines, une étude de cohorte historique sur la mortalité par cancer pulmonaire et une étude cas-témoins ont pu être menées dans ce secteur d'activité (51, 52).

La matrice a été élaborée par un comité de 9 experts : ingénieurs, médecins du travail et épidémiologistes. Elle comprend 21 nuisances : 12 nuisances spécifiques au procédé de fabrication (dont les sels de cobalt, le carbure de tungstène etc.) et 9 cancérogènes pouvant être rencontrés dans ce type d'activité (amiante, benzène, nitrosamines, chrome, nickel, silice, arsenic, cadmium, HAP). Le cobalt étant considéré comme un traceur de l'exposition. Les experts ont estimé des niveaux semi-quantitatifs codés de 1 (niveau le plus bas) à 9 (niveau le plus élevé). Ils ont utilisé une méthode proche de la méthode Delphi pour arriver à un consensus du groupe sur cette cotation. Parallèlement des mesures de concentration atmosphériques de cobalt ont été réalisées entre 1971 et 1995 dans 9 usines de l'étude soit au total 744 prélèvements. La méthodologie de prélèvement n'était cependant pas la même dans le temps. Les niveaux attribués par les experts indépendamment des mesures quantitatives ont été dans un second temps validés par confrontation avec les résultats des prélèvements atmosphériques.

Pour l'étude cas-témoins, pour chaque sujet des données complémentaires ont été recueillies sur les carrières professionnelles et la consommation de tabac ceci par un questionnaire destiné au sujet lui-même, par consultation du dossier médical et du dossier du service du personnel, par l'interview d'un collègue et d'un membre de la hiérarchie ainsi que d'un membre de la famille. L'exposition professionnelle de chaque sujet a été calculée selon les niveaux de la MEE aux postes figurant dans la carrière professionnelle, en tenant compte des périodes d'emploi. Chaque sujet a pu être employé dans plusieurs ateliers avec des niveaux différents.

C'est pourquoi, 4 variables par sujet ont été définies :

- **niveau d'exposition maximum** pendant au moins un mois
- **durée d'exposition** dans chaque niveau et durée totale
- **dose cumulée d'exposition en mois-niveau sans correction par la fréquence** calculée selon la formule : $\sum N_i D_i$ avec N_i le niveau par poste et D_i la durée pour chaque poste
- **dose cumulée d'exposition en mois-niveau corrigée par la fréquence** selon la formule : $\sum N_i D_i F_i$ où F_i est la fréquence donnée par la MEE à chaque poste de travail successivement occupé par un même sujet.

Les facteurs multiplicatifs F_i sont respectivement de 0,05 ; 0,30 et 0,75 pour les fréquences 1, 2 et 3 (valeurs centrales des classes définies par les experts dans la MEE : respectivement < 10 %, entre 10 et 50 %, > 50 % du temps).

Les études réalisées ont montré un excès significatif de mortalité par cancer du poumon après ajustement sur le tabagisme et les autres cancérogènes potentiels chez les exposés aux métaux durs.

4.4.6.2. Le programme MATGENE

L'objectif principal de ce programme est la réalisation d'une MEE « multi-nuisances » spécifiquement adaptée à la population générale française (47).

Les applications potentielles de cette matrice sont nombreuses dans le domaine de la surveillance ou de la recherche en santé au travail comme par exemple de décrire en France la prévalence des expositions professionnelles en fonction de la période, de la région, du secteur d'activité ou de la profession. Selon les auteurs cette matrice pourra être utilisée dans des études étiologiques destinées à évaluer l'effet d'expositions professionnelles sur la santé, pour la prise en charge médico-sociale (réparation ou suivi post-professionnel) en aidant à identifier des travailleurs exposés dans le passé, et de façon générale sera applicable dans toutes les situations où des données sur des expositions professionnelles doivent être mises en relation avec des données individuelles concernant les personnes et leur état de santé. Elle est élaborée par l'équipe du Département Santé Travail de l'InVS en partenariat avec des équipes de recherche de l'INSERM, des Instituts Universitaires de Santé au Travail membres du réseau National d'évaluation des Expositions (NATEXPO) et de l'INRS à partir notamment de la base de données COLCHIC.

Plusieurs matrices composent déjà MATGENE : matrice des poussières de farine, matrice des poussières de cuir, de céréales, de ciment. Des matrices filtres concernant les solvants ont également été réalisées : matrice tous solvants, matrice solvants pétroliers, solvants chlorés, solvants oxygénés. Ces matrices filtres plus simples ont pour but de faire une première sélection des sujets exposés. D'autres matrices sur les fibres minérales artificielles, les fibres céramiques réfractaires, les poussières de silice et charbon, le formaldéhyde, les fibres textiles, les hydrocarbures polycycliques aromatiques sont en cours de conception.

A terme, le réseau chargé du programme MATGENE proposera de mettre l'ensemble de ces outils à la disposition des professionnels de santé au travail à des fins d'études ou de surveillance des populations exposées.

La figure n°2 donne un extrait de la matrice « poussières de farine » avec les codes PCS de l'INSEE pour les professions, le code NAF pour les activités et les 3 indices caractérisant l'exposition : probabilité d'exposition, niveau et pics d'exposition.

PCS	libellé PCS	NAF	libellé NAF	Prob	Niv	Pic
2101	Artisans boulangers, pâtisseries, de 0 à 2 salariés	****	quelle que soit NAF	4	3	1
2102	Artisans boulangers, pâtisseries, de 3 à 9 salariés	****	quelle que soit NAF	4	3	1
2105	Artisans charcutiers, de 0 à 2 salariés	****	quelle que soit NAF	2	1	0
2106	Artisans charcutiers, de 3 à 9 salariés	****	quelle que soit NAF	2	1	0
2107	Autres artisans de l'alimentation	15.1F	Charcuterie	2	1	0
2107	Autres artisans de l'alimentation	15.6A	Meunerie	4	4	1
2107	Autres artisans de l'alimentation	15.6B	Autres activités de travail des grains	3	3	1
2107	Autres artisans de l'alimentation	15.6D	Fabrication de produits amyliacés	2	2	0
2107	Autres artisans de l'alimentation	15.8A	Fabrication industrielle de pain et de pâtisserie fraîche	4	3	1

Figure n°2 : Extrait de la matrice « poussières de farine ». Luce D. et al. Le programme Matgéné, matrices emplois-expositions en population générale. État d'avancement ; septembre 2005, InVS » (47)

Le niveau d'exposition a été défini selon les critères figurant dans le tableau ci-dessous (figure n°3)

Niveau	Tâches	Ambiances	Niveaux associés (mg/m ³)
1	Faible	Activité de boulangerie sans tâche directe avec la farine	Magasin de vente < 2,5
2	Moyen	Tâche manuelle de petite quantité ou de petite durée	Ambiance générale de boulangerie artisanale entre 2,5 et 5
3	Elevé	Tâche de boulangerie (farinage, pétrir, saupoudrer)	Atelier boulangerie entre 5 et 10
4	Très élevé	Tâche minoterie, production de farine (vidage de sac, meulage)	Minoterie entre 10 et 20
Pics	Pics	Ouverture de sac en boulangerie, nettoyer à la soufflette, ouverture de silo	>20

Figure n°3 : Extrait de : Luce D et al. Le programme Matgéné, matrices emplois-expositions en population générale. État d'avancement septembre 2005, InVS » (47)

4.4.6.3. Matrice nationale multi-nuisances FINJEM en Finlande

Kauppinen du FIOH (53) a développé en Finlande une importante matrice-emploi exposition en population générale et multi-nuisances appelée « FINJEM ». Elle a été construite au début des années 1990 pour synthétiser les données disponibles et les avis d'experts sur les expositions professionnelles à 74 nuisances principales auxquelles étaient soumis les travailleurs finlandais depuis 1945. L'exposition est quantifiée par le pourcentage d'exposés et le niveau moyen d'exposition par emploi (311 emplois) et selon 6 périodes de temps. Les algorithmes de FINJEM permettent de calculer le nombre de salariés exposés selon le niveau d'exposition (< 10 %, 10-50 %, > 50 % des valeurs limites d'exposition en Finlande) pour les agents chimiques et des estimations d'exposition brutes par secteurs d'activité industriels (223 secteurs).

FINJEM est utilisée très régulièrement pour la surveillance des nuisances, l'identification des professions fortement ou multi-exposées. Les données de FINJEM ont également servi comme outil d'évaluation des expositions dans diverses études épidémiologiques menées en Finlande et dans d'autres pays. Conscient des biais de classement de ce type d'outil, Kauppinen conseille d'utiliser le produit : « *pourcentage d'exposés x niveau moyen d'exposition* » comme paramètre de mesure de l'exposition afin de corriger le risque de minoration des OR. Il souligne les difficultés pour avoir une bonne validation de cet outil en l'absence de données comparatives fiables et les difficultés de la transposition de cette matrice à l'étranger du fait des spécificités de chaque pays.

4.4.6.4. Matrice multi-nuisances spécifique d'une entreprise MATEX

La matrice Matex (54) est une base de données spécifique aux entreprises EDF-GDF qui regroupe plus de 150000 employés. Elle a été développée par la Division Epidémiologie d'EDF-GDF en collaboration avec l'unité 88 de l'Inserm, par un groupe d'experts comprenant des épidémiologistes, des médecins du travail, un toxicologue et un ingénieur de sécurité d'EDF-GDF. La matrice contient des informations sur environ 400 métiers-types de l'entreprise, qui sont des regroupements constitués à partir de l'ensemble de la nomenclature des fonctions et spécialités (ou branches d'activité) ayant existé à EDF-GDF, regroupées sur la base des tâches effectuées. La liste des métiers ainsi constituée englobe toutes les activités

présentes ou passées d'EDF-GDF. Pour chacun, la matrice distingue éventuellement plusieurs périodes différentes, lorsque des changements sont intervenus dans la nature du travail effectué dans le métier, qui ont eu une influence sur les expositions subies par les travailleurs. Les produits chimiques inclus dans Matex ont été choisis en examinant les listes des cancérigènes soupçonnés ou avérés du CIRC et en sélectionnant ceux utilisés ou ayant été utilisés à EDF-GDF et certains autres pour leur intérêt particulier dans l'entreprise. Les 27 expositions étudiées dans ce travail sont des substances chimiques et un processus de travail (la gazéification du charbon). Pour certaines d'entre elles, la matrice distinguait des expositions par voie inhalée ou cutanée : Un métier-type regroupe plusieurs fonctions, et l'exposition à un produit peut ne pas les concerner toutes. De fait, la matrice donne pour chaque métier et chaque substance un indice de probabilité d'exposition, correspondant à l'estimation de la proportion de personnes réellement exposées dans le métier. Par ailleurs, la matrice donne également un indice de niveau, correspondant à l'intensité moyenne d'exposition des personnes réellement exposées. Ce niveau d'exposition est quantitatif pour plusieurs substances (exemple : fibres/ml pour l'amiante), et correspond à la fraction de temps de travail moyenne pendant laquelle a lieu l'exposition pour d'autres substances (exemple : exposition pendant 25 % à 50 % du temps de travail).

La matrice Matex a été utilisée pour déterminer les expositions associées à chaque épisode professionnel de chaque travailleur. Il en résulte pour chaque personne une histoire d'exposition aux différentes substances, consistant en une succession de périodes caractérisées par des expositions éventuelles.

À partir de l'histoire d'une personne et des différentes périodes d'exposition qu'elle peut avoir eues, il existe plusieurs manières de caractériser son statut d'exposition à un moment donné, notamment à la date de son décès. Le principal indice utilisé dans les analyses a été le niveau cumulé d'exposition, qui représente à un instant t le cumul des expositions à une substance qu'elle a subies dans son passé.

Le calcul du **niveau cumulé d'exposition** d'une personne à une substance donnée se fait, à un moment t , de la façon suivante : si celle-ci a eu plusieurs périodes d'exposition i dans son passé, chacune d'une durée d_i (en années), avec un niveau n_i et une probabilité p_i (extraits de Matex), le cumul associé à chaque épisode est le produit du niveau par la probabilité et la durée ($n_i p_i d_i$), et le cumul au moment t est la somme de ces cumuls ($\sum n_i p_i d_i$).

Figure 1 - Conversion de l'histoire professionnelle d'une personne en histoire d'expositions avec la matrice emplois-expositions Matex

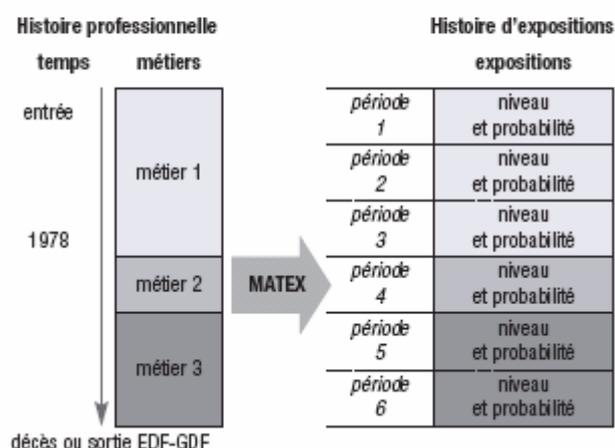


Figure n°3 : d'après Marchand JL. et al., *Analyse de la mortalité générale et par cancer des travailleurs et ex-travailleurs d'Électricité de France – Gaz de France ; rapport InVS (54)*

Ce niveau cumulé évolue donc au cours du temps, et dans cette étude, il a été évalué chaque année pour chaque substance, pour chaque sujet. La principale variable d'exposition utilisée dans les analyses a été le niveau d'exposition cumulé, qui a été prise en compte de deux manières : binaire et en catégories. La variable binaire distingue un niveau d'exposition cumulé nul ou non nul. Pour une année donnée, le niveau d'exposition cumulé d'une personne est non nul s'il a occupé auparavant au moins un emploi pour lequel la probabilité d'exposition donnée par Matex est supérieure à zéro (il a donc été potentiellement exposé à la nuisance étudiée, on parle alors d'*exposition passée* dans ce rapport). La variable en catégories distingue plusieurs niveaux d'exposition cumulée. Pour chacune des substances étudiées, quatre catégories ont ainsi été définies. Cela a été fait en utilisant les quartiles de la répartition des niveaux d'exposition cumulée observée chez les travailleurs de la cohorte. Par exemple, pour l'amiante les niveaux 1 à 4 correspondent à des expositions cumulées (croissantes) de moins de 1,1 f/ml-a, 1,1 à 3,2 f/ml-a, 3,2 à 8,8 f/ml-a et plus de 8,8 f/ml-a respectivement. Pour la majorité des autres substances, comme les niveaux d'exposition de Matex sont des % de temps de travail exposé, les niveaux 1 à 4 d'exposition cumulée distinguent des expositions cumulées croissantes, mais ne sont pas exprimables en termes de concentrations cumulées.

Les substances sont au nombre d'une trentaine incluant des solvants, des résines, des dérivés du charbon, des fibres, des métaux et d'autres expositions. Plusieurs de ces substances sont des cancérogènes avérés (benzène, amiante, silice cristalline, chrome, brais de houille) ou en contiennent (huiles minérales non ou peu raffinées, HAP). L'historique des expositions de chaque travailleur à chaque substance a ainsi été déterminé et l'évolution des niveaux cumulés d'exposition reconstituée.

4.4.6.5. Matrice multi-nuisances SUMEX

La matrice Sumex (45) a été construite à partir des données récoltées lors de l'étude SUMER 94 initiée par le Ministère du Travail en France et grâce à une enquête transversale réalisée sur un échantillon de 1205 médecins du travail qui ont administré un questionnaire à 48156 travailleurs et détaillé l'exposition à 102 produits chimiques. Les intitulés d'emplois et les secteurs d'activités ont été codés selon les nomenclatures françaises. Les sujets ont été répartis en groupes d'exposition homogène. La matrice a été élaborée en 2 étapes : d'abord uniformisation des emplois selon la prévalence des expositions aux produits chimiques puis dans un 2^{ème} temps construction d'indices d'exposition à partir des données individuelles (probabilité, intensité, durée). Un logiciel largement distribué aux professionnels de santé au travail permet de consulter la base de données par risque, par métier ou par secteur d'activité afin d'aider à un meilleur suivi des salariés.

4.4.6.6. Matrice spécifique d'un groupe de nuisances EVALUTIL

Créée en 1992, Evalutil est une base de données (46) mise à jour régulièrement relative aux expositions professionnelles aux fibres d'amiante et aux fibres minérales artificielles (FMA). L'objectif est d'apporter une aide aux professionnels de santé dans la mise en oeuvre des mesures préventives et de la surveillance médicale des travailleurs exposés, et d'améliorer la connaissance des effets de ces fibres sur la santé.

La coordination d'Evalutil est assurée par le Département Santé Travail de l'InVS et la responsabilité scientifique par le Laboratoire Santé Travail Environnement de l'ISPED (Université Victor Segalen Bordeaux 2).

Evalutil est composée de deux bases documentaires relatives à l'amiante et aux FMA, et d'une matrice emplois-exposition à l'amiante. Les bases documentaires regroupent des informations métrologiques sur des situations professionnelles, issues de la littérature

scientifique nationale et internationale et de rapports techniques d'organismes de prévention comme la CRAM et de l'industrie.

La matrice emplois-exposition est un tableau croisé de données où les lignes représentent des emplois (combinaison d'une profession et d'un secteur d'activité) et les colonnes des indices d'exposition professionnelle évalués par des experts en hygiène industrielle. Elle renseigne sur l'exposition à l'amiante de 10692 emplois définis selon des périodes historiques.

Evalutil est consultable sur Internet sur le site de l'ISPED (<http://www.isped.u-bordeaux2.fr/2IRIS/LSTE/FR-LSTE-EVALUTIL.htm>) et sur le site de l'INVS (<http://www.invs.sante.fr/publications/2005/evalutil/index.html>).

Afin de tenir compte des variations temporelles des expositions, certains emplois ont été évalués selon des périodes historiques définies par une année de début et de fin. Un emploi est ainsi appelé par la suite "emploi-période" indexé selon les deux critères suivants :

- Profession (selon la classification internationale des professions CITP 1968) ;
- Secteur d'activité du site (selon la classification internationale des secteurs d'activité CITI Révision 2).

Pour chaque emploi-période, les paramètres d'exposition fournis sont les suivants :

- *Probabilité de l'exposition*, qui indique en fait la proportion d'individus exposés dans l'emploi pendant une année au cours d'une période historique déterminée ; ce paramètre ainsi défini dépend uniquement de la nature de l'emploi et de la période historique (et non de la durée de l'emploi qui est directement liée à la probabilité d'exposition) :

- 0 : absence d'exposition,
- 1 : 0 < probabilité < 10 % (peu probable),
- 2 : 10 % < probabilité < 50 % (possible),
- 3 : 50 % < probabilité < 90 % (probable),
- 4 : probabilité > 90 % (certaine)

- *Intensité d'exposition* ou concentration moyenne de fibres sur une journée de travail pendant laquelle se produit l'exposition. Cette valeur est différente de la valeur limite de moyenne d'exposition pondérée sur 8 heures (VME) car elle ne tient pas compte des journées de travail où il n'y a pas d'exposition :

- 0 : absence d'exposition,
- 1 : 0 < intensité < 0,1 f/ml (faible),
- 2 : 0,1 < intensité < 1 f/ml (moyenne),
- 3 : 1 < intensité < 10 f/ml (élevée),
- 4 : intensité > 10 f/ml (très élevée)

- *Fréquence de l'exposition*, qui indique la proportion de journées de travail pendant laquelle l'emploi est exposé :

- 0 : absence d'exposition,
- 1 : 0 < fréquence < 5 % (sporadique),
- 2 : 5 % < fréquence < 30 % (intermittente),
- 3 : 30 % < fréquence < 70 % (fréquente),
- 4 : fréquence > 70 % (très fréquente).

En épidémiologie notamment, on cherche à évaluer l'exposition cumulée vie entière des sujets. Ainsi, il est possible de calculer une dose d'exposition en f/ml pour chaque emploi puis une dose cumulée sur l'ensemble de la carrière professionnelle en f/ml - années. La matrice Amiante fournit donc pour des emplois donnés des informations sur l'exposition en termes de

probabilité, d'intensité et de proportion de temps pendant laquelle elle se produit. Les évaluations de la matrice, tout en prenant en compte les informations de la base documentaire Amiante et des données métrologiques, restent le résultat de jugements d'experts.

Les évaluations dans la matrice expriment des valeurs "moyennes" pour des emplois donnés. Pour chaque emploi jugé exposé, les principales tâches exposant à l'amiante ont été identifiées, en tenant compte des données de la base documentaire Amiante qui rapportent des concentrations d'exposition selon des gestes professionnels.

Cependant, les situations décrites dans la base Amiante sont très hétérogènes et les modalités de réalisation des métrologies atmosphériques n'ont pas toujours été bien détaillées dans les publications et rapports d'où des difficultés à apprécier la représentativité de ces mesures, les auteurs n'ont de ce fait pas pu évaluer l'intensité d'exposition de chaque emploi en s'appuyant uniquement sur les métrologies disponibles. De plus, tous les emplois ne sont pas documentés dans la base Amiante. Ainsi, l'évaluation des paramètres "probabilité" et "fréquence", particulièrement empirique du fait de l'absence de données objectives, a été déduite très souvent de l'expérience acquise par les experts.

Une attention particulière a été portée à la cohérence du classement des emplois les uns par rapport aux autres en fonction de l'exposition. Dans chaque secteur, la cohérence du classement des professions a été vérifiée. De même, pour chaque profession, les évaluations dans différents secteurs ont été comparées. Au cours de l'ajout de nouveaux emplois, il a été tenu compte des évaluations déjà acquises pour des emplois proches.

La MEE amiante d'Evalutil a été validée dans plusieurs études et continue à être complétée et améliorée notamment par l'ajout d'une MEE sur les fibres minérales artificielles et une autre sur les fibres céramiques réfractaires.

4.4.6.7. La matrice CAREX spécifique aux cancérogènes en Europe

Carex (Carcinogen Exposure) (44) est une base de données internationale rassemblant des informations sur l'exposition professionnelle aux cancérogènes ; elle donne accès à des données spécifiques par pays et par secteur industriel. Les données portent sur 139 cancérogènes évalués par le CIRC.

Un groupe international d'experts dans le domaine de l'exposition aux cancérogènes, a ainsi été créé, avec pour objectif de déterminer une procédure d'estimation. A l'issue de la création de ce groupe, la première version du système CAREX a été mise en place par l'Institut finlandais de santé au travail (FIOH). Ce système a été ensuite mis au point et testé. La connaissance de chaque situation nationale étant essentielle du fait des spécificités d'utilisation des produits et des métiers par pays, des experts issus des différentes nations ont été identifiés et invités à participer au projet. Davantage d'informations sur CAREX sont disponibles sur le site du FIOH :

[\(http://www.ttl.fi/Internet/English/Organization/Collaboration/Carex/\)](http://www.ttl.fi/Internet/English/Organization/Collaboration/Carex/).

4.5. Les mesures quantitatives

Deux approches méthodologiques sont possibles pour l'évaluation des expositions à des agents chimiques au cours du travail. Elles sont complémentaires : la première est la mesure de l'exposition externe habituellement dans l'air ; la seconde est l'utilisation d'indicateurs biologiques d'exposition ou d'effets précoces.

Dans la démarche d'évaluation et de prévention des risques en entreprise, les résultats de ces mesurages sont confrontés à des normes ou valeurs limites considérées comme permmissibles d'un point de vue réglementaire ou qui n'entraînent pas de risques inacceptables pour la santé

des salariés. La détermination de ces valeurs limites posent bien entendu de nombreux problèmes qui seront discutés.

Par ailleurs, ces mesures sont la plupart du temps le reflet que des expositions actuelles et pas du passé à moins que les process de fabrication, les conditions de travail et les produits manipulés n'aient en rien changé ce qui est assez exceptionnel en entreprise.

La réalisation régulière de ces mesures qu'elles soient dans l'air ou dans les milieux biologiques est relativement récente et concerne surtout les pays très industrialisés, les très grandes entreprises qui ont les moyens financiers et humains pour pouvoir faire de tels monitorings. On ne dispose habituellement que de très peu d'informations notamment en France sur ces mesures qui restent souvent internes à l'entreprise et peu réalisées dans les petites et moyennes entreprises qui on le rappelle regroupent plus de 90 % des salariés.

Pour pallier à cet état de fait, la Caisse Régionale d'Assurance Maladie (CRAM) et l'INRS ont mis en place en 1987 la base de données COLCHIC (49) qui rassemblent sous une forme informatique l'ensemble des concentrations des contaminants chimiques mesurés en milieu de travail par les huit Laboratoires interrégionaux de chimie (LIC), dépendant des CRAM, et les laboratoires spécialisés de l'INRS (cf. chapitre III.3.4.4. sur les matrices emplois-expositions).

4.5.1. La mesure de l'exposition externe, la métrologie atmosphérique

4.5.1.1. Définition et avantages

L'analyse de l'air sert habituellement essentiellement à déterminer si la concentration atmosphérique de la substance étudiée est inférieure à celle jugée acceptable sur la base des connaissances scientifiques actuelles. Elle peut également être très utile pour valider la mise en place de mesures de prévention technique (changement de process de fabrication, capotage des machines, ventilation des locaux, aspiration des polluants à la source etc. ...) en comparant les niveaux d'exposition avant / après la modification. Elle concerne les produits organiques ou inorganiques, présents sous forme d'aérosols liquides ou solides (poussières, fibres), gaz ou vapeurs. L'évaluation des concentrations atmosphériques des polluants constitue une mesure de la dose externe qui ne prend pas en compte l'ensemble des voies d'absorption. Elle est de grand intérêt pour évaluer l'exposition à des substances dont la principale voie de pénétration est respiratoire. Un résultat de concentration atmosphérique ne reflète que l'exposition effective pendant la durée de la métrologie. L'objectif principal est de qualifier et de quantifier l'exposition et d'en déduire dans la mesure du possible un niveau de risque.

4.5.1.2. Conditions de réalisation et interprétation

La réalisation de prélèvements d'atmosphère de qualité nécessite l'étude préalable des postes de travail afin de déterminer les polluants à quantifier, le lieu, la durée, le type de prélèvement, le nombre de prélèvements et le matériel correspondant à utiliser.

On distingue habituellement :

- Le prélèvement individuel : il permet d'échantillonner l'air dans la zone respiratoire du salarié quelle que soit la mobilité exigée par le poste de travail, et ainsi une bonne représentativité de l'exposition.
- Le prélèvement à poste fixe ou prélèvement d'ambiance est réalisé à hauteur des voies respiratoires de l'opérateur, il caractérise la pollution ambiante d'un atelier. Si l'opérateur travaille sur un poste fixe bien délimité, ce prélèvement permet aussi l'évaluation de l'exposition individuelle mais de façon moins bonne que le prélèvement individuel.

Le prélèvement d'air pour les polluants gazeux peut se faire de manière active ou passive. L'échantillonnage par diffusion (utilisation d'un badge ou échantillonneur passif) est une technique de prélèvement qui présente a priori un certain nombre d'avantages par rapport aux méthodes classiques et notamment, au prélèvement dit actif (tube rempli d'un adsorbant relié à une pompe de prélèvement individuel). Parmi ces avantages, on citera notamment la facilité de mise en œuvre par le préleveur (pas de pompe), l'absence de contraintes pour le porteur (badge léger et peu encombrant, absence de problème lié à la sécurité intrinsèque de la pompe) et la possibilité d'appliquer des stratégies de prélèvement lourdes en équipant un grand nombre de personnes, du fait du coût généralement plus faible du badge. Les études de validation du badge GABIE par l'INRS ont montré globalement une bonne corrélation entre les prélèvements donnés par le badge et ceux effectués de manière classique par pompe (55). Les prélèvements d'air pour les aérosols solides (poussières et fibres) ou liquides prennent en compte la fraction inhalable des polluants, ils se font habituellement avec des supports individuels permettant de suivre le salarié pendant son poste. Ils se font grâce à différents systèmes de captage : cassette fermée avec filtre, cyclone, CIP 10 etc.

La durée et le nombre de prélèvements sont également des éléments essentiels à déterminer, la durée est conditionnée par le type de valeur limite d'exposition (VME, VLE) auquel sera comparé le résultat du mesurage et par la limite de quantification de l'analyse.

La VLE constitue par définition une valeur à court terme liée aux effets des pics d'exposition qui ne doit jamais être dépassée, elle est exprimée en ppm (partie pour million) ou en mg/m^3 (milligramme par mètre cube). Dans le cas des valeurs limites à court terme, la durée maximale de prélèvement ne devra pas excéder 15 minutes selon la réglementation française. Certaines normes retiennent plutôt la valeur plafond correspondant au maximum du pic alors que la VLE française ne retient qu'une valeur moyenne sur 15 minutes. La détermination de la valeur plafond nécessiterait en effet un enregistrement en continu. Néanmoins pour certains agents chimiques comme les isocyanates cette valeur ne devra pas dépasser 5 minutes afin de ne pas diluer artificiellement le résultat en cas d'évènement polluant bref ou ayant des effets très aigus.

Cette définition de valeur limite de courte durée plutôt que plafond ressort également des textes réglementaires récents notamment de la transposition de la directive européenne 2000/39/CE dans l'arrêté du 30 juin 2004 établissant la liste des valeurs limites d'exposition professionnelles indicatives. Par contre, aux USA, l'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) recommande d'autres critères pour les valeurs STEL (short term exposure limit) avec une définition plus détaillée des pics d'exposition. Le repérage de ces pics d'exposition dont on connaît l'importance en termes d'impact sur la santé des salariés est particulièrement difficile en milieu de travail à moins de disposer de moyens techniques adaptés et souvent coûteux pour pouvoir faire des mesures en continu sur les lieux de travail (56).

La VME est une concentration de polluant atmosphérique, exprimée en ppm (partie pour million) ou en mg/m^3 (milligramme par mètre cube), qui ne doit pas être dépassée pour une exposition de 8h par jour, 5 jours par semaine pendant une vie professionnelle. Elle correspond au risque toxique à long terme. Il faudrait pour cela de préférence effectuer un prélèvement sur la totalité du poste ou au moins sur la majeure partie (4 à 6 heures). En pratique, on peut arriver à une bonne estimation du résultat par des séries de prélèvements de courte durée consécutifs ou non et déterminer une moyenne avec son intervalle de confiance. Il faudra tenir compte des différents facteurs de variabilité de l'exposition pour pouvoir faire des corrections et tenir compte de l'incertitude des mesures. Si l'exposition est constante d'une journée à l'autre, la mesure sur 8 heures peut être considérée comme représentative. En

réalité, l'exposition en milieu professionnel est rarement constante et tout le problème réside dans ces fluctuations non seulement dans l'espace et le temps mais aussi entre opérateurs et même pour un même opérateur suivant les moments ou les tâches. D'où la grande difficulté à définir des groupes d'exposition homogène (GEH) dans certaines situations surtout si on veut être représentatif de l'exposition sur une longue période. D'autant plus qu'à cette incertitude de mesure se rajoute l'incertitude liée à l'analyse.

Il est recommandé d'effectuer au moins 6 mesurages par GEH répartis sur plusieurs jours si on veut tenir compte des fluctuations non seulement dans un même GEH mais aussi de la dispersion d'un jour à l'autre (57).

L'interprétation des résultats doit donc se faire en fonction des conditions de prélèvements et d'exposition. La comparaison aux valeurs limites d'exposition professionnelle permet de définir la conduite à tenir en matière de prévention (en particulier le niveau d'urgence des mesures correctives à mettre en place).

En l'absence d'un nombre suffisant de données permettant de prendre en compte les fluctuations dites environnementales d'un jour à l'autre et à l'intérieur d'un GEH, il a été proposé une évaluation basée sur l'écart des résultats d'exposition avec la VME nécessitant de prendre des dispositions de prévention dès que le résultat dépasse 0,3 VME. On suppose en effet de manière conventionnelle que si le mesurage est supérieur à 0,3 VME, la probabilité est forte qu'une mesure ultérieure dépasse la VME. Ceci peut donc permettre de tenir compte des fluctuations environnementales lorsque l'on ne dispose pas de suffisamment de mesures. (58).

En France, la plupart des valeurs limites d'exposition ne sont qu'indicatives (environ 400 substances), quelques unes sont réglementaires (plomb, benzène, poussières, silice, amiante, monochlorure de vinyle, poussières de bois, gaz de fumigation etc. ...), quelques unes font l'objet d'une recommandation de la CNAM (benzo [3,4] pyrène). Une note documentaire de l'INRS définit régulièrement la liste de l'ensemble des valeurs limites en France (58), cette note définit également les différentes fractions (inhalable, alvéolaire etc. ...) utilisables pour les prélèvements d'aérosols.

Par ailleurs, il existe d'autres valeurs limites selon les pays dont les conditions de détermination, les définitions et les seuils peuvent varier de façon importante. Le site du NIOSH Pocket Guide on line (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/>) permet d'obtenir les valeurs limites d'exposition applicables aux États-Unis et établies par le NIOSH (National Institute for occupational Safety and Health) ou l'OSHA (Occupational Safety and Health Administration). En effet, en l'absence de valeurs limites d'exposition françaises ou européennes, il convient de se référer aux valeurs américaines.

Les prélèvements peuvent se faire avec différents supports : pompe individuelle portable, l'air étant aspiré de façon active à travers un système de filtration (aérosols) ou d'adsorption (gaz, vapeurs), des badges passifs permettant l'adsorption de gaz-vapeurs etc. Plus que le support, le problème majeur reste la stratégie de prélèvement à mettre en œuvre. Les hygiénistes industriels ont développé différentes méthodes statistiques et modèles probabilistes avec des supports informatiques pour limiter les risques d'erreurs et être le plus proche possible de la réalité des conditions d'exposition.

4.5.1.3. Inconvénients et limites des mesurages atmosphériques

Plusieurs inconvénients de ce type de métrologie sont bien connus (60). Les toxiques avec une pénétration cutanée ou digestive prédominante sont mal évalués, mais de plus cette métrologie ne tient pas compte comme on l'a décrit ci-dessus de nombreux facteurs de variation pouvant survenir en milieu de travail.

D'abord la concentration d'une substance dans l'air d'un atelier ne reste pas constante ni dans le temps ni dans l'espace. On peut remédier à cela en faisant des mesures continues avec

enregistrement automatique comme cela se fait par exemple pour le CO, le SO₂ ; il s'agit d'un procédé habituellement assez onéreux et ne reflétant que la partie du local où est installé le capteur. Or la plupart du temps les travailleurs n'occupent pas un poste fixe mais se déplacent sur plusieurs machines, installations, ateliers voire sites différents pour ceux qui travaillent sur chantier ou en sous traitance dans d'autres entreprises. On peut dans certains cas faire porter au travailleur un système de monitoring personnel ou d'échantillonnage d'air. Il faut néanmoins que le salarié joue le jeu en ne modifiant pas sa façon de travailler, en étant sûr que l'appareil est porté de façon correcte et ceci pendant toute la durée du prélèvement, il ne faut pas qu'il y ait des contaminations par éclaboussures par exemple lors du port de badges passifs etc.

Même si toutes ces précautions sont bien respectées, l'analyse faite ne sera pas forcément représentative de l'ensemble des salariés occupant le même poste, il peut en effet y avoir des variations importantes dans la façon de travailler d'un salarié à l'autre (dans une cabine de pistelage par exemple avec des variations importantes des niveaux d'exposition aux polluants si le travailleur ne respecte pas certaines consignes comme la fermeture des portes, la distance par rapport aux aspirations) ou chez le même salarié d'un jour à l'autre.

Par ailleurs, les méthodes de prélèvement et d'analyse influencent la stratégie d'échantillonnage, car elles imposent des limites de diverses natures. Ainsi, la technique d'échantillonnage dépend des substances chimiques concernées. Il n'est pas toujours possible, surtout pour les substances réactives (acides, aldéhydes, isocyanates, etc.), de recourir à des moyens simples comme l'adsorption active (tube et pompe) ou passive (badge ou tube) sur du charbon actif ou un autre support. Le microclimat, la présence d'autres substances et bien d'autres facteurs, sont à prendre en considération car ils perturbent parfois les mesures. Ainsi, une forte humidité diminue considérablement les capacités d'adsorption du charbon actif. Ou encore, la présence simultanée de diverses substances peut, soit modifier la répartition de l'adsorption de ces composés sur le charbon actif, soit rendre difficile voire impossible leur extraction du support de prélèvement.

De même, la méthode d'analyse en laboratoire a ses contraintes. La sensibilité de la méthode influence le temps de prélèvement pour qu'il y ait sur le capteur une quantité suffisante de substances pour pouvoir être analysée. Souvent, cette limitation empêche que de courts prélèvements soient effectués et que les pics d'exposition soient évalués. D'autres facteurs, tels la spécificité de la méthode ou la linéarité de sa courbe de calibrage imposent des contraintes supplémentaires à la stratégie à mettre en place.

Bien d'autres facteurs influencent la stratégie d'échantillonnage comme le coût des prélèvements et des analyses qui peut parfois être prohibitif si le nombre d'échantillons à prélever est important.

La présence des techniciens qui effectuent les prélèvements peut modifier le comportement des travailleurs et modifier ainsi les conditions normales de travail. Il n'est pas facile de maîtriser ce biais, mais il est important de le prendre en considération et de bien expliquer aux travailleurs et aux responsables, les enjeux liés aux erreurs d'évaluation des risques.

La logistique n'est pas toujours adaptée aux besoins d'une bonne stratégie d'échantillonnage. Le matériel de prélèvement n'est pas disponible, le personnel n'est pas suffisamment bien formé, les calibrages des instruments de mesures ne sont pas possibles, etc.

Les sources d'erreurs sont donc nombreuses et il ne faut pas considérer que forcément les mesures quantitatives sont la méthode idéale et la plus exacte de l'évaluation des expositions. Comme précisé auparavant, les hygiénistes industriels ont mis en place différentes méthodologies pour corriger en partie ces risques de biais par une bonne analyse préalable du travail et une bonne stratégie d'échantillonnage, en utilisant également des modèles mathématiques afin de tenir compte des incertitudes de mesure.

Malgré toutes ses limites, la mesure atmosphérique reste souvent la seule technique applicable en milieu de travail quand on veut avoir une évaluation quantitative des niveaux d'exposition.

4.5.1.4. Autres indicateurs de d'exposition externe, contamination des surfaces

Dans l'évaluation de la dose externe, de nouveaux indicateurs sont apparus ces dernières années complémentaires des mesures atmosphériques surtout pour des agents peu volatiles ou solides. Ainsi la mesure de la concentration d'un agent déposé sur les mains ou les surfaces est très intéressante surtout quand la pénétration transcutanée et / ou digestive est importante. Néanmoins ces nouvelles méthodes de mesures ne sont pas encore bien validées du fait de leur nouveauté, les concordances avec la dose interne sont peu nombreuses.

4.5.1.5. Utilisation dans les études épidémiologiques, problèmes posés par les valeurs limites d'exposition

Un autre problème est apparu dans l'utilisation des résultats de ces métrologies dans les études épidémiologiques ou pour la construction des matrices emplois-expositions. Les hygiénistes industriels utilisent en effet très souvent en entreprise une approche plutôt dans un cadre de conformité ou de contrôle dite approche «worst case» c'est-à-dire qu'ils ne font des mesures que pour la situation de travail considérée a priori comme la plus à risque puisque leur principal objectif est de confronter les résultats des mesurages avec les valeurs limites d'exposition recommandées ou obligatoires. Ils partent du principe que si dans les conditions les pires, les valeurs limites sont respectées, le reste des situations de travail est forcément en dessous des normes. Ceci conduit à ne pas connaître exactement les niveaux d'exposition de l'ensemble des salariés ou au moins à avoir des mesures représentatives des différents postes de travail ou des différents modes opératoires, ce qui pose problème dans les études épidémiologiques du fait des biais de classement des sujets en ce qui concerne les niveaux d'exposition. Les stratégies de prélèvements, contrairement aux supports utilisés ou aux techniques d'analyses en laboratoire, sont assez rarement détaillées dans la partie méthodologie des études publiées.

Enfin, il faut également tenir compte de tout le problème posé par la détermination des valeurs limites d'exposition, du fait qu'il n'en existe qu'un nombre restreint et que parmi celles-ci beaucoup sont trop anciennes et devraient être complètement réévaluées. Selon une estimation de l'Union Européenne, il y a environ 100 000 substances chimiques sur le marché, dont 30 000 sont utilisées fréquemment. On dispose de données toxicologiques pour 10000 d'entre elles, mais ces données ne suffisent pour déterminer des valeurs limites que pour moins de 1000 substances. La plupart des études épidémiologiques comportant des évaluations quantitatives de l'exposition se base sur les valeurs limites de référence pour classer les sujets selon le niveau d'exposition sans se poser trop de questions sur la validité de ces valeurs.

Les valeurs limites aux postes de travail constituent une base pour l'évaluation de la nocivité ou de l'innocuité des résultats de mesures aux postes de travail. Toutefois elles ne représentent pas une limite nette entre concentrations inoffensives et concentrations dangereuses. Les valeurs limites basées sur la santé sont déduites en se fondant sur les relations dose-effet. La valeur limite est fixée au-dessous de la concentration pour laquelle aucun effet préjudiciable n'a pu être constaté, la dose maximale sans effet nocif dite NOAEL (No Observable Adverse Effect Level). Dans ce contexte sont aussi comprises comme effets nocifs ou préjudiciables sur la santé les atteintes subjectives telles que les irritations des yeux

et des voies respiratoires, des maux de tête sans symptômes apparents, des modifications décelables seulement par radiographies comme des pneumoconioses débutantes ou des atteintes fonctionnelles non associées à des douleurs comme des altérations de la fonction pulmonaire ou de la vitesse de conduction nerveuse. Les valeurs limites sont déduites des relations dose-effets résultant d'études épidémiologiques en comparant des effets au poste de travail avec l'apparition de troubles ou d'atteintes à la santé. Lorsqu'on ne dispose pas d'observations fiables chez l'être humain, il faut aussi avoir recours aux résultats d'examen expérimentaux ou à des déductions par analogie ainsi qu'à d'autres réflexions théoriques.

La définition de la valeur VME est conçue pour que la très grande majorité des travailleurs en bonne santé ne soit pas mise en danger. On tient compte par conséquent essentiellement des travailleurs masculins, adultes et en bonne santé. Or, il faudrait tenir compte des facteurs âge, sexe voire ethnique et bien entendu de l'état de santé dans la détermination de ces seuils car on sait que l'impact des toxiques et leur toxicocinétique ne sont pas les mêmes selon ces différents critères. Par ailleurs, les valeurs limites ne s'appliquent qu'à une substance déterminée et pas aux mélanges de substances et aux interactions potentielles ; c'est pourquoi, dans le cas d'effets multiples, le risque doit être évalué individuellement par des médecins ou des hygiénistes du travail.

Il faut aussi relever les particularités des valeurs limites pour les substances cancérigènes ou ayant un effet allergisant. Une sensibilité particulière des travailleurs vis-à-vis de certaines substances est possible, comme par exemple celle de personnes souffrant d'asthme ou d'autres maladies des voies respiratoires lorsqu'elles sont exposées à des poussières ou des substances irritant les voies respiratoires. Alors que les relations dose-effet sont importantes pour la sensibilisation, c'est-à-dire le développement de l'allergie, de très faibles expositions peuvent déjà provoquer des troubles allergiques chez des travailleurs sensibilisés. Le respect de la VME pour les substances allergisantes ne fournit donc aucune garantie contre l'apparition de telles réactions.

Il est impossible d'indiquer pour les substances cancérigènes une concentration inoffensive à coup sûr. C'est pourquoi les valeurs limites sont déterminées en se basant sur le risque, c'est-à-dire que malgré le respect des valeurs limites, il peut subsister un risque «résiduel», très minime, de cancer. Par conséquent, les valeurs limites sont fixées de telle sorte que ce risque ne devrait pas être supérieur à celui que les humains courent du fait de certains facteurs de l'environnement, comme la pollution générale de l'air. Comme l'effet cancérigène d'une substance dépend de sa concentration dans l'air et de la durée d'exposition, il faut absolument et dans tous les cas maintenir celles-ci à des valeurs aussi faibles que possible.

Le concept des valeurs limites ne peut pas non plus être appliqué sans réserves pour des femmes enceintes, car même si les VME sont respectées, on ne peut pas toujours garantir la protection du fœtus contre certaines nuisances.

Enfin, la détermination de ces valeurs limites ne comportent pas que des éléments scientifiques, l'influence des données socio-économiques et politiques est forte comme on a aussi pu le voir dans l'élaboration de réglementation européenne REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals) sur la mise sur le marché et l'utilisation des substances chimiques qui a finalement été adoptée le 17 novembre 2005 par le Parlement Européen après plusieurs années de discussion particulièrement difficiles avec les industriels du secteur de la chimie. Ceci explique aussi la variabilité pour une même substance de ces valeurs limites d'exposition selon les pays. Il convient là aussi d'être prudents dans les comparaisons des résultats des études menées dans différents pays car les critères de classifications des sujets exposés ou non exposés peuvent varier selon les valeurs de référence utilisées.

4.5.2. Mesure de l'exposition interne, biométrie ou surveillance biologique des expositions

4.5.2.1. Définition et avantages

La surveillance biologique des expositions aux substances chimiques de l'environnement professionnel est un sujet en plein essor, en raison de l'évolution des techniques de prélèvements et de dosages en laboratoire, de l'apparition de stratégies nouvelles en hygiène industrielle et environnementale, de l'évolution rapide et constante des connaissances dans ce domaine, de la modification régulière des valeurs limites biologiques d'exposition internationales et de l'apparition relativement récente de valeurs guides utilisables en France. Les travailleurs ne peuvent pas vraiment être considérés comme des groupes d'exposition homogène car ils se distinguent les uns des autres par de multiples facteurs de variabilité tels que l'âge, le sexe, la taille, le poids, l'état physiologique, nutritionnel etc.

La surveillance biologique constitue donc une démarche complémentaire à la surveillance atmosphérique pour apprécier l'exposition des travailleurs aux substances chimiques comme on peut le voir sur la figure n°4. Cette méthode a l'énorme avantage par rapport à la métrologie atmosphérique d'intégrer toutes les voies d'absorption des toxiques en milieu de travail (par inhalation, par voie transcutanée, par voie digestive). Elle tient compte du port de protections individuelles dont elle peut apprécier l'efficacité. Toutes les sources d'exposition qu'elles soient professionnelles ou extra-professionnelles sont prises en compte. L'interprétation des données doit tenir compte de nombreux facteurs susceptibles d'influencer le métabolisme de la substance (absorption, biotransformation, élimination) dont par exemple : l'âge, le sexe, la charge physique de travail avec une augmentation de l'inhalation de toxiques à l'effort, les pathologies du sujet, l'hygiène personnelle, les habitudes tabagiques, la consommation d'alcool et/ou de médicaments, l'exposition simultanée à plusieurs substances, les horaires de travail et les perturbations des biorythmes (60).

4.5.2.2. Indicateurs biologiques d'exposition

La surveillance biologique d'exposition aussi appelée biométrie ou biomonitoring consiste à mesurer dans les milieux biologiques (tissus, urines, sang, salive, cheveux ou air expiré) de travailleurs exposés à des produits chimiques des *Indicateurs Biologiques d'Exposition* qui peuvent être

- soit le toxique lui-même,
- soit un ou plusieurs de ses produits de transformation ou métabolites.

Cela permet une mesure directe de la dose interne de toxique incorporée par le sujet. Les biomarqueurs sont des indicateurs de la fraction absorbée des toxiques après avoir traversé les différentes barrières pour entrer dans l'organisme. La plupart des biomarqueurs ne reflètent que l'exposition récente et pas l'exposition chronique cumulative, il est essentiel de bien connaître la toxicocinétique d'une substance et notamment sa demi-vie d'élimination. A noter que certaines substances sont éliminées rapidement, tandis que d'autres se fixent dans les tissus ou les organes, parfois de façon définitive.

Une fois absorbée la substance présente dans la circulation, se distribue dans différents compartiments de l'organisme, elle peut être éliminée inchangée dans l'air expiré ou les urines par exemple, ou alors subir des biotransformations afin d'améliorer son élimination. La substance ou ses métabolites peuvent se fixer de manière réversible ou non sur des molécules cibles. Lorsque cette fixation se fait sur ces sites critiques, elle peut engendrer des effets biologiques toxiques qui à un stade précoce ne causent que des lésions infra cliniques le plus

souvent. On peut donc également avoir des Indicateurs Biologiques d'Effets précoces corrélés à la dose interne.

Le concept de dose interne n'est pas toujours simple à cerner. En effet il peut s'agir de la quantité totale de substance stockée dans un des compartiments ou dans l'organisme entier (toxiques cumulatifs). Ainsi la quantité de biphényles polychlorés dans le sang reflète la quantité accumulée dans le tissu adipeux. Il peut aussi s'agir de la quantité récemment absorbée dans les heures (solvants par exemple) ou les jours précédents le dosage ou dans certains cas de toxiques à demi-vie biologique longue, les mois précédents le dosage (métaux comme le mercure). Il peut aussi s'agir de la quantité de substances ou de métabolites fixée aux sites d'action critique (adduits à l'ADN, acétylcholinestérases etc.).

Néanmoins, si la relation quantitative entre la dose interne et les effets toxiques peut être caractérisée (relations dose-effet ou dose-réponse), la mesure d'un paramètre biologique peut fournir une évaluation plus directe et plus pertinente que les mesures atmosphériques du risque pour la santé. La majorité des travaux scientifiques se sont davantage intéressés aux relations entre dose externe et dose interne qu'aux relations entre dose interne et effets toxiques.

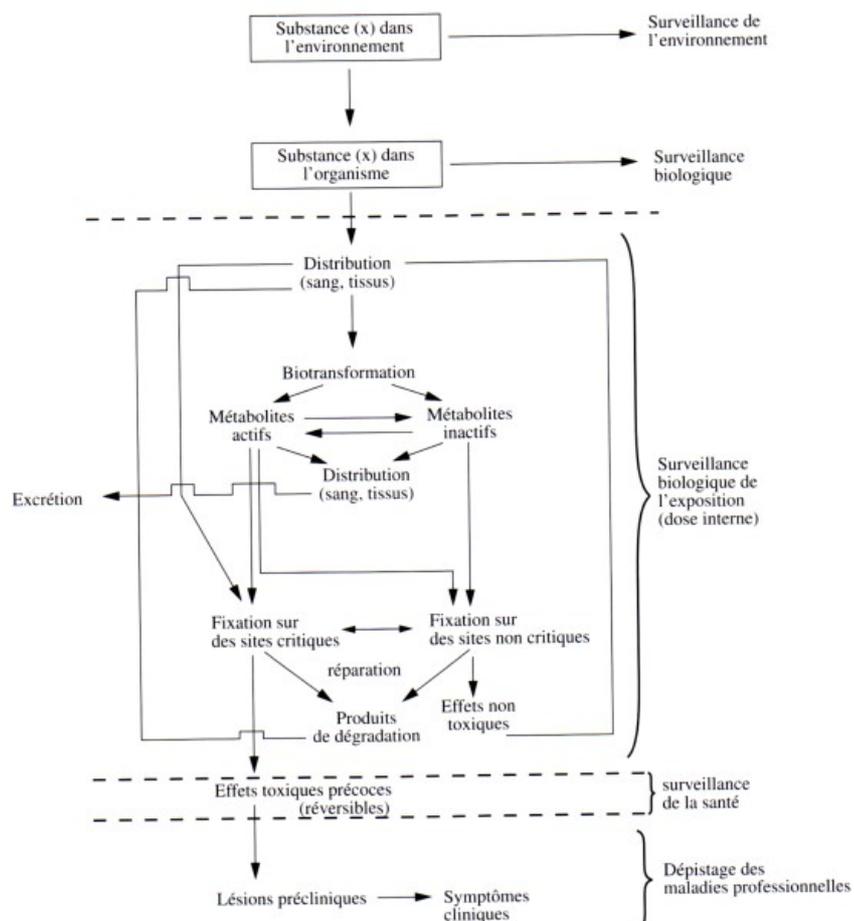


FIG. 36. – Transfert d'une substance chimique de l'environnement aux sites d'action et programmes de surveillance des sujets exposés correspondant aux différentes phases de ce processus.

Figure n° 4 : Extrait de Lauwerys R. Toxicologie Industrielle et Intoxications professionnelles (60)

4.5.2.3. Indicateurs biologiques d'effets

La surveillance biologique peut aussi s'appuyer sur la mesure d'*Indicateurs Biologiques d'Effets*, réalisée sur les mêmes milieux biologiques mais qui traduisent, cette fois,

- soit la réponse de l'organisme (mécanisme d'adaptation ou de compensation)
- soit des altérations de ses mécanismes de défense au niveau cellulaire ou moléculaire

De nombreux progrès ont également été faits dans l'utilisation des adduits de l'ADN ou de protéines comme de véritables dosimètres d'exposition. Les adduits de l'Hb ont été utilisés comme biomarqueurs de dose interne pour de nombreux toxiques : amines aromatiques, HAP, nitrosamines etc.

On parle aussi d'*Indicateurs Biologiques de Susceptibilité*, traduisant la capacité innée ou acquise d'une personne à répondre de façon spécifique à une substance contaminante. Ceci est encore du domaine de la recherche. Certains auteurs vont jusqu'à assimiler certains de ces marqueurs génétiques à des équipements de protection individuelle internes par comparaison avec les gants ou les masques qui seraient des EPI externes.

Le dosage de l'activité cholinestérasique érythrocytaire et plasmatique est un exemple de l'utilisation d'altérations biochimiques pour mesurer l'exposition. Comme les pesticides organophosphorés inhibent l'activité cholinestérasique, la mesure de cette activité avant et après une exposition probable à ces produits peut être un indicateur utile de l'intensité d'exposition. Cependant, à mesure que l'on progresse dans l'éventail des altérations biologiques, il devient plus difficile de faire la distinction entre les biomarqueurs de l'exposition et les biomarqueurs de l'effet. Il est préférable que les mesures d'exposition soient liées directement au produit étudié, or les marqueurs d'effet sont souvent peu spécifiques.

Par contre, la surveillance biologique n'est pas destinée à mesurer des effets tardifs nocifs ou à diagnostiquer une pathologie professionnelle. C'est avant tout une démarche de prévention primaire.

4.5.2.4. Modalités pratiques de prélèvement et précautions

Idéalement, il faudrait pouvoir doser la substance ou ses métabolites directement dans l'organe cible (cerveau, foie, reins ...), c'est actuellement encore rarement possible et la plupart des dosages se font dans les urines ou le sang.

Les milieux de mesure les plus fréquents sont l'air alvéolaire, l'urine et le sang. Les échantillons d'air alvéolaire permettent de caractériser par exemple l'exposition de courte durée à des solvants, survenue dans les minutes ou les heures ayant précédé le prélèvement. Les échantillons urinaires sont recueillis d'ordinaire pour déterminer la vitesse d'excrétion des métabolites de la substance à l'étude.

Les échantillons sanguins peuvent être prélevés pour une mesure directe de la substance ou des métabolites ou encore pour le dosage des protéines ou des adduits à l'ADN (adduits à l'albumine ou à l'hémoglobine et adduits à l'ADN dans les lymphocytes circulants). Les cellules de tissus accessibles, comme celles de l'épithélium de la muqueuse buccale, peuvent également être prélevées pour identifier les adduits à l'ADN.

Des précautions doivent être prises lors du prélèvement des échantillons afin d'éviter tout risque de contamination. Ceci est particulièrement important lors de l'évaluation de l'exposition aux métaux ubiquitaires (comme par exemple, l'aluminium, le nickel). Le

moment de la prise d'échantillon est important et dépend essentiellement de la demi-vie du paramètre analysé. Les échantillons urinaires trop dilués (créatinine < 0,50 g/l) ou trop concentrés (créatinine > 3 g/l) ne sont pas utilisables pour la surveillance biologique et de nouveaux échantillons devraient être prélevés. Certains paramètres peuvent être détectés sans qu'il y ait exposition professionnelle à l'agent impliqué (61).

4.5.2.5. Le problème des valeurs limites de référence

Les mêmes difficultés que pour la détermination des valeurs limites d'exposition dans l'air pourraient être reprises pour celles des paramètres biotoxicologiques.

Les **valeurs de référence** sont les valeurs observées dans la population générale non professionnellement exposée (95^{ième} percentile).

Les **IBE ou Indicateurs Biologiques d'Exposition**, équivalents biologiques des valeurs limites atmosphériques, n'ont pas, sauf exceptions comme le plomb, de caractère réglementaire en France. Il s'agit de valeurs indicatives dont la définition et l'interprétation peuvent varier selon les pays.

- En France, l'**INRS** (Institut National de Recherche et de Sécurité) a élaboré un guide et une base de données appelés BIOTOX, consultable sur Internet (<http://www.inrs.fr>), regroupant des fiches par substance avec les données toxicocinétiques, les différents IBE ainsi que les laboratoires capables de réaliser les dosages biotoxicologiques par région. Une note documentaire regroupant l'ensemble des IBE ainsi que les modalités pratiques de prélèvement est également consultable sur le site de l'INRS (61).
- Aux États-Unis, la référence depuis 1946 est le **BEI** (Biological Exposure Indice). Les valeurs de ces BEI sont proposées par les hygiénistes de l'**ACGIH** (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). Elles correspondent aux niveaux auxquels les paramètres sont les plus susceptibles de se situer dans les milieux biologiques de travailleurs en bonne santé, après une exposition à des concentrations égales à la valeur limite atmosphérique. Elles sont définies pour une exposition de 8 heures, 5 jours par semaine.
- Le **BAT** (Biologischer Arbeitsstoff Toleranzwert) est la valeur biologique de référence par corrélation avec les valeurs MAK (équivalent de la VLE) proposée depuis 1971 par les hygiénistes allemands de la **DFG** (Deutsche Forschungsgemeinschaft). Elle a une signification différente puisqu'elle correspond à la quantité maximale tolérable dans l'organisme humain d'une substance industrielle (ou de ses métabolites) qui, d'après l'état actuel des connaissances scientifiques, n'affecte pas la santé des travailleurs, même si les conditions de travail sont telles que cette quantité se trouve régulièrement atteinte. On ne sera donc pas surpris que des différences sensibles apparaissent entre les valeurs retenues pour une même substance. L'ACGIH retient, par exemple, 5 µg/l pour le cadmium sanguin contre 15 pour le DFG.
- l'**IRSST** (Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail) au Québec a élaboré des **IBE** (Indices Biologiques d'Exposition)
- le **FIOH** (Finnish Institute of Occupational Health) en Finlande utilise les **BAL** (Biological Action Levels)
- le **Laboratoire de Toxicologie industrielle** de l'Université Catholique de Louvain (Belgique) donne des **VBA** (Valeurs Biologiques Admissibles).

Le département Santé-Travail de l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) a édité un document sur les méthodes d'élaboration des valeurs toxicologiques de référence (VTR) (62). Les auteurs précisent dans la conclusion de leur rapport : « *Le renforcement de la précision des VTR passe par le soutien à des efforts de recherche tant sur les connaissances à acquérir*

chez l'animal et chez l'homme en matière de toxicocinétique et de susceptibilités individuelles, que sur les méthodes d'extrapolation vers les faibles doses où l'observation est problématique. La réduction des incertitudes à tous les niveaux doit être une priorité ».

L'importance de la voie trans-cutanée

Ce mode de pénétration des toxiques dans l'organisme a souvent été négligé par le passé au profit de la voie respiratoire, peut-être aussi parce que l'on disposait de moins de possibilités de dosages de la dose interne. Or, on sait aujourd'hui qu'elle joue un rôle particulièrement important pour beaucoup de toxiques. On distingue 3 types d'effets possibles : les effets purement locaux de type irritation ou brûlure, les effets systémiques généraux à partir d'une pénétration per cutanée, les effets allergiques. Ces 3 types d'effets peuvent bien entendu se combiner. De multiples facteurs influencent la pénétration per-cutanée : durée de contact, concentration, surface de peau concernée, secteur de peau touché, humidité, température, habits, gants, épaisseur de la peau etc. Les indicateurs de mesure sont habituellement : le niveau d'exposition, la surface de peau concernée, la durée et la fréquence d'exposition. La surface cutanée exposée peut être déterminée par différentes techniques : sur-vêtements ou patches, essuyage de la peau, récupération des eaux de lavage des mains ou du corps, ruban adhésif, traceurs fluorescents, biomonitoring, modélisation. Il est aussi important de connaître le type de gants portés ; selon le toxique, la perméabilité de certains gants peut être non négligeable.

L'ensemble de ces éléments notamment la surface corporelle en contact avec le ou les toxiques et le port de gants devraient être intégrés dans les données recueillies lors d'une étude épidémiologique afin de mieux estimer la dose interne réelle incorporée par les salariés (14).

4.5.2.6. Limites de la biométrie

Les limites du biomonitoring sont le fait qu'il n'existe pas encore des biomarqueurs validés en nombre suffisant même si les progrès dans ce domaine ont été très importants ces dernières années, il en est de même pour obtenir un consensus international sur des valeurs limites biologiques de référence validées. De plus les analyses sont encore assez chères et les laboratoires spécialisés et de qualité capables de faire ce type de dosages rares. La surveillance biologique de l'exposition est généralement réservée aux substances qui pénètrent dans la circulation et exercent des effets systémiques. Les toxiques ayant une action purement locale (peau ou voies respiratoires) ne peuvent bénéficier d'un biomonitoring. Il est difficile d'apprécier les expositions intenses de courte durée (pics d'exposition) par cette approche. Il convient de pouvoir disposer de moyens analytiques validés et reproductibles, il faut également que les prélèvements soient acceptés par les travailleurs (non invasifs).

Les IBE ne permettent pas d'établir une distinction nette entre une exposition dangereuse et non dangereuse. Du fait des variations biologiques, les valeurs mesurées chez un individu peuvent être supérieures aux IBE sans qu'il y ait pour autant un risque accru pour la santé. Il est souvent nécessaire d'effectuer plusieurs prélèvements pour réduire l'influence des facteurs de variabilité. Ainsi dans la plupart des cas, il vaut mieux que les IBE soient utilisés comme valeur moyenne d'un groupe exposé et non pour un travailleur isolé.

4.5.2.7. Dosages biométrie et épidémiologie

Les biomarqueurs d'effet sont une composante importante de disciplines émergentes comme l'épidémiologie moléculaire qui essaye d'aller au-delà de l'épidémiologie classique qui connaît des limites importantes pour pouvoir mettre en évidence de nouveaux risques.

Les études épidémiologiques vont de plus en plus intégrer ces mesures quantitatives internes afin d'améliorer l'évaluation des niveaux d'exposition. Les indicateurs d'effet peuvent eux par le caractère très précoce être des signaux d'alarme permettant d'éviter la survenue de la maladie. Les autres applications de ce biomonitoring génétique dans la surveillance médicale des salariés sont beaucoup plus discutées en raison des nombreux problèmes éthiques qu'elles soulèvent.

L'un des problèmes actuels est le fait qu'il existe peu de bases de données sur les mesures biologiques des toxiques dans la population générale ou selon les postes de travail occupés comme on peut en disposer de plus en plus pour la métrologie atmosphérique.

Nieuwenhuijsen (63) rapporte qu'aux USA une étude menée en 2003 par les CDC (Centers for Disease Control and Prevention) sur plusieurs milliers de volontaires tirés au sort a permis de faire des analyses sanguines de 256 substances chimiques. Les objectifs étant d'analyser les variations des concentrations biologiques en toxiques selon les régions. En Europe un programme spécifique de l'Union Européenne est en cours jusqu'en 2010 pour développer une démarche cohérente dans le domaine du biomonitoring humain (Plan d'action européen pour la santé et l'environnement) (<http://www.eu-humanbiomonitoring.org>).

Dans l'avenir, il serait souhaitable de pouvoir corrélérer les estimations de dose interne données par un modèle aux évaluations quantitatives des concentrations dans la population.

Une autre difficulté et limite importante de l'utilisation de ces dosages biotoxicologiques en épidémiologie sont le fait qu'ils reflètent le plus souvent l'exposition actuelle ou récente et qu'il se pose donc toujours le problème de l'évaluation des expositions passées. De plus les données sur la toxicocinétique d'un grand nombre de substances chimiques sont encore insuffisantes. L'utilisation de plus en plus fréquente d'une modélisation de la toxicocinétique permet d'améliorer la connaissance sur la toxicité des xénobiotiques. La toxicocinétique vise à établir un lien entre l'exposition à une substance toxique et la quantité de celle-ci atteignant les tissus cibles. Pour ce faire, des données de distribution spatiale et temporelle de la substance dans l'organisme étudié (par exemple, des mesures de concentration sanguine en différents instants) sont recueillies. Il est ensuite possible de construire des modèles mathématiques paramétrés (modèles toxicocinétiques) pour caractériser la relation entre l'exposition et la quantité interne de toxique. Ces modèles sont généralement des modèles compartimentaux et reposent fréquemment sur une description physiologique de l'organisme (modèle PBPK : *Physiologically based pharmacokinetic model*). Des traitements statistiques appropriés permettent d'ajuster ces modèles à l'aide des données expérimentales. Ce type de modèle présente des avantages. En particulier, il permet de répondre à des problèmes d'extrapolation (inter-dose, inter-espèce, inter-groupes de sujets) et de prendre en compte les spécificités liées à des organes précis.

La limitation la plus importante reste néanmoins la faisabilité, le coût et le temps nécessaire pour intégrer ces mesures biotoxicologiques dans de larges études épidémiologiques comportant un nombre important de sujets. Toutefois, il est possible d'utiliser ces dosages sur un sous groupe de la population étudiée en l'appliquant ensuite à tous les sujets à partir des données récoltées par questionnaire professionnel par exemple. Une modélisation mathématique par régression linéaire peut ainsi permettre d'établir une relation entre les concentrations mesurées et les données de l'interrogatoire ou de l'étude de poste. Nous ne revenons pas sur l'ensemble des avantages déjà mentionnés ci-dessus de l'utilisation des données biotoxicologiques. Kavanagh (64), a montré dans une étude sur les relations entre arsenic et cancer dans les populations vivant au voisinage de sites industriels à risque (mines et fonderies), l'intérêt de faire des dosages biologiques. Il a ainsi mesuré l'arsenic dans le sol, la poussière des habitations et les urines (composés inorganiques et métabolites) des résidents de 3 zones géographiques : 2 zones très exposées et une zone non exposée. Les résultats des mesures dans le sol et la poussière étaient très importants pour les zones exposées (122 fois

supérieur à la concentration de la zone non exposée pour le sol, 24 fois pour la poussière de maison) alors que les résultats urinaires ne montraient qu'une augmentation de 2 fois. Les auteurs concluent que le risque réel est bien moins important que ne l'auraient laissé penser les seules mesures environnementales. Dans d'autres études, le rôle important des équipements de protection (masque, gants) ou le mode opératoire utilisé ont pu être mieux appréciés grâce aux dosages biotoxiques.

4.6. La modélisation de l'exposition

4.6.1. Introduction

La modélisation de l'exposition permet de prédire ou d'estimer les indicateurs d'exposition à partir d'une série de facteurs connus conditionnant l'exposition. Ces facteurs peuvent être directs ou indirects. Les modèles prennent une forme déterministe ou probabiliste qui peut être informatisée.

Les modèles statistiques utilisent certaines données et mesures existantes pour prédire les mesures qui n'ont pas pu être réalisées. Une des difficultés de ce type d'approche est que les valeurs prédites ne sont valables que pour les mêmes conditions d'exposition que celles des valeurs intégrées dans le modèle. Les modèles déterministes utilisent les lois de la chimie et de la physique pour estimer l'exposition. Ils se basent sur toute une série de déterminants pour modéliser l'exposition en les pondérant selon les informations recueillies sur l'entreprise, les tâches, les protections, les mesures et contrôles faits etc.

Cette modélisation permet d'éviter de faire des mesures quantitatives en grand nombre dans des études nécessitant beaucoup de sujets ou portant sur un grand nombre de situations de travail et donc d'expositions différentes, elle permet ainsi de faire des économies substantielles en temps et en coût financier. Stewart (65) a estimé en 2000 que si la seule méthode par métrologie atmosphérique était utilisée dans une étude portant sur une entreprise de 10 000 salariés répartis sur 35 sites et exposés à 50 000 substances chimiques différentes, cela coûterait 37,5 millions de dollars et il faudrait l'équivalent de 1820 personnes-années pour collecter les 1 250 000 mesurages nécessaires pour évaluer l'exposition de tous les groupes à raison de 5 prélèvements par groupe. La modélisation de l'exposition par un modèle déterministe a permis de déterminer les niveaux d'exposition de 750 groupes d'exposition homogène pour toutes les 50 000 substances sur les 35 sites en seulement l'équivalent de 2 personnes-années.

4.6.2. Modèles de régression linéaire et mixtes

La modélisation suppose la construction de modèles prédictifs tenant compte des déterminants de l'exposition. Ces modèles peuvent être d'abord construits et appliqués sur des sous-groupes avant d'être étendus à l'ensemble de la population étudiée. Nieuwenhuijsen cite l'exemple d'une étude sur les pesticides menée par Harris et al. en 2002 (14). L'étude comportait des dosages biométriologiques de plusieurs pesticides chez 98 ouvriers appliquant des pesticides par pulvérisation sur du gazon ainsi qu'un questionnaire professionnel. Les auteurs ont utilisé un modèle de régression linéaire multiple pour analyser la relation entre les résultats biométriologiques et les résultats du questionnaire. L'étude a retrouvé une corrélation faible entre le volume total de pesticides appliqué et la dose absorbée d'acide 2,4 dichlorophénoxy acétique. Le modèle statistique a par contre montré que 2 facteurs influençaient beaucoup la dose absorbée : le type de pulvérisateur et le fait de porter des gants de protection.

La prise en compte de la variabilité de l'exposition

Le problème de la variabilité de l'exposition ; variabilité entre les emplois, entre les travailleurs pour un même emploi et variabilité du travailleur lui-même selon la tâche ou le mode opératoire pour un même emploi est essentiel en épidémiologie professionnelle. Ces dernières années de nouvelles techniques d'analyse statistique ont permis de mieux évaluer les déterminants de cette variabilité. Le modèle le plus employé est le modèle de régression linéaire. Cette modélisation nécessite d'avoir plusieurs mesures chez différents travailleurs ainsi que des informations complémentaires sur le travail réalisé. Il faut pour pouvoir utiliser ce type de modèle que certaines conditions soient respectées notamment l'indépendance des variables ce qui suppose qu'il ne faut qu'une mesure par salarié. En cas de prélèvements répétés chez un même salarié, il faudra utiliser les techniques d'analyse de la variance (ANOVA). Néanmoins toutes ces techniques ne permettent pas réellement de tenir compte de la variabilité intra individuelle. C'est pourquoi, l'utilisation de modèles mixtes permet de combiner la prédiction de l'exposition du travailleur selon les caractéristiques du process, l'intitulé de l'emploi et tout autre déterminant de l'exposition (effets fixes) en prenant en considération la variabilité inter et intra travailleurs (effets aléatoires). Ces modèles nécessitent néanmoins un grand nombre de mesures ce qui limite leur utilisation dans des études où l'on ne dispose pas ou peu de données métrologiques (69).

Le modèle mixte est une généralisation du modèle linéaire standard comme la régression linéaire multiple, il permet l'analyse des données provenant de plusieurs sources de variation au lieu d'une seule. Il comporte une variable dépendante (effet, maladie) et toute une série de variables indépendantes ou explicatives (continues ou catégorielles). Il inclut à la fois des effets fixes et des effets aléatoires. Les effets aléatoires proviennent de l'hétérogénéité des réponses entre individus et permettent des estimations des réponses de chaque individu dans l'étude.

Plusieurs exemples d'utilisation de **modèles mixtes** ont été publiés ces dernières années dans le domaine des expositions professionnelles. Peretz et al. en 2002 (70) mentionnent que de façon idéale l'évaluation de l'exposition aux polluants atmosphériques au travail devrait se faire sur des mesures répétées au cours de plusieurs jours tirés au sort et sur un échantillon de travailleurs à partir de groupes d'exposition homogène définis a priori. Si on veut analyser les relations dose-effets, il faut tenir compte de la variabilité inter et intra travailleurs. Pour cela il faut bien connaître les différents déterminants professionnels au poste de travail. Les modèles mixtes tiennent compte des facteurs professionnels aléatoires ou fixes et permettent d'estimer la variabilité inter et intra travailleurs à partir de ces caractéristiques des postes de travail. Le facteur temps peut également être intégré au modèle comme un effet fixe. L'auteur s'est servi de 3 collections de données issues d'études existantes avec des mesures répétées de l'exposition individuelle. Deux de ces études portaient sur l'industrie du caoutchouc et une sur les éleveurs de porcs aux Pays-Bas. Les résultats de ces études avaient déjà été donnés avec des modèles de régression linéaire multiple. Dans les études sur l'industrie du caoutchouc, 10 entreprises ont participé, des prélèvements atmosphériques ont été faits dans chaque usine sur 4 jours, un questionnaire a permis de recueillir les données professionnelles sur un échantillon de salariés ; 620 mesures de particules inhalées concernant 234 salariés exposés avec un sous groupe de 36 salariés exposés aux fumées de caoutchouc (59 mesures de cyclohexane) ont été réalisées.

Dans la 2^{ème} étude, 98 éleveurs de porcs exposés aux endotoxines et à la poussière ont bénéficié de prélèvements individuels sur une journée tirée au sort dans la semaine, une journée en été et une en hiver. Des mesures météorologiques, de température et des données sur l'activité professionnelle ont également été recueillies. Les sources potentielles de

variabilité systématiques ou aléatoires ont été déterminées. Un modèle mixte a été utilisé pour faire une nouvelle analyse statistique des données.

Dans les études présentées, la variable dépendante était le niveau d'exposition et les variables explicatives les caractéristiques du poste de travail. Les résultats de l'étude dans l'industrie du caoutchouc ont montré que la variance entre individus était différente (réduite de 35 %) lors de l'utilisation du modèle mixte alors que la variance intra individuelle était comparable. La comparaison des 2 modèles montre l'obtention de résultats moins significatifs sur le plan statistique lors du modèle mixte par rapport au modèle linéaire multiple. Les 2 modèles ont montré que les postes les plus exposés étaient le broyage et l'emballage de produits pulvérulents. Dans l'étude portant sur les fumées de caoutchouc, les facteurs « ventilation du local », « température du process et pression » intervenaient pour 66 % de la variabilité inter travailleurs. Le facteur « jour de la semaine » n'était pas significatif. Pour l'étude chez les éleveurs de porcs, le modèle mixte a permis de dire que c'était d'abord la variabilité intra individuelle qui était la plus forte, plus que la variabilité interindividuelle. Ensuite que c'était les caractéristiques de la ferme, davantage que les activités ou la température ambiante qui étaient importantes dans la variabilité inter individus, le facteur « saison » intervenant peu. Les résultats sur le niveau d'exposition étaient comparables pour les 2 modèles.

Les auteurs concluent sur le fait que si on ne dispose pas de mesures répétées pour chaque travailleur, le modèle de régression linéaire multiple est suffisant. Le modèle mixte est surtout intéressant quand on a plusieurs mesures pour un même travailleur. Le modèle mixte permet de mieux identifier les facteurs responsables de la variabilité inter et intra individuelle, ceci afin de tenir compte de ces facteurs dans la détermination des groupes d'exposition homogène servant après aux études épidémiologiques. Les modèles mixtes sont plus accessibles depuis que les principaux logiciels de statistiques les ont intégrés tels que SAS, BMDP, SPSS etc. (70).

4.6.3. Modèles déterministes ou physiques

Depuis quelques années, des méthodes de modélisation ont été développées. Ces modèles se basent sur des données quantitatives mesurées pour les étendre par exemple géographiquement et prédire des estimations de pollution sur des zones où on ne dispose pas de mesures. Ces modèles s'intéressent à la dispersion des polluants dans l'air. Ces dernières années, la modélisation de cette dispersion a bénéficié des avancées technologiques dans le domaine des systèmes d'information géographique (SIG) et de la géostatistique, ce qui a été utilisé notamment dans les études environnementales sur la pollution atmosphérique ou dans quelques études sur l'impact des pesticides sur la santé des populations mais encore très peu en épidémiologie professionnelle. Différents modèles de régression peuvent être appliqués en y ajoutant en plus des mesures dont on dispose toute une série d'autres variables pouvant intervenir dans les niveaux d'exposition. Par exemple des modèles de dispersion de l'air afin d'estimer les taux de NO₂ comme traceur de pollution atmosphérique dans différentes zones géographiques, l'utilisation du GPS, d'images satellites, de données météorologiques etc. permettent d'améliorer l'adéquation du modèle (14).

Burstyn (66) a élaboré un modèle d'exposition aux émanations de produits bitumeux et d'enrobés dans l'étude européenne sur l'industrie de l'asphalte coordonnée par le CIRC, il s'agissait d'une étude de cohorte multicentrique portant sur près de 80 000 salariés et la mortalité par cancer entre 1953 et 2000. Il a pu faire une estimation quantitative de l'exposition aux fumées noires, aux vapeurs organiques et aux HAP ainsi qu'une évaluation semi-quantitative de l'exposition aux fumées diesel, à l'amiante, à la poussière de silice et de charbon. Pour l'évaluation quantitative, il a utilisé une formule empirique de régression

linéaire à partir d'une base de données de plus de 2000 mesures atmosphériques et d'informations diverses pouvant intervenir sur les niveaux d'exposition.

Les modèles intègrent aussi des paramètres dépendant du temps pour le calcul d'expositions cumulées. Ainsi, les techniques de modélisation déterministe ont été utilisées par **Kauppinen** pour reconstituer l'exposition passée des sujets travaillant dans l'application ou la fabrication d'herbicides, à partir de mesures d'exposition récente et de la connaissance des événements ayant affecté l'exposition au cours du temps (67). Cette méthode offre l'avantage d'être plus systématique qu'un jugement d'expert, mais elle suppose des connaissances sur l'évolution des expositions.

Cherrie (68) a proposé une méthode de reconstruction des expositions passées utilisant le jugement d'experts avec des données descriptives sur les emplois et les process de fabrication, ces données étant modélisées sous forme d'équations tenant compte :

- des caractéristiques des produits
- des modes opératoires
- de la ventilation générale du local
- de l'exposition active et passive
- des différentes tâches réalisées et leur durée
- de la proximité ou non de l'émission des polluants par rapport aux voies respiratoires (zones proches = 8 m³ autour de l'opérateur soit un cube de 2 m de côté)
- du port de protections individuelles

$$C = (\varepsilon_i \cdot h \cdot (1 - \eta_{iv}) \cdot t_a + \varepsilon_p) \cdot (1 - \eta_{ppc})$$

Avec C = niveau d'exposition

ε_i = émission potentielle de polluant dans l'air durant une tâche standard

ε_p = émission passive ou occasionnelle de polluants

h = mode opératoire

η_{iv} = efficacité des protections collectives telle que la ventilation locale

t_a = durée d'émission active des polluants

η_{ppc} = utilisation de protections individuelles

ε_i et ε_p représentent des concentrations produites soit lors d'une tâche standard sans ventilation locale soit lors d'émissions occasionnelles.

Pour l'ensemble des tâches réalisées, l'auteur détermine l'équation :

$$Ct = \sum (C_{NF,j} + C_{FF,j}) \cdot \Delta_j$$

Avec Ct = niveau d'exposition pour l'ensemble du poste

$C_{NF,j}$ = niveau d'exposition pour les zones proches des voies respiratoires pour chaque tâche j réalisée

$C_{FF,j}$ = niveau d'exposition pour les zones éloignées des voies respiratoires pour chaque tâche j réalisée

Δ_j = fraction de temps pour chaque tâche j

Chaque élément était coté selon une grille commune par 2 experts hygiénistes industriels.

La méthode a été validée en la comparant à des mesures atmosphériques disponibles et la reproductibilité du jugement des experts à 6 mois a également été vérifiée.

Les experts avaient à leur disposition une description détaillée de chaque poste et de son environnement. Un programme informatique permet de calculer rapidement le niveau d'exposition. Les résultats de l'étude de validation ont montré une tendance générale des experts à sur estimer l'exposition par rapport aux données métrologiques atmosphériques. La corrélation était très bonne pour l'amiante, le toluène et les fibres minérales artificielles mais beaucoup moins bonne pour le styrène. La concordance entre les 2 experts était très variable allant de 0,19 à 0,72, la concordance pour un même expert allait de 0,28 à 0,72. Les auteurs donnent les conseils suivants :

- Il faut une très bonne qualité des informations sur les postes de travail afin de permettre d'avoir un meilleur avis d'expert
- Il faut des experts ayant une très bonne expérience, connaissant bien le secteur étudié
- Il faut que les experts soient suffisamment entraînés afin d'éviter le risque fréquent de sur estimation des niveaux d'exposition

4.6.4. Modèles statistiques probabilistes

Un nombre important d'analyses statistiques utilisant les lois des probabilités sont disponibles et de plus en plus utilisées pour améliorer l'estimation de l'exposition. La modélisation est un moyen d'estimer la probabilité de survenue et d'évolution d'un phénomène particulier. Elle s'appuie sur la description et l'estimation des variables qui ont un impact sur ce phénomène à partir des évolutions passées. La modélisation permet ainsi la description, l'explication et la prédiction d'un phénomène particulier en lui donnant une forme mathématique.

Les techniques de Monte-Carlo et les modèles Bayésiens permettent de répondre à certaines questions comme le problème d'évaluer correctement des niveaux d'exposition très élevés mais concernant peu de monde en estimant la probabilité et l'étendue de niveaux probables d'exposition. En l'absence de variables quantitatives précises disponibles, ces techniques statistiques permettent d'estimer les probabilités de distributions de ces variables. Ceci permet d'avoir la probabilité de l'exposition attendue.

Les techniques de raisonnement probabiliste fondées sur le théorème de Bayes reposent sur le principe du calcul d'une probabilité qu'un événement survienne si une condition est remplie. En France, le raisonnement probabiliste a été développé dans les problèmes diagnostiques et en pharmacovigilance. L'application bayésienne au cas particulier des cancers professionnels fait notamment l'objet d'un programme de recherche à l'Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement de Bordeaux. Dans le cas du cancer, la formulation est celle de la valeur prédictive positive : probabilité que le cancer soit dû à une exposition professionnelle à la substance (événement), étant donné qu'il y a eu exposition à la substance (condition) (71).

4.6.4.1. Analyses de Monte Carlo

La méthode de Monte Carlo est basée sur la simulation d'une expérience aléatoire pour estimer la distribution d'une variable. Elle a été mise au point il y a une cinquantaine d'années pour la prédiction des jeux de hasard. Cette méthode a très souvent été utilisée pour l'évaluation probabiliste des risques grâce à des modèles statistiques et mathématiques d'estimation de la fréquence de survenue d'évènements. Ces techniques ont aussi beaucoup été utilisées dans les études environnementales de contamination des sols, d'émissions de polluants atmosphériques, sur des études portant sur l'évaluation des expositions de populations au voisinage de sites industriels à risque etc.

4.6.4.2. Modèles Bayésiens

Cette approche s'est beaucoup développée ces dernières années. Cette technique va plus loin que celle de Monte Carlo en intégrant des probabilités pour n'importe quel type de données observées associées à un jugement d'expert afin de définir la probabilité d'un évènement. L'utilisation d'un réseau Bayésien s'appelle "inférence". L'approche bayésienne (du nom du théorème de Bayes permettant de calculer des probabilités a posteriori) permet d'utiliser les connaissances que l'on peut avoir a priori sur un phénomène aléatoire dans un modèle statistique. Cette approche complète la démarche inférentielle classique où l'on utilise uniquement l'information apportée par les observations pour estimer ou tester les valeurs d'un paramètre, les connaissances a priori n'intervenant que dans le choix du modèle paramétrique. Le réseau bayésien est alors véritablement une "machine à calculer des probabilités conditionnelles". En fonction des informations observées, on calcule la probabilité des données non observées. Par exemple en médecine, en fonction des symptômes d'un malade, on calcule les probabilités des différentes pathologies compatibles avec ces symptômes. De même, on peut à partir de quelques données disponibles sur l'exposition estimer les niveaux d'exposition attendus. L'approche bayésienne suppose une connaissance a priori représentée par une fonction de densité de probabilité concernant l'évènement étudié. Ceci est combiné avec une série de données expérimentales pour obtenir une distribution a posteriori. Des méthodes statistiques particulières comme les méthodes de Monte Carlo par chaînes de Markov peuvent être associées à l'inférence Bayésienne pour améliorer le modèle. Les progrès en informatique et modélisation mathématique ont permis la construction de réseaux complexes rentrant dans le cadre de ce que l'on appelle l'intelligence artificielle ou les réseaux neuronaux artificiels.

Comme le souligne Ramachandran (72), la plupart des bases de données sur l'exposition professionnelle ne contiennent pas d'enregistrements sur l'historique des expositions aux polluants atmosphériques. C'est pourquoi, il a proposé une nouvelle approche basée sur le raisonnement probabiliste bayésien pour avoir des estimations des expositions aux toxiques atmosphériques en utilisant des jugements subjectifs d'experts et ceci quand on ne dispose pas ou peu de mesures quantitatives. Il a appliqué cette méthode dans une fonderie de nickel (73).

$$P_{\text{post}}(e/M) = \frac{P_0(e)P_L(M/e)}{P(M)}$$

Où :

- **e = niveau d'exposition au toxique étudié**
- **M= mesure quantitative observée**
- **P(M) = probabilité d'observer M**
- **P₀(e) = probabilité a priori de e avant de faire la mesure (déterminée par jugement d'experts)**
- **P_L(M/e) = vraisemblance de trouver la vraie valeur de e**
- **P_{post}(e/M) = probabilité a posteriori de e en sachant que M est observée**

Pour obtenir la probabilité a priori, les experts utilisaient les mesures quantitatives quand elles étaient disponibles, sinon ils avaient accès à toute une série d'informations sur l'évolution des process de fabrication (température de fonte, composition du minerai), équipements de protection, changements dans les ventilations, dans les modes opératoires etc. Des modèles

physiques de dispersion des aérosols dans l'air, de ventilation pouvaient également aider à l'estimation des niveaux d'exposition faite par les experts.

Les distributions de probabilités établies par les experts ont servi à alimenter un modèle de ventilation qui a ainsi pu estimer les concentrations de toxique dans le bâtiment. Par la suite, l'historique des mesures atmosphériques disponibles a servi à affiner cette première estimation a priori grâce à l'approche bayésienne et aux simulations de Monte-Carlo. Cette démarche a permis de reconstruire l'historique des concentrations en nickel dans la fonderie entre 1959 et 1981. Ramachandran retrouve que finalement l'estimation a posteriori est assez proche de celle faite a priori par les experts et que les mesures quantitatives disponibles n'ont pas vraiment apporté d'information plus pertinente que le jugement d'experts. Il préconise donc qu'en cas de données métrologiques anciennes dispersées et peu nombreuses de privilégier la démarche par jugements d'experts associée à des modèles physiques pour estimer rétrospectivement les niveaux d'exposition. Si par contre, on dispose de suffisamment de mesures avec un degré d'incertitude modérée, l'avis d'experts n'est plus utile.

Burstyn et Kromhout ont critiqué fortement la démarche proposée par Ramachandran (74). Ils insistent sur plusieurs erreurs d'appréciation par Ramachandran. D'abord le fait qu'il ait sous-estimé le risque de biais lié à l'avis d'experts, ensuite le fait qu'il ait surestimé l'exactitude et l'utilité des modèles physiques, le fait qu'il ait sous évalué l'utilité de pouvoir avoir des mesures quantitatives et enfin le fait qu'il ait comparé un raisonnement basé sur l'évaluation individuelle de l'exposition à l'évaluation de groupes entiers. Pour Burstyn, l'avis d'experts comporte beaucoup plus de risque d'erreurs et de biais que les mesures atmosphériques. Ils n'auraient par exemple en donnant des estimations a priori des expositions pas tenu compte de la variabilité inter et intra individuelles. Pour Burstyn, les modèles statistiques et déterministes de l'exposition n'expliquent que rarement plus de 50 % de la variabilité totale de l'exposition. Malgré toutes ces critiques, Burstyn reconnaît l'utilité des méthodes bayésiennes dans l'évaluation des expositions mais il propose de partir des mesures disponibles comme estimation a priori, d'intégrer un avis d'experts ou d'utiliser des modèles déterministes pour affiner ces mesures et en déterminer une estimation a posteriori.

Burstyn avait utilisé en 2000 une modélisation de l'exposition aux fumées de bitume et aux HAP dans l'étude européenne multicentrique menée par le CIRC sur le risque de cancer dans les travaux routiers (75) (cf. chapitre III.4.6.3.).

4.6.5. Autres méthodes

Des publications récentes mentionnent également l'application de l'analyse de données multivariée et notamment de l'analyse en composantes principales (ACP) aux mesures faites en hygiène industrielle dans le cadre d'études épidémiologiques. Burstyn a fait une synthèse de cette technique d'analyse récemment (76).

4.6.6. Rareté des études publiées comparant et validant certaines de ces méthodes d'estimation

Stewart (77) a comparé 3 méthodes d'estimation de l'exposition rétrospective dans une étude de cohorte portant sur la mortalité par cancer chez les travailleurs exposés à l'acrylonitrile. Un hygiéniste industriel devait développer des indices à partir d'une partie des données mesurées, le reste des données mesurées non portées à la connaissance de l'expert servaient de valeurs de référence pour la validation des indices estimés. Les mesures ont été faites entre 1977 et 1987 dans l'entreprise au niveau des voies respiratoires des opérateurs sur une durée de 6 heures.

- Une première méthode consistait en l'utilisation d'un modèle déterministe pour estimer des indices d'exposition chez des personnes ayant bénéficié de mesures quantitatives à certaines périodes mais pas à d'autres, les auteurs ont tenu compte des changements intervenus entre périodes au niveau des produits et des postes. 4 éléments ont servi au modèle : l'équipement des opérateurs, les contrôles faits par les ingénieurs, les modes opératoires, les quantités produites. L'expert commençait par la période la plus récente et remontait ensuite dans le temps. L'équation suivante était utilisée : $E_{t-1} = E_t / (1 - \Sigma P_t + \Sigma P_t / R_t)$ où E est le niveau d'exposition au temps t , E_t est la moyenne des mesures atmosphériques dont disposait l'expert pour un emploi donné, P_t est la proportion de la période où des modifications de process ont pu avoir lieu et R_t est le ratio entre E_{t-1} et E_t . Pour chaque changement de process un facteur de pondération $F = PR$ a été calculé. P et R étaient estimés selon les connaissances des postes de travail, les rapports techniques internes à l'entreprise et l'expérience.
- Une deuxième méthode d'estimation appelée méthode des ratios a été développée pour estimer l'exposition des emplois n'ayant pas bénéficié de mesures quantitatives. Elle est basée sur l'hypothèse que les emplois ayant les mêmes tâches dans des environnements semblables mais dans différents lieux de travail doivent avoir les mêmes niveaux d'exposition.
- Une troisième méthode par regroupement en groupes d'exposition homogène. Elle repose sur le concept que des opérateurs travaillant dans le même lieu avec des temps semblables doivent avoir les mêmes niveaux d'exposition. Un groupe était constitué d'au moins 3 emplois et avec au moins une mesure quantitative chacun. Un calcul de moyenne d'exposition par groupe a été fait.

L'ensemble des résultats des indices d'exposition estimés par les 3 méthodes a été comparé aux valeurs atmosphériques considérées comme référence. Chacun des 3 modèles était corrélé de manière modérée ($r = 0,65$) aux mesures observées. Les résultats des 3 modèles ne différaient pas de manière statistiquement significative entre eux. Les estimations données par le modèle déterministe et par les groupes d'exposition homogène étaient proches et l'auteur recommande en l'absence de données quantitatives disponibles d'utiliser une de ces 2 méthodes. Le modèle déterministe a toutefois tendance à surestimer l'exposition surtout pour les faibles niveaux. La méthode par groupes d'exposition homogène a ses limites quand la variabilité intra groupe est trop forte.

Stewart précise qu'on utilise souvent comme valeurs de référence les données de la métrologie, or cela suppose que ces valeurs représentent les vraies valeurs ce qui est loin d'être acquis. Stewart envisage la possibilité que finalement les modèles d'estimation construits sont peut-être plus proches de la réalité que les résultats de données métrologiques dont on ne sait pas toujours selon quel degré de rigueur méthodologique elles ont été faites.

Dans tous les cas, elle recommande de valider la méthode d'estimation des expositions avant de réaliser l'étude.

Sottas (78) a exposé une méthode d'approche bayésienne combinant 3 différents modèles d'estimation des expositions : un modèle physique, un modèle empirique, des mesures quantitatives avec analyse statistique.

Chacune des 3 méthodes donne une estimation de la probabilité de distribution des concentrations de toxiques.

- Le modèle physique tient compte des informations disponibles sur l'émission, la dispersion des polluants et la configuration des lieux de travail. Un modèle

standard bi-compartmental a été utilisé, les paramètres du modèle proviennent des données recueillies lors des études de postes de travail

- Le modèle empirique est basé sur l'historique des données mesurées d'exposition existantes pour constituer une base de données avec des couples « déterminants de l'exposition - mesures », la base de données est mise à jour régulièrement. Elle utilise un réseau neuronal artificiel pour estimer les distributions de probabilités.
- L'approche bayésienne permet de tenir compte des 3 distributions de probabilités en pondérant par un facteur de risque selon le degré de fiabilité de chaque méthode. Il en résulte une seule distribution des probabilités des indices d'exposition permettant d'améliorer la performance de la métrologie directe.

Friesen a en 2006 décrit un modèle mixte d'estimation de l'exposition rétrospective par une approche empirique bayésienne de l'exposition aux poussières dans les scieries canadiennes (79).

Habituellement, l'auteur rappelle qu'on admet qu'il y a corrélation entre les mesures faites chez un même travailleur mais indépendance dans les mesures entre travailleurs. Récemment, il a également été évoqué qu'il pouvait aussi y avoir une corrélation entre les mesures faites dans différentes configurations de travail : au niveau machines, postes, ateliers, bâtiment, usine etc. Il existe donc une discussion actuellement pour savoir ce qu'il faut considérer comme des effets fixes ou effets aléatoires. Friesen propose de considérer l'emploi comme un facteur aléatoire mais en utilisant une approche d'inférence bayésienne pour chaque emploi afin de calculer les niveaux d'exposition prédits ou attendus grâce à un modèle hiérarchique. Il ne retrouve toutefois pas de grandes différences entre les différents modèles utilisés.

5. Commentaires et synthèse sur les différentes méthodes

Dans toutes les formes d'études épidémiologiques, les intitulés d'emplois et les secteurs industriels sont habituellement utilisés comme les moyens de base pour évaluer l'exposition en l'absence de mesures quantitatives. Dans les études de cohorte qui sont le plus souvent rétrospectives en milieu professionnel, ce sont les données récoltées en entreprise qui sont utilisées alors que dans les études cas-témoins ce sont les données fournies par les salariés lors de la reconstitution de leur cursus professionnel qui servent pour l'appréciation de l'exposition. Les 2 types d'informations sont utilisés dans les études transversales.

5.1. Principales études comparatives

Teschke (80) a publié en 2002 une très importante revue de la littérature portant sur plus de 80 études publiées sur les différentes méthodes utilisées pour évaluer les expositions professionnelles dans les études cas-témoins. Il a surtout étudié les éléments portant sur la validité et la reproductibilité de ces différentes méthodes (voir tableau de synthèse n°3).

Il en ressort que les principales techniques utilisées pour les études cas-témoins en population générale sont l'utilisation de matrices emplois-expositions, l'évaluation faite par les sujets eux-mêmes dans le cadre de questionnaires ou d'entrevues, et l'évaluation par jugement d'experts.

▪ La plupart des **MEE** en population générale ne sont pas très performantes, leur sensibilité est mauvaise et souvent moins bonne si on la compare aux auto-évaluations faites en interrogeant les sujets. Teschke insiste toutefois sur la très grande variabilité des résultats portant sur la validation ou la reproductibilité des MEE dans les études publiées.

▪ L'exactitude des **évaluations faites par les sujets eux-mêmes** peut être améliorée en utilisant une terminologie adaptée et familière pour les travailleurs (plutôt la classe de produits comme solvants que des substances chimiques isolées comme par exemple méthyléthylcétone qu'ils ne connaissent pas), en les interrogeant sur les produits qui peuvent être perçus plus facilement (par exemple par l'odeur ou par la taille des particules pour les poussières), en leur donnant des listes de produits ou substances possibles (questions semi-fermées) et en utilisant des référentiels pour les aider à se situer dans les différents niveaux d'exposition. C'est en effet un problème important, les travailleurs ont du mal à apprécier leur propre niveau d'exposition sans avoir une idée de l'échelle des possibilités. Ainsi une secrétaire utilisant une bombe aérosol insecticide de temps en temps peut se considérer comme exposée.

▪ **Les évaluations par jugements d'experts** sont habituellement meilleures que celles faites uniquement par les sujets eux-mêmes (mais seulement un peu selon l'analyse de Teschke et pas fortement comme le pense souvent les épidémiologistes) bien que là aussi la validité et la reproductibilité soient très variables d'une étude à l'autre. Les experts sont aidés dans leurs évaluations par les données provenant des sujets, par les données concernant les conditions de travail, l'entreprise et les métrologies de produits quand elles existent. Ils sont sensés avoir plus de connaissances théoriques que les travailleurs et ils ont une vision plus globale des variations des niveaux d'exposition entre postes et entreprises ou secteurs d'activités. Néanmoins, en population générale, les experts même s'ils sont très compétents ne peuvent pas avoir une bonne connaissance de toutes les particularités d'un nombre très important de secteurs professionnels et de métiers, ils n'ont pas non plus le plus souvent les indications sur les conditions réelles de travail. Comme le jugement d'experts a souvent été considéré comme la méthode de référence hormis les mesures quantitatives, peu d'études comparatives ont été faites avec les autres méthodes d'évaluation. Habituellement toutefois, même si la sensibilité n'est pas très bonne, la spécificité de cette technique d'évaluation est meilleure ce qui a son intérêt dans les études épidémiologiques qui cherchent à éviter au maximum les erreurs de classement. Les méthodologies pour le jugement d'experts peuvent être très variables en ce qui concerne le nombre et la qualité des experts ou en ce qui concerne les données dont ils se servent pour faire leur estimation. La plupart du temps il s'agit de groupes d'experts incluant des chimistes, des hygiénistes, des épidémiologistes parfois des médecins du travail dans les études européennes ou des professionnels du secteur d'activités étudié. Les experts se basent la plupart du temps notamment sur les questionnaires remplis par les salariés mais pas toujours, ils peuvent faire leur évaluation indépendamment des informations données par les sujets comme on le voit dans la construction des matrices emplois-expositions en population générale.

De façon générale il faudrait davantage d'études de validation de ces différentes méthodes et de précautions dans les protocoles quelle que soit la méthode d'appréciation des expositions utilisée.

▪ Les méthodes d'évaluation intégrant des **mesures quantitatives** sont difficiles à appliquer dans les études en population générale mais de plus en plus possibles avec l'amélioration des techniques de mesure et l'accès à des bases de données de mesures selon les secteurs professionnels comme la base COLCHIC de l'INRS. Ces méthodes offrent de nouvelles possibilités d'estimation des expositions dans ce type d'étude.

Les bases de données d'exposition ne sont pas nouvelles, par exemple il existe depuis 1950 des relevés sur l'exposition aux radiations ionisantes des travailleurs au Canada. Des pays comme les USA ou l'Allemagne ont déjà depuis longtemps des enregistrements sur les mesures de poussières (charbon, silice ...) ou de substances toxiques. Néanmoins, on assiste à une multiplication de ces bases de données ces dernières années du fait des progrès en informatique et en techniques de prélèvement ou dosages de substances. Teschke (voir figure

n°5) en recense 8 : NDR au Canada sur les rayonnements, MIDAS aux USA sur les mines, MEGA en Allemagne sur 420 produits chimiques dans diverses industries, IMIS aux USA sur plus de 500 produits dans l'industrie, EXPO en Norvège, NEDB en Grande Bretagne sur diverses industries, COLCHIC en France avec plus de 600 produits chimiques dans diverses industries, PHED au Canada et aux USA sur les pesticides.

La plupart de ces bases de données intègrent des informations sur les métiers et secteurs d'activité mais pas d'autres informations plus précises permettant de mieux percevoir les variations selon le poste ou les modes opératoires. La base COLCHIC intègre des informations sur les tâches, le protocole de mesure, les matières premières utilisées etc. ce qui permet de mieux ajuster le niveau d'exposition. Bien entendu, ces données peuvent également être une source de biais si le protocole ou l'échantillonnage de mesurage n'a pas été fait avec l'objectif de servir pour des études épidémiologiques ce qui est souvent le cas. Des études de validation de l'utilisation de ces bases de données dans les estimations des niveaux d'exposition doivent encore être faites.

Database name	Country/agency	Descriptions in scientific literature	Industries/agents	Start year/types of data
NDR National Dose Registry	Canada Radiation Protection Bureau, Health Canada	Ashmore <i>et al</i> , 1998 ⁹⁸	80 occupations in 14 industry sectors ionizing radiation	From 1950 Types of data: subject ID, job, industry, date, sex, age
MIDAS Mine Inspection Data Analysis System	United States Mine Safety and Health Administration (MSHA) (some exposures measured by mine operators)	Watts and Parker, 1995 ⁹⁹	Mining, milling coal dust, quartz dust, -130 other substances, and noise	From 1970 Types of data: agent, exposure level, SIC code, date, occupation, mine location and identification, mine production level, mine type, mining method, ventilation code, number of employees
MEGA	Germany Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit (BIA) (exposures measured by regional accident insurance institutes and private companies)	Vinzents <i>et al</i> , 1995 ¹⁰¹ ; Stamm, 2001 ¹⁰⁰	Many industries 420 chemical agents	From 1972 Types of data: agent, exposure level, firm, industry, workplace, process, raw materials and products, work environment, measurement and analytic methods
IMIS Integrated Management Information System	United States federal Occupational Safety and Health Administration (OSHA), and some state plan enforcement agencies	Stewart and Rice, 1990 ¹⁰² ; Nelson <i>et al</i> , 1995 ¹⁰³	All industries, except mining and agriculture >500 chemical and physical agents	From 1979 Types of data: agent, exposure level, inspection date, employer name and address, number of employees, SIC code, reason for inspection; job title, purpose of sampling
EXPO Exponeringsregister	Norway National Institute of Occupational Health	Fjeldstad and Woldbaek, 1991 ¹⁰⁴ ; Vinzents <i>et al</i> , 1995 ¹⁰¹	Many industries	From 1985 Types of data: agent, concentration in blood, urine, air, employee name, industry, job, substance, ISIC code
NEDB National Exposure Database	United Kingdom Health and Safety Executive (some exposures measured by industry)	Burns and Beaumont, 1989 ¹⁰⁵ ; Vinzents <i>et al</i> , 1995 ¹⁰¹	All industries chemical agents	From 1986 Types of data: agent, exposure level, date, company and location, number of male and female employees, SIC code, job, process, monitoring method and duration, reason for visit, ventilation and personal protective equipment use, representativeness
COLCHIC Système de Collecte des Données Recueillies par les Laboratoires de Chimie de l'INRS et de CRAM	France Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) and Caisse Régionale d'Assurance Maladie (CRAM)	Vinzents <i>et al</i> , 1995 ¹⁰¹ ; Vincent and Jeandel, 2001 ¹⁰⁶	All industries except mining, energy, rail, agriculture, and government -600 chemical substances	From 1987 Types of data: agent, exposure level, sampling method and analysis, factory, industry, work operation, no. workers exposed, ventilation, use of protective equipment, temperature, representativeness
PHED Pesticide Handlers Exposure Database	Canada and United States Health Canada, US Environmental Protection Agency (EPA), National Agricultural Chemical Association (exposures measured by pesticide manufacturers)	Leighton and Nielsen, 1995 ¹⁰⁷	Pesticide application pesticides, but active ingredient name not released, data reported by pesticide type and formulation type	From 1992 Types of data: dermal and inhalation exposure levels (by mass of unspecified "active ingredient") for pesticide loaders, applicators, mixers, and flaggers; site description, application method and rate, cab type, employee's experience, sampling duration

Figure n° 5 : d'après Teschke K *et al*. Occupational exposure assessment in case control studies: opportunities for improvement (80)

▪ L'utilisation des mesures d'exposition spécifiques chez les sujets (**analyses biométriologiques**) est rarement fait dans les études cas-témoins en population car la plupart des maladies étudiées ont dans ce type d'étude une période de latence longue comme les

cancers. Certaines études par exemple sur les effets reprotoxiques de certains produits comme les éthers de glycol ont néanmoins utilisé ce type d'indicateurs pour évaluer les niveaux d'exposition des sujets (81). Une des difficultés est le recueil des échantillons d'urines ou de sang chez des sujets très dispersés géographiquement. L'amélioration des conditions techniques de prélèvement et de stockage de ces échantillons biologiques devrait permettre de faciliter ces aspects.

Benke (82) a comparé la concordance entre l'évaluation faite par un groupe de 3 experts hygiénistes industriels, par la matrice FINJEM et par des auto-évaluations par questionnaires et ceci sur 5620 emplois dans une étude cas-témoins sur les tumeurs du cerveau. Il a également étudié la reproductibilité intra codeur. Il retrouve une bonne reproductibilité intra codeur pour le groupe d'experts, par contre la concordance avec la matrice FINJEM ou les auto-évaluations est assez faible. L'auteur note également les difficultés à comparer ces méthodes, les dénominations des substances chimiques étant différentes notamment dans FINJEM par rapport à celles utilisées par les experts ou dans les questionnaires, il existe souvent des regroupements par famille de produits dans FINJEM, de plus le choix fait par les auteurs de la détermination d'être ou non exposé basé sur les valeurs limites nationales n'était pas le même que dans FINJEM. Malgré ces restrictions, Benke précise que l'utilisation des MEE en population générale est beaucoup moins coûteuse que le recours à un groupe d'experts (l'utilisation de FINJEM représente 5 % seulement du coût du groupe d'experts). Néanmoins l'impact en terme de sous-estimation des OR du fait des biais de classement est moins fort quand on utilise la méthode d'expertise surtout si les experts travaillent ensemble.

5.2. Exemple de la cohorte « Pliofilm » : comparaison des différentes méthodes d'évaluation rétrospective de l'exposition au benzène

Un exemple intéressant de comparaison de différentes méthodes d'évaluation rétrospective de l'exposition professionnelle dans le temps et par différents auteurs est donné par la célèbre étude de cohorte « Pliofilm ». Cette cohorte a été réalisée sur 1212 personnes de sexe masculin ayant travaillé de 1936 à 1975 dans la production de caoutchouc hydrochloré, dont la fabrication exige de grandes quantités de benzène. C'est une des premières études épidémiologiques d'envergure à avoir montré le lien entre benzène et leucémie. Le dernier contrôle recense 111 décès dus à des cancers dont 14 à des leucémies (SMR = 3,6 ; [2 ; 6]) étroitement associées à des expositions cumulées. Divers quantificateurs d'effets ont été évalués selon l'exposition et le type du rapport dose/effet. Les nouvelles estimations indiquent entre 0,3 et 1,3 cas de leucémie supplémentaire pour 1000 travailleurs lors d'une exposition à 3,2 mg/m³ sur 45 années.

C'est cette étude qui sert de base pour les modèles de calcul du risque aux faibles doses. Cependant, cette étude a été critiquée notamment pour l'évaluation de l'exposition qui ne prenait pas en compte la voie percutanée, et aussi pour le type de modèle dose-réponse pour lequel les taux de risque obtenus variaient de 1 à 100.

Plusieurs évaluations de l'exposition ont été faites entre 1981 et 1992 à partir des données d'hygiène industrielle de l'entreprise, de l'évolution des postes de travail, des process de fabrication avec des estimations variables selon les auteurs.

Paustenbach retrace l'historique de ces différentes évaluations dans une synthèse sur le benzène publiée en 1993 (83). La cohorte Pliofilm a plusieurs avantages par rapport à d'autres études sur le même thème : bonnes informations sur l'historique des expositions et les loisirs, suivi médical de qualité, peu d'autres toxiques associés au benzène, les historiques des différents emplois occupés sont disponibles pour tous les sujets, les process de fabrication a peu changé pendant les 40 ans du suivi, les auteurs disposaient également de plusieurs

données de prélèvements atmosphériques étalés sur les différentes périodes d'étude. La période la plus à risque était celle des années 1940 alors que très peu de données d'hygiène industrielle ont pu être recueillies sur cette période. 3 méthodes ont été utilisées pour l'évaluation de l'exposition au benzène. Dans les 3 cas, les auteurs ont déterminé pour chaque travailleur un indice d'exposition cumulée en ppm-année.

La première estimation a été faite en 1981 par Rinsky (données non publiées, 83) qui a considéré que l'exposition était stable pour un emploi donné durant les 40 années à moins de disposer de données spécifiques. Crump et Allen en 1984 ont proposé une 2^{ème} méthode (84). Ils ont développé un indice cumulatif et des pics d'exposition pour chaque employé. Quand il n'existait pas de données sur certaines périodes, ils prenaient toutes les informations disponibles sur d'autres périodes, ils déterminaient à partir de là un niveau en pourcentage de la valeur limite et ils appliquaient ce pourcentage aux périodes n'ayant pas de données. Ainsi, si dans les années 1960, le niveau était de 60 % de la VME qui à l'époque était de 25 ppm, ils appliquaient ce même pourcentage de 60 % mais avec les VME correspondantes à la période, par exemple 100 ppm dans les années 1940. De ce fait leurs estimations des niveaux d'exposition des premières années de l'étude étaient supérieures à celle de Rinsky. Paustenbach a utilisé une 3^{ème} méthode en 1992. Ses estimations tenaient compte de manière quantitative de :

- L'absorption lors des courts mais hauts niveaux d'exposition aux vapeurs (pics)
- L'absorption environnementale, passive
- L'absorption à travers la peau
- La morbidité et de la mortalité des travailleurs
- La mise en place des contrôles techniques d'hygiène industrielle
- Des durées très longues de travail hebdomadaire dans les années 1940
- De la méthode de mesure utilisée pour les prélèvements atmosphériques et des biais possibles

Table 6. Standardized mortality ratios for leukemia in Pliofilm workers^a by cumulative exposure at all locations.

Exposure estimates	Cumulative exposure, ppm-years	Person-years	Observed	Expected	SMR ^b	95% CI
Rinsky	0-5	18,178	3	1.52	1.97	0.41-5.76
	>5-50	13,456	3	1.31	2.29	0.47-6.69
	>50-500	8,383	7	1.01	6.93**	2.78-14.28
	>500	328	1	0.05	20.00	0.51-111.4
Crump	0-5	12,974	1	1.14	0.88	0.02-4.89
	>5-50	13,951	4	1.23	3.25	0.88-8.33
	>50-500	11,448	6	1.23	4.87*	1.79-10.63
	>500	1,972	3	0.29	10.34**	2.13-30.21
Paustenbach	0-5	9,645	1	0.75	1.33	0.03-7.43
	>5-50	12,882	2	1.12	1.79	0.22-6.45
	>50-500	14,095	4	1.43	2.80	0.76-7.16
	>500	3,723	7	0.59	11.86**	4.76-24.44

^aWhite male wetside workers. ^bp-Value by two-sided Poisson test: * p<0.05; ** p<0.01.

Figure n° 6 : SMR relatifs à la survenue de leucémie dans la cohorte Pliofilm , extrait de Paxton et al. (85)

L'approche de Paustenbach a montré que Crump sur-estimait l'exposition à certains postes et la sous-estimait dans d'autres tandis que Rinsky avait sous-estimé l'exposition pour pratiquement tous les salariés.

Paxton (85) a repris l'ensemble des données des différentes études comme on peut le voir sur la figure n°6.

Williams et Paustenbach (86) ont aussi repris plus récemment en 2003 l'évaluation rétrospective de l'exposition au benzène dans la cohorte « Pliofilm » en utilisant de nouvelles techniques d'analyses probabilistes par la méthode de Monte Carlo. Williams a repris les données disponibles notamment les prélèvements d'air réalisés dans les usines Pliofilm, il a également estimé la pénétration per cutanée du benzène selon une distribution des probabilités tenant compte de la surface cutanée, de la fréquence du contact cutané et de la durée, du taux d'absorption du benzène par la peau. Il a également tenu compte comme Paustenbach en 1992 d'autres critères comme l'amélioration des contrôles techniques, les heures supplémentaires travaillées, le port et l'efficacité des masques respiratoires. Il a également intégré les données complémentaires issues d'interviews des travailleurs les plus anciens. Il a ainsi produit une nouvelle estimation des taux de benzène rapportés aux valeurs limites d'exposition pour 13 emplois type de 3 usines Pliofilm sur des périodes de temps de 1936 à 1965 pour 2 usines (Akron 1 et 2) et de 1939 à 1976 pour la 3^{ème} (St Mary's). Il a ainsi indiqué que selon sa modélisation, Paustenbach qui avait fait l'évaluation de l'exposition au benzène en 1992 aurait en général sur-estimé d'un facteur de 2 à 4 l'exposition des postes les plus exposés. Rinsky qui avait fait l'évaluation en 1981 aurait par contre sous-estimé l'exposition de la plupart des postes et Crump en 1984 aurait soit sous-estimé soit sur-estimé selon les postes et la période. On peut se rendre compte à travers cet exemple que selon la méthodologie employée et les critères intégrés dans le modèle d'analyse, on peut pour des données identiques arriver à des conclusions différentes.

5.3. Conclusion

En fait la plupart des méthodes d'évaluation se combinent les unes avec les autres : les MEE se basent la plupart du temps sur les jugements d'experts, certaines utilisent les questionnaires professionnels des sujets pour évaluer le pourcentage d'exposés dans chaque emploi. Les jugements d'experts reposent la plupart du temps sur les informations fournies par les sujets eux-mêmes, au moins au départ ainsi que sur d'autres informations extérieures provenant de documentations, d'études ou de bases de données, sur des mesures quand elles sont disponibles etc. les questionnaires professionnels sont eux-mêmes la plupart du temps élaborés avec l'aide des experts.

Il convient également d'insister sur les difficultés à définir les limites de classement entre exposés et non exposés. La fixation de ce seuil est difficile et parfois arbitraire alors que cela conditionne toute l'analyse des données et les résultats. En cas de prévalence faible de l'exposition, ce qui est le cas le plus souvent en milieu professionnel, il est indispensable de privilégier la spécificité à la sensibilité. C'est pourquoi il vaut mieux fixer cette limite de manière rigoureuse et plutôt haute afin d'éviter des faux positifs.

En effet, Kromhout (87) et d'autres auteurs précisent que le jugement d'experts a lui aussi ses failles. Il n'y a pas suffisamment d'études de validation et de standardisation de la démarche à adopter et qu'il faudrait pouvoir utiliser tous ces trésors de connaissances et de compétences pour élaborer des modèles d'exposition déterministes ou probabilistes en s'aidant des outils mathématiques et informatiques actuels. Ces modèles pourraient permettre d'attribuer des niveaux d'exposition individuels à partir des informations collectives recueillies sur les différents facteurs déterminant l'exposition. Ces modèles pourraient combiner à la fois la bonne spécificité de la méthode par expertise au cas par cas et la démarche structurée des matrices.

Burstyn (88) revient sur les difficultés des études multicentriques dans un article intitulé « The Babel of multicenter exposure assessment ». Il précise que si l'intérêt principal de faire de grandes études multicentriques et d'augmenter la puissance des études en ayant des effectifs très nombreux, il ne faudrait pas que cet avantage soit contrebalancer par un nombre plus important d'erreurs de classement lié à une évaluation incorrecte des expositions du fait de la diversité des intervenants, des problèmes de traduction, des différences socio-culturelles entre pays, de la difficulté à trouver des experts locaux suffisamment compétents, de la variabilité dans les méthodologies de mesurages entre pays etc .

Les experts doivent être évalués, bien entraînés et Burstyn comme les autres auteurs regrettent le manque dans la littérature d'une démarche standardisée d'expertise validée. Il convient d'aider les experts dans leur tâche difficile, en utilisant les moyens modernes informatiques et statistiques. Mais pour Burstyn l'apport des mesures quantitatives de l'exposition reste primordial. La combinaison des 2 approches mesures quantitatives et avis d'expert reste la meilleure méthode d'évaluation des expositions.

En synthèse, l'avenir passe donc par une amélioration des questionnaires professionnels et la validation de questionnaires spécifiques standardisés, par la meilleure prise en compte de données quantitatives atmosphériques et biométopologiques ; l'ensemble de ces données devant servir aux experts dont l'avis reste une des meilleures méthodes d'évaluation rétrospective des expositions. Il est toutefois également indispensable de mieux structurer et standardiser la démarche que doit suivre un expert pour réaliser ce type d'évaluation et il serait très souhaitable d'obtenir un consensus sur les critères de choix d'un expert dans ce domaine. Les progrès dans la modélisation de l'exposition grâce à des modèles statistiques déterministes ou probabilistes et dans l'utilisation de réseaux d'intelligence artificielle doivent se combiner avec les autres méthodes d'évaluation afin d'approcher au plus près possible la réalité des expositions en milieu de travail et leur variabilité.

Le tableau n° 4 reprend de manière synthétique les principaux avantages et inconvénients des différentes méthodes d'évaluation des expositions.

Méthode d'estimation de l'exposition	Validité et reproductibilité	Facteurs permettant d'avoir une meilleure validité et reproductibilité
<i>Cursus professionnel / intitulés d'emplois</i>	Bonne concordance habituellement entre le cursus rapporté par les salariés et les données fournies par la ou les entreprises concernées	<ul style="list-style-type: none"> ▪ En interrogeant sur les emplois les plus récents ou les plus anciens ▪ En ayant un cursus professionnel moins complexe ▪ En rattachant le cursus aux principaux événements de la vie afin d'améliorer les souvenirs
<i>Matrice emplois-expositions (MEE)</i>	En prenant comme référence les autres méthodes comme le jugement d'experts ou les auto-questionnaires professionnels spécifiques, les MEE en population générale ne sont pas jugées habituellement dans la littérature comme valables et reproductibles	<ul style="list-style-type: none"> ▪ En augmentant la spécificité des MEE grâce à l'intégration des données sur la période d'exposition, et en précisant mieux le type de tâches et le secteur industriel ▪ En s'assurant que le codage des emplois et secteurs d'activités est juste
<i>Auto-évaluation par questionnaire professionnel spécifique</i>	En prenant comme référence le jugement d'experts et les mesures quantitatives, l'évaluation par auto-questionnaire professionnel est habituellement meilleure que les MEE mais il existe une très grande disparité des résultats de validité et reproductibilité selon les études publiées	<ul style="list-style-type: none"> ▪ En interrogeant plutôt sur les expositions pouvant être perçues (odeurs ...) ▪ En utilisant des termes familiers, plus compréhensibles par les travailleurs ▪ En utilisant des référentiels d'exposition pour aider à l'auto-estimation des niveaux d'exposition par les travailleurs ▪ En interrogeant sur les facteurs reliés à l'exposition comme le type de tâches, ou des indicateurs indirects plus faciles à remémorer
<i>Jugement d'experts</i>	En prenant comme référence les mesures quantitatives, le jugement d'experts est habituellement meilleur que l'auto-évaluation par questionnaire mais il existe une très grande disparité des résultats de validité et reproductibilité selon les études publiées	<ul style="list-style-type: none"> ▪ En évaluant les expositions pouvant être facilement perçues par les travailleurs ▪ En évaluant les expositions aux agents et catégories d'agents fréquemment utilisés ▪ En obtenant des informations détaillées sur le poste de travail et les conditions de travail, les caractéristiques des produits, les mesures quantitatives ▪ En adoptant une démarche par consensus au sein d'un groupe d'experts

Tableau n° 3 : Validité et reproductibilité des principales méthodes d'évaluation des expositions et moyens de les améliorer
D'après Teschke K., *Exposure Surrogates in Exposure Assessment in Occupational and Environmental Epidemiology* in Nieuwenhuijsen MJ.
Oxford Editions, 2003 (14)

Tableau n° 4 : Synthèse des avantages et inconvénients des différentes méthodes

Méthode d'évaluation	Avantages	Inconvénients
<i>Intitulés d'emplois</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Facilité d'utilisation ▪ Information simple à recueillir ▪ Applicable aux études en population, multicentriques portant sur des effectifs importants ▪ Utile en première approche pour identifier les professions et secteurs à risque 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Information trop imprécise ▪ Ne tient pas compte de la variabilité des tâches et des expositions au sein d'un même emploi ▪ Manque de sensibilité et de spécificité ▪ Problématique du codage des métiers et secteurs d'activités : erreurs fréquentes surtout si codeurs non formés et non entraînés, mauvaise concordance inter et intra codeurs, nécessité de valider la qualité et reproductibilité du codage surtout si études multicentriques, internationales ▪ Problématique des nomenclatures : absence de consensus international, disparités des classifications entre pays notamment USA/Europe, problème de comparabilité des études
<i>Questionnaires Professionnels</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Facilité d'utilisation ▪ Faible coût surtout si auto questionnaires ▪ Informations individuelles précises ▪ Description des tâches réelles et des caractéristiques individuelles, permet une meilleure analyse de la variabilité inter et intra individuelle ▪ Utilisés souvent en complément du jugement d'experts et / ou de mesures quantitatives 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rareté des questionnaires professionnels spécifiques ▪ Absence de standardisation, pas de questionnaire validé ▪ Biais d'information pouvant être importants pour les expositions passées, biais différentiels entre malades et témoins, biais enquêteur ▪ Taux de réponse faible surtout si auto questionnaires, problème des valeurs manquantes si nombre important ▪ Problématique des traductions dans les études multicentriques internationales ▪ Peu d'études de validation, fiabilité et reproductibilité ▪ Démarche pouvant être lourde si nombre de sujets important et questionnaire par entrevue avec enquêteur

<p><i>Jugement d'experts au cas par cas</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prise en compte des tâches réelles, des conditions de travail et de protection, de l'évolution dans le temps pour chaque sujet ▪ Bonne prise en compte de la variabilité intra et inter individuelle ▪ Limitation des erreurs de classement ▪ Permet de pallier à l'absence de données quantitatives notamment dans les évaluations rétrospectives ▪ Considérée comme méthode de référence en l'absence de mesures quantitatives si démarche structurée avec experts compétents et entraînés 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Démarche pouvant être lourde, coûteuse en temps et en ressources humaines nécessaires si effectifs importants ▪ Nécessité d'avoir des experts suffisamment compétents dans des domaines variés, souvent plusieurs procédant par consensus ▪ Absence de consensus sur la détermination des compétences requises, critères pour être un bon expert ▪ Absence de consensus sur une démarche standardisée ▪ Peu d'études de validation, concordance inter et intra experts, reproductibilité des avis ▪ Difficilement applicable sur des études larges multicentriques internationales
<p><i>Matrices emplois-expositions</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Simple car ne nécessite que les intitulés d'emplois et les secteurs d'activités pour les MEE en population ▪ Applicable aux études en population, à large échelle, nationales ou internationales ▪ Coût modéré ▪ Une MEE en population générale peut servir à plusieurs études ▪ Une MEE peut aussi servir pour l'aide au suivi des salariés exposés ou pour l'évaluation des risques en entreprise 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Faible performance globale des MEE en population générale ▪ Sensibilité et spécificité meilleures pour les MEE spécifiques en entreprise ▪ Absence d'analyse fine de la variabilité des expositions selon les opérateurs ayant un même intitulé d'emploi et pour un même sujet dans le temps ▪ Les MEE spécifiques à une entreprise se sont valables que pour cette entreprise
<p><i>Mesures quantitatives atmosphériques</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Considérées comme méthode de référence ▪ Objectivité des mesures ▪ Mesures quantitatives facilitant les analyses des relations dose-effet 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reflet de l'exposition au moment de la mesure ▪ Ne tient compte que la voie respiratoire ▪ Stratégie de mesurage souvent mal définie ▪ Incertitude de mesure et d'analyse ▪ Problème de la représentativité des mesures du fait de la variabilité de l'exposition dans le temps et l'espace ▪ Coût et temps nécessaire si beaucoup d'échantillonnages ▪ Problème des valeurs limites d'exposition ▪ Ne tient pas compte du port d'EPI ▪ Mauvaise appréciation des pics d'exposition sauf si enregistrement continu ▪ Difficultés de mesure si mélanges complexes, si interactions ▪ Difficilement applicable sur des études à grande échelle

<p><i>Biométrie</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Considérées comme méthode de référence ▪ Objectivité des mesures, appréciation de la dose interne ▪ Intègre toutes les voies de pénétration ▪ Tient compte des caractéristiques individuelles ▪ Tient compte du port d'EPI ▪ Mesures d'effets précoces infracliniques (épidémiologie moléculaire et génétique) ▪ Facilité d'utilisation ▪ Mesures quantitatives facilitant les analyses des relations dose-effet 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reflète l'exposition actuelle et pas passée ▪ Mauvaise appréciation des pics d'exposition ▪ Pas suffisamment de biomarqueurs validés ▪ Connaissances insuffisantes sur toxicocinétique de beaucoup de substances ▪ Laboratoires d'analyses spécialisés et de qualité rares ▪ Erreurs possibles si conditions de prélèvement non respectées ▪ Coût important ▪ Problèmes des valeurs limites de référence ▪ Problèmes éthiques soulevés par l'utilisation de biomarqueurs de susceptibilité génétique ▪ Acceptabilité par les opérateurs (analyses sanguines) ▪ Difficilement applicable sur des études à grande échelle avec de très nombreux sujets
<p><i>Modélisation statistique déterministe ou probabiliste</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evite de faire des prélèvements en grand nombre d'où meilleure faisabilité et réduction des coûts ▪ Permet de pallier à l'absence de données quantitatives notamment dans les évaluations rétrospectives ▪ Meilleure prise en compte de la variabilité intra individuelle lors de mesures répétées chez un même sujet par l'utilisation de modèles statistiques mixtes ▪ Facilite la détermination de groupes d'exposition homogène 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les valeurs prédites ne sont valables que pour les mêmes conditions d'exposition que celle intégrées dans le modèle ▪ Problèmes pour intégrer la variabilité intra individuelle si mesures répétées chez un même sujet (sauf modèles mixtes) ▪ Très peu d'études de validation de l'utilisation de la modélisation (modèles mixtes ou d'inférence bayésienne) en épidémiologie professionnelle

2^{ème} Partie

Etudes réalisées

I. Augmentation des dyschromatopsies acquises parmi les travailleurs exposés aux solvants : Etude menée chez 249 employés d'une entreprise d'impression sur aluminium

1. Introduction

Aux cours de ces dernières années, plusieurs études ont porté sur la mise en évidence d'altérations de la vision des couleurs chez des travailleurs exposés aux solvants et notamment les travaux de Mergler et al. (89, 90, 91, 92). La plupart de ces travaux sont en faveur d'une fréquence plus importante de dyschromatopsies acquises chez des sujets exposés même à de faibles niveaux. Certaines études (94, 95, 96, 97), toutefois, ne relèvent que peu ou pas d'effet. La majorité de ces travaux utilise le test 15-D désaturé de Lanthony. Il est, d'ailleurs, de plus en plus souvent conseillé d'intégrer cet examen dans les batteries standardisées de tests neurocomportementaux utilisées dans l'évaluation des effets de l'exposition chronique aux solvants sur le système nerveux central. L'étude du fonctionnement neurovisuel serait, en effet, un moyen simple, non invasif et facilement réalisable en milieu professionnel de dépister des altérations précoces pouvant entrer dans le cadre de l'exposition chronique aux solvants (89, 98).

Les solvants représentent une famille de composés hydrocarbonés très répandue dans le monde industriel puisqu'ils entrent dans la composition des peintures, encres, vernis, colles, dégraissants, diluants, etc. Ils ont une affinité particulière pour les tissus riches en lipides, ce qui expliquerait en partie leur neurotoxicité. La plupart des travailleurs sont exposés à des mélanges de solvants, les mono expositions sont rares. Les études publiées jusqu'à présent sur les relations entre solvants et perte de la discrimination chromatique n'ont pas permis de définir quel facteur, de la nature des solvants, de la durée, ou du niveau d'exposition, joue le rôle principal. Les travaux publiés ont essentiellement porté sur des solvants ou des mélanges composés de solvants connus pour leur neurotoxicité [n-hexane, styrène, toluène, xylène, trichloréthylène, disulfure de carbone ...].

Les objectifs de cette étude sont d'analyser les effets sur la vision des couleurs de l'exposition chronique à des mélanges de solvants essentiellement à base d'acétate d'éthyle, d'éthanol et de cétones, chez les employés d'une grande entreprise spécialisée dans la fabrication et l'impression par héliogravure d'emballages en aluminium.

L'acétate d'éthyle et l'éthanol sont habituellement considérés comme peu toxiques en exposition chronique professionnelle, mais peu de travaux portent sur leurs effets chroniques à long terme.

Les cétones et plus particulièrement l'acétone et la méthyléthylcétone (MEK) utilisées dans l'entreprise étudiée ont été suspectées de pouvoir altérer les fonctions cognitives, l'humeur et la discrimination auditive (60). Leur action sur le système nerveux périphérique est plus controversée et semble être moins importante que celle de la méthyl(n)butylcétone. Par contre, les cétones sont connues pour avoir un pouvoir inducteur enzymatique et pour potentialiser l'effet d'autres solvants (99).

Notre étude se propose également de tenir compte dans l'analyse des données de l'exposition passée grâce à un indice d'exposition cumulée intégrant le niveau, la fréquence, la durée et la

probabilité d'exposition pour chaque sujet à partir de l'observation des postes de travail et d'un questionnaire professionnel.

2. Matériel et méthodes

2.1. Population étudiée

315 sujets d'une même entreprise ont accepté de participer à l'étude et se répartissent en deux groupes :

- **un groupe exposé** issu des secteurs de l'entreprise utilisant régulièrement des solvants : l'impression, l'extrusion, et le contre-collage (n=140)
- **un groupe non exposé** issu des secteurs de finition, emballage, expédition et du secteur administratif de la même entreprise (n=175).

Les sujets non exposés ont été choisis à partir des listes du personnel en tenant compte de l'âge (± 5 ans) afin d'éviter une éventuelle trop grande différence entre les groupes. La discrimination des couleurs évolue, en effet, fortement avec l'âge. La plupart des employés travaille en équipe (3x8), les équipes de week-end n'ont pas fait partie de l'étude.

Etant donné que l'étude porte sur les effets de l'exposition chronique, nous n'avons inclus que les sujets ayant plus de 3 ans d'exposition aux solvants ; 80,9 % des travailleurs exposés travaillant depuis plus de 3 ans ont été vus, les autres correspondent aux équipes de week-end et aux sujets absents ou malades lors de l'étude. Nous avons vérifié que ces absences n'étaient pas liées au facteur étudié.

Les exclusions ont concerné 66 personnes au total. Parmi celles-ci, 11 sujets exposés et 46 non exposés ont été exclus pour les raisons suivantes : diabète (n=5), dyschromatopsie congénitale (n=14), acuité visuelle de près insuffisante (n=1), rétinopathie non toxique (n=2), traitement potentiellement rétinotoxique (n=1), éthylisme subaigu lors des tests (n=1), mauvaise compréhension des tests (n=1), port de verres teintés (n=6), données incomplètes (n=1), exposition extra professionnelle régulière aux solvants (n=2), exposition ancienne aux solvants de plus de 3 années consécutives chez des non exposés actuels (n=24).

Par ailleurs, les prélèvements atmosphériques réalisés lors de l'étude ont permis de détecter que les caristes circulant dans l'entreprise et classés initialement en non exposés étaient, en fait, modérément exposés ce qui nous a conduit à les exclure (n=9). Leur travail étant très différent de celui des travailleurs exposés nous avons préféré ne pas les inclure dans ce groupe. D'après les résultats des études antérieures, l'estimation du nombre de sujets nécessaire pour atteindre une puissance de 90 % était de 84 sujets par groupe.

Au total, 249 sujets, 41 femmes (16,4 %) et 208 hommes, constituent notre population d'étude avec 129 exposés et 120 non exposés (70 issus du secteur administratif et 50 du secteur finition-emballage-expédition).

Un questionnaire général a été utilisé pour les caractéristiques principales, les antécédents, les prises médicamenteuses, les consommations de tabac et d'alcool et les loisirs (cf. annexe n°1). L'enquête s'est déroulée par entrevue en face à face avec un même enquêteur pour l'ensemble des sujets exposés et non exposés.

L'âge est comparable dans les 2 groupes, 40,04 ans en moyenne (ET= 8,91 ; de 25 à 59) pour le groupe exposé et 41,13 ans en moyenne (ET= 9,62 ; de 21 à 57) pour le groupe non exposé. L'ancienneté est importante est similaire dans les 2 groupes, 16,9 ans en moyenne (ET= 9,80 ; de 5 à 43) pour les exposés et 18,8 ans (ET= 11,4 ; de 1 à 42) pour les non exposés.

Les consommations de tabac et d'alcool, par contre, diffèrent entre les 2 groupes, le groupe exposé ayant le plus de fumeurs et de consommateurs réguliers d'alcool (Tableau n°5). La

proportion de sujets présentant une hypertension artérielle est similaire dans les 2 groupes (7,8 % versus 8,3 %).

Tableau n° 5 : Moyennes, écart-types (ET) et fréquence des consommations d'alcool et de tabac

	Groupe non exposé n = 120	Groupe exposé n = 129	
Non fumeurs	58 (48.3 %)	42 (32.6 %)	$\chi^2 = 8.08$ p = 0.01
Fumeurs	41 (34.2 %)	66 (51.2 %)	
Ex-fumeurs	21 (17.5 %)	21 (16.3 %)	
Tabac paquets -années (ET)	8.26 (11.9)	11,36 (12.4)	Mann Whitney p = 0.011
Non buveurs	43 (35.8 %)	26 (20.2 %)	$\chi^2 = 10.33$ p = 0.015
Buveurs occasionnels	33 (27.5 %)	35 (27.1 %)	
Buveurs réguliers	44 (36.7 %)	66 (51.2 %)	
Anciens buveurs	0	2 (1.6 %)	
Consommation alcool g.sem. ⁻¹ (ET)	95.8 (142.41)	142.4 (179.9)	Mann Whitney p = 0.008

2.2. Entreprise étudiée

L'étude s'est déroulée dans une même entreprise afin d'avoir une homogénéité quant aux conditions d'exposition (nature des solvants, procédures techniques, moyens de prévention techniques etc.).

L'usine comporte 3 grands secteurs de production utilisant des solvants. Elle est spécialisée dans la fabrication et l'impression d'emballages en papier aluminium destinés à l'industrie alimentaire et pharmaceutique. La fabrication commence par l'extrusion d'un film en polyéthylène qui est déposé ou collé sur du papier et de l'aluminium en différentes couches. Ce premier produit est ensuite transformé (collage, enduction de cire, laquage, coloration...), puis imprimé par héliogravure. Cette technique d'impression utilise des cylindres en cuivre gravés électroniquement au diamant ou chimiquement à partir des maquettes élaborées sur ordinateur.

L'entreprise se caractérise par la stabilité de son personnel. Ainsi, nous avons pu avoir accès aux bilans sociaux et aux rapports d'activité du médecin du travail depuis 1986. Les départs représentent de 3,50 à 7,50 % des effectifs chaque année. Ils sont similaires dans les secteurs de production et administratif. L'essentiel des départs est constitué par les mises à la retraite et les fins de contrats à durée déterminée. On compte 24 mises en invalidité définitive, 6 mises en inaptitude et 20 reclassements professionnels de 1986 à 1995 sans que les motifs de ces mises à l'écart aient de lien direct avec l'exposition aux solvants.

Le secteur d'impression de l'usine comporte 8 imprimeuses comportant chacune de 8 à 10 éléments (une couleur par élément) pouvant effectuer également des enductions de laque et de cire.



Photo n° 1 : Imprimeuse d'héliogravure à 10 éléments

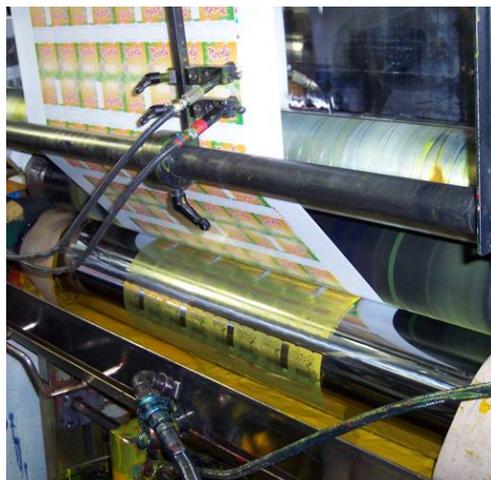


Photo n°2 : Cylindre d'impression en cuivre pour héliogravure



Photo n° 3 : Rangée d'éléments d'imprimeuse, une couleur par élément

Chaque machine de l'entreprise (imprimeuse, extrudeuse, contre colleuse) est conduite par un, deux ou trois opérateurs. Les conducteurs et leurs aides sont chargés des mises en route des commandes, de leur surveillance avec approvisionnement notamment en solvants et du nettoyage des différents éléments de la machine.



Photo n°4 : Le pupitre de commande est à proximité directe de l'encrier

La fréquence et la durée des nettoyages sont surtout importantes dans le secteur impression. Ces nettoyages se font avec des chiffons imprégnés de solvants dans des endroits souvent peu accessibles, sans protection respiratoire mais avec port de gants le plus souvent. Le sol est également nettoyé aux solvants avec une serpillière.



Photo n°5 : Seau à solvants pour le nettoyage du sol



Photo n°6 : Alimentation en encres préparées par le coloriste

Les coloristes en impression sont particulièrement exposés car ils sont chargés d'effectuer les essais de couleurs sur les encres, d'approvisionner régulièrement les encriers et les machines en produits à base de solvants. Les coloristes en extrusion et contre collage sont moins en contact avec les encres.

Les principaux produits utilisés dans l'entreprise sont des encres et des vernis nitrocellulosiques (acétate d'éthyle, éthanol), vinyliques (acétate d'éthyle, acétone, MEK), des encres à base d'éthers de glycol, des colles. Les solvants les plus fréquents sont l'acétate d'éthyle, l'éthanol et l'acétone suivis par l'éthoxypropanol, l'isopropanol et la MEK.



Aspiration
insuffisante

Photo n° 7 : Élément d'imprimeuse, bac à solvants

Dans notre étude, sur les 129 exposés, 61 font partie du secteur impression, 27 du secteur extrusion, 24 du secteur contre collage. Les autres occupent des postes d'agents de maîtrise, de laveurs, de monteurs de cylindres et de racles, de graveurs chimiques et de conducteurs d'épreuves regroupant des conditions d'exposition plus hétérogènes et rassemblés dans un sous groupe "autres".

2.3. Evaluation de l'exposition

Cette évaluation s'est faite par :

- un **questionnaire professionnel détaillé** sur l'ensemble du cursus professionnel avant et après l'entrée dans l'entreprise actuelle avec des précisions sur la nature, la fréquence et la durée des expositions et les moyens de protection (cf. annexe n°2). Ce questionnaire a été administré à chaque salarié de l'étude par le même enquêteur avant la réalisation des tests visuels eux-mêmes effectués par deux enquêteurs différents.
- Parallèlement, des **études des différents postes de travail concernés par l'étude** ont été menées
- La **reconstitution de l'historique des expositions** aux solvants ainsi que la recherche des principales modifications intervenues dans le passé dans l'entreprise.
- Des **prélèvements atmosphériques** avec analyse quantitative des solvants afin d'estimer l'exposition actuelle

L'ensemble de ces données a permis de déterminer que les principales modifications de prévention technique (aspirations sur les machines et extracteurs d'air) ont été réalisées il y a plus de 13 ans et que, depuis lors de simples ajustements ont été faits. La nature des solvants est la même depuis plus de 15 ans hormis la forte diminution de l'utilisation de la MEK depuis 3 ans au profit de l'acétone. Le toluène et le trichloréthylène, solvants plus neurotoxiques, étaient très utilisés il y a plus de 15 ans notamment, dans le secteur impression. Sur le plan quantitatif, l'augmentation de la production a également entraîné une augmentation de la

quantité de solvants utilisés annuellement dans l'entreprise passant de près de 2000 tonnes il y a 25 ans à un peu plus de 3000 actuellement. L'acétate d'éthyle, l'éthanol et l'acétone représentent près de 90 % des solvants de l'entreprise. Plus de 70 % des solvants de l'entreprise sont utilisés par le secteur impression.

On peut donc considérer que globalement les conditions d'exposition dans l'entreprise sont stables depuis près de 13 ans, l'augmentation quantitative des solvants ayant en partie été compensée par l'amélioration des aspirations.

A partir de l'ensemble des données recueillies nous avons pu classer les travailleurs en différentes catégories d'exposition (de 0 à 5) tenant compte de la fréquence d'utilisation (occasionnelle, moins de 10 % du temps de travail, de 10 à 50 %, plus de 50 %), du niveau d'exposition (faible, modéré, élevé). Le niveau élevé prend en compte notamment les travaux avec ou sans efforts physiques et avec ou sans protections (cf. annexe n°3). Nous nous sommes appuyés sur les travaux de Jabot (100), et de Nayrat (101) pour établir des grilles d'exposition. Nous avons ainsi déterminé :

- un **indice d'exposition cumulée ou totale** (catégorie* durée d'exposition* probabilité d'exposition)
- une **catégorie totale pondérée** représentant la somme des produits de chaque catégorie de poste de travail multipliée par la durée d'exposition (d_i) de ce même poste pondérée par la durée totale d'exposition (Σ (catégorie* d_i /D))
- une **catégorie actuelle** correspondant au poste occupé lors de l'étude.

L'exposition actuelle a également été mesurée par des prélèvements atmosphériques individuels réalisés au moment de l'étude à l'aide de dosimètres passifs (3 M 3500) en charbon actif et portés durant la totalité de la journée de travail afin d'établir les valeurs moyennes d'exposition sur 8 heures. Les prélèvements ont été effectués par par poste de travail, par machine et par secteur. Des prélèvements d'ambiance par pompe GIL-AIR sur un support en charbon actif ont été effectués dans les zones non exposées (administration, finition-emballage) afin de confirmer l'absence d'exposition des sujets classés en non exposés. Compte tenu du caractère très volatil des solvants en cause avec une pénétration respiratoire prédominante et du fait qu'il s'agisse de mélanges de solvants nous n'avons pas demandé des dosages biotoxicologiques.

Au total, 83 analyses de solvants (sur 33 prélèvements) ont été réalisées par le même laboratoire de toxicologie en chromatographie phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme.



Tube de
prélèvement d'air.
Pompe individuelle



Badge passif

Deux indices d'exposition ont été choisis pour caractériser l'exposition actuelle :

- **l'indice de toxicité HE** (Hygienic Effect) utilisé habituellement pour les atmosphères contenant des mélanges de produits et calculé selon les recommandations de l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH).
- la **somme totale des concentrations en ppm (partie par million) de solvants par poste** (S_{ppm}). Cet indice ne tient pas compte des valeurs limites moyennes d'exposition françaises (VME) relativement élevées pour les solvants étudiés.

L'indice HE est composé de la somme des concentrations (C_j) de chaque solvant en ppm

rapportée à la VME de chaque solvant ($HE = \frac{C1}{VME1} + \frac{C2}{VME2} + \dots$)

Si au moins un des solvants dépasse sa VME, l'indice HE est supérieur à 1.

Les VME utilisées sont les valeurs limites réglementaires françaises sur 8 heures à savoir 400 ppm pour l'acétate d'éthyle, 1000 ppm pour l'éthanol, 750 ppm pour l'acétone, 200 ppm pour la MEK.

Six prélèvements non représentatifs des niveaux d'exposition réels en raison de pannes ou de travail inhabituel ont été exclus de l'analyse.

2.4. Réalisation des tests visuels

La capacité de discrimination chromatique a été déterminée à l'aide du test 15-D désaturé de Lanthony. Ce test est particulièrement bien adapté à la détection de dyschromatopsies acquises même peu évoluées (102). Une mesure de l'acuité visuelle de près avec correction a été effectuée chez chaque sujet ainsi qu'un test d'Ishihara afin d'exclure les sujets présentant une dyschromatopsie congénitale ou une acuité inférieure à 2 / 10e aux 2 yeux. Le test 15-D désaturé de Lanthony a été réalisé dans des conditions standardisées : pièce sans éclairage naturel, avec une lampe placée à 30 cm du test, comportant un tube fluorescent de 1500 lux (5400 ° Kelvin et 98 % d'indice de rendu des couleurs). Afin d'écartier les éventuels effets d'une exposition aiguë, tous les sujets exposés devaient passer le test après 15 heures de non exposition aux solvants ; en pratique, au cours de la première heure de prise de poste.

Le test de Lanthony consiste à replacer dans l'ordre chromatique 15 pions de couleurs à partir d'un pion de référence. Le test a été réalisé sans limites de temps et en monoculaire puisque les atteintes acquises sont habituellement asymétriques. A partir des tracés réalisés un même enquêteur, sans connaître le statut exposé/non exposé, a classé les sujets en sujets atteints de dyschromatopsie acquise et sujets non atteints selon les critères établis par Lanthony qui tiennent compte de l'âge (103, 104).

Un sujet a été classé **en dyschromatopsique ou non** si sur au moins un des 2 yeux le score normal était dépassé. Pour les sujets atteints l'axe de l'altération (bleu-jaune, rouge-vert ou complexe) était précisé. **L'indice de confusion chromatique (ICC)** a été calculé selon la méthode de Bowman (105). Toute altération de l'ICC se traduit par un score supérieur à 1.

En ce qui concerne l'ICC, critère quantitatif, nous avons retenu pour l'analyse l'indice de confusion moyen et l'indice de l'oeil le plus atteint. Pour 21 sujets, nous ne disposions que de

l'ICC d'un oeil en raison d'une acuité visuelle insuffisante. Nous les avons exclus de l'analyse pour le calcul de l'oeil le plus atteint. En ce qui concerne l'ICC moyen, nous avons estimé les valeurs manquantes à partir des droites de régression de l'ICC d'un oeil par rapport à l'autre sur l'ensemble des sujets : $ICC \text{ gauche} = 0,659 * ICC \text{ droit} + 0,4881$ et de manière similaire pour l'ICC droit.

2.5. Analyse statistique

La normalité des distributions a été vérifiée (droite de Henry et test de Kolmogorov), l'indice d'exposition cumulée a nécessité une transformation logarithmique. La plupart des variables n'ayant pas une distribution normale les tests non paramétriques ont été utilisés (test de Mann-Whitney et de Kruskal-Wallis, coefficients de corrélation de Spearman (r_s)). Pour l'analyse des variables qualitatives, le test du χ^2 de Pearson a été utilisé.

Un modèle de régression logistique avec comme variable dépendante le fait d'être dyschromatopsique ou non et comme variables indépendantes l'âge, les consommations de tabac et d'alcool et le fait d'être exposé ou non a été effectué en tenant compte des interactions éventuelles. La recherche d'une relation dose-effet a été menée en transformant l'indice d'exposition cumulée en variable qualitative classant les sujets en 3 groupes : non exposés, faiblement exposés et fortement exposés, les 2 derniers groupes étant séparés selon la valeur médiane de la variable pour l'ensemble des exposés.

Un modèle de régression linéaire multiple a été utilisé afin d'étudier la relation entre les ICC et le fait d'être exposé ou non ajusté sur l'âge et les consommations de tabac et d'alcool. Parmi les exposés, la relation entre les ICC et les différents indices d'exposition a été analysée de façon similaire et en tenant compte des mêmes variables d'ajustement.

Les intervalles de confiance ont été calculés à 95 %. L'analyse a été réalisée sur le logiciel BMDP (BMDP Statistical Software Inc., Los Angeles CA, 1993).

3. Résultats

3.1. Exposition aux solvants

En ce qui concerne l'exposition ancienne, la **durée totale** d'exposition est importante de 18 ans en moyenne (médiane à 16, étendue de 3 à 43), la durée d'exposition depuis l'entrée dans l'entreprise actuelle est de 16,40 ans (médiane à 14, de 3 à 39) reflétant le fait que la majeure partie de l'exposition est liée à l'entreprise actuelle.

L'**indice d'exposition cumulée** est en moyenne de 194,13 pour le groupe exposé (médiane à 174, étendue de 27 à 513).

Selon les secteurs de production, on trouve **un indice d'exposition moyen** (IC 95 %) de

- 205,81 [177,95 ; 233,67] pour l'impression
- 167,03 [125,16 ; 208,91] pour l'extrusion
- 163,70 [119,29 ; 208,12] pour le contre-collage
- 238,23 [185,46 ; 291,00] pour le sous groupe "autres".

Ce dernier indice confirme l'hétérogénéité importante de ce sous groupe.

L'analyse par poste de travail montre que se sont les agents de maîtrise (251,9 [205,9 ; 297,9]), et les conducteurs de machines (226,3 [198,5 ; 259,1]) qui ont les indices d'exposition cumulée les plus élevés. Les agents de maîtrise sont en fait souvent d'anciens conducteurs, ils ont également la durée d'exposition la plus élevée (23,4 ans en moyenne).

En ce qui concerne l'**exposition actuelle** et les résultats des prélèvements atmosphériques (tableau n° 6), les indices HE et S_{ppm} montrent des niveaux d'exposition moyens modérés ne dépassant pas les VME sauf pour le laveur de matériels (encriers, bidons...) qui est le seul à utiliser encore de la MEK en quantité importante (lavage en partie manuel à la brosse). Il convient de noter que l'indice HE de la zone d'impression s'élève à 0,45 quand les opérateurs effectuent des travaux de nettoyage aux solvants en fin de semaine.

Tableau n° 6 : Moyenne et écart-type des indices HE and S_{ppm} sur 27 échantillonnages d'air et 65 analyses de solvants

	Indice HE		Indice S_{ppm}	
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type
Zone Impression (conducteur/second/aide)	0.274	0.09	135.3	49.1
Zone Extrusion (conducteur/second/aide)	0.118	0.03	53.3	12.2
Zone contre-collage (conducteur/second/aide)	0.125	0.06	70.3	42.5
Technicien coloriste	0.470	0.28	216.9	119.2
Technicien Extrusion / contre-collage	0.140	-	68.0	-
Conducteur d'impression	0.090	-	38.6	-
Conducteur Extrusion / contre-collage	0.040	-	14.4	-
Laveur de matériel	1.400	-	318.8	-
Monteur de cylindres d'impression	0.070	-	36.4	-
Zones non exposées	0.000	-	0.0	-

Comparaison entre les indices estimés par questionnaire et observation des postes et les concentrations mesurées

Ces résultats ont également permis de confirmer que les écarts existants entre les différents secteurs et postes étaient globalement ceux qui avaient été estimés d'après l'observation des postes et l'analyse des questionnaires. Ainsi, la catégorie actuelle (de 0 à 5) a été estimée en moyenne (ET) à : 3,85 (\pm 0,38) pour le secteur impression, 2,90 (\pm 0,34) pour le secteur extrusion, 2,90 (\pm 0,30) pour le secteur contre-collage.

3.2. Exposition aux solvants et vision chromatique

On retrouve 23,3 % de sujets atteints de dyschromatopsie acquise dans le groupe exposé (n = 30) et 13,3 % dans le groupe non exposé (n = 16). **L'OR est à 1,97** significativement différent de 1 ($p = 0,04$) avec un intervalle de confiance à 95 % de [1,01 ; 3,83].

Le modèle de régression logistique en ajustant sur les variables âge, consommations de tabac et d'alcool a permis de confirmer ce résultat avec une légère augmentation de l'OR (Tableau

n° 7). Le fait de prendre les variables tabac et alcool en qualitatif ou une variable unique combinant à la fois tabac et alcool ne modifie pas les résultats.

Les sujets ayant une atteinte de la vision chromatique ont également un indice d'exposition cumulée significativement plus important que ceux n'ayant pas d'atteinte (126,9 versus 94,7 ; $p = 0,035$).

L'analyse par un modèle logistique de la relation dose-effet en fonction de l'indice d'exposition cumulée donne les estimations suivantes pour les OR : 1,59 [0,71 ; 3,57] pour un indice inférieur ou égal à 174 (valeur médiane chez les exposés) et 2,40 [1,11 ; 5,19] pour un indice supérieur à 174 par rapport aux non exposés. Ce résultat n'est cependant pas statistiquement significatif ($p = 0,07$). Les résultats sont analogues en prenant la durée d'exposition comme variable indépendante.

Tableau n° 7 : Régression logistique de dyschromatopsie acquise selon le statut d'exposition aux solvants après ajustement sur l'âge et les consommations de tabac et alcool (OR = odds ratio, IC 95% = Intervalle de confiance à 95 %)

	OR ajusté	IC 95 %	p
Age (années)	0.97	[0.93 , 1.01]	0.159
Alcool (g*sem. ⁻¹)	1.00	[0.99 , 1.00]	0.210
Tabac (paquets-années)	1.01	[0.98 , 1.04]	0.317
Exposition aux solvants	1.99	[1.02 , 3.89]	0.039

L'axe de la dyschromatopsie a également été étudié ; 23 personnes présentent un axe bleu-jaune et 23 un axe complexe, aucun ne présentent un axe rouge-vert isolé. Parmi les exposés, les sujets atteints de dyschromatopsie d'axe complexe ont de manière significative un indice d'exposition cumulée plus élevé que ceux ayant une atteinte dans l'axe bleu-jaune (232,1 versus 155,4 ; $p = 0,04$). Ces résultats sont confirmés après ajustement sur l'âge et les consommations de tabac et d'alcool. La durée totale d'exposition est également plus élevée sans que cela soit significatif sur le plan statistique : en moyenne, 20,46 ans pour les sujets atteints de dyschromatopsie d'axe complexe et 16,2 ans pour ceux ayant une atteinte dans l'axe bleu-jaune.

Les indices de confusion chromatique, ICC moyen et ICC de l'oeil le plus atteint, ne diffèrent pas entre les groupes exposé et non exposé (Tableau n° 8).

Tableau n°8 : ICC moyen et ICC de l'oeil le plus atteint chez les exposés et les non exposés

	Groupe non exposé	Groupe exposé	
ICC moyen			
n	120	129	Mann Whitney $p = 0.73$
Moyenne	1.32	1.34	
Ecart-type	0.21	0.25	
Etendue	1 - 1.88	1 - 2.24	
ICC oeil plus atteint			
n	107	121	Mann Whitney $p = 0.64$
Moyenne	1.41	1.44	
Ecart-type	0.27	0.31	
Etendue	1 - 2.16	1 - 2.61	

Les calculs des coefficients de corrélation montrent des liaisons significatives entre les indices visuels, l'âge et la consommation d'alcool. L'analyse en régression linéaire multiple en tenant compte de l'âge et de la consommation d'alcool confirme l'absence de différence entre les 2 groupes en ce qui concerne les ICC.

Parmi les exposés, les 2 ICC sont corrélés mais faiblement avec l'indice d'exposition cumulée ($r_s = 0,25$ pour ICC moyen ; $p = 0,03$ et $r_s = 0,27$ pour ICC oeil le plus atteint ; $p = 0,03$), et avec la durée totale d'exposition aux solvants ($r_s = 0,30$ pour ICC moyen ; $p = 0,0007$ et $r_s = 0,30$ pour ICC oeil le plus atteint ; $p = 0,0005$).

L'analyse en régression linéaire multiple ne met, toutefois, pas en évidence de rôle significatif de l'indice d'exposition cumulée, de la catégorie totale pondérée ou de la durée d'exposition sur les indices visuels aussi bien en prenant l'ICC moyen comme variable dépendante (Tableau n° 9) qu'en prenant l'ICC de l'oeil le plus atteint (Tableau n°10). La consommation d'alcool est liée à l'ICC de l'oeil le plus atteint dans le sens d'une altération de la vision chromatique avec l'augmentation de la prise d'alcool.

Tableau n° 9 : Régression linéaire multiple de l'ICC moyen selon l'exposition cumulée aux solvants après ajustement sur l'âge et les consommations de tabac et alcool ($R^2 = 0.14$)

Variabes Indépendantes	Coefficient (β)	Erreur Standard (β)	p
Constante	0.9778	0.1989	<10 ⁻⁴
Age (années)	0.0061	0.0038	0.11
Alcool (g*sem. ⁻¹)	0.0002	0.0001	0.08
Tabac (Paquets-années)	0.0018	0.0018	0.34
Log (indice exposition cumulée)	0.0141	0.0546	0.79

Tableau n° 10 : Régression linéaire multiple de l'ICC de l'œil le plus atteint selon l'exposition cumulée aux solvants après ajustement sur l'âge et les consommations de tabac et alcool ($R^2 = 0.16$)

Variabes Indépendantes	Coefficient (β)	Erreur Standard (β)	p
Constante	0.9424	0.2483	<10 ⁻⁴
Age (années)	0.0049	0.0048	0.31
Alcool (g*sem. ⁻¹)	0.0004	0.0001	0.01
Tabac (Paquets-années)	0.0011	0.0024	0.65
Log (indice exposition cumulée)	0.0453	0.0694	0.51

4. Discussion

Nos résultats mettent en évidence une proportion plus importante de sujets atteints de dyschromatopsie acquise dans le groupe exposé aux solvants (23,3 %) par rapport au groupe non exposé (13,3 %) avec un OR de 1,99 sur un effectif total de 249 sujets. La recherche d'une relation dose-effet n'est pas significative mais ses estimations sont compatibles avec une telle tendance avec une progression des OR de 1 à 1,59 puis à 2,40 selon le niveau d'exposition.

Cette constatation a également été faite dans d'autres travaux portant sur des sujets exposés notamment à des mélanges de solvants. Ainsi, Mergler et Blain (89) trouvent 52,22 % de dyschromatopsiques chez 23 ouvriers d'une usine de peinture avec une différence significative pour les 10 ouvriers les plus exposés. Dans une autre étude, Mergler et al. (91) constate une prévalence de 66 % de dyschromatopsiques chez 30 ouvriers d'imprimerie contre 34,9 % chez les témoins.

Legault-Bélanger et al. (106) en trouve 38,4 % chez 26 ouvriers d'une usine d'encre contre 15,4 % chez les témoins. Raitta et al. (110) donne le chiffre de 80 % chez 15 ouvriers exposés au n hexane, Sourisseau (107) celui de 62 % dans un groupe de 21 sujets exposés au styrène et de 28 % chez les non exposés.

A contrario, Campagna et al. (108) dans une étude récente portant sur 81 travailleurs exposés à différentes concentrations de styrène trouve 30,9 % de dyschromatopsiques mais, après ajustement, la relation n'est pas significative. D'autres travaux ne retrouvent pas de différences (94, 95, 96, 97, 109).

On peut remarquer, dans les études publiées en faveur d'une atteinte, la faiblesse des effectifs et le fait que la plupart des auteurs prennent un seuil d'erreur bas pour classer les sujets en dyschromatopsiques (≥ 1 ou le plus souvent ≥ 2 erreurs). Or, Lanthony (103, 104) précise que des inversions simples sont normales au-delà de 30 ans quel que soit leur nombre et que 2 erreurs diamétrales ne doivent pas être considérées comme pathologiques après 40 ans. Malgré ces critères plus sévères de classification, notre travail permet de mettre en évidence un risque près de 2 fois supérieur chez les exposés par rapport aux non exposés.

La localisation de la dyschromatopsie semble également être un facteur d'étude intéressant pour certains auteurs. En effet la règle de Köllner (111) veut que les dyschromatopsies d'axe bleu-jaune soient davantage en relation avec des atteintes des couches externes de la rétine et les atteintes rouge-vert davantage en relation avec les couches internes de la rétine et le nerf optique. Mergler et al. (89, 90, 91) ont évoqué la possibilité d'une aggravation progressive de l'axe bleu-jaune vers un axe plus complexe incluant des atteintes rouge-vert. Cette aggravation pourrait être liée soit à la nature des solvants en cause, soit au niveau d'exposition, soit à la durée. Nous retrouvons cette tendance avec un indice d'exposition cumulée, intégrant le niveau et la durée d'exposition, significativement plus important chez ceux présentant une atteinte complexe par rapport à ceux ayant une atteinte bleu-jaune pure et ceci à âge et consommations de tabac et d'alcool égales.

Il convient également de signaler que si nous avons gardé les 9 caristes exclus en raison d'une faible mais réelle exposition dans le groupe non exposé, l'OR aurait été peu modifié : 1,75 [0,92 ; 3,32].

En ce qui concerne les ICC, nous ne trouvons pas de différence entre les 2 groupes. L'âge et l'alcool jouent par contre un rôle significatif, ce qui est souvent retrouvé dans la littérature (92, 95, 112, 113).

L'indice de Bowman est un indice calculé d'après les écarts colorimétriques réels existant entre les pions, il ne tient pas compte de l'âge et toute erreur de classement des pions fait augmenter l'indice. Notre groupe non exposé a une moyenne d'ICC élevée par rapport à celles citées habituellement dans la littérature. Ce groupe issu de la même entreprise que les exposés connaissait les objectifs de l'étude. On ne peut exclure une motivation moins forte que chez

les exposés dans la réalisation du test de Lanthony, qui est un test difficile, ce qui pourrait expliquer un nombre d'erreurs assez élevé. Par contre, le classement en sujet dyschromatopsique ou non ne tient compte que des dépassements des limites supérieures de la normale. On peut considérer que les sujets dépassant ces limites ont des tracés vraiment pathologiques. On a donc privilégié la spécificité afin de limiter le nombre de faux-positifs. Ces raisons pourraient expliquer les discordances entre les 2 indicateurs de la capacité de discrimination chromatique.

Une différence de notre étude par rapport à la plupart de celles déjà publiées dans ce domaine est le fait que notre indicateur d'exposition tient compte de l'ensemble de l'exposition du salarié et pas seulement de l'exposition actuelle comme c'est le cas dans de nombreuses études (89, 90, 91, 94, 95, 106, 107, 109, 112, 114, 115).

En effet, la recherche d'une atteinte neurovisuelle est surtout intéressante en tant qu'élément permettant de détecter précocement des altérations neurophysiologiques infra-cliniques lors d'expositions chroniques prolongées à des niveaux faibles ou modérés de solvants. Ces expositions sont celles que l'on retrouve le plus souvent en milieu professionnel. Les nombreuses études publiées ces dernières années sur le syndrome psycho-organique aux solvants préconisent la réalisation de batteries de tests neuropsychologiques afin de dépister précocement une altération des fonctions cognitives. La réalisation de ces tests reste cependant encore difficile en pratique courante. Le test 15-D désaturé de Lanthony a l'avantage d'être simple, non invasif, rapide, et peu coûteux. C'est donc dans l'optique de ce dépistage qu'il serait intéressant de l'utiliser si les études entreprises permettaient de le juger pertinent.

C'est pourquoi, nous avons préféré utiliser un indice d'exposition cumulée. La construction de cet indice a été facilitée par le fait que nous disposions d'un groupe de sujets issus de la même entreprise avec une ancienneté importante et des conditions d'exposition relativement stables depuis au moins 13 ans. Ruijten et al. (97) dans une étude concernant 45 ouvriers d'une usine de viscosité exposés au disulfure de carbone a également utilisé un indice d'exposition cumulée sous la forme de ppm - année. Il ne trouve pas de corrélation entre cet indice et ceux de confusion colorée. Nous ne disposions pas pour l'entreprise étudiée de mesures objectives de solvants effectuées dans le passé afin de construire un indice de ce type.

Les travaux publiés prennent souvent en considération en tant que reflet du passé l'ancienneté ou la durée d'exposition. Plusieurs auteurs (108, 112, 115) ayant intégré cet indicateur dans leur modèle de régression ne trouvent pas de lien significatif entre cet indicateur et l'ICC alors qu'ils en trouvent un avec l'exposition actuelle. La plupart prennent cependant la précaution de réaliser les tests en début d'exposition afin d'éviter les effets d'une exposition subaiguë.

Dans notre étude, nous avons opté pour des prélèvements atmosphériques par poste selon une démarche de groupes d'exposition homogène et non par individu pour des raisons pratiques (travail posté en 3x8) et de coût. En l'absence de données individuelles, il nous a semblé difficile d'intégrer directement cet indice d'exposition actuelle dans le modèle de régression. Les mesures d'exposition actuelle ont également l'inconvénient de ne pas refléter les pics de pollution pouvant se produire au cours de la journée de travail comme, par exemple, les phases de nettoyage aux solvants qui ne sont pas régulières. Or ces pics, difficiles à mesurer, ont été mis en cause dans la survenue des altérations du système nerveux central lors de l'exposition chronique aux solvants.

La puissance dans notre étude n'est probablement pas en cause puisqu'elle est de 88 % si la différence réelle entre les ICC était de 0,10 (valeur souvent indiquée dans les études antérieures) avec un écart-type de 0,25 dans notre étude (test bilatéral et risque α de 5 %).

Le R^2 du modèle de régression linéaire multiple se situe à 0,16 ce qui indique que d'autres facteurs tels que la motivation, la compréhension du test, l'habitude de travailler avec les couleurs jouent vraisemblablement un rôle important.

Notre groupe exposé est composé de sujets dont la discrimination des couleurs est probablement supérieure à celle de la population générale du fait de leur travail faisant continuellement appel à la vision et plus particulièrement à la vision des couleurs. Nous trouvons d'ailleurs les ICC les plus bas parmi les coloristes et les sujets du secteur impression. Ces éléments ont pu atténuer une différence plus importante entre les groupes exposé et non exposé. Il aurait été souhaitable de pouvoir disposer d'une évaluation de la discrimination chromatique en début d'exposition. L'entreprise étudiée ne réalise pas de tests visuels de sélection à l'embauche, toutefois, on ne peut exclure formellement un phénomène d'autosélection. Nous recommandons pour les prochaines études portant sur ce type de professions de choisir le groupe témoin parmi des professions ayant également fréquemment recours à la vision des couleurs (industrie textile, dessinateurs etc.).

5. Conclusion

Les résultats de cette étude permettent d'établir une relation entre l'exposition à des mélanges de solvants, composés essentiellement d'acétate d'éthyle, d'éthanol et de cétones, et l'altération de la discrimination chromatique. Une relation dose-effet paraît vraisemblable bien que non formellement établie sur ces données. Les risques relatifs estimés sont, toutefois, relativement faibles. Les sujets atteints de dyschromatopsie d'axe complexe ont un indice d'exposition cumulé et une durée d'exposition plus importants que ceux présentant une dyschromatopsie d'axe bleu-jaune. Ceci semble indiquer une aggravation de la dyschromatopsie avec le temps ou l'intensité de l'exposition.

Cette atteinte concerne des sujets exposés professionnellement à des niveaux relativement modérés de mélanges de solvants considérés habituellement comme peu toxiques mais dont on connaît mal les répercussions à long terme ainsi que les éventuels effets potentialisateurs notamment sur le système nerveux.

II. Évaluation de l'exposition au benzène chez les mécaniciens automobiles

1. Introduction

La concentration maximale admissible en benzène est fixée à 0,1 % par la législation dans tous les produits, substances et préparations à usage industriel sauf utilisation en vase clos. Seuls les supercarburants (essence super et sans plomb) peuvent contenir du benzène à des concentrations supérieures, pouvant aller jusqu'à 1% en volume en Europe depuis 2000 (5% auparavant). Les professionnels de la distribution de carburants (citernistes, employés de stations-service), de la réparation auto, moto et des entreprises de location de matériels à moteur essence sont potentiellement exposés au benzène, agent reconnu cancérogène pour l'homme par le CIRC et l'Union européenne. Plusieurs publications suggèrent d'ailleurs un risque relatif accru de leucémies et autres hémopathies dans certaines de ces catégories professionnelles (117, 118).

La pénétration du benzène est essentiellement respiratoire, s'agissant d'une substance très volatile à température ambiante. L'absorption percutanée est également possible dans des proportions moindres. Le contact cutané avec l'essence, fréquent en mécanique automobile, est une voie de pénétration souvent négligée et non prise en compte par les mesures atmosphériques. Les progrès récents en monitoring biologique rendent l'évaluation de l'exposition au benzène contenu dans les produits pétroliers plus accessible et surtout plus pertinente puisqu'elle reflète l'exposition réelle, en tenant compte de toutes les voies de pénétration.

Cette évaluation peut être réalisée par le dosage d'un des métabolites urinaires mineurs du benzène, l'acide trans-trans muconique (t-t MA) (119, 126). Le niveau d'excrétion urinaire de ce dérivé est très bien corrélé au niveau d'exposition atmosphérique ($r = 0,90$) : un niveau d'excrétion de 1 mg/l de t-t MA correspond en effet à une exposition atmosphérique au benzène de l'ordre de 1 ppm (119, 121, 123).

Ce marqueur présente une excellente sensibilité pour des expositions atmosphériques faibles (≤ 1 ppm) et une bien meilleure spécificité que les phénols urinaires qui doivent être abandonnés (120). Sa demi-vie est de l'ordre de 5 heures, d'où la pertinence de son dosage en fin de poste. Ce métabolite est stable dans le temps (127). Le tabagisme a une influence modérée sur l'excrétion de t-t MA lorsque l'on compare des sujets non exposés fumeurs à des non-fumeurs (120, 122). Les autres interactions retrouvées dans la littérature concernent la consommation importante d'acide sorbique alimentaire (additif E 200) particulièrement présent dans les margarines allégées, les fruits confits et la co-exposition à de fortes concentrations en toluène (qui sous-estime les taux de t-t MA) (123, 124). Ce dosage est également techniquement plus facilement réalisable et moins coûteux que celui de l'acide S-phénylmercapturique (120). L'application de ce dosage à l'ensemble d'un groupe professionnel permet une bonne évaluation du niveau de risque.

2. Objectifs

Notre étude propose une évaluation de l'exposition au benzène par analyse des tâches, questionnaire et biométrie comportant une comparaison des taux de t-t MA avant et après exposition au benzène chez les mécaniciens automobiles. Notre travail propose également une

analyse des différents co-facteurs susceptibles d'intervenir sur le niveau d'exposition :

- des facteurs professionnels : type d'intervention, durée d'exposition, utilisation d'équipements de protection, mode opératoire choisi,
- des facteurs individuels tels que le tabagisme, le lavage des mains, l'onychophagie

Cette évaluation a porté sur les opérations les plus susceptibles de conduire à des pics d'exposition par voie cutané-respiratoire, opérations repérées lors d'une analyse préalable avec les professionnels de la branche concernée.

3. Matériel et méthode

3.1. Choix des garages

L'étude a été menée par une équipe de 8 médecins du travail interentreprises du Bas-Rhin assurant la surveillance médicale de 47 garages en réparation automobile. Trente garages sur 47 ont participé à l'étude (63,8 %), représentant 103 salariés en mécanique automobile. Ces garages étaient de taille très variable, comportant de nombreux petits garages avec un seul, deux ou trois salariés, jusqu'à la concession de 69 salariés.

3.2. Choix des opérations étudiées

Les opérations fréquentes et *a priori* les plus exposantes ont été définies préalablement par l'analyse du travail et en collaboration avec les professionnels de la branche. Ces opérations sont :

- le remplacement et/ou la dépose du réservoir à essence du véhicule,
- le démontage et/ou le nettoyage du carburateur,
- le démontage et/ou le remplacement du filtre à essence.

L'étude n'a porté que sur des mécaniciens ayant effectué une au moins de ces interventions le jour de l'inclusion dans l'étude.

3.3. Choix des mécaniciens

Une information sur les modalités de participation, le déroulement et les objectifs de l'étude a été faite individuellement auprès de chaque salarié. Les mécaniciens volontaires qui réalisaient une opération susceptible d'entraîner un pic d'exposition étaient inclus dans l'étude au fur et à mesure. Chaque mécanicien n'était étudié qu'une seule fois au cours de l'étude. Tous les mécaniciens ayant participé à l'étude étaient des hommes. Sur 103 mécaniciens suivis par le groupe de médecins du travail, 58 ont accepté de participer à l'étude (56 %).

3.4. Méthodologie

L'étude comportait l'analyse des postes, mais aussi un auto-questionnaire professionnel (cf. annexe n° 4) destiné à chaque salarié inclus dans l'étude, ainsi qu'un recueil des urines de fin de poste (prélèvement après exposition) et un recueil en début de semaine (prélèvement témoin avant travail).

Le questionnaire a été élaboré par un groupe de travail comportant l'ensemble des médecins du travail participant à l'étude, un expert et un représentant de la profession. Il comportait des items destinés à l'identification du salarié, des éléments se rapportant au salarié (âge, sexe, tabagisme, affection dermatologique en cours, onychophagie), et des éléments concernant

l'intervention de mécanique réalisée (type, durée estimée, mode opératoire, moyen de protection, incidents...). Le questionnaire comportait également des renseignements concernant l'équipement du garage (fontaine de dégraissage, spray nettoyant spécial, bac de trempage...) en s'intéressant au mode opératoire adopté par le mécanicien.

Un premier recueil d'urine avait lieu dans les heures qui suivaient l'intervention potentiellement exposante (prélèvement après exposition). Un deuxième prélèvement d'urine était recueilli en début de la semaine suivante avant la prise de fonction dans le garage (prélèvement témoin avant exposition). Les urines étaient conditionnées dans un tube de 20 ml en polyéthylène, stockées au réfrigérateur et expédiées en colis express au laboratoire pour analyse. Le personnel du laboratoire retenu pour les dosages de t-t MA a utilisé la technique de référence mise au point par Ducos et avait été formé à la réalisation de ce dosage à l'INRS (129).

En pratique, il était convenu que chaque fois qu'un salarié effectuait une des opérations définies dans notre protocole, le garage s'engageait à nous prévenir pour remplir le questionnaire et faire le recueil des urines dans les 6 heures qui suivaient. En raison d'une sous-notification des interventions, le médecin relançait régulièrement les garages pour consulter le planning des interventions afin que chaque mécanicien soit vu *une fois* après la réalisation effective d'une des opérations définies.

3.5. Exclusions

Les critères d'exclusion de l'étude étaient représentés par l'incompréhension de la langue française (questionnaire), la présence d'une dermatose étendue des mains, un délai de plus de 10 heures entre l'opération concernée et le recueil des urines ou l'absence d'un des deux prélèvements urinaires.

Ainsi, deux mécaniciens ont été exclus de l'étude, du fait d'un délai trop long entre l'intervention et le recueil de l'urine pour l'un, et la réalisation d'une intervention sur une rampe d'injection pour l'autre (opération non retenue dans le protocole). Ainsi 56 mécaniciens ont pu être inclus dans l'étude.

3.6. Analyse statistique

La plupart des variables étudiées n'ayant pas une distribution normale, des tests non paramétriques ont été utilisés pour l'analyse statistique (test de Wilcoxon pour séries appariées, analyse de variance selon Kruskal Wallis, test de corrélation des rangs de Spearman). Le niveau de significativité retenu est 0,05. Le logiciel d'exploitation est *Statgraphics 5.0*.

4. Résultats

4.1. Description des salariés ayant participé à l'étude

L'âge moyen de notre échantillon de 56 mécaniciens est de 33 ans (ET = 10; étendue =15-56).

La consommation de tabac est retrouvée chez 29 mécaniciens (52 %), dont 13 fumeurs modérés (≤ 10 cigarettes par jour) et 16 fumeurs de plus de 10 cigarettes par jour. L'onychophagie concerne 19 mécaniciens, soit 34 % de notre échantillon.

4.2. Description des interventions et de l'exposition

La durée des interventions sur des pièces contenant de l'essence est très variable. Cette durée

estimée par l'opérateur s'étend de 2 min pour des opérations simples à 300 min pour des opérations plus complexes ou multiples. Le temps moyen d'exposition pour une intervention est de 46 min (ET = 55; étendue = 2-300).

Les interventions retenues ont comporté 14 démontages ou changements de filtre à essence, 29 interventions sur carburateur, 6 interventions sur réservoir et 7 interventions multiples (6 mixtes carburateur/filtre et 1 mixte carburateur, réservoir et filtre). La nature des opérations conditionne leur durée. Ainsi, les interventions sur filtre sont les plus courtes (durée moyenne de 10 min), tandis que les opérations sur réservoir, carburateur et les opérations mixtes sont significativement plus longues (respectivement 46 min, 45 min et 117 min) ($p = 1,73 \cdot 10^{-5}$).

Les modes opératoires et habitudes ont été relevés pour chaque type d'opération :

- Pour les **interventions sur carburateur**, un spray nettoyant spécifique a été utilisé dans 58 % des cas. Le nettoyage à la fontaine à solvant n'est utilisé que dans 22 % des situations. On peut déplorer que l'essence soit encore utilisée pour le nettoyage du carburateur dans un bac de trempage dans 19 % des cas. A notre surprise, 17 % des interventions ont donné lieu à un contact buccal par soufflage ou aspiration dans un orifice ayant contenu de l'essence (gicleur de ralenti par ex.). Pour le séchage, 78 % des opérateurs utilisent chiffon ou papier absorbant, complété par la soufflette dans 86 % des cas.
- Pour les **réservoirs**, sur 7 interventions, 3 vidanges manuelles ont été réalisées avant la dépose (sans pompe de vidange). Aucun siphonnage à la bouche n'est rapporté.
- Pour les 21 **interventions sur filtre à essence**, le chiffon a été utilisé pour limiter les écoulements dans 57 % des cas. L'utilisation de pinces serre-durite (permettant d'éviter les écoulements intempestifs de carburant), avant la désadaptation du filtre, n'est retrouvée que dans 38 % des cas.

Par ailleurs, 95 % des interventions ont donné lieu à un contact cutané avec l'essence. Ce contact cutané a été quantifié en contact modéré (touchant uniquement les mains) ou important (touchant les mains et les avant-bras *et/ou* les bras *et/ou* comportant une projection accidentelle au visage).

Une exposition cutanée importante est ainsi retrouvée dans 41 % des cas.

Le lavage des mains en fin d'intervention a été recherché: il n'a été retrouvé que dans 64 % des interventions, dans tous les cas à l'eau et au savon. Aucun mécanicien n'a mentionné l'utilisation de solvant ou de carburant pour ce lavage.

4.3. Moyens de protection collective et individuelle

Aucune ventilation localisée n'était présente pour l'ensemble des interventions. Aucune protection respiratoire, type masque filtrant, n'a été utilisée. Seuls 5 salariés sur 56 (9 %) ont déclaré avoir porté des gants pendant les interventions. L'utilisation d'une crème protectrice avant travail n'a été rapportée que par 5 mécaniciens.

4.4. Résultats des dosages urinaires d'acide trans-trans muconique (t-t MA)

Les dosages de t-t MA ont été réalisés pour chaque mécanicien en fin de poste (prélèvement après exposition) et avant la prise de fonction du premier jour travaillé de la semaine suivante (prélèvement témoin avant exposition).

Les valeurs de t-t MA en début de semaine avant exposition (prélèvements témoins) montrent un niveau moyen de 0,14 mg/g de créatinine ($\pm 0,13$) avec des valeurs extrêmes de 0,06 à 0,9 mg/g de créatinine. La moyenne des prélèvements après exposition, toutes interventions confondues, est de 0,35 mg/g de créatinine (ET = 0,32; étendue = 0,02-1,57).

4.5. Influence du tabac

Bien qu'il existe une tendance, il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative d'excrétion de t-t MA entre fumeurs et non-fumeurs, ni sur les prélèvements après exposition (0,41 vs 0,29 mg/g de créatinine; NS), ni sur les prélèvements témoins (0,15 vs 0,14 mg/g de créatinine; NS). Par ailleurs, le niveau d'excrétion de t-t MA n'est pas significativement corrélé à la quantité de cigarettes consommées.

4.6. Comparaison prélèvements après exposition/prélèvements avant exposition

L'analyse comparative par paires montre que le taux moyen après exposition est significativement plus élevé que le taux moyen témoin de début de semaine avant travail (0,35 vs 0,14 mg/g de créatinine; $p = 1,6 \cdot 10^{-5}$).

Pour chaque type d'intervention, la valeur moyenne après exposition est toujours supérieure à la valeur moyenne avant travail. La différence ne reste statistiquement significative que pour les interventions sur carburateur ($p = 9,3 \cdot 10^{-4}$) et sur réservoir ($p = 0,03$) (Tableau n° 11).

4.7. Facteurs influençant le niveau d'exposition

Il semble exister une certaine saisonnalité du niveau d'exposition avec des taux de t-t MA significativement plus élevés en automne-hiver qu'au printemps-été (0,42 vs 0,25 mg/g de créatinine, $p = 0,01$).

Tableau n° 11. - Concentration d'acide t-t muconique urinaire avant et après exposition au benzène selon le type d'opération effectuée sur un échantillon de 56 mécaniciens automobiles.

Type d'opérations	n	Prélèvements	Moyenne arithmétique	t-t MA en mg/g de créatinine		Etendue	Significativité
				Écart-type	Médiane		
Interventions carburateurs	29	après exposition	0,36	0,34	0,24	0,02-1,57	$p = 9,3 \cdot 10^{-4}$
		avant exposition	0,14	0,14	0,10	0,09-0,90	
Interventions filtres	14	après exposition	0,23	0,21	0,11	0,10-0,77	$p = 0,26$
		avant exposition	0,14	0,07	0,10	0,06-0,26	
Interventions réservoirs	6	après exposition	0,47	0,43	0,28	0,10-1,20	$p = 0,03$
		avant exposition	0,09	0,01	0,10	0,06-0,10	
Interventions mixtes	7	après exposition	0,45	0,24	0,38	0,19-0,77	$p = 0,07$
		avant exposition	0,21	0,16	0,15	0,09-0,57	
Toutes opérations confondues	56	après exposition	0,35	0,32	0,23	0,02-1,57	$p = 1,5 \cdot 10^{-5}$
		avant exposition	0,14	0,12	0,10	0,06-0,90	

L'analyse globale des résultats de t-t MA après exposition ne montre pas de différence statistiquement significative selon le type d'intervention effectuée (carburateurs, filtres, réservoirs, mixtes). Le niveau d'excrétion de t-t MA généré par les interventions sur filtres à essence semble cependant moindre que pour les autres opérations réunies (0,23 vs 0,39 mg/g de créatinine, $p = 0,052$).

Par ailleurs, le niveau d'excrétion de t-t MA n'est pas significativement corrélé à la durée d'intervention. Il n'a pas non plus été montré d'influence du lavage des mains au savon après intervention ou de l'utilisation d'une crème barrière. Aucun lien entre l'importance du contact cutané avec l'essence pendant l'intervention et le niveau d'excrétion du marqueur biologique n'a pu être mis en évidence.

Par ailleurs, sans que l'on trouve de différence significative sur le plan statistique, on constate des taux d'excrétion urinaire de t-t MA plus élevés dans certaines circonstances *a priori* susceptibles de majorer l'exposition à l'essence :

- l'onychophagie (0,45 vs 0,31 mg/g de créatinine, NS),
- le fait d'aspirer ou souffler dans une pièce du carburateur ayant contenu de l'essence (0,44 vs 0,35 mg/g de créatinine, NS),
- le trempage du carburateur dans l'essence (0,60 vs 0,31 mg/g de créatinine, NS),
- l'utilisation d'un chiffon ou du papier absorbant pour son nettoyage (0,42 vs 0,22 mg/g de créatinine, NS),
- la non-utilisation de la fontaine de dégraissage (0,40 vs 0,23 mg/g de créatinine, NS).

5. Discussion

La valeur de t-t MA pour la population générale (non exposée) proposée est inférieure à 0,05 mg/g de créatinine chez les non-fumeurs et inférieure à 0,5 mg/g chez les fumeurs selon les données de la littérature (129). La valeur-guide française pour les sujets exposés est actuellement de 5 mg/g de créatinine. Dans notre étude, les prélèvements avant la prise de fonction en début de semaine de travail constituent nos prélèvements témoins. La valeur moyenne de t-t MA dans les prélèvements avant travail (0,14 mg/g de créatinine) est relativement élevée car deux résultats sont supérieurs à 0,5 mg/g de créatinine (0,57 et 0,9 mg/g) : ces taux correspondent de manière quasi-certaine à une exposition méconnue au benzène pendant le week-end, probablement dans le cadre d'activités de mécanique de loisirs (karting, compétition auto ou moto...). Notre niveau moyen avant travail est donc vraisemblablement surévalué. Popp, dans sa série qui comportait 6 mécaniciens témoins en principe non exposés, a également constaté qu'il existait une exposition méconnue non évoquée par les opérateurs entraînant des niveaux de t-t MA élevés (0,4 mg/g de créatinine) (130).

Contrairement à la majorité des données de la littérature, nous ne retrouvons pas de différence significative de l'excrétion de t-t MA entre fumeurs et non-fumeurs sur les prélèvements avant travail de début de semaine. L'exposition professionnelle méconnue du week-end pourrait être à l'origine de cette absence de différence et masquer cette relation bien établie (120, 122).

Notre étude confirme que la profession de mécanicien automobile expose de manière significative les salariés au benzène comme en atteste le niveau plus que doublé de t-t MA en fin de poste de travail (0,35 vs 0,14 mg/g de créatinine). Le niveau moyen d'exposition de notre groupe reste cependant modéré. Cette exposition au benzène des mécaniciens est

retrouvée dans la quasi-totalité des études antérieures, à des niveaux variables. Ainsi, Popp retrouve également, sur un effectif de 20 salariés, un doublement des valeurs après travail comparées aux prélèvements prélevés avant exposition (1,28 vs 0,64 mg/g de créatinine) avec toutefois des niveaux moyens nettement plus élevés que dans notre étude (130). Son évaluation a cependant porté sur des journées ayant comporté des opérations multiples particulièrement exposantes pouvant expliquer des taux de t-t MA plus élevés. Javelaud, dans un article portant sur 64 mécaniciens, montre que la valeur moyenne en fin de poste est significativement plus élevée (x 3) que la valeur moyenne des sujets non-exposés (0,15 vs 0,05 mg/g de créatinine), avec des valeurs moyennes de t-t MA cette fois bien inférieures à nos données (131). Par contre, Hotz ne trouve pas de différence significative entre le niveau moyen de t-t MA d'un groupe de 128 mécaniciens et le niveau moyen de témoins non exposés (0,13 vs 0,11 mg/g) (132).

Dans notre série, le niveau équivalent d'exposition atmosphérique au benzène (non mesuré mais apprécié de manière indirecte par extrapolation sur les courbes de régression disponibles dans la littérature) se situe entre 0,5 et 0,6 ppm (127, 133). Ces résultats sont proches des résultats de Machefer qui trouve un niveau atmosphérique mesuré moyen de 0,7 ppm (2,25 mg/m³) avec des variations significatives en fonction de la saison (de 0,36 ppm en été à 1,04 ppm en hiver), variations attribuées à une ventilation naturelle plus efficace en été (portes du garage ouvertes) qu'en hiver (134). Nos résultats semblent d'ailleurs confirmer une plus faible exposition au printemps-été, même en tenant compte des différences d'intervention d'une saison à l'autre. Popp retrouve un niveau atmosphérique moyen en benzène de 0,8 ppm (2,6 mg/m³), tandis que Levery, dans une étude menée en 1988 comportant 28 garages incluant 106 mécaniciens, retrouve un niveau moyen de 1 ppm (130, 135). Dans le travail présenté par l'équipe de Javelaud, les concentrations atmosphériques moyennes de benzène étaient mesurées à seulement 0,15 ppm, et à 0,01 ppm pour la série de Hotz (131, 132).

A part le facteur « saison » suggéré par Machefer, ces différences importantes de niveaux selon les auteurs, tant du marqueur biologique t-t MA que des valeurs atmosphériques de benzène, peuvent également s'expliquer par le mode de recrutement des mécaniciens lié au protocole de l'étude : Javelaud ou Hotz étudient l'activité tout-venant sur une période définie (niveaux moyens plus bas), alors que dans notre étude ou celle de Popp, l'évaluation porte sur des journées de travail avec des opérations bien ciblées ayant comporté un contact certain avec l'essence (niveaux moyens plus élevés) (130, 131, 132, 134).

L'analyse des résultats du marqueur biologique montre que certaines opérations sont vraisemblablement moins exposantes que d'autres. Dans notre série, aucune intervention sur filtre n'a engendré de niveau de t-t MA supérieur à 0,8 mg/g de créatinine, alors que le niveau de 1 mg/g est dépassé pour 2 interventions sur réservoir (33 %) et 3 opérations sur carburateur (10 %).

La dépose et le remplacement du filtre à essence entraîne un taux moyen de t-t MA plus faible (0,23 mg/g) qu'une intervention sur carburateur ou réservoir (respectivement 0,36 et 0,47 mg/g). Ce taux est en accord avec les résultats de Javelaud qui note un taux de 0,21 mg/g de créatinine chez les mécaniciens ayant démonté un filtre à essence le jour de l'étude (131). Ces variations ont également été montrées par Mériot, qui retrouve plus de dosimétries atmosphériques positives chez les mécaniciens qui avaient manipulé des réservoirs, des jauges à essence ou des carburateurs (136). Dans notre étude, la tendance à observer des niveaux de t-t MA plus bas pour les interventions sur filtre à essence comparativement aux autres interventions (carburateurs, réservoirs) semble persister quelle que soit la saison: en été (0,20

vs 0,30 ; NS) et en hiver (0,34 vs 0,43 ; NS).

Notre étude semble suggérer une influence de certains modes opératoires sur le niveau d'exposition lors de différentes interventions mécaniques: trempage des pièces dans l'essence, utilisation de chiffon et de papier imbibés d'essence, aspiration-soufflage buccal de pièces contenant du carburant tendent à augmenter l'exposition au benzène tandis que l'utilisation d'une fontaine à solvant semble la réduire. Cependant, il convient d'être très prudent dans l'interprétation de ces tendances, compte tenu des petits effectifs étudiés, de la non-significativité des différences observées, de la présence éventuelle de nombreux facteurs de confusion et du manque de données comparatives publiées antérieurement. Seul Machefer a retrouvé une exposition atmosphérique au benzène plus faible dans les garages disposant d'une fontaine de lavage (134). Par ailleurs, il a été montré que le lavage des mains à l'essence augmente l'exposition au benzène, mesurée tant par voie atmosphérique (Mériot) que biologique (Javelaud) (131, 136).

Certains travaux (Leverly, Javelaud) suggèrent qu'une partie de l'exposition des mécaniciens est en rapport avec la pénétration cutanée du benzène (131, 135). Javelaud montre une augmentation significative de l'excrétion de t-t MA chez les mécaniciens présentant une peau abîmée des mains et avant-bras (131). D'autres auteurs estiment que la pénétration cutanée est négligeable en terme d'exposition dans cette profession (130, 132). Notre étude n'a pas montré de différence selon le niveau d'exposition cutanée à l'essence apprécié indirectement par l'usage de gants, de crème barrière, de projections sur les mains et avant-bras, le lavage des mains au savon en fin d'intervention. Nos effectifs sont cependant faibles et beaucoup de tiers-facteurs non étudiés interviennent (surface cutanée, temps de contact). Seule l'onychophagie tend à majorer le niveau de t-t MA: une altération de l'intégrité de la peau pourrait être discutée comme facteur favorisant la pénétration cutanée.

Il est heureux de constater qu'aucun mécanicien de notre étude n'a déclaré utiliser de l'essence pour se laver les mains : il semble que l'information concernant les dangers liés à cette pratique ait permis d'en réduire la fréquence par rapport aux données des études antérieures (retrouvée dans 24 % des garages étudiés par Lévery en 1988, chez 19 % des mécaniciens de la série de Mériot en 1991, dans 8,3 % des cas de l'étude de Javelaud en 1997, et seulement dans un garage sur 33 dans le travail de Vallée en 1995) (131, 135, 136, 137). Notre étude relève, par ailleurs, une utilisation encore insuffisante de crème barrière et de gants. Quant au nettoyage des pièces à l'essence, il semble devenir moins fréquent. Il est pratiqué par 19 % de nos mécaniciens ; Mériot note une proportion de 45 % des mécaniciens le pratiquant en 1991 tandis que Vallée retrouve un nettoyage des pièces à l'essence dans 12,5 % des cas en 1995 (136, 137). Le soufflage *et/ou* l'aspiration par la bouche d'une pièce ayant contenu de l'essence restent malheureusement pratiqués dans notre étude dans 17 % des opérations sur carburateur, déjà notés chez 13 % des mécaniciens de la série de Mériot (136). Un effort d'information reste à faire dans ces derniers domaines.

Depuis plusieurs années, on note une diminution globale du parc des véhicules à motorisation essence au profit du diesel et du GPL (ne contenant pas de benzène). Par ailleurs, les véhicules essence récents ne sont plus équipés de carburateurs, remplacés par des systèmes d'injection électronique mono ou multipoints nécessitant peu d'intervention et de rares réglages par branchement de capteurs. On peut ainsi espérer une diminution progressive de l'exposition au benzène, tant en fréquence qu'en intensité. Enfin, la mise en application des normes européennes *Auto Oil 1* en 2000 puis *Auto Oil 2* ont entraîné un abaissement de la concentration maximale en benzène autorisée dans le supercarburant qui est passé de 5 à 1 %

en volume.

6. Conclusion

Notre étude a permis de confirmer une exposition modérée au benzène des mécaniciens lors de certaines opérations comme les interventions sur carburateurs et réservoirs. L'intervention la plus fréquente (dépose et échange de filtre essence) entraîne cependant un niveau d'exposition plus bas. De nombreux autres facteurs semblent influencer le niveau d'exposition: la saison, l'onychophagie, certains modes opératoires. Ces tendances restent à valider sur de plus larges effectifs. S'agissant de salariés exposés à un agent cancérigène reconnu, il convient de délivrer une information (cf. annexe n°5) accrue à tous les niveaux de la branche professionnelle de la réparation automobile : employeurs, mécaniciens, représentants des corporations concernées. Cette information doit notamment comporter des recommandations de protections individuelles et de bonnes pratiques techniques élaborées en concertation avec les professionnels. Au plan médical, l'utilisation de la biométrie urinaire du benzène est un outil d'évaluation simple et validé pouvant être utilisé dans le cadre de la surveillance médicale spéciale des salariés soumis à cet agent cancérigène.

III. Acide trans-trans muconique urinaire : indicateur d'exposition au risque benzène chez les citernistes

1. Introduction

La même démarche d'évaluation de l'exposition au benzène utilisée chez les mécaniciens automobiles a été appliquée à une autre profession très concernée par ce risque à savoir les citernistes ou conducteurs de camion-citernes transportant et livrant des carburants. Cette dernière profession entraîne des expositions régulières et répétées dont le niveau est vraisemblablement fonction des habitudes de travail, ainsi que des incidents d'exposition cutanée ou respiratoire (pics d'exposition). L'objectif de cette étude est d'évaluer les niveaux d'exposition au benzène de l'ensemble des citernistes d'une P.M.E. (n = 26) et d'identifier les facteurs à l'origine des niveaux d'exposition les plus importants, ceci afin de faire des propositions de prévention adaptées.

2. Matériel et méthode

L'évaluation du niveau d'exposition au benzène des citernistes a été réalisée en fin de journée de travail. Cette évaluation a comporté :

- un questionnaire professionnel
- l'étude du poste de travail de citerniste
- le dosage de l'acide trans-trans muconique de fin de poste, reflet fiable de l'exposition au benzène de la journée de travail. Ce dosage de fin de poste tient compte de l'ensemble des voies de pénétration (respiratoire et cutanée) contrairement aux dosages atmosphériques, reflétant uniquement l'exposition par voie respiratoire.

2.1. Population étudiée

L'activité de la société étudiée comporte : la distribution d'hydrocarbures, la distribution de gaz en bouteilles, la distribution de gaz en vrac et la mise en place de citernes de gaz. L'étude porte sur l'ensemble des citernistes distributeurs d'hydrocarbures contenant du benzène (super, sans plomb 95, sans plomb 98). Ont été exclus de l'étude les chauffeurs qui effectuent exclusivement de la distribution de fuel ou de kérosène (hydrocarbures exempts de benzène).

2.2. Analyse de l'activité de citerniste

Une pré-étude a permis l'analyse de l'activité du citerniste. Celle-ci comporte le chargement en dépôt selon deux procédés :

- **Chargement des cuves par le haut (*en dôme*)**, avec introduction au niveau du *trou d'homme* d'une canne de distribution et remplissage successif des compartiments de la cuve ; l'exposition au produit est mixte, respiratoire et cutanée. L'exposition cutanée, rarement notée dans les études, est secondaire au port de gants fissurés, mais également à des projections d'essence sur les vêtements (bas de pantalon), vêtements contaminés qui restent au contact de la peau le restant de la journée. Ces projections sont particulièrement fréquentes au remplissage, lors du passage de la canne d'un compartiment à l'autre.
- **Chargement par le bas par un procédé de branchement hermétique (*en source*)**; l'exposition est exclusivement respiratoire (vapeurs lourdes issues

des soupapes de la citerne qui se concentrent au sol).

Une grande partie du temps (80 %) est consacrée à la conduite (cabine chauffée, ventilée). Le déchargement ou dépotage est effectué par le branchement de flexibles entre les différents compartiments du véhicule et les bouches de remplissage de la cuve de la station service. Cette opération expose le chauffeur aux vapeurs issues des événements si ceux-ci sont situés à proximité et aux projections d'essence sur les vêtements de travail, notamment lors de la manipulation du seau (contrôle de vacuité) et des flexibles (rangement dans leur compartiment en l'absence de couvercles de fermeture).



Photo n°8 : Chargement en dôme



Photo n°9 : Contrôle de vacuité

2.3. Méthodologie

Tous les chauffeurs examinés ont été vus au service médical en fin de tournée, un jour de semaine. Le jour de l'étude était déterminé par le rendez-vous de visite annuelle. L'accord de participation à l'étude a été demandé à l'arrivée du chauffeur (non prévenu préalablement) dans le centre de médecine du travail. Aucun refus n'a été noté.

L'examen a comporté :

- un questionnaire à la recherche d'informations sur la tournée (le mode de chargement, le nombre et les durées estimées de chargements et de déchargements, les protections individuelles portées, la survenue d'incidents) et d'informations médicales relatives à la consommation tabagique, la survenue de symptômes évoquant un pic d'exposition aux solvants (céphalées, nausées, sensation d'ébriété) depuis l'embauche et le jour même de l'étude ;
- un dosage de l'acide trans-trans muconique dans les urines de fin de poste le jour de l'enquête;

Sur le plan pratique, ce dosage a été réalisé sur un prélèvement d'environ 10 ml d'urine de fin de poste recueilli dans un flacon en polyéthylène, puis expédié et analysé selon la technique de référence (Ducos 1990) (123). Ces dosages relativement simples ont été tous réalisés dans le même laboratoire par chromatographie liquide haute performance avec détection U.V. (H.P.L.C.-U.V.). Les résultats ont été exprimés en milligrammes par gramme de créatinine. La valeur seuil des sujets non exposés (95 %) est de 0,5 mg/g créatinine.

2.4. Analyse statistique

L'analyse statistique a recherché des liens entre la variable quantitative à expliquer *taux d'acide trans-trans muconique* et les variables suivantes : mode de chargement (dôme, source, mixte), nombre de chargements, nombre de déchargements, temps d'exposition cumulé, tabagisme quantitatif (nombre de cigarettes) et qualitatif (absence, modéré, important), présence ou absence d'incidents. Compte tenu des effectifs faibles, les tests non paramétriques ont été utilisés : test de Mann-Whitney, analyse de variance selon Kruskal Wallis, test de corrélation des rangs de Spearman. Le logiciel d'exploitation est *Statgraphics 5.0*. Le degré de significativité retenu est de 0,05.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques générales

Les chauffeurs sont au nombre de 26 comprenant 24 hommes et 2 femmes. L'âge moyen du groupe étudié est de 41,9 ans (écart type = 8,6 ; étendue : 26-58). Sur l'ensemble des chauffeurs, 50 % sont fumeurs réguliers, soit 13 sur 26. Sur les 13 fumeurs, 4 fument modérément (10 cigarettes par jour), 5 fument de 11 à 20 cigarettes par jour et 4 sont gros fumeurs (30 cigarettes par jour et plus).

3.2. Modes opératoires

Sur les 26 chauffeurs, 22 avaient effectué leur chargement en dôme, 3 en source, et 1 avait effectué ses chargements successivement en dôme et en source. Le nombre de chargements est respectivement de 1 pour 15 chauffeurs, 2 pour 9 chauffeurs et 3 pour 2 chauffeurs. Le nombre de dépotages varie de 1 à 5. Le temps moyen estimé d'exposition cumulée comportant la durée des chargements et la durée des dépotages est de 116 min (écart type = 57; étendue = 60-290).

3.3. Protection individuelle

Tous les chauffeurs disposent de vêtements de travail (pantalon et veste), chaussures de sécurité, gants spéciaux hydrocarbures (gants P.V.C. double enduction normalisés CE.), lunettes et casque dont le port est obligatoire aux postes de chargement. Cent pour cent des 26 chauffeurs affirment porter leurs gants lors du chargement et de la manipulation des flexibles au dépotage. Il a été cependant relevé par le questionnaire que les gants présentaient après un certain temps des fissurations, notamment au niveau de la jonction pouce index, perdant leur capacité de protection. Le jour de l'étude, un seul des 26 chauffeurs avait été en contact cutané direct avec l'essence en rapport avec une fissuration de ses gants. Aucune protection respiratoire par masque filtrant n'a été utilisée lors du chargement pendant notre étude.

3.4. Symptômes d'exposition aux solvants et incidents

Les symptômes recherchés étaient des nausées, des céphalées, des vertiges passagers. Sur l'ensemble des chauffeurs examinés, 11 soit 42,3 % avaient présenté depuis leur embauche un

ou plusieurs symptômes évoquant un pic d'exposition aux solvants pendant ou peu après le chargement des citernes. Plusieurs chauffeurs ont spontanément avancé que ces symptômes étaient survenus plus fréquemment en plein été et au début de la prise de fonction dans la société. Un des 26 chauffeurs avait présenté ces symptômes le jour même de l'enquête.

Le questionnaire recherchait les incidents d'inhalation accidentelle de vapeurs lors du remplissage des cuves, de contamination de la peau ou des vêtements par projection d'essence. Il ressort de l'étude que 3 chauffeurs sur 26 (11,5 %) étaient concernés par de tels incidents lors de la tournée du jour :

- le port de gants fissurés au niveau de la jonction pouce index avait mis la peau des deux mains en contact prolongé avec l'essence pour un des 3 chauffeurs ;
- une projection d'essence avait imbibé le pantalon de travail porté le reste de la tournée pour le second ;
- des vapeurs d'essence avaient été inhalées lors du remplissage de la citerne (tête trop proche du trou d'homme) par le troisième, entraînant une sensation ébrieuse.

3.5. Dosage de l'acide trans-trans muconique

Dans notre série comportant les 26 chauffeurs, le taux moyen d'acide trans-trans muconique est de 0,43 mg/g créatinine ($\pm 0,20$). L'analyse plus fine montre les résultats suivants : La valeur la plus élevée est de 0,9 mg/g ; 7 chauffeurs (26,9 %) ont des valeurs supérieures à 0,5 mg/g de créatinine.

Les 3 chauffeurs ayant eu des incidents ont les 3 valeurs les plus élevées :

- gants fissurés au niveau de la jonction pouce index avec contact avec de l'essence = 0,9 mg/g,
- projection d'essence ayant imbibé le pantalon de travail porté le reste de la tournée = 0,6 mg/g,
- inhalation lors du remplissage de la citerne (tête trop proche du trou d'homme) = 0,8 mg/g.

Tableau n° 12. - Résultats des dosages d'acide muconique en mg/g créatinine chez les chauffeurs avec et sans survenue d'incidents lors de la tournée

	<i>Chauffeurs avec incidents</i>	<i>Chauffeurs sans incidents</i>	<i>Ensemble</i>
Effectif	n=3	n= 23	n = 26
Moyenne arithmétique	0,77 mg/g	0,38 mg/g	0,43 mg/g
Ecart-type	0,15 mg/g	0,17 mg/g	0,20 mg/g
Médiane	0,80 mg/g	0,40 mg/g	0,45 mg/g
Moyenne géométrique.	0,75 mg/g	0,33 mg/g	0,36 mg/g
Etendue	0,6-0,9	0,1-0,6	0,1-0,9

Le taux moyen pour les 3 chauffeurs ayant eu des incidents est de 0,77 mg/g de créatinine ($\pm 0,15$) est significativement supérieur au taux moyen de 0,38 mg/g créatinine ($\pm 0,17$) du

groupe des 23 chauffeurs sans incidents (Tableau n°12). L'analyse statistique montre que la différence entre ces deux groupes est très significative ($p < 0,01$). Aucun lien statistique significatif entre la variable à expliquer *taux d'acide trans trans muconique* et le type de chargement (dôme/ source), le nombre de chargements, le nombre de dépotages, le temps cumulé d'exposition et la consommation tabagique n'a pu être retrouvé.

4. Discussion

Les auteurs s'accordent pour admettre que 95 % des sujets non exposés professionnellement ont un taux inférieur à 0,5 mg/g de créatinine (121, 124, 125, 126, 138). Ainsi les citernistes montrent un niveau d'exposition qui reste modéré. En effet, le niveau moyen d'acide trans trans muconique de l'ensemble du groupe (0,43 mg/g de créatinine) suggère un niveau d'exposition atmosphérique moyen au benzène inférieur à 0,5 ppm. Ce résultat d'évaluation est remarquablement superposable à celui retrouvé par B. Javelaud dans un sous-groupe de 22 citernistes ayant transporté de l'essence sans plomb (0,42 mg/g de créatinine) (131).

Dans notre série, 26,9 % des chauffeurs ont des valeurs supérieures à 0,5 mg/g de créatinine. Ces résultats sont en accord avec un travail réalisé sur une série de 41 citernistes : sur 43 dosages réalisés, 9 (20,9 %) dépassent la limite des 0,48 mg/l traduisant une exposition plus importante au benzène (136). Par ailleurs, 11,5 % des chauffeurs (3 sur 26) ont des valeurs significativement plus élevées en rapport avec un pic d'exposition identifié lié à une inhalation accidentelle ou à un contact cutané prolongé avec l'essence.

Notre étude montre l'influence des incidents d'inhalation et de contaminations cutanées directes (mains) et indirectes (vêtements souillés en début de journée) sur le niveau d'excrétion d'acide trans-trans muconique.

Des mesures de prévention collective et individuelle (action sur les comportements) peuvent être proposées. Sur un plan collectif, la mise en place de dispositifs de récupération de vapeurs au chargement et au dépotage est souhaitable (véhicules en cours d'équipement). En attendant, compte tenu de la fréquence des incidents, des mesures de prévention simples peuvent être proposées :

- au remplissage des cuves, le bon positionnement du chauffeur est essentiel (voies aériennes à distance du trou d'homme) ;
- pendant le dépotage, l'éloignement du citerniste des événements, dos au vent, est souhaitable;
- l'utilisation systématique des couvercles vissés pour les extrémités des flexibles afin d'éviter les projections d'égouttures au rangement doit être proposée;
- le bon usage des gants, leur retrait sans contact avec l'extérieur, leur stockage dans le coffre extérieur et non dans la cabine pendant le temps de conduite, la mise au rebut avant les premiers signes de fissuration sont des mesures importantes;
- des vêtements de travail de rechange (bleu de secours dans la cabine, seconde paire de chaussures, chaussettes, sac plastique pour conditionner les vêtements contaminés) doivent être à disposition.

Ces cinq groupes de mesures doivent permettre de limiter les incidents et de diminuer le niveau d'exposition à l'essence. Une nouvelle évaluation de l'exposition au benzène par le dosage de l'acide trans-trans muconique pourra être réalisée sur l'ensemble du groupe après la mise en place des mesures de prévention proposées, permettant d'évaluer notre action.

5. Conclusion

En l'absence théorique d'incidents d'inhalation ou de contamination cutanée directe ou

indirecte, les citernistes sont modérément exposés au benzène. Cependant, compte tenu de la fréquence de ces incidents et de leur répercussion significative sur le niveau d'excrétion d'acide trans-trans muconique (reflétant le niveau d'exposition au benzène), des mesures de prévention collective et individuelle doivent être proposées. La prévention individuelle est essentielle et concerne les méthodes de travail ; ce sont des recommandations simples et peu onéreuses permettant vraisemblablement de diminuer le niveau d'exposition. L'acide trans trans muconique urinaire est un excellent outil d'une part d'évaluation de l'exposition au benzène et d'autre part de surveillance et de prévention à condition d'être couplé à une bonne analyse de l'activité.

IV. Evaluation de l'exposition professionnelle aux isocyanates (TDI et MDI) dans une entreprise de fabrication de mousses polyuréthanes pour l'industrie automobile

1. Introduction

1.1. Les isocyanates : des utilisations industrielles de plus en plus importantes

Les résines polyuréthanes constituent une famille très vaste de produits de plus en plus utilisés en tant que mousses rigides ou souples, peintures, colles, vernis, etc. Le toluène diisocyanate (TDI) et le diphénylméthane diisocyanate (MDI) sont parmi les plus connus.

1.2. Des effets toxiques graves

Les principaux effets toxiques des isocyanates sont bien identifiés. Ils sont irritants pour la peau, les muqueuses oculaires et respiratoires et sont également de puissants allergisants notamment sur le plan respiratoire. Ils représentent la première cause d'asthme professionnel d'origine chimique en France. Ils sont également à l'origine de syndromes irritatifs bronchiques et de pneumopathies d'hypersensibilité. Certaines publications évoquent également le pouvoir mutagène et cancérogène chez l'animal des isocyanates notamment du TDI qui est actuellement classé 2B par le CIRC (139). L'évaluation de l'exposition des salariés aux isocyanates même à de faibles doses est par conséquent essentielle de façon à limiter les effets de ces produits sur la santé.

1.3. Des valeurs limites d'exposition discutées

En effet, le niveau d'exposition en deçà duquel le risque d'apparition de troubles pulmonaires est négligeable est encore incertain et mal apprécié. Des publications font état de réduction du VEMS chez des salariés de production de mousses polyuréthanes pour des expositions au TDI de 0,0035 ppm (149). Or, les valeurs limites d'exposition préconisées en France sont actuellement, pour le TDI, de 0,020 ppm (VLE) et de 0,010 ppm (VME) alors qu'aux États Unis, l'ACGIH a déjà fixé à 0,005 ppm la valeur limite moyenne d'exposition.

1.4. Les difficultés de l'évaluation actuelle de l'exposition aux isocyanates

L'évaluation objective de l'exposition aux isocyanates repose encore actuellement essentiellement sur les dosages atmosphériques, ce qui pose un certain nombre de problèmes :

- D'un point de vue technique les dosages atmosphériques sont complexes, nécessitant un support spécifique, le respect d'une bonne stratégie de prélèvements et d'analyse et des personnels techniques qualifiés.
- Les dosages atmosphériques seuls ne permettent de prendre en compte que la voie de pénétration respiratoire. La voie de pénétration cutanée est pourtant essentielle à connaître. En effet, pour certains isocyanates comme le MDI, la pénétration se fait peu par voie respiratoire sauf en cas de production d'aérosols ou de chauffage en raison de la faible tension de vapeur de ce composé. Par ailleurs, plusieurs publications suggèrent également que l'exposition par voie cutanée pourrait favoriser le développement d'une

allergie pulmonaire. Il est donc très important de tenir compte de cette voie de pénétration des toxiques (146).

Les mesures atmosphériques seules n'apportent par conséquent pas d'informations suffisamment complètes pour caractériser l'exposition réelle. C'est pourquoi, plusieurs auteurs ont préconisé le dosage biotoxilogique des métabolites d'isocyanates notamment urinaires pour mieux apprécier le niveau d'exposition interne des salariés.

Il est ainsi possible de doser dans l'urine des sujets exposés aux diisocyanates, les diamines correspondantes par exemple le 2,4 et 2,6 Toluène Diamine (TDA) pour le TDI et la 4,4' Méthylène Dianiline (MDA) pour le MDI. C'est ainsi qu'une exposition à 38 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de TDI entraînerait en fin de poste de travail une concentration urinaire de TDA d'environ 18 $\mu\text{g}/\text{g}$ créatinine (141). La demi-vie d'élimination est plutôt courte et le prélèvement doit se faire en fin de poste. Le dosage se fait par chromatographie gazeuse capillaire avec détection par spectrométrie de masse (GC/MS) et est bien codifié (140, 141, 142, 143, 145).

Par contre, le dosage de la MDA urinaire en cas d'exposition au MDI est encore mal étudié et ne se fait pas en routine sauf dans les laboratoires très spécialisés.

Ces dosages urinaires restent toutefois même pour l'exposition au TDI très peu utilisés en routine par les médecins du travail dans le suivi des salariés exposés.

Au total, les raisons suivantes incitent à poursuivre les études permettant de mieux apprécier l'exposition aux isocyanates :

- gravité des pathologies générées par ces toxiques (asthmes sévères mêmes après retrait de l'exposition, cancérogénicité éventuelle),
- fréquence et diversité des utilisations industrielles de ces toxiques qui sont en constante progression,
- difficultés à définir des valeurs limites en deçà desquelles les effets sur la santé seraient négligeables ; valeurs limites réglementaires actuelles probablement trop élevées,
- difficultés de réalisation en pratique courante dans le suivi des salariés et fiabilité des dosages atmosphériques de ces toxiques, problème des pics d'exposition,
- importance de la prise en compte de l'ensemble des voies de pénétration et pas seulement de la voie pulmonaire notamment pour les isocyanates peu volatils comme le MDI et en raison des particularités de la voie percutanée pour ces toxiques.

La mise au point de dosages biotoxilogiques urinaires des métabolites des isocyanates et l'étude de leur faisabilité et de leur intérêt en pratique courante de médecine du travail permettraient de mieux apprécier les niveaux d'exposition même à faibles doses et d'agir plus efficacement dans la prévention primaire des effets de ces produits sur la santé.

C'est dans ce contexte que nous avons réalisé une étude sur l'évaluation de l'exposition au TDI et au MDI des salariés dans une grande entreprise (1100 salariés) spécialisée dans la fabrication d'équipements à base de résines polyuréthanes pour l'industrie automobile : mousses rigides et mousses souples, précédés de polymérisation à chaud et à froid.

Cette entreprise a un taux particulièrement important de salariés atteints d'asthme professionnel (ou de pathologies équivalentes : toux spasmodique, bronchite irritative etc...) aux isocyanates. Les installations sont vétustes, l'entreprise malgré des efforts de prévention technique collective en cours souhaite disposer d'une évaluation objective et plus complète de l'exposition au TDI /MDI. les dosages atmosphériques seuls étant jugés comme insuffisants

puisque malgré des résultats inférieurs aux VLE/VME lors des contrôles faits par le responsable hygiène et sécurité, des cas de rhinite ou d'asthme surviennent toujours.

2. Objectifs

- 2.1. Améliorer l'évaluation du niveau d'exposition interne aux isocyanates des salariés en dosant les métabolites urinaires du TDI et du MDI en début et en fin de prise de poste de travail.
- 2.2. Étudier les corrélations existant entre les niveaux des métabolites 2,4 et 2,6 TDA et 4,4' MDA et :
 - le poste de travail occupé
 - les niveaux des mesures atmosphériques faites le même jour et l'existence de pics d'exposition
 - le port ou non de protections respiratoires et cutanées
 - l'existence ou non d'incidents ou de projections le jour du dosage
 - l'existence ou non de symptômes respiratoires, ORL ou cutanés
 - les valeurs spirométriques.

L'analyse tiendra compte de l'exposition simultanée à d'autres irritants et/ou allergisants pour l'interprétation des résultats.

- 2.3. Étudier l'évolution des courbes spirométriques en début et en fin d'exposition, les liaisons avec la symptomatologie, le poste occupé, les pics d'exposition, les variables de confusion (tabac, autres produits utilisés...).
- 2.4. L'étude parallèle des postes de travail et des dosages atmosphériques avec un appareil à lecture directe du taux de TDI doit permettre de mieux identifier les pics d'exposition lors de certaines opérations et d'envisager les mesures techniques ou de prévention à prendre pour les limiter.
- 2.5. Permettre par la suite d'améliorer la prévention et le suivi des salariés exposés afin de limiter au maximum les risques d'exposition et les conséquences sur la santé à des stades infra-cliniques.

3. Méthodologie

Avant de réaliser une étude comparative de type exposés – non exposés avec des effectifs plus importants, une pré-étude de faisabilité a été réalisée.

3.1. Population étudiée

Cette pré-étude transversale a comporté un groupe d'environ 23 exposés représentant les principales catégories des postes de travail de l'entreprise, à savoir :

3.1.1. Postes exposés directement et de façon importante :

- injecteurs de mousses à chaud à l'entrée des fours
- régleurs de pistolets d'injection et des salles « machines » d'arrivée des monomères
- agent de maintenance des installations
- technicien chimiste, échantillonneur.

3.1.2. Postes exposés de façon indirecte ou plus occasionnelle :

- opérateurs dépotage des monomères
- démouleurs à la sortie des fours
- opérateurs d'emballage et de finition

Le choix des 23 sujets s'est fait par tirage au sort sur les listes du personnel en fonction des postes occupés et pour les salariés qui avaient accepté de participer à l'étude.

3.2. Outils utilisés

- **Un questionnaire médical** issu de 2 questionnaires standardisés l'American Thoracic Society 1978 Adult Questionnaire et l'Initial Questionnaire of the NIOSH Occupational Asthma Identification ; les 2 questionnaires sont disponibles sur le site Internet du NIOSH aux adresses : <http://www.cdc.gov/niosh/atspane.html> et <http://www.cdc.gov/niosh/asthpage.html>

Le questionnaire construit comporte des questions sur les antécédents, les symptômes présentés, la chronologie de symptômes par rapport au travail, le tabagisme, etc. Ce questionnaire a été administré par le médecin du travail en entretien individuel (cf. annexe n°6).

- **Un questionnaire professionnel** détaillé portant sur les expositions antérieures au poste actuel, en recherchant les produits susceptibles d'entraîner des pathologies pulmonaires et/ou allergiques et/ou irritatives. Les expositions actuelles avec les différentes tâches effectuées, la fréquence d'exposition aux isocyanates, les autres produits utilisés, les protections techniques individuelles et collectives sont également demandées. Ce questionnaire a également été administré par le médecin du travail (cf. annexe n°7).
- **Un auto questionnaire** rempli le jour des prélèvements et des spirométries portant sur les tâches effectuées, les protections portées, les éventuels incidents (cf. annexe n°8).
- **Une mesure quantitative de l'exposition actuelle par biométrie.** Des prélèvements urinaires en début et en fin de poste à la recherche des diamines (2,4 TDA, 2,6 TDA et 4,4' MDA) reflétant l'exposition au TDI et/ou au MDI. Ces prélèvements ont été faits à l'infirmerie. Les analyses ont été faites dans un laboratoire spécialisé en toxicologie industrielle, le laboratoire de l'Unité de Toxicologie Industrielle et Environnementale de l'Université Catholique de Louvain, Clinique Universitaire Saint Luc à Bruxelles. La méthode analytique utilisée est la chromatographie gazeuse capillaire avec détection par spectrométrie de masse (GC/MS). Les résultats ont été donnés en fonction de la créatinine urinaire. Les analyses d'urines ont été préférées aux analyses sanguines en raison de leur meilleure acceptabilité par les salariés.
- **Une étude des postes et des tâches effectuées ainsi que des analyses atmosphériques** par méthode directe avec un appareil à lecture immédiate, calibré pour les mesures de TDI. Ces mesures ont été faites à hauteur des voies respiratoires des opérateurs et d'après l'analyse des postes, suivant les tâches effectuées, ce qui a permis de détecter les pics d'exposition. Ces mesures ont été réalisées sur 4 jours afin d'apprécier la variabilité des teneurs en TDI dans la semaine, la production étant similaire quelque soit le jour de la semaine. Ceci a été réalisé en collaboration avec les infirmiers et les techniciens hygiène et sécurité de l'entreprise.
- **Des mesures spirométriques avec courbe débit-volume réalisées en début et en fin de poste pour chaque salarié.** Les spirométries seront réalisées par les deux infirmiers du service médical de l'entreprise.

3.3. Analyse statistique

Après vérification des conditions paramétriques exigées par les tests, les différents tests utilisés sont les comparaisons de moyenne (test t de Student), l'analyse de variance ou le test de Kruskal-Wallis, le test du χ^2 pour les variables qualitatives. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05. Les logiciels utilisés sont EPI-INFO version 6 et BMDP en cas d'analyse multivariée.

4. Résultats

4.1. Caractéristiques générales

4.1.1. Sexe et âge

23 sujets ont participé à l'étude dont 87 % d'hommes. La moyenne d'âge est de 36 ans ($\pm 8, 8$ ans), la médiane est de 34 ans.

4.1.2. Tabagisme

Le groupe comprend 21,7 % de non-fumeurs, 56,5 % de fumeurs et 21,7 % d'anciens fumeurs. La consommation moyenne de tabac est de 11,5 ($\pm 12,1$) paquets-année sur l'ensemble des sujets, la médiane est de 6,7 paquets-année.

4.1.3. Antécédents pulmonaires et allergiques

13 % des sujets ont des antécédents personnels d'allergies (2 cas de rhume des foins, 1 cas d'asthme, 1 cas d'eczéma) d'origine non professionnelle. Aucun cas d'allergie professionnelle aussi bien respiratoire que cutanée dans les antécédents des sujets étudiés. 18,2 % des sujets ont des antécédents familiaux d'allergie. Aucun sujet ne prend lors de l'étude un traitement pour une affection pulmonaire ou une allergie.

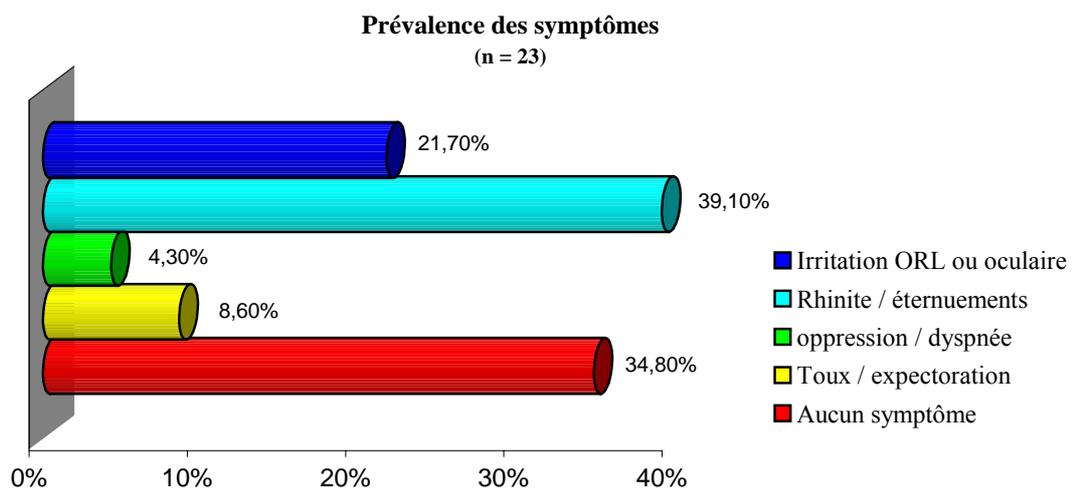
4.2. Symptômes (Figure n°7)

Trois sujets soit 13 % de l'effectif se plaignent de toux, expectoration ou oppression thoracique.

Dans 2 cas il s'agit de symptômes non rythmés par le travail et survenant chez des fumeurs.

Par contre la personne présentant une oppression thoracique est non fumeuse, les symptômes sont récents et avec une chronologie professionnelle nette. Aucun cas d'asthme diagnostiqué n'a été retrouvé.

Figure n° 7 : Prévalence des symptômes ORL et respiratoires



9 sujets soit 39 % du groupe se plaignent soit de rhinite soit d'éternuements en salves et 5 sujets soit 21,7 % du groupe se plaignent d'irritation ORL ou oculaire.

Au total, 56 % du groupe se plaint de symptômes ORL (soit rhinite, éternuements ou irritation) ou oculaires et dans près de la moitié des cas, ces symptômes sont bien rythmés par le travail. Dans la majorité des cas ces symptômes existent depuis plus de 5 ans.

4.3. Données spirométriques

4.3.1. Interprétation

Chaque sujet a bénéficié d'une spirométrie en début et en fin de poste de travail. Les données pour un sujet ont été exclues en raison d'une spirométrie mal donnée.

La spirométrie a été interprétée comme normale dans 65 % des cas. Dans 17,5 % des cas il existe une obstruction sur les petites voies aériennes avec un DEM 25-75 moyen à 73 % ($\pm 9,2$) des valeurs théoriques et un rapport de rapport de Tiffeneau moyen à 80 % ($\pm 2,2$).

13 % des sujets ont un syndrome obstructif sur les grosses bronches avec un DEM 25-75 moyen à 50 % ($\pm 24,4$) des valeurs théoriques et un Tiffeneau à 71 % ($\pm 10,7$). Une spirométrie en faveur d'un syndrome restrictif a été trouvée chez un sujet.

Parmi les sujets ayant un syndrome obstructif à la spirométrie, on retrouve 3 fumeurs, 2 anciens fumeurs et 2 non-fumeurs.

4.3.2. Evolution de la spirométrie avant et après exposition aux isocyanates

Sur l'ensemble du groupe, la comparaison statistique des moyennes des données spirométriques (CVF, VEMS, DEM 25-75, Tiffeneau, DEP) ne retrouve pas de variation statistique significative.

Chez 2 sujets, on note une aggravation de la spirométrie en fin de poste. Dans un cas, il s'agit d'un injecteur de mousse très exposé au TDI, fumeur, ne présentant pas de symptômes particuliers. Dans l'autre cas, il s'agit d'un ouvrier en finition exposé faiblement au TDI mais présentant des signes ORL d'irritation rythmés par le travail sans signes respiratoires associés.

4.4. Poste de travail occupé (Figure n°8)

Le groupe comporte 30,4 % de régleurs, 17,4 % de démouleurs, 13 % d'injecteurs de mousse, 8,7 % de techniciens de labos, 13 % d'employés à l'emballage finition, 8,7 % d'agents de maintenance, 1 sujet au dépotage-stockage des monomères, 1 personnel administratif amené à aller parfois en production.

Les régleurs sont chargés du contrôle de différents paramètres, du réglage des débits en salle des machines ou sur les pistolets d'injection, et de petits travaux d'entretien, nettoyage ou vidange de pompes d'injection, nettoyage des têtes d'injection, réglage des robots d'injection, etc. Ils sont affectés à certaines machines uniquement, tous les régleurs vus par l'étude travaillent sur des machines utilisant du TDI mais pas de MDI. Ils sont également exposés à des solvants et à des huiles.

Les agents de maintenance s'occupent de l'entretien de toutes les installations, notamment du nettoyage des têtes et pompes d'injection des mousses et des dépannages. Ils interviennent sur l'ensemble des machines, ils sont donc exposés aussi bien au TDI qu'au MDI ainsi qu'à des solvants de nettoyage et à des huiles.

Les techniciens de laboratoire effectuent le contrôle des mousses, ils effectuent des prélèvements en production, (paquets-tests), ils contrôlent la formulation et effectuent des tests en laboratoire. Ils sont exposés aussi bien au TDI qu'au MDI. Ils sont aussi exposés aux solvants et aux amines.

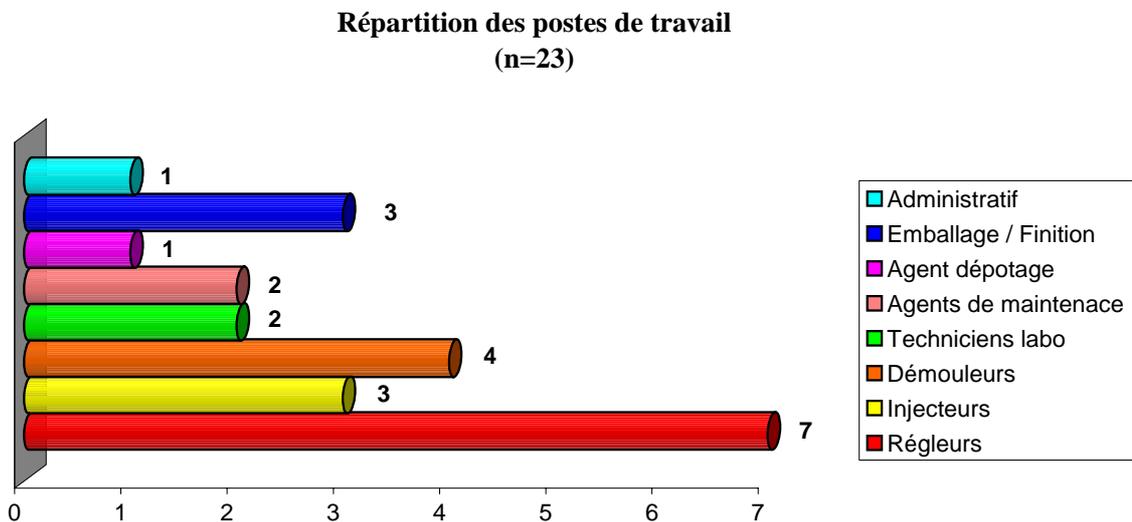
Les injecteurs de mousse interviennent pour remplir au pistolet les moules en TDI avant polymérisation avec passage dans les fours. Ils sont donc en contact direct avec le monomère. Seul les injecteurs de TDI font partie du groupe étudié

Les démouleurs sont en sortie de four après polymérisation des mousses, ils démoulent les mousses, s'occupent du nettoyage et de l'entretien des moules ; ils appliquent des agents démoulants. Les démouleurs inclus dans l'étude sont ceux affectés au secteur des mousses TDI uniquement.

Le responsable du dépotage s'occupe de la réception des camions citernes livrant notamment le TDI et le MDI, effectue les branchements de tuyaux et la surveillance des cuves de stockage.

Les personnels en emballage/ finition s'occupent de l'ébavurage des mousses polymérisées, de l'encollage en cas de défaut et de l'emballage.

Figure n° 8 : répartition des postes de travail



4.5. Port de protections individuelles

Le tableau n° 13 permet de voir que le port régulier de gants est bien observé par près de 80 % des sujets alors que le port de masque respiratoire à cartouche est plus occasionnel et réservé aux opérations considérées comme à risque.

Les injecteurs ne portent pratiquement jamais de masque respiratoire de même que les démouleurs. Les régleurs le portent occasionnellement ou régulièrement de même que les agents de maintenance, les techniciens labo et l'agent affecté au dépotage.

Le jour du prélèvement urinaire de TDA et MDA, il a été demandé si le sujet avait porté ces protections. Près de 50 % des sujets ont déclaré avoir porté un masque à cartouche et 87 % des gants.

Tableau n° 13 – Port habituel des protections individuelles (n=23)

	Jamais portés	Portés parfois	Portés régulièrement
Masque respiratoire à cartouche	39,1 %	52,2 %	8,7 %
Gants	4,3 %	17,4 %	78,3 %

4.6. Expositions professionnelles passées

Avant l'entrée dans l'entreprise actuelle, 3 sujets avaient été exposés à des allergènes professionnels connus, dont un à des isocyanates.

4.7. Exposition aux isocyanates dans l'entreprise actuelle

Depuis l'entrée dans l'entreprise, 43 % des sujets avaient déjà été exposés au TDI avant le poste occupé actuellement et 22 % au MDI. L'ancienneté de l'exposition aux isocyanates est en moyenne de 10 ans ($\pm 8,4$), la médiane est à 9 ans, l'étendue va de 6 mois à 31 ans.

Selon le questionnaire, l'exposition aux isocyanates a été cotée selon la durée quotidienne d'exposition : nulle ou occasionnelle, faible correspondant à moins de 10 % du temps de travail, modérée correspondant à une exposition de 10 à 50 % du temps, forte si plus de 50 % du temps.

Les résultats figurent dans le tableau n° 14.

Plus de 70 % des sujets sont aussi exposés à d'autres produits tels que solvants, agents de démoulage, huiles, amines ou colles.

Ceux ayant un niveau d'exposition qualifié de fort, sont les injecteurs et les réglers.

Par contre, les employés en finition sont considérés comme ayant un niveau d'exposition faible.

Tableau n°14 - Niveau d'exposition aux isocyanates selon questionnaire (n=23)

Exposition aux isocyanates	TDI	MDI
Nulle ou occasionnelle	4,3 %	65,2 %
Faible	8,7 %	8,7 %
Modérée	26,1 %	8,7 %
Forte	47,8 %	17 %,

4.8. Résultats des dosages biotoxicologiques

4.8.1. TDI

46 dosages urinaires de 2,4 et 2,6 TDA ont été faits en début et fin de poste chez l'ensemble des sujets du groupe (2 prélèvements par sujet).

La moyenne des taux de TDA en fin d'exposition est à 2,33 µg/g créatinine urinaire ($\pm 2,7$) alors que la moyenne des taux de TDA en début d'exposition est à 0,62 ($\pm 1,4$). La différence est statistiquement significative ($p < 0,001$).

5 sujets ont un taux de TDA supérieur à 0 dès le début de l'exposition avec des taux encore plus élevés en fin de poste.

Les variations entre début et fin d'exposition sont de 0 à plus de 7,3 µg/g créatinine. La différence moyenne entre début et fin d'exposition est de 1,7 (± 2) µg/g créatinine.

Les sujets ayant les plus fortes variations et les plus forts taux de TDA sont les injecteurs et les régleurs.

Le tableau n° 15 donne les valeurs en µg/g créatinine de TDA urinaire en fonction des postes de travail occupés.

Tableau n° 15 - Valeurs de TDA urinaire en µg /g créatinine selon le poste de travail occupé

	Moyenne \pm écart type	Médiane	Etendue
Injecteurs (4)	4,75 \pm 2,7	3,4	3 – 7,8
Régleurs (6)	3,9 \pm 3,3	2,6	1,1 – 9,8
Démouleurs (4)	1,60 \pm 1,2	1,9	0 – 2,6
Maintenance (2)	0,6 \pm 0,80	0,6	0 – 1,2
Techniciens Labo (2)	0	0	0
Finition/Emballage (3)	1,53 \pm 1,4	1,7	0 – 2,9
Dépotage (1)	0	0	0
Administratif (1)	0	0	0

Ces résultats amènent plusieurs commentaires :

- Les postes de travail des injecteurs et des régleurs sont effectivement les plus exposés au TDI, ceci est concordant avec l'étude de poste et les données du questionnaire professionnel.
- Les agents de maintenance ont un niveau modérément élevé alors qu'ils sont considérés habituellement comme ayant une exposition forte. Toutefois, ils interviennent sur l'ensemble des installations et pas uniquement sur le secteur exposant aux isocyanates. Ceci peut expliquer un niveau moyen plus faible que les régleurs. Par ailleurs, les agents de maintenance interviennent souvent en cas d'incident et peuvent de ce fait être exposés de façon subaiguë avec des pics de TDI.
- Les démouleurs ne manipulent pas directement du TDI puisqu'ils sont en bout de chaîne et interviennent sur les mousses venant d'être polymérisées. Cependant, les mousses à la sortie des fours sont encore chaudes et peuvent dégager des monomères résiduels, la

polymérisation n'étant pas toujours complète. L'analyse biométriologique confirme qu'ils sont bien exposés au TDI.

- Les techniciens de laboratoire sont considérés comme exposés au TDI de façon importante d'après l'analyse du poste effectué. Ils interviennent en production pour faire des prélèvements de mousse, ils effectuent des tests en laboratoire. Pourtant, l'analyse biométriologique ne montre aucune exposition au TDI. Les fiches d'exposition recueillies sur les tâches effectuées le jour du prélèvement permettent pourtant de dire que les sujets ont effectué des travaux à risque ce jour là. L'absence de TDA dans les urines confirme soit que l'exposition est très faible, soit plus probablement que les protections portées, respiratoire et cutanée sont très efficaces.
- De même pour le sujet affecté au dépotage et à la surveillance des cuves de monomères, les systèmes de protection collectifs ou individuels semblent très efficaces.
- Les personnels du secteur emballage/ finition ne sont pas des sujets considérés comme exposés au risque isocyanates par l'employeur. Pourtant l'analyse biotoxilogique confirme que l'exposition au TDI est bien réelle. Ceci s'explique par la localisation de ces postes de travail qui sont à proximité des secteurs à risque, notamment de l'injection des mousses et des fours de polymérisation.
- Enfin, le sujet témoin personnel administratif amené parfois à aller en zone de production n'est effectivement pas exposé au TDI.

4.8.2. MDI

18 prélèvements urinaires de MDA ont été faits chez 9 sujets, en début et fin de poste de travail (2 prélèvements par sujet).

Les prélèvements ont été faits uniquement chez les sujets susceptibles d'être exposé au MDI, à savoir :

- agent de maintenance
- technicien de labo
- régleurs
- agent affecté au dépotage et à la surveillance des cuves de monomères
- les personnels en finition
- 1 témoin, personnel administratif.

Les résultats montrent des taux nuls de MDA au début et en fin d'exposition pour 8 sujets sur les 9. Seul un agent de maintenance a un taux de MDA positif avec augmentation (x 2,8) en fin d'exposition par rapport au début. La fiche d'exposition comportant le relevé des tâches effectuées le jour du prélèvement indique la réparation d'une pompe et d'une tête d'injection de mousse MDI ce jour là, sans projections de produit ou incident signalé. Parmi les postes considérés comme exposant au MDI, en fait seuls les agents de maintenance sont réellement en contact par voie per cutanée avec le MDI. Les régleurs dans l'échantillon étudié n'ont pas été amenés à manipuler du MDI le jour du prélèvement. L'échantillon est trop faible pour pouvoir tirer des conclusions valables sur l'intérêt des dosages de MDA.

4.9. Résultats des dosages atmosphériques réalisés lors des prélèvements biotoxilogiques

Près d'une centaine de mesures atmosphériques de TDI ont été effectuées avec un analyseur permettant d'avoir des résultats instantanés. Ceci a permis notamment de détecter des pics d'exposition lors de certaines opérations. Cette démarche s'apparente davantage à une métrologie de dépistage avec une méthode directe permettant d'avoir des résultats

immédiats et de manière relativement simple mais en sachant que la validité de ces mesures est plus faible que celle d'une métrologie par méthode indirecte avec prélèvements d'air par pompe avec cassette imprégnée et analyse en laboratoire dans un second temps. Nous reviendrons sur ces aspects dans le chapitre « discussion générale ».

Le tableau n° 16 donne la répartition des mesures atmosphériques en TDI selon les principaux secteurs de l'entreprise.

La salle des machines est le local clos où se situent les différentes arrivées de produits, notamment d'isocyanates, par des conduites reliées aux citernes de stockage. Les régleurs et les agents de maintenance sont amenés à intervenir dans ces salles pour le réglage des débits, le nettoyage des tuyaux et leur réparation en cas de fuites. Les joints doivent être fréquemment changés du fait du caractère corrosif des isocyanates.

Des pics d'exposition particulièrement élevés ont été détectés lors de certaines opérations :

- Le changement de tête d'injection avec des pics à 19 ppb
- L'échantillonnage pour les contrôles qualité qui en production peut atteindre 56 ppb et plus de 60 ppb lors de l'ouverture des paquets-tests au laboratoire sur des durées très courtes de moins de 3 minutes.

Tableau n°16 – Répartition des mesures atmosphériques de TDI en ppb selon les postes ou les secteurs de l'entreprise (1 ppb = 0,001 ppm, VLE du TDI = 20 ppb, VME du TDI = 10 ppb)

	Valeur moyenne ± écart type	Etendue	Nombre de mesures faites
Salle des machines	9,9 ± 11,6	0 – 33	12
Injection des mousses	2,9 ± 2,1	0 – 6	8
Démoulage des mousses	2,1 ± 1,45	0 – 4	9
Atelier de maintenance	1,7 ± 2,5	0 – 9	12
Dépotage/stockage	2 ± 2,4	0 – 5	4
Emballage/ finition	0,5 ± 0,9	0 – 2	8
Laboratoire	0	0	2

La stratégie de mesurage adoptée ne permet pas d'établir l'exposition moyenne sur l'ensemble d'un poste de travail surtout pour les personnels étant obligés de se déplacer sur plusieurs machines ou dans plusieurs secteurs comme les agents de maintenance ou les régleurs. Il aurait fallu faire des prélèvements individuels sur la durée du poste.

Il est donc difficile d'établir des corrélations valables entre mesures atmosphériques et dosages urinaires.

On remarque toutefois, que les mesures atmosphériques sont concordantes avec les remarques faites au chapitre des dosages biotoxicologiques, à savoir :

- Ce sont bien les régleurs (intervention salle des machines) et les injecteurs qui sont les plus exposés. Les pics d'exposition semblent toutefois surtout concerner les régleurs alors que l'exposition des injecteurs est plus stable.
- Les démouleurs sont bien exposés au TDI de même que les personnels en emballage/ finition.

4.10. Evolution des taux de TDA urinaire en fonction du port de protections individuelles

Il n'y a pas de variation significative du taux de TDA urinaire selon le port de gants ou d'un masque respiratoire dans l'échantillon étudié.

4.11. Comparaison entre niveaux d'exposition au TDI et signes cliniques ou spirométriques

Il n'y a pas de liaison statistique significative entre le taux de TDA urinaire en fin de poste et le fait de présenter des signes ORL de type rhinite, éternuements, irritation. On note toutefois pour les signes irritatifs ORL que ceux qui s'en plaignent ont des taux de TDA urinaire supérieurs aux autres (3,3 µg /g créatinine versus 2,1 µg /g créatinine).

En analysant les postes occupés, on remarque que :

a) Pour les signes cliniques :

- 3 régleurs sur 7 présentent des signes ORL de type rhinite, éternuements en salve, irritations ORL, rythmés par le travail pour 2 d'entre eux.
- 2 démouleurs présentent des signes ORL rythmés par le travail ainsi qu'un technicien de labo et un injecteur.

b) Sur le plan de la fonction respiratoire :

- Les sujets ayant un syndrome obstructif ont un taux de TDA supérieur aux autres sans que la différence soit statistiquement significative (3,8 µg /g créatinine versus 1,4 µg/g créatinine).
- 85 % des personnes présentant un syndrome obstructif à la spirométrie (soit sur les petites voies aériennes, soit sur les grosses bronches) occupent des postes exposant fortement aux isocyanates : injecteur, régleur et démouleur. Ils sont tous fumeurs ou anciens fumeurs, sauf un.

La petite taille de l'échantillon ne permet pas de faire un ajustement valable sur le tabagisme.

4.12. Comparaison entre le taux de TDA urinaires et l'estimation du niveau d'exposition aux isocyanates fait d'après le questionnaire

Le tableau n° 17 donne les moyennes de TDA en fin de poste selon le classement du niveau d'exposition fait lors du questionnaire professionnel (exposition nulle ou occasionnelle, faible, modérée, forte).

On constate surtout que les personnels travaillant dans le secteur finition/emballage, classés comme n'étant qu'occasionnellement exposés au TDI, sont en fait exposés même si les niveaux restent faibles.

Tableau n° 17 – Comparaison entre TDA urinaire et niveau d'exposition au TDI estimé d'après le questionnaire professionnel (n= 23)

Niveau d'exposition estimé par le questionnaire	Effectifs	Taux moyen de TDA urinaire ± écart type
Nul	1	0
Occasionnel	3	1,53 ± 1,6
Faible	2	0,60 ± 1,9
Modéré	6	3,2 ± 1,1
Fort	11	2,6 ± 0,8

5. Synthèse et discussion

L'étude a permis de mettre en évidence les données suivantes :

5.1. Une prévalence importante de signes ORL de type rhinite, éternuements, irritation ORL chez plus de la moitié des sujets inclus.

Chez ces sujets le taux de TDA urinaire est plus élevé en moyenne que chez ceux qui n'ont pas de plaintes (3,3 µg/g créatinine versus 2,1 µg/g créatinine). La différence n'est pas statistiquement significative mais peut être liée à un manque de puissance du fait du petit nombre de sujets étudiés.

Les postes occupés par ces salariés qui se plaignent sont pour la plupart des postes exposés fortement ou assez fortement au TDI (régleurs, techniciens labo, démouleurs,...). Il n'y a, par contre, aucun cas d'asthme diagnostiqué, ceci n'est pas étonnant étant donné les contre-indications médicales concernant l'affectation sur ce type de poste. Ceci correspond à un biais fréquemment retrouvé dans ce type d'étude transversale faite à un moment donné et bien connu sous le terme « d'effet travailleur sain ».

Par contre, un démouleur présente des oppressions thoraciques rythmées par le travail, accompagnées de signes irritatifs ORL et d'un syndrome obstructif à la spirométrie, il est non-fumeur.

Il conviendrait en cas de nouvelle étude, de mieux tenir compte des co-expositions aux solvants, amines, huiles, colles qui peuvent également être irritants et allergisants pour les voies respiratoires ou la peau.

5.2. Une prévalence de 30 % de syndromes obstructifs à la spirométrie en majorité ne portant que sur les petites voies aériennes. Dans ¾ des cas, il s'agit de fumeurs. Le trop petit nombre de cas ne permet pas de faire des ajustements statistiques valables sur le facteur tabac par rapport au facteur exposition professionnelle. Il n'y a pas de lien statistique entre le niveau de TDA urinaire et les données spirométriques. Il n'existe pas non plus d'aggravation significative des chiffres spirométriques après exposition aux isocyanates en fin de poste, par rapport à l'examen fait en début de poste.

5.3. Le niveau d'exposition aux isocyanates

Ce niveau a été apprécié par :

5.3.1. Le questionnaire professionnel qui montre que l'exposition au TDI est estimée comme étant modérée à forte pour plus de 70 % des sujets, par contre l'exposition au MDI est estimée comme nulle ou occasionnelle pour 65 % des sujets.

5.3.2. Les dosages atmosphériques de TDI. Les niveaux relevés montrent des niveaux faibles à modérés de 0,5 à 2,9 ppb en production pour une VLE fixée à 20 ppb en France. Par contre, dans certains secteurs comme la salle des machines on trouve une moyenne à 50 % de la VLE avec des pics d'exposition à 33 ppb. Certaines activités comme le changement des têtes d'injection des pompes peuvent atteindre des pics de 19 ppb. De même l'échantillonnage des paquets-tests pour le contrôle de qualité peut exposer les opérateurs à des valeurs dépassant les 60 ppb soit 3 fois la VLE. Les mesures ont toutefois été faites en instantané et non sur une période de 15 minutes comme pour la VLE, il convient donc de rester prudents sur les comparaisons avec les valeurs limites d'exposition. Les mesures atmosphériques faites sur 4 jours ont également montré une importante variabilité des niveaux d'exposition selon le type de machine ou le moment de la mesure. Ceci tend à confirmer les difficultés à faire des analyses atmosphériques fiables et les risques d'erreurs en omettant les pics d'exposition quand des mesures cumulées sont faites sur 8 heures.

5.3.3. Les dosages biotoxycologiques urinaires de 2,4 TDA, 2,6 TDA et 4,4'-MDA

5.3.3.1. Les dosages de TDA

Ils ont bien permis de constater une augmentation des niveaux de TDA en fin d'exposition par rapport au début de la prise de poste avec des taux allant de 0 à 9,8 µg / g de créatinine en fin de poste. Les sujets ayant les taux les plus élevés sont les injecteurs de mousse et les réglers ce qui concorde bien avec l'analyse des postes de travail et les mesures atmosphériques.

L'analyse biotoxycologique a permis de mettre en évidence que d'autres postes de travail sont bien exposés au TDI alors que les opérateurs affectés sur ces postes n'en manipulent pas directement. C'est ainsi que les démouleurs de mousses polymérisées ou les personnes en finition chargées de l'ébavurage ou de l'emballage des mousses sont également exposées. Elles travaillent dans un environnement proche des postes à risque et sont donc exposées en permanence au TDI mais à des doses faibles.

Par contre, des personnes considérées comme exposées au TDI directement tels que les techniciens labo ou l'agent affecté au dépotage-stockage des monomères ont un taux de TDA nul dans les urines. Ces personnes sont en fait exposées de manière brève lors de certaines tâches telles que l'échantillonnage ou le remplissage des cuves de monomères. Lors de ces opérations à risque qui peuvent, comme le montrent les dosages atmosphériques, exposer à des pics parfois très importants en TDI, ces personnels portent des équipements de protection respiratoire et cutanée adaptés. L'analyse biotoxycologique a permis de confirmer que ces protections sont efficaces et que le risque et de ce fait bien maîtrisé. Ces personnels sont en fait exposés à des pics prévisibles d'isocyanates, ils peuvent s'en protéger plus efficacement, contrairement aux salariés qui sont exposés à des pics survenant de manière aléatoire en production.

5.3.3.2. Dosage de MDA

Le nombre de sujets exposés au MDI est plus faible qu'au TDI dans le groupe étudié.

Les résultats des analyses faites pour 6 postes de travail différents et chez 9 sujets ont montré des taux nuls de MDA en début et en fin de poste sauf pour un agent de maintenance dont le taux de MDA a triplé en fin de poste. Cet agent a effectivement travaillé le jour du prélèvement sur une panne et a dû remplacer une pompe et une tête d'injection MDI. Il dit avoir porté des gants mais pas de masque respiratoire. Il ne fait pas mention de projection de produit ou d'incident. Il est difficile de tirer d'autres conclusions du fait du faible effectif de l'échantillon.

Au total, les analyses biotoxicologiques ont montré des niveaux d'exposition en moyenne faibles mais on ne dispose pas de valeurs de référence validées. A titre indicatif, les taux de TDA dans une étude comparable menée dans une entreprise de fabrication de mousses polyuréthanes par injection avait montré des taux de 6,5 à 31 µg / g de créatinine pour des concentrations atmosphériques cumulées sur 8 heures de 1,3 à 13,2 ppb (143).

Sennbro a calculé une valeur limite supérieure de référence chez les non exposés situant entre 0,1 et 0,5 µg/l. L'auteur retrouve un taux non négligeable de MDA chez la plupart des non-exposés sans avoir d'explications quant à la source de provenance (150).

Les analyses biotoxicologiques ont l'avantage de donner des informations complémentaires par rapport aux dosages atmosphériques en identifiant bien les personnes exposées et celles qui ne le sont pas, et surtout les écarts des niveaux d'exposition selon le poste de travail ou les tâches effectuées. Elles permettent aussi de juger de l'efficacité du port des protections individuelles.

5.4. L'influence du port de protections individuelles ou des projections de produit

Le questionnaire a permis d'établir que le port de gants est habituel chez près de 80 % des sujets, alors que le port de masque respiratoire à cartouche est soit occasionnel, soit inexistant.

Selon les professions, on constate que les injecteurs de mousse qui sont, selon les dosages de TDA les plus exposés, ne portent jamais de masque respiratoire.

On ne note pas de différence significative entre le taux de TDA urinaire et le port de protection respiratoire et/ou cutanée. Il est possible que cela soit dû à la petite taille de l'effectif et notamment au trop faible nombre de sujets ne portant pas de gants ce qui limite les comparaisons.

Il n'y a pas eu d'incident de projection de produits lors de la période d'étude.

5.5. Intérêt de faire une étude plus large

La pré-étude a été très bien acceptée par les salariés et la direction de l'entreprise. La participation du service médical, la collaboration avec les techniciens et le service de sécurité a été très satisfaisante.

Globalement la méthodologie a été bien respectée, le questionnaire professionnel devra sans doute être revu afin de mieux faire préciser les tâches réalisées habituellement et le jour des prélèvements, de mieux définir les autres produits irritants utilisés (solvants, colles, amines, huiles etc.), de mieux définir les niveaux d'exposition estimés.

L'intérêt d'un suivi biométriologique a été bien perçu par l'employeur qui souhaite que des mesures soient faites sur un groupe plus important de sujets.

Cet élargissement aurait aussi l'avantage de pouvoir faire une analyse statistique plus valable du fait d'effectifs plus importants et de tenir compte de facteurs

tels que le tabagisme ou les autres expositions professionnelles, de mieux analyser les variations selon les machines ou les secteurs de l'entreprise. Des variations importantes en TDA ont en effet été constatées pour un même poste de travail effectué sur des machines différentes. De mieux étudier le facteur protection individuelle ainsi que la corrélation avec les symptômes cliniques ou fonctionnels respiratoires.

En ce qui concerne le MDI, le faible nombre de salariés de la pré-étude exposés à cet isocyanate n'a pas permis de conclure. Une étude plus large incluant davantage de salariés exposés à cet isocyanate serait nécessaire.

Des éléments complémentaires de discussion seront développés dans la partie « discussion générale » de ce travail.

5.6. Propositions de mesures techniques de prévention à prendre pour limiter les risques sur la santé.

La pré-étude a déjà permis de constater même sur un faible nombre de sujets :

- Une forte prévalence de signes irritatifs ORL pouvant être l'indicateur d'une exposition forte et / ou d'une défaillance des moyens de prévention (aspiration, ventilation, port de protections)
- Une exposition environnementale faible mais réelle des salariés non directement exposés au TDI mais travaillant à proximité des postes à risque
- Des pics très importants d'exposition lors de certaines interventions en salle des machines, lors des échantillonnages pour le contrôle de qualité allant jusqu'à 3 fois la VLE.

Des mesures de prévention devraient par conséquent porter sur :

- Un isolement des secteurs à risque afin de protéger les salariés non exposés
- Un renforcement des systèmes d'aspiration aux postes d'injection, démoulage et en salle des machines
- L'obligation de porter un masque à cartouche adapté au risque isocyanates lors d'intervention en salle des machines ou lors d'interventions telles que le changement d'injecteur, les dépannages, l'échantillonnage pour contrôler la qualité
- Obligation d'ouvrir les paquets-tests d'échantillons au laboratoire sous une hotte aspirante
- Renforcer l'obligation du port de gants et l'information des salariés exposés sur les conditions d'hygiène à respecter : nettoyage régulier des mains, nettoyage des outils, des surfaces qui peuvent être contaminées par les isocyanates
- Revoir les « poubelles » destinées à recueillir les restes de TDI évacués par le pistolet lors de l'injection. Il convient de trouver un autre système qui puisse être étanche.
- De manière générale, nécessité d'une information notamment des personnels de maintenance et des régleurs sur les risques liés aux pics d'exposition et sur les mesures de prévention à prendre.

5.7. Intérêt pour une application pratique en médecine du travail

Un suivi biométriologique a l'avantage de permettre d'évaluer le niveau d'exposition en intégrant l'ensemble des voies de pénétration, de tenir compte des particularités physiologiques et médicales des salariés.

Il donne au médecin un résultat individualisé qui a l'avantage de permettre un suivi. Le dosage de TDA ou de MDA est de plus très spécifique. Il est complémentaire des dosages atmosphériques dont les résultats, comme on a pu le constater dans l'étude, sont très variables selon le moment du prélèvement, le lieu exact, etc. Les analyses atmosphériques en mesure directe ont permis de constater des variations du simple au triple, voire plus pour un même poste de travail selon l'heure du prélèvement.

L'analyse biotoxilogique permet d'intégrer ces variations sur l'ensemble d'une journée de travail, elle est particulièrement indiquée pour les personnels qui ne sont pas en poste fixe tels que les agents de maintenance.

Par contre, les dosages atmosphériques ont été particulièrement pertinents pour identifier les pics d'exposition, ce que la biométriologie ne peut faire.

Or, on sait que ces pics d'exposition aux isocyanates et notamment au TDI peuvent jouer un rôle important dans la survenue d'une sensibilisation ou d'une irritation majeure des voies respiratoires, pouvant correspondre à un RADS (Reactive Airways Dysfunction Syndrome) et évoluer vers un asthme.

Enfin, le risque cancérigène du TDI est actuellement admis par le C.I.R.C. ce qui va nécessiter un renforcement de l'évaluation du risque pour les salariés et des mesures de prévention.

6. Conclusion

La pré-étude de faisabilité a porté sur un échantillon de 23 salariés travaillant dans une même entreprise de fabrication d'équipement pour l'industrie automobile, exposés aux isocyanates servant à la confection de mousses polyuréthanes rigides ou souples. Les isocyanates faisant l'objet de l'étude sont le toluène di-isocyanate (TDI) et le diphenyl méthane di-isocyanate (MDI). Cette pré-étude a permis de mettre en évidence une fréquence importante des signes cliniques ORL chez les exposés, des taux de TDA significativement plus élevés en fin de poste qu'en début d'exposition, les postes les plus exposés sont les injecteurs de mousses et les régleurs, des taux de TDA positifs pour des salariés n'utilisant pas directement le TDI comme les démouleurs et les opérateurs en finition attestant d'une exposition passive importante du fait de la proximité des postes à risque. Les mesures atmosphériques de TDI ont également mis en évidence des niveaux globalement faibles, inférieurs à 3 ppb, mais avec des pics d'exposition pouvant aller jusqu'à 3 fois la VLE lors de certaines opérations. L'évaluation de l'exposition associant une démarche d'observation des postes et des tâches réelles, un questionnaire et des mesures quantitatives combinées (atmosphériques et biométriologiques) ont permis de mieux identifier les opérations à risque, de montrer l'importance des mesures de protection et de conseiller des actions de prévention. La pré-étude a par ailleurs également permis de valider la faisabilité d'une étude portant sur des effectifs plus larges et son intérêt dans le suivi médical des salariés de l'entreprise.

Discussion générale

Les études réalisées ont permis de mettre en application différentes méthodes d'évaluation de l'exposition.

1. Dans la 1^{ère} étude sur l'exposition aux solvants dans une entreprise d'impression sur aluminium par héliogravure, l'évaluation s'est faite par :

- reconstruction de l'exposition passée en s'aidant de l'analyse de l'évolution de la production et des modifications en terme de produits, installations, prévention technique, en recherchant les documents techniques et en faisant appel à la mémoire des anciens de l'entreprise
- l'analyse du travail, des postes et des modes opératoires avec rédaction d'une fiche synthétique de poste
- un questionnaire général et un questionnaire professionnel détaillé
- des prélèvements atmosphériques de solvants permettant d'avoir des mesures quantitatives de l'exposition actuelle

Grâce à ces différentes données des indices d'exposition actuelle et cumulée ont pu être construits et les sujets classés au cas par cas selon une catégories d'exposition cotée de 0 à 5 selon le niveau, la fréquence et la probabilité d'exposition.

L'estimation des niveaux d'exposition par poste et/ou secteur à partir des données des études de poste et des questionnaires montre une bonne concordance avec les niveaux évalués par les dosages atmosphériques ce qui permet d'avoir une certaine validation de la construction rétrospective des indices d'exposition cumulée.

Ces différentes estimations ont été faites selon une procédure qui peut s'apparenter à un jugement d'expert, mais il aurait été préférable de pouvoir disposer d'un groupe d'experts plus large, incluant par exemple un hygiéniste industriel, un technicien ou un ingénieur hygiène et sécurité.

Les données recueillies sur l'entreprise et son évolution ainsi que la démarche de construction des indices tenant compte du niveau, de la fréquence, de la durée et de la probabilité d'exposition sont celles habituellement utilisées pour pouvoir construire une matrice emplois-expositions propre à l'entreprise, ce qui aurait permis de mieux visualiser ces indices par poste et secteur. Cette matrice n'a pas été réalisée à l'époque. Il aurait fallu constituer des groupes d'exposition homogène de manière plus standardisée, pour cela une stratégie d'échantillonnage des prélèvements atmosphériques différente de celle réalisée aurait dû être mise en place avec des mesures répétées par poste et secteur. Cette matrice aurait également permis au médecin du travail d'avoir un outil pour assurer un meilleur suivi médical des salariés.

L'étude n'a pas pu bénéficier de l'apport d'indicateurs biotoxicologiques qui auraient permis de mieux préciser l'exposition interne d'autant plus que les solvants étudiés ont une bonne pénétration percutanée et que le port d'EPI est peu fréquent. Ces analyses n'ont pas pu être faites pour des raisons de coût financier. Toutefois, la recherche d'une dyschromatopsie à un stade infra clinique peut s'apparenter à un indicateur d'effet précoce qui s'est avéré assez pertinent dans notre étude.

L'analyse statistique des données a utilisé des modèles linéaires de régression multiple et de régression logistique, il aurait peut-être été intéressant de modéliser davantage l'exposition par exemple par un modèle physique de dispersion des polluants dans l'air ou par une approche probabiliste pour estimer les mesures atmosphériques passées non disponibles à partir des mesures actuelles et de la connaissance de l'évolution du site. Un modèle statistique mixte aurait pu mieux prendre en compte la variabilité inter et intra individuelle à condition d'avoir pu disposer de mesures de concentration d'air répétées par sujet, ce qui n'a pas pu être

fait dans cette étude. L'adéquation relativement faible du modèle de régression utilisé est certainement due à la non prise en compte dans le modèle d'un certain nombre de critères comme la motivation du sujet pour réaliser le test visuel, son habitude de travailler avec les couleurs du fait du métier d'imprimeur, mais aussi d'intégrer d'avantage de caractéristiques de l'exposition comme la durée ou l'intensité prises de manière isolée et pas uniquement sous forme d'un indice cumulé.

En ce qui concerne les résultats, notre étude montre un risque significatif d'altération de la vision des couleurs lors de l'exposition à des mélanges de solvants néanmoins l'analyse selon l'indice quantitatif d'altération de la vision des couleurs ne confirme pas cette liaison. Une synthèse récente de la littérature faite par Lomax en 2004 (151) apporte les éléments suivants : l'altération de la vision des couleurs a surtout été bien mise en évidence dans diverses études lors de l'exposition au styrène. Les études sont par contre plus contradictoires pour d'autres expositions (toluène, trichloréthylène, mélanges de solvants etc.). Iregren (152) fait également une synthèse de la littérature qui est globalement plutôt en faveur d'un effet significatif même si des études prospectives de suivi des salariés exposés sont préconisées pour améliorer les connaissances sur les mécanismes physiopathologiques et la réversibilité des lésions. L'ensemble des auteurs est d'accord sur l'utilisation du test 15 D de Lanthony. Les résultats des études ayant montré un lien significatif retrouvent comme la notre une prédominance des atteintes dans l'axe bleu-jaune ce qui est aussi un argument en faveur d'une atteinte toxique acquise.

2. Les 2 études faites sur l'exposition au benzène chez les mécaniciens automobiles et les citernistes illustrent bien les problèmes posés par la seule évaluation biométriologique et l'intérêt de combiner différentes méthodes incluant l'analyse du travail.

D'abord le choix des indicateurs biométriologiques les plus pertinents n'est pas simple. Dans le cas du benzène, on dispose de plusieurs indicateurs ayant chacun leurs avantages et leurs limites.

Ces indicateurs sont principalement le dosage :

- Du benzène sanguin
- Du benzène urinaire
- Du benzène dans l'air expiré
- Des phénols urinaires
- De l'acide t-t muconique (t-t MA)
- De l'acide S-phénylmercaptopurique (S-PMA)

Le benzène sanguin est un indicateur sensible et spécifique, bien corrélé avec l'intensité de l'exposition même pour des expositions très faibles (si pas de tabagisme associé) mais il doit être dosé très rapidement après l'exposition, dans l'heure qui suit, ce qui rend difficile son application en milieu de travail. Le benzène urinaire en fin de poste est un indicateur spécifique mais pas assez sensible pour les faibles doses d'exposition qui sont celles actuellement les plus fréquentes du fait de la réglementation en vigueur. Par ailleurs, il n'existe pas de valeur-guide de référence. Le dosage des phénols urinaires n'a plus guère d'intérêt aux doses d'exposition actuelles, ils sont de plus peu spécifiques. La mesure du benzène dans l'air expiré avant le début du poste suivant est difficile à interpréter car dépendante du débit ventilatoire du sujet, des conditions de prélèvement, du tabagisme.

L'acide trans-trans muconique urinaire reste donc actuellement un des meilleurs indicateurs, il reste l'indicateur de choix pour des expositions d'au moins 0,25 ppm de benzène mais en deçà il n'est plus assez sensible. L'INRS essaye de mettre au point un dispositif de recueil d'urines URIPREL constitué d'une seringue et d'une cartouche afin de faciliter le transport et la conservation des métabolites (129).

Le dosage de l'acide S-PMA s'avère être aussi un indicateur très pertinent de plus en plus utilisé, il est très sensible et plus spécifique que le t-t-MA, cet indicateur n'est pas influencé par le tabac, il est particulièrement intéressant pour les expositions à très faibles doses, il n'y a toutefois pas de valeur-guide de référence française.

Qu et al. ont publié une étude de validation des principaux biomarqueurs du benzène (153). Il ressort de cette étude que les 2 biomarqueurs jugés comme sensibles pour les faibles doses sont l'acide t-t muconique et l'acide S-phénylmercapturique. Cependant le S-PMA est jugé comme clairement supérieur au t-t-MA pour les très faibles doses.

On peut aussi à l'occasion de ces études, à nouveau discuter des difficultés posées par les valeurs de référence. La valeur guide française pour le t-t-MA de 5 mg /L en fin de poste utilisée dans notre travail était celle établie en 1997 au moment où la VME du benzène était de 5 ppm. Aujourd'hui cette VME est à 1 ppm, les valeurs que l'on doit donc retenir désormais pour le t-t-MA en fin de poste sont de 1 mg /L ou 1 mg / g créatinine urinaire.

Il convient également de noter que si la réglementation européenne et française ont défini une VME à 1 ppm, les valeurs limites d'exposition recommandées pour le benzène aux USA par l'ACGIH sont inférieures (TLV-TWA à 0,5 ppm).

Notre étude a évalué l'exposition au benzène des mécaniciens auto à des niveaux équivalents atmosphériques entre 0,5 et 0,6 ppm et un niveau inférieur à 0,5 ppm pour les citernistes. Ces niveaux sont certes inférieurs à la VME française mais sont très proches des valeurs limites recommandées aux USA. L'analyse du travail a par ailleurs permis de bien mettre en évidence la variabilité inter et intra individuelle liée nettement au type de tâche, au mode opératoire ou à l'existence de pics d'exposition (incidents, projections).

Les résultats de notre étude chez les mécaniciens auto ont été confortés par ceux de **Gaudin et Ducos** (154) qui a mené une étude portant sur 114 mécaniciens de 37 garages en 2000. Il retrouve en fait une exposition plus importante dans les garages moto et motoculture que en mécanique automobile. Les niveaux retrouvés en mécanique auto sont comparables à ceux de notre étude et le faible rôle de la pénétration percutanée dans cet emploi est également confirmé.

La question des effets possibles sur la santé des expositions au benzène à faibles doses se pose toujours. En effet, l'orientation actuelle de la recherche se fait non seulement vers la détermination d'un indicateur d'exposition pertinent, mais aussi vers la validation d'indicateurs d'effet très précoces et adaptés aux faibles doses, situation la plus fréquente de nos jours.

Récemment, **Lan et al.** (155) ont publié une étude d'épidémiologie moléculaire portant sur 250 travailleurs exposés au benzène dans l'industrie de la chaussure en Chine et s'intéressant à l'impact des très faibles doses (< 1 ppm) sur la numération formule sanguine, les plaquettes, les sous populations lymphocytaires et les progéniteurs hématopoïétiques. Les progéniteurs hématopoïétiques sont des cellules souches de la moelle osseuse, présentes en petit nombre, ce sont des précurseurs des lignées de cellules du sang. Les auteurs ont également étudié 2 variantes enzymatiques en tant que facteurs génétiques de susceptibilité individuelle : d'une part, la myéloperoxydase et le cytochrome P4502E1 qui métabolisent le benzène en éléments plus toxiques et d'autre part la NADPH quinone oxydoréductase qui protège contre cette toxicité.

L'exposition au benzène a été évaluée dans cette importante étude essentiellement par métrologie atmosphérique et accessoirement par dosages urinaires de benzène.

Vermeulen et al. ont détaillé la partie de l'étude consacrée à l'évaluation de l'exposition (156). Les prélèvements atmosphériques ont été faits par badge passif chez chaque salarié tous les mois pendant 16 mois. L'analyse s'est faite grâce à un modèle statistique mixte pour identifier les facteurs intervenant dans l'exposition. L'auteur a également utilisé l'analyse en

composantes principales pour mieux apprécier l'impact des co-expositions notamment aux solvants. Les concentrations en benzène étaient en moyenne de 21,86 ppm dans la première usine et de 3,46 dans la 2^{ème}. Les teneurs les plus élevées étaient retrouvées chez les personnes manipulant les colles. Les teneurs en toluène ont également été prises en compte. Les autres co-expositions étaient faibles dans les 2 usines. Les facteurs intervenant dans l'exposition étaient : le niveau de contact avec les colles, la teneur en benzène de la colle, les mouvements d'air et les systèmes de ventilation des locaux de travail. La pénétration per-cutanée a été jugée comme peu importante dans cette étude.

Les résultats sont en faveur d'un impact significatif déjà aux faibles doses (< 1 ppm) avec une diminution du nombre des globules blancs et des plaquettes ainsi que des colonies de cellules de progéniteurs hématopoïétiques qui sont des indicateurs plus sensibles que les cellules matures. L'impact est d'autant plus important que les sujets ont une susceptibilité génétique avec des marqueurs enzymatiques génétiques favorisant la formation de composés toxiques lors de la métabolisation du benzène. Cette étude pose à nouveau la question des valeurs limites d'exposition et du problème spécifique posé par les agents cancérigènes pouvant agir à des seuils très bas. Par ailleurs, elle soulève également les questions concernant les aspects éthiques des tests de susceptibilité génétique individuelle. Les concentrations en benzène notées dans cette étude avec des moyennes à plus de 20 ppm montrent des conditions de travail particulièrement défavorables et il convient donc en priorité d'agir sur la prévention technique collective et individuelle des salariés de ce secteur industriel en Chine.

3. La dernière étude réalisée dans une entreprise de fabrication de mousses polyuréthanes a permis une évaluation combinant différentes méthodes :

- Etudes de postes de travail et analyse des tâches
- Questionnaire médical et professionnel
- Fiche de recueil de données professionnelles lors des prélèvements biotoxologiques
- Biométrie urinaire des métabolites du TDI et du MDI
- Analyses atmosphériques guidées par l'observation des postes de travail avec détection des pics d'exposition et des tâches à risque
- Mesure des effets cliniques et fonctionnels respiratoires

La 1^{ère} étude sur les solvants s'intéressait à l'exposition passée et actuelle du fait de la recherche d'effets chroniques sur la santé, l'étude « isocyanates » s'intéresse surtout aux effets aigus de l'exposition actuelle ou récente puisque l'on étudie essentiellement les effets irritants et allergisants de ces substances. Il était donc moins nécessaire ici de faire une reconstruction complexe de l'exposition passée aux isocyanates. Par contre, il était très important de pouvoir repérer les pics d'exposition dont on connaît le rôle dans la survenue d'une sensibilisation. Le repérage de ces pics pose souvent des difficultés du fait de leur variabilité et de leur caractère aléatoire. On sait par ailleurs que l'évaluation des isocyanates dans l'air est complexe du fait que ces substances sont réactives et instables. Elle exige soit une analyse instantanée (méthode directe), soit une analyse ultérieure en laboratoire (méthode indirecte). Nous disposions pour cette étude d'un appareil de mesure à lecture immédiate ; l'analyse préalable du travail aux différents postes en collaboration avec le responsable hygiène et sécurité de l'entreprise et les opérateurs a facilité le repérage des tâches pouvant comporter a priori un niveau élevé d'exposition au TDI. Les résultats de ces mesures ont confirmé la grande variabilité des concentrations atmosphériques non seulement selon la tâche réalisée pour un même poste mais aussi selon la machine (plus ou moins ancienne, aspiration d'efficacité variable) et la localisation dans l'atelier (variations importantes de la ventilation générale). On pourrait bien entendu discuter de la validité de ce type de mesures avec résultat immédiat dont la marge d'erreur peut être importante bien que

des précautions de calibrage aient été prises lors de l'étude. Il aurait fallu avoir des échantillonnages d'air réalisés avec des méthodes indirectes plus standardisées comme le prélèvement par pompage sur filtre de quartz en cassette imprégnée avec analyse en laboratoire dans un second temps, ceci afin d'avoir des arguments pour valider les mesures faites avec notre appareil.

Néanmoins malgré toutes ces limites, l'apport de cette évaluation métrologique directe de dépistage simple et peu coûteuse, guidée par l'analyse des tâches a été particulièrement intéressant dans notre travail. Nous avons d'ailleurs également utilisé des indicateurs colorimétriques pour évaluer la contamination des surfaces. Ces indicateurs permettent seulement de dire s'il y a ou non des isocyanates libres contaminant les surfaces sans donner de valeur quantitative. L'analyse faite dans l'entreprise a permis d'identifier une contamination importante des outils, des boîtes à outils notamment pour les agents de maintenance ainsi que de toutes les surfaces de la salle des « machines » et des mains des opérateurs. Cette évaluation a été très utile pour bien mettre en évidence le risque aux opérateurs afin de les inciter à prendre des mesures d'hygiène et de protection supplémentaires.

Connaissant les limites de l'évaluation par métrologie atmosphérique, nous avons opté pour une biométrie complémentaire afin d'avoir une meilleure précision de l'exposition. La confrontation des 2 approches a été particulièrement utile pour mieux expliquer les variations observées et confirmer la très bonne protection apportée par les EPI.

Une revue de la littérature récente montre que les indicateurs biologiques utilisés à savoir la TDA et la MDA ne font toujours pas l'objet d'un consensus quant à leur validation scientifique, les études restant limitées et contradictoires. On ne dispose toujours pas non plus de consensus sur les valeurs guide de référence en milieu professionnel, seule l'Allemagne a proposé un BAT à 100 µg/g créatinine urinaire pour la TDA et de 10 µg/g créatinine urinaire pour la MDA. Plusieurs difficultés ont été pointées notamment l'importante variabilité des résultats des dosages. Cette variabilité est expliquée en partie par la complexité de la toxicocinétique de ces composants avec une élimination biphasique des TDA d'abord très rapide puis plus lente, selon le moment du prélèvement urinaire en fin de poste les résultats peuvent être très différents. De plus, il n'existe pas de concordance dans les études sur une corrélation suffisante avec les mesures atmosphériques, et le biomonitoring ne permet pas de repérer les pics d'exposition. Néanmoins, plusieurs publications récentes retrouvent une bonne corrélation avec les mesures atmosphériques et préconisent de continuer à utiliser ces marqueurs dans le cadre d'un biomonitoring. Des analyses de TDA plasmatiques ont également été faites avec une demi-vie d'élimination plus longue de 3 semaines. Tinnerberg dans une étude portant sur 170 exposés et 121 non exposés a retrouvé une très bonne corrélation entre TDA urinaire et mesures atmosphériques (de 0,83 à 0,88), une moins bonne corrélation pour le TDI plasmatique (de 0,53 à 0,75) et les observations étaient insuffisantes pour établir des corrélations pour le MDI (157).

Sennbro a proposé des méthodes d'évaluation des TDA urinaire et plasmatique et retrouve également une bonne corrélation avec les mesures atmosphériques, la limite supérieure de référence chez les non exposés a été calculée comme se situant entre 0,1 et 0,5 µg/l. L'auteur retrouve un taux non négligeable de MDA chez la plupart des non-exposés sans avoir d'explications quant à la source de provenance (158).

La fixation de ces seuils chez les non exposés est très importante dans une perspective épidémiologique, les indicateurs biométrieques auraient au moins l'avantage de pouvoir bien classer les sujets en exposés ou non exposés à défaut de pouvoir détecter les pics. En effet, comme l'a montré notre travail des sujets considérés a priori comme non exposés aux isocyanates tels que les démouleurs ou les opérateurs en finition-emballage étaient en fait bien

exposés du fait de la proximité de leurs postes par rapport au secteur « injection des mousses » et des fours.

L'évaluation de l'exposition aux isocyanates par les seules méthodes quantitatives reste toujours difficile même si des progrès importants ont été réalisés ces derniers temps dans l'approche biométriologique. Il est de ce fait essentiel de pouvoir disposer de méthodes indirectes standardisées afin de recueillir des informations de qualité sur l'analyse des postes de travail, des tâches réelles, des modes opératoires, des co-expositions toxiques et des conditions de travail. Ce recueil d'informations peut se faire en combinant différentes approches : questionnaire professionnel spécifique, études des postes de travail en analysant bien les possibilités de pics d'exposition, jugement d'experts compétents. L'utilisation d'outils statistiques de modélisation des données recueillies pourra utilement compléter cette évaluation. Hormis le risque allergique bien connu, d'autres effets à court ou long terme de l'exposition aux isocyanates sont moins bien connus tels que la survenue de RADS, de bronchite chronique du fait du caractère très irritant de ces substances, sans oublier les effets cancérogènes pour lesquels les données épidémiologiques chez l'homme sont encore très limitées.

Conclusion

L'amélioration de la connaissance des expositions professionnelles est essentielle à obtenir si l'on veut pouvoir continuer à faire de l'épidémiologie professionnelle et à pouvoir mettre en évidence des risques pour la santé des travailleurs d'autant plus qu'ils sont de plus en plus faibles. En effet, dans un contexte où du fait des progrès dans le domaine de la connaissance et de la maîtrise des risques au travail, on est certes souvent arrivés à une baisse des seuils d'exposition mais où l'on a, en parallèle, une grande mobilité des travailleurs, une polyvalence des tâches de plus en plus forte, une multiplicité de nouveaux produits, de nouvelles technologies comme les nanoparticules, la reconstitution des cursus professionnels et des expositions ainsi que l'évaluation de leur niveau sera de plus en plus complexe à réaliser.

Il est donc important de pouvoir dès à présent bien penser **au recueil des données d'exposition des salariés et à leur archivage standardisé en milieu professionnel**. Pour cela plusieurs conditions sont nécessaires :

- Avoir des prélèvements de toxiques en entreprise qui soient représentatifs des différents groupes de travailleurs exposés afin de constituer des groupes d'exposition homogène et ne pas uniquement se contenter de faire des mesures pour s'assurer du non dépassement des valeurs limites réglementaires ou recommandées ce qui aboutit à ne tenir compte que des situations les plus défavorables. Ceci ne sera pas facile à faire admettre en entreprise car les coûts sont bien entendu plus élevés du fait du nombre d'échantillonnage à effectuer
- Déterminer la nature des informations qu'il convient de conserver
- Disposer d'un système informatique permettant de stocker de manière adaptée et facilement accessible toutes ces données

Il est tout aussi important de **bien définir les objectifs que l'on se donne et quelles sont les nuisances pour lesquelles des informations doivent être conservées**, c'est notamment le cas pour toutes les substances ayant un impact potentiel à long terme comme les cancérogènes et les mutagènes.

Les grandes catégories d'informations à archiver en entreprise dans une perspective épidémiologique sont :

- Les données sur l'entreprise : taille, structure, secteurs et ateliers, type de production, évolution dans le temps
- Les données sur les postes de travail et les tâches : installations, machines, modes opératoires, évolution dans le temps
- Les données sur les risques de l'entreprise : informations sur les produits (composition, dangers, quantités ...), fiches de données de sécurité, fiche d'entreprise, document d'évaluation des risques, évolution
- Les données sur les mesures atmosphériques : date, durée, type d'échantillonnage, appareil de prélèvement, calibrage, milieu d'absorption, stratégie d'échantillonnage adoptée, résultats, rapports d'hygiène industrielle
- Les données sur les mesures biométriologiques : dates, nature, moment du prélèvement, laboratoire et technique d'analyse, résultats
- Les moyens de protection collective et individuelle : type, efficacité, évolution dans le temps
- Les données sur le suivi médical : accidents d'intoxication ou maladies professionnelles, examens complémentaires, évolution dans le temps

Pouvoir disposer d'informations de qualité sur l'entreprise est un préalable indispensable pour pouvoir ensuite mieux appliquer **des méthodes d'évaluation des expositions**.

Ces méthodes sont essentiellement les suivantes :

- Evaluation par le salarié lui-même à l'aide de questionnaires professionnels
- Evaluation au cas par cas par jugement d'experts le plus souvent en complément d'un questionnaire et/ou d'études de poste et/ou d'enquêtes menées en entreprise ou dans la branche professionnelle
- Evaluation par des matrices emplois-expositions en population générale ou en entreprise
- Evaluation par mesures quantitatives : métrologie atmosphérique (prélèvements d'ambiance et individuels), frottis de surface ou surveillance biométrologique
- Evaluation par des modèles statistiques déterministes ou probabilistes

Chacune de ces méthodes a ses avantages et ses inconvénients. Aucune de ces méthodes prise de manière isolée n'est suffisante pour caractériser de manière satisfaisante l'exposition professionnelle. Même si les mesures quantitatives sont habituellement considérées comme la méthode de référence, ces mesures ont aussi leurs limites et elles sont rarement disponibles surtout pour les expositions passées. Les études de validation publiées sur ces différentes méthodes montrent qu'en fait plutôt que de les opposer, il convient d'adopter une démarche combinant plusieurs approches selon les objectifs de l'étude et les données disponibles.

Ainsi l'association de questionnaires professionnels spécifiques, de mesures quantitatives atmosphériques ou biométrologiques et le jugement d'experts qualifiés permet d'avoir une évaluation à la fois plus sensible et plus spécifique ; l'élaboration d'une matrice emplois-expositions ou la modélisation mathématique ou statistique des données peuvent également aider à améliorer les estimations des indices d'exposition.

Il n'existe toutefois pas de consensus scientifique sur la démarche type qu'il conviendrait de mettre en œuvre, on ne dispose pas de suffisamment d'études de validation de ces méthodes en milieu professionnel et il faudrait pouvoir mettre en place **les recommandations suivantes** :

- Pouvoir disposer non seulement d'informations aussi complètes que possible et de qualité sur le milieu de travail, mais aussi bien noter que l'exercice de codage nécessite de très bonnes connaissances des métiers et secteurs professionnels, d'être formé et entraîné à coder. Il est également judicieux de contrôler la qualité du codage et sa reproductibilité surtout dans les études multicentriques d'autant plus si elles sont internationales avec toutes les difficultés liées à la traduction et aux spécificités socio-culturelles. Un taux d'au moins 75 % de concordance entre codeurs est conseillé. Il serait de plus nécessaire d'utiliser les mêmes nomenclatures nationales et internationales standardisées pour les professions et les secteurs d'activités, ce qui est encore loin d'être la règle aujourd'hui. Ceci permettrait aussi d'améliorer la comparabilité des études épidémiologiques
- On ne dispose pas de suffisamment de questionnaires professionnels spécifiques par métier ou par secteur d'activité qui soient standardisés et validés. On devrait pouvoir davantage s'aider de l'outil informatique et de l'informatisation de ces questionnaires lors des enquêtes par entrevue notamment dans les études cas-témoins faisant beaucoup appel à la mémoire des sujets. Cette stratégie d'entretien assistée par ordinateur permet des gains de temps, limite les erreurs de codage et améliore la performance de l'entrevue. Les auto-questionnaires doivent être améliorés en utilisant une terminologie plus adaptée et en s'aidant de référentiels, d'images, de photos, de

listes de produits etc. pour que les travailleurs puissent mieux apprécier leur exposition et son niveau. Cela permettra également d'améliorer les taux de réponse. En effet, on sait qu'un taux inférieur à 60 % est une source importante de biais.

- On ne dispose pas de guides validés définissant la démarche d'évaluation type par jugement d'experts, il n'existe d'ailleurs pas de consensus sur les critères nécessaires pour être un bon expert dans ce domaine. Il ressort des études publiées que cette démarche peut être une des meilleures à condition d'avoir un groupe de plusieurs experts ayant des compétences complémentaires (hygiénistes industriels, chimistes, ingénieurs hygiène et sécurité, médecins du travail...) et procédant par consensus. Ces experts doivent également être entraînés et testés afin d'avoir une démarche d'estimation et de codage cohérente et reproductible.
- Les matrices emplois - expositions en population générale restent peu performantes du fait de leur difficulté à prendre en compte la variabilité intra et inter individuelle, elles restent néanmoins un outil très intéressant pour mener des études à grande échelle en première approche ou pour servir d'outils de suivi des salariés exposés à certains risques. Les matrices basées sur le jugement d'experts sont néanmoins préférables à celles se basant uniquement sur des données standards ou les seuls intitulés de postes. Pour les matrices en entreprise particulièrement utiles dans les études de cohorte et transversales en entreprise, il est préférable de décomposer les emplois en tâches afin d'arriver à construire des matrices tâches - expositions. De façon générale lors de la détermination des critères de classement, il est préférable de privilégier la spécificité à la sensibilité mais cela dépend des objectifs poursuivis.
- Il n'existe pas suffisamment d'études en épidémiologie professionnelle utilisant la modélisation des données. On ne dispose pas pour l'instant de validation suffisante de ces modèles mais l'application de méthodes statistiques avec des modèles mixtes de régression ou des modèles probabilistes par inférence bayésienne sont une perspective intéressante pour mieux apprécier la variabilité intra et interindividuelle et pour estimer des indices d'exposition quantitatifs les plus proches possible de la réalité quand on ne dispose pas de suffisamment de mesures quantitatives
- Les progrès dans les connaissances de la toxicocinétique des substances chimiques et dans les techniques de dosages biotoxicologiques permettent de disposer de plus en plus de biomarqueurs permettant de mieux évaluer l'exposition interne. On ne dispose toutefois pas encore de suffisamment d'indices biométriologiques validés. Il se pose également le problème de la standardisation et de la mise à jour des valeurs limites d'exposition et des valeurs de référence aussi bien pour les données atmosphériques que pour les données biométriologiques. Le développement de bases de données de valeurs biotoxicologiques de référence en population générale et chez les exposés devrait être plus important. Les études devraient utiliser davantage ces indicateurs quand ils sont pertinents et ne pas se limiter aux seules mesures atmosphériques.

Dans notre travail, nous avons appliqué quelques unes de ces méthodes d'évaluation des expositions dans **4 études menées en milieu de travail** :

- Evaluation de l'exposition aux solvants chez les employés d'une entreprise d'impression sur aluminium dans le cadre d'une étude épidémiologique sur l'impact de cette exposition sur la vision des couleurs.
- Deux études ont été réalisées pour évaluer l'exposition au benzène, l'une chez les mécaniciens automobiles l'autre chez les citernistes
- Evaluation de l'exposition professionnelle aux isocyanates (TDI et MDI) dans une entreprise de fabrication de mousses polyuréthanes pour l'industrie automobile

Nous avons ainsi utilisé dans chacune de ces études une combinaison d'approches possibles avec des questionnaires professionnels spécifiques, une analyse du travail avec études de postes, des dosages atmosphériques et / ou biométriologiques, une démarche pouvant s'apparenter à un jugement d'experts avec construction d'indices ou de catégories d'exposition à partir de l'ensemble des données recueillies. Nous nous sommes intéressés à l'évaluation des expositions actuelles mais également passées notamment pour la 1^{ère} étude sur l'atteinte de la vision des couleurs lors de l'exposition à des mélanges de solvants.

Les résultats de cette 1^{ère} étude permettent d'établir une relation significative entre l'exposition à des mélanges de solvants et l'altération de la discrimination chromatique. Une relation dose-effet paraît vraisemblable bien que non formellement établie sur nos données. Les risques relatifs estimés sont, toutefois, relativement faibles (OR = 1,99 [1,02 ; 3,89]).

Concernant les études sur le benzène, l'évaluation a porté préférentiellement sur l'exposition actuelle du fait de l'exposition persistante à très faibles doses de cette substance bien connue comme cancérogène dans certaines professions. L'évaluation par biométrie a permis de mieux préciser l'exposition interne tenant compte de toutes les voies de pénétration de ce toxique, l'analyse du travail menée en parallèle a permis de mettre en corrélation les niveaux d'exposition mesurés et les tâches à risques ou les incidents survenus. Notre étude a permis de confirmer une exposition modérée au benzène des mécaniciens surtout lors de certaines opérations comme les interventions sur carburateurs et réservoirs. L'intervention la plus fréquente (dépose et échange de filtre essence) entraîne cependant un niveau d'exposition plus bas. De nombreux autres facteurs semblent influencer le niveau d'exposition : la saison, l'onychophagie, certains modes opératoires. L'exposition au benzène chez les citernistes est du même ordre que celle des mécaniciens voire plus basse, notre étude a montré néanmoins l'influence des incidents d'inhalation et de contaminations cutanées directes (mains) et indirectes (vêtements souillés en début de journée) sur le niveau d'excrétion d'acide trans-trans muconique dans cette profession.

Dans la dernière étude, il s'agissait d'abord de bien identifier les pics d'exposition du fait de leurs effets sensibilisants potentiels dans le cas de l'exposition à des irritants et à des allergènes respiratoires majeurs comme les isocyanates mais également d'évaluer la dose interne par biométrie afin de bien identifier les personnels exposés que ce soit de manière active ou seulement environnementale. Notre étude a permis de mettre en évidence une fréquence importante des signes cliniques ORL chez plus de la moitié des sujets exposés, des taux de TDA significativement plus élevés en fin de poste qu'en début d'exposition, les postes les plus exposés sont les injecteurs de mousses et les régleurs, des taux de TDA positifs pour des salariés n'utilisant pas directement le TDI comme les démouleurs et les opérateurs en finition attestant d'une exposition passive importante du fait de la proximité des postes à risque. Les mesures atmosphériques de TDI ont également mis en évidence des niveaux globalement faibles, inférieurs à 3 ppb, mais avec des pics d'exposition pouvant aller jusqu'à 2 ou 3 fois la VLE lors de certaines opérations.

L'objectif final de l'ensemble de ces études était bien entendu d'abord grâce aux résultats de pouvoir proposer des mesures de prévention afin de limiter les effets néfastes de ces expositions sur la santé des travailleurs. Néanmoins, leur réalisation nous a également permis de mieux apprécier les difficultés liées à l'évaluation des

expositions et à l'application pratique de différentes méthodes, chacune avec ses avantages et ses limites.

Les développements en cours en épidémiologie professionnelle portent également sur les effets très précoces (altérations biochimiques ou enzymatiques) de l'exposition à des substances toxiques, la meilleure compréhension des processus toxicocinétiques et les avancées en matière d'épidémiologie génétique avec la prise en compte des facteurs liés à la susceptibilité individuelle.

Il faut rester vigilants sur le fait que les progrès en épidémiologie notamment moléculaire ne viennent pas éloigner l'étude des risques environnementaux pour se focaliser uniquement sur des facteurs individuels de susceptibilité. L'objectif prioritaire de tout intervenant en prévention des risques professionnels est d'abord d'agir sur les facteurs environnementaux extrinsèques afin d'avoir des conditions de travail moins dangereuses. C'est pourquoi, les travaux de recherche afin d'améliorer les méthodes d'évaluation des expositions doivent continuer à se développer.

Bibliographie

1. Checkoway H, Pearce NE, Crawford-Brown DJ. *Research Methods in Occupational Epidemiology*, 2nd Ed. New York: Oxford University Press, 2004
2. Ramazzini B, *De morbis artificum diatriba*, traduction française de A. de Fourcroy, Ayssènes, AlexItère Ed., 1990
3. Case RAM, Hosker ME. Tumour on the urinary bladder as an occupational disease in the rubber industry in England and Wales. *British Journal of Preventive and Social Medicine*, 1954; 8: 39-50
4. Doll R. The causes of death among gas-workers with special reference to cancer of the lung. *British Journal of Industrial Medicine* 1952; 9: 180-185
5. Golberg M; Imbernon E. The use of job exposure matrices for cancer epidemiology research and surveillance. *Arch Public Health* 2002; 60: 173-185
6. Kogevinas M, Boffetta P, Pearce NE. Occupational exposure to carcinogens in developing countries in: Pearce NE, Matos E, Vainio H, Boffetta P, Kogevinas M. *Occupational Cancer in Developing Countries*, Scientific Publications, no 129, CIRC, Lyon, 1994
7. Goldberg M, Henon D. Occupational epidemiology and assessment of exposure. *Int J Epid* 1993; 22, 6, suppl 2: S5-S8
8. Thériault G, Goldberg M, Miller AB, Armstrong BK, Guénel P., Deadman J. Cancer risks associated with occupational exposure to magnetic fields among electric utility workers: 1970-1989. *Am J Epid* 1994; 139 (6): 550-72
9. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health*. 1978; 32 (4): 303-13
10. Flanders WD, Lally CA, Zhu BP, Henley SJ, Thun MJ. Lung Cancer Mortality in Relation to Age, Duration of Smoking, and Daily Cigarette Consumption: Results from Cancer Prevention Study II. *Cancer Res*. 2003; 63 (19): 6556-6562
11. Preller L, Burstyn I, De Pater N, Kromhout H. Characteristics of peaks of inhalation exposure to organic solvents. *Ann Occup Hyg* 2004; 1-10
12. Nieuwenhuijsen MJ, Sandiford CP, Lowson D, Tee RD, Venables KM, Newman T. Peak exposure concentrations of dust and flour aeroallergen in flour mills and bakeries. *Ann Occup Hyg* 1995; 39, 2: 193-201
13. Blair A, Stewart P. Correlation between different measures of occupational exposure to formaldehyde. *Am J Epid* 1990; 131: 510-516

14. Nieuwenhuijsen M. Exposure assessment in occupational and environmental epidemiology ; Oxford University Press, 2003, 283 p
15. Stewart P, Stenzel M. Exposure assessment in the occupational setting. *App Occ Env Hyg* 2000; 15,5: 435-444
16. Mairesse M, Petit JM, Cheron J, Falcy M. Produits de dégradation thermique des matières plastiques, ND 2097, INRS, 1999
17. Baldi I, Brochard P, Mohammed-Brahim B, Rolland P, Salamon R. Méthodes d'estimation retrospective de l'exposition professionnelle aux pesticides. *Rev Epidém Santé Publ* 1999; 165-174
18. Kogevinas M, Pearce N, Susser M, Boffetta P. Social inequalities and cancer. IARC scientific publication, n°138, IARC, Lyon, 1997
19. Ahrens W, Merletti F. A standard tool for the analysis of occupational lung cancer in epidemiologic studies. *Int J Occup Environ Health*; 1998, 4: 236-40
20. Hours M, Bergeret A. Evaluation des expositions professionnelles en épidémiologie. EMC ; 2000, 16-880-A-10, 6 p
21. Févotte J, Pilorget C, Luce D. Recommandations pour le codage des emplois dans le cadre d'études épidémiologiques, InVS, Paris, 2006, 31 p
22. Pilorget C. Etude ESPACES. *Occup Environ Med* ; 2003, 60: 438-443
23. Goldberg M, Siematycki J, Guerin M. Inter-rater agreement in assessing occupational exposure in a case-control study. *Br J Ind Med* 1986; 43, 10: 667-676
24. Siematycki J, Fritschi L, Nadon L, Guerin M. Reliability of an expert rating procedure for retrospective assessment of occupational exposures in community-based case-control studies. *Am J Ind Med* 1997; 31: 280-286
25. Mannetje A't, Kromhout H. The use of occupation and Industry classifications in general population studies. *Int J Epi* 2003; 32: 419-428
26. Kromhout H, Vermeulen R. Application of JEM in studies of the general populations. *Eur Respir Rev* 2001; 11: 80-90
27. Kogevinas M. Commentary: standardized coding of occupational data in epidemiological studies. *Int J Epi* 2003; 32: 428-429
28. Czaja R, Blair J. Designing Surveys. Pine Forge Press, Thousand Oaks, Californie, 1996 in: Merletti F, Soskolne CL, Vineis P. L'épidémiologie et les statistiques. Encyclopédie de sécurité et de santé au travail 3^{ème} édition. BIT, Genève, 2004
<http://www.ilo.org/public/french/protection/safework/cis/products/encyclo/pdf/index.htm>
29. Olsen J. Epidemiology deserves better questionnaires. *Int J Epi* 1998; 27: 935

30. Tielemans E, Heederick D, Burdof A. Assessment of occupational exposures in a general population: comparison of different methods. *Occup Environ Med* 1999; 56: 145-51
31. Teschte K, Kennedy SM, Olshan AF. Effect of different questionnaire formats on reporting of occupational exposures. *Am J Ind Med* 1994; 26:327-37
32. Edwards P, Roberts I, Clarke M, DiGuseppi C, Prata S, Wentz R, Kwan I. Increasing response rates to postal questionnaires: systematic review. *BMJ* 2002; 324: 1183-92
33. Stewart PA, Stewart WF, Siemiatycki J, Heineman EF, Dosemeci M. Questionnaires for collecting detailed occupational information for community based case control studies. *Am Ind Hyg Ass J* 1998; 58: 39-44
34. Stewart P, Rice C, Beatty P, Wilson B, Stewart W, Blair A. A qualitative evaluation of questions and responses from 5 occupational questionnaires developed to assess exposures. *Appl Occ and Envir Hyg* 2002; 17, 6: 444-53
35. Bouyer J, Hémon D. Studying the performance of a job exposure matrix. *Int J Epid* 1993; 22, 6, supp 2: S65-S71
36. Fevotte J, Dananche B, Cachon M, Bergeret A. Un autre regard sur l'enquête Sumer 94 : l'évaluation des expositions professionnelles de salariés par jugement d'expert. *INRS DMT* 1997; 70: 147-153
37. Fritschi L, Nadon L, Benke G, Lakhani R, Latreille B, Parent ML, Siemiatycki J. Validation of expert assessment of occupational exposures. *Am J Ind Med* 2003; 43 : 519-522
38. Benke G, Sim M, Forbes A, Salzberg M. Retrospective assessment of occupational exposure to chemicals in community-based studies: validity and repeatability of industrial hygiene panel ratings. *Int J Epid* 1997; 26: 635-642
39. Rybicki B, Peterson E, Johnson C, Kortsha G, Cleary W, Gorell J. Intra- and inter-rater agreement in the assessment of occupational exposure to metals. *Int J Epid* 1998; 37: 269-273
40. Mannetje A, Fevotte J, Fletcher T, Brennan P, Legoz J, Szeremi M, et al. Assessing Exposure Misclassification by Expert Assessment in Multicenter Occupational Studies. *Epidemiology* 2003;14, 5: 585-592
41. Hoar S. Job exposure matrix methodology. *J Clin Toxicol*, 1984; 21: 923-937
42. Reed JV, Harcourt AK. *The essentials of occupational diseases*. CC Thomas, Baltimore, 1941

43. Siemiatycki J. Risk Factors for Cancer in the Workplace. CRC Press, Boca Raton, 1991
44. Vincent R, Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, Youn R, Kogevinas M. CAREX Système international d'information sur l'exposition professionnelle aux agents cancérogènes en Europe, ND 2113-176-99, CND - Hygiène et sécurité du travail - N° 176, INRS Editions, Paris, 1999
45. Gueguen A, Goldberg M, Bonenfant S, Martin JC. Using a representative sample of workers for constructing the SUMEX French general population based job-exposure matrix. *Occup Env Med* 2004; 61: 586-593
46. Rolland P, Orłowski E, Ducamp S, Audignon-Durand S, Brochard P, Goldberg M. Base de données Evalutil, évaluation des expositions professionnelles aux fibres. InVS, Paris, 2005, 50 p
47. Luce D, Févotte J. Le programme Matgéné, Matrices emplois-expositions en population générale. InVS, Paris, 2006, 60 p
48. Benke G, Sim M, Fritsch L, Alred G. Beyond the job exposure matrix, the task exposure matrix. *Ann. Occup. Hyg.* 2000; 44, 6: 475-482
49. Vincent R, Jeandel B. COLCHIC - occupational exposure to chemical agents database: current content and development perspectives. *Appl Occup Environ Hyg* 2001; 16(2): 115-121
50. Suarez-Almazor ME, Soskolne CL, Fung K, Jhangri GS. Empirical assessment of the effect of different summary worklife exposure measures on the estimation of risk in case-referent studies of occupational cancer. *Scand J Work Environ Health* 1992; 18 (4): 233-41
51. Wild P, Perdrix A, Romazini S, Moulin JJ, Pellet F. Lung cancer mortality in a site producing hard metals. *Occup Environ Med* 2000; 57: 568-57
52. Moulin JJ, Perdrix A, Lasfargues G, Romazini S, Bozec C, Deguerry P, Pellet F, Wild P. Etude épidémiologique de mortalité dans l'industrie productrice de métaux durs en France. INRS CND, 1997, ND 2057-168-97 : 411-428
53. Kauppinen T. Experiences on the use of finnish job-exposure matrix, Proceedings of IOHA 2005 Sep 19-23; Pilanesberg, South Africa, p 205
<http://www.saioh.org/ioha2005/Publications/IOHA2005ProgramAbstracts.pdf>
54. Marchand JL, Imbernon H, Goldberg M. Analyse de la mortalité générale et par cancer des travailleurs et ex-travailleurs d'Électricité de France - Gaz de France. InVS, Paris, 2005, 84 p
55. Delcourt J, Sandino JP. Evaluation des performances du badge GABIE® dans des atmosphères industrielles, CND INRS 2000; ND 2141-181-00, 12 p

56. Commentaires sur les valeurs limites d'exposition professionnelle, fiche Métropol A2, INRS, Paris, 2005
http://www.inrs.fr/htm/metropol_bibliographie.html
57. Stratégie d'évaluation de l'exposition et comparaison aux valeurs limites, fiche Métropol A1, INRS, Paris, 2005
http://www.inrs.fr/htm/metropol_bibliographie.html
58. La surveillance des atmosphères de travail. Collection Transparences n°27 Ministère du Travail, Paris, 1990, 20 p
59. Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. INRS CND 2005, ND2098, 20 p
http://www.inrs.fr/htm/valeurs_limites_exposition_professionnelle_agents.html
60. Lauwerys R. Toxicologie Industrielle et Intoxications Professionnelles 4^{ème} édition. Masson Editeur, Paris, 2003, 961 p
61. Schneider O, Brondeau MT. Indices biologiques d'exposition. INRS CND 2006; ND 2245-202-06: 49-66
http://www.inrs.fr/htm/indicateurs_biologiques_exposition_principes_base.html
62. Bonvallet N, Dor F. Valeurs toxicologiques de référence : méthodes d'élaboration, InVS, Paris, 2002, 84 p
63. Nieuwenhuijsen M, Paustenbach D, Duarte-Davidson R. New developments in exposure assessment : the impact on the practice of health risk assessment and epidemiological studies ; Environ Int 2006; 32 (8): 996-1009
64. Kavanagh P, Farago ME, Thornton I, Goessler W, Kuehnelt D, Schlagenhaufen C, Irgolic K. Urinary arsenic species in Devon and Cornwall residents. The Analyst 1998; 123: 27-30
65. Stewart P, Stenzel M. Exposure assessment in the occupational setting. App.Occ Env Hyg 2000; 15,5: 435-444
66. Burstyn I, Boffetta P, Kauppinen T, Heikkila P, Svane O, Partanen T. Estimating exposures in the asphalt industry for an international epidemiological cohort study of cancer risk. Am J Ind Med 2003; 43: 3-17
67. Kauppinen T, Pannett B, Marlow DA, Kogevinas M. Retrospective assessment of exposure through modeling in a study on cancer risks among workers exposed to phenoxyherbicides, chlorophenols and dioxins. Scand J Work Environ Health 1994; 20: 262-71
68. Cherrie J, Schneider T. Validation of a new method for structured subjective assessment of past concentrations. Ann. Occup. Hyg 1999; 43, 4: 235-245
69. Burdorf A. Identification of determinants of exposure: consequences for measurement and control strategies. Occup Environ. Med. 2005; 62: 344-350

70. Peretz C, Goren A, Smid T, Kromhout H. Application of mixed-effects models for exposure assessment. *Ann Occup Hyg* 2002; 46, 1: 69-77.
71. Vandertorren S, Salmi LR, Brochard P. Reconnaissance des cancers professionnels : revue des méthodes existantes et perspectives. *Bull Cancer* 2005; 92 (9): 799-807
72. Ramachadran G, Vincent JH. A bayesian approach to retrospective exposure assessment. *Appl Occup Env Hyg* 1999; 14, 8: 547-557
73. Ramachadran G. Retrospective exposure assessment using Bayesian methods. *Ann Occup Hyg* 2001; 45, 8: 65-667
74. Burstyn I, Kromhout H. A critique of Bayesian Methods for retrospective exposure. *Ann Occup Hyg* 2002; 46, 4: 429-432
75. Burstyn I, Kromhout H, Kauppinen T, Heikkila P, Boffetta P. Statistical modelling of the determinants of historical exposure to bitumen and polycyclic Aromatic hydrocarbons among paving workers. *Ann Occup Hyg* 2000; 44, 1: 43-56
76. Burstyn I. Principal Component Analysis is a Powerful Instrument in Occupational Hygiene Inquiries. *Ann Occup Hyg* 2004; 48, 8: 655-661
77. Stewart P, Lees P, Correa A, Breyse P, Gail M, Graubard B. Evaluation of Three Retrospective Exposure Assessment Methods. *Ann Occup Hyg* 2003; 47, 5: 399-411
78. Sottas PE, Bruzzi R, Vernez D, Mann S, Guillemin M, Droz PO. A bayesian framework for the combination of different occupational exposure assessment methods. Proceedings of IOHA 2005 Sep 19-23, Pilanesberg, South Africa
<http://www.saioh.org/ioha2005/Proceedings/Papers/SSQ/PaperQ6web.pdf>
79. Friesen M, Macnab YC, Marion S, Demers P, Davies H, Teschke K. Mixed models and empirical Bayes estimation for retrospective exposure assessment of dust exposures in canadian sawmills. *Ann Occup Hyg* 2006; 50, 3: 281-288
80. Teschke K, Olshan AF, Daniels JL, Roos AJ, Parks CG, Schultz M, Vaughan TL, Kombout H. Occupational exposure assessment in case control studies: opportunities for improvement. *Occp Environ Med* 2002; 59: 575-594
81. Veulemans H, Steeno O, Masschelein R, Groeseneken D. Exposure to ethylène glycol ethers and spermatogenic disorders in man: a case control study. *Br J Ind Med* 1993; 50: 70-8
82. Benke G, Sim M, Fritschi L, Aldred G, Forbes A, Kauppinen T. Comparison of Occupational Exposure Using Three Different Methods: Hygiene Panel, Job Exposure Matrix (JEM), and Self Reports. *Appl Occup Envir Hyg* 2001; 16(1): 84-91
83. Paustenbach DJ, Bass RD, Price P. Benzene toxicity and risk assessment 1972-1992: implications for future regulation. *Env Health Persp Suppl* 1993; 101 (suppl 6): 177-200

84. Crump KS. Risk of Benzene-induced Leukemia Predicted from the Pliofilm Cohort ; Environ Health Perspec 1996; 104 (Suppl 6): 1437-41
85. Paxton MB. Leukemia Risk Associated with Benzene Exposure in the Pliofilm Cohort. Environ Health Perspect 1996; 104 (Suppl 6): 1431-1436
86. Williams PR, Paustenbach DJ. Reconstruction of benzène exposure for the Pliofilm cohort (1936-1976) using Monte Carlo techniques. J Toxicol Environ Health A 2003; 66 (8): 677-781
87. Kromhout H. Experts, self-reported exposure and JEM: a quest for a more heuristic approach based on deterministic exposure models. Occup Environ Med 2002; 59: 594
88. Burstyn I, Kromhout H. The Babel of multicenter exposure assessment. Ann Occup Hyg 2002; 46, 8: 640-652
89. Mergler D, Blain L. Assessing color vision loss among solvent - exposed workers. Am J Ind Med 1987; 12: 195-203
90. Mergler D, Blain L, Lagace JP. Solvent related colour vision loss: an indicator of neural damage? Int Arch Occup Environ Health 1987; 59: 313-321
91. Mergler D, Belanger S, De Grosbois S, Vachon N. Chromal focus of acquired chromatic discrimination loss and solvent exposure among printshop workers. Toxicology 1988; 49: 341-348
92. Mergler D, Blain L, Lemaire J, Lalande F. Colour vision impairment and alcohol consumption. Neurotoxicol Teratol 1988; 10: 255-260
93. Mergler D, Huel G, Bowler R, Frenette B, Cone J. Visual dysfunction among former microelectronics assembly workers. Arch Environ Health 1991; 46, 6: 326-334
94. Baird B, Camp J, Daniell W, Antonelli J. Solvents and color discrimination. J Occup Med 1994; 36, 7: 747-751
95. Campagna D, Mergler D, Picot A, Sahuquillo J, Belangers S, Pleven C, Brun A., Leclerc-Marzin MP, Lamotte G, Huel G. Appréciation d'effets neurotoxiques associés à l'utilisation des solvants organiques chez les personnels de laboratoire. Rev Epid Santé Publ 1995; 43: 519-532
96. Nakatsuka H, Watanabe T, Takeuchi Y, Hisanaga N, Shibata E, Suzuki H, Huang MY, Chen Z, Qu S, Ikeda M. Absence of blue-yellow color vision loss among workers exposed to toluene or tetrachlorethylene, mostly at levels below occupational exposure limits. Int Arch Occup Environ Health 1992; 64: 113-117
97. Ruijten MWMM, Salle HJA, Verberk MM, Muijser H. Special nerve functions and colour discrimination in workers with long term low level exposure to carbon disulphide. Br J Ind Med 1990; 47: 589-595

98. Baker EL. A review of recent research on health effects of human occupational exposure to organic solvents. *J Occup Med* 1994; 36, 10: 1079-1092
99. Dossign M, Skinhoj P. Occupational liver injury. Present state of knowledge and future perspective. *Int Arch Occup Environ Health* 1985; 51: 1-21
100. Jabot F, Petite G. Proposition d'une méthode de cotation rapide des expositions aux risques en pratique courante de médecine du travail. *Arch Mal Prof* 1987; 48, 4: 315-335
101. Nayrat C. Exposition professionnelle à de faibles doses de solvants et effets neurocomportementaux à propos d'une enquête transversale. Thèse D Méd., Rouen, France, 1993
102. Lanthony P, Dubois-Poulsen A. Le Farnsworth - 15 désaturé. *Bull doc Ophtalmol Fr* 1973; 9-10
103. Lanthony P. Evaluation du Panel D - 15 désaturé I : méthode de quantification et scores normaux. *J Fr Ophtalmol* 1986; 9, 12: 843-847
104. Lanthony P. Evaluation du Panel D - 15 désaturé II. Comparaison entre les tests D - 15 désaturé et Farnsworth 100 - HUE. *J Fr Ophtalmol* 1987; 10, 10: 579-585
105. Bowman KJ. A method for quantitative scoring of the Farnsworth pane D-15. *Acta Ophtalmol* 1982; 60: 907-916
106. Legault-Belanger S, Bachand M, Bedard S, Brabant C, De Grosbois S, Mergler D. Perte de discrimination chromatique chez les travailleurs soumis à une exposition complexe et variable aux solvants organiques. *Arch Mal Prof* 1988; 49, 7-8: 475-482
107. Sourisseau J. Dyschromatopsie et solvants. Dépistage par le médecin du travail. *Arch Mal Prof* 1993; 54, 2: 228-229
108. Campagna D, Mergler D, Huel G, Belanger S Truchon G, Ostiguy Cl, Drolet D. Visual dysfunction among styrene-exposed workers. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21: 382-390
109. Fallas C, Fallas J, Maslard P, Dally S. Subclinical impairment of colour vision among workers exposed to styrene. *Br J Ind Med* 1992; 49: 679-682
110. Raïtta C, Teir E, Tolonen E, Helpio E, Malmstrom S. Impaired color or vision discrimination among viscose rayon workers exposed to carbon bisulfide. *J Occup Med* 1981; 23: 189-192
111. Verriest G. Les déficiences acquises de la discrimination chromatique. *Acad Roy Med Belg* 1964; IV, 5: 37-327
112. Gobba F, Galassi C, Imbriani M, Ghittori S, Candela S, Cavalleri A. Acquired dyschromatopsia among styrene-exposed workers. *J Occup Med* 1991; 33, 7: 761-765

113. Russel R.M, Carney EA, Feiok, Garrett M, Karwoski P. Acute ethanol administration causes transient impairment of blue - yellow color vision. *Alcohol Clin Exp Res* 1980; 4: 396-399
114. Chia SE, Jeyaratnam J, Ong CN, Ng TP, Lee HS. Impairment of color vision among workers exposed to low concentrations of styrene. *Am J Ind Med* 1994; 26, 4: 481-488
115. Eguchi T, Kishi R, Harabuchi I, Yvasa J, Arata Y, Katakura Y, Miyake H. Impaired colour discrimination among workers exposed to styrene: relevance of a urinary metabolite. *Occup Environ Med* 1995; 52: 534-538
116. Hogstedt C. Has the Scandinavian solvent syndrome controversy been solved? *Scand J Work Environ Health*, 1994, 20: 59-64
117. Hunting KL, Longbottom H, Kalavar S, Stem F, Schwartz E, Welch LS. Haematopoietic cancer mortality among vehicle mechanics. *Occup Environ Med* 1995; 52: 673-678
118. Schwartz E. Proportionate mortality analysis of automobile mechanics and gasoline service station workers in New Hampshire. *Am J Ind Med* 1987; 2: 91-99
119. Bechtold WE, Lucier G, Bimbaum LS, Yin SN, Li GL, Henderson RF. Muconic acid determinations in urine as a biological exposure index for workers occupationally exposed to benzene. *Am Ind Hyg Ass J* 1991; 52: 473-478
120. Boogard PJ, Van Sittert NJ. Biological monitoring of exposure to benzene a comparison between S-phenylmercapturic acid trans-trans-muconic acid and phenol. *Occup Environ Med* 1995; 52: 611-620
121. Buchet JP, Andrien E, Despret I, Genet P, Lauwerys.R. L'acide muconique urinaire: un paramètre biologique prometteur pour l'évaluation de l'exposition à de faibles concentrations de benzène. *Cahiers Méd Trav* 1993; 30: 3-5
122. Ducos P, Gaudin R, Bel J, Maire C, Francin JM, Robert A, Wild P. Trans-trans muconic acid, a reliable biological indicator for the detection of individual benzene exposure down to the ppm level. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64: 309-313
123. Ducos P, Gaudin R, Robert A, Francin JM, Maire C. Improvement in HPLC analysis of urinary trans, transmuconic acid, a promising substitute for phenol in the assessment of benzene exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62: 529-534
124. Inoue O, Seiji K, Nakatsuka H, Watanabe T, Yin SN, Li GL. Urinary t, t-muconic acid as an indicator of exposure to benzene. *Br J Ind Med* 1989; 46: 122-127
125. Johnson ES, Lucier G. Perspectives on risk assessment impact of recent reports of benzene. *Am J Ind Med* 1992; 21: 749-757
126. Lauwerys R, Buchet J-P, Andrien E. Muconic acid in urine: a reliable indicator of occupational exposure to benzene. *Am J Ind Med* 1994; 25: 297-300

127. Lee BL, New AL, Kok P, Ong HY, Shi CY, Ong CN. Urinary trans, trans-muconic acid determined by liquid chromatography: application in biological monitoring of benzene exposure. *Clin Chem* 1993; 39: 1788-1792
128. DARES (Direction de l'Animation de la Recherche, des Études et des Statistiques) : L'exposition aux produits cancérogènes dans le travail. Premières informations et premières synthèses. Documentation Française ED, Paris 1998; 31: 1-7
<http://www.travail.gouv.fr/etudes-recherche-statistiques/etudes-recherche/publications-dares/premieres-informations-premieres-syntheses/2005-281-les-expositions-aux-produits-cancerogenes-1449.html>
129. BIOTOX Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. Inventaire des laboratoires effectuant des dosages biologiques de toxiques industriels. Benzène. Editions INRS ED 791, Paris, 1995; 66-67
http://www.inrs.fr/htm/biotox_inventaire_laboratoires_effectuant_dosages.html
130. Popp W, Raucher D, Muller G, Angerer J, Norpoth K. Concentrations of benzene in blood and S-phenylmercapturic and t-t-muconic acid in urine in car mechanics. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 66: 1-6
131. Javelaud B, Vian L, Molle R, Allain P, Allemand B, André B, Barbier F, Churet AM, Dupuis J, Galand M, Millet F, Talmon J, Touron C, Vaissière D, Vechambre D, Vieules M, Viver D. Benzene exposure in car mechanics and road tanker drivers. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71, 4: 277-283
132. Hotz P, Carbonnelle P, Haufrond V, Tschopp A, Buchet J.P, Lauwerys R. Biological monitoring of vehicle mechanics and other workers exposed to low concentration of benzene. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 70: 9-40
133. Ghittori S, Maestri L, Fiorentino MR, Imbriani M. Evaluation of occupational exposure to benzene by urin analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 1995; 67: 195-200
134. Machefer J, Bidron P, Guigner PM. Exposition aux hydrocarbures benzéniques des carburants automobiles chez les mécaniciens et les pompistes. *Arch Mal Prof* 1990; 51: 89-94
135. Levery G, Cicolt A, Wagner C, Lanco P, Roedel MC, Stempffer JC. Evaluation du risque lié à l'exposition au benzène chez les mécaniciens de garage. *Arch Mal Prof* 1989; 50: 368-370
136. Mériot A, Guessard-Tronche C, Nousbaum M, Hervé A, Henaff M, Ravalet G. Évaluation de l'exposition au benzène de 100 mécaniciens du Finistère. *Arch Mal Prof* 1994; 55: 595-602
137. Vallée P. Évaluation par le dosage de l'acide muconique urinaire de l'imprégnation par le benzène, chez les mécaniciens en réparation automobile et motoculture. *Arch Mal Prof* 1995; 56: 620-623
138. Crette A, Jouannique V, Gaudin R, Ducos P, Serre C, Conso F. Evaluation de

- l'exposition au benzène chez quarante et un citernistes par le dosage de l'acide trans-trans-muconique dans les urines. Arch Mal Prof 1994; 55: 49-52
139. ARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 71, IARC, Lyon, 1999; p. 865
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol71/volume71.pdf>
 140. Cocker J, Nutley BP, Wilson HK. A biological monitoring assessment of exposure to methylene dianiline in manufacturers and users. Occup Environ Med 1994; 51: 519-522
 141. Dalene M, Jacobsson K, Rannug A, Skarping G, Hagmar L. MDA in plasma as a biomarker to pyrolysed MDI based polyurethane, correlations with estimated cumulative dose and genotype for N-acetylation. Int Arch Occup Environ Health 1996; 68, 3: 165-169
 142. Dalene M, Skarping G, Lind P. Workers exposed to thermal degradation products of TDI and MDI based polyurethane: biomonitoring of 2,4-TDA, 2,6-TDA and 4,4'-MDA in hydrolysed urine and plasma. Am Ind Hyg Ass J 1997; 58, 8: 587-591
 143. Maitre A, Berode M, Perdrix A, Romazini S, Savoleinen H. Biological monitoring of occupational exposure to toluene diisocyanate. Int Arch Occup Environ Health 1993; 65: 97-100
 144. Musk A W, Peters JM, Wegman DH. Isocyanates and respiratory disease: current status. Am J Ind Med 1988; 13: 331-349
 145. Lind P, Dalene M, Skarping G, Hagmar L. Toxicokinetics of 2,4 and 2,6 toluenediamine in hydrolysed urine and plasma after occupational exposure to 2,4 and 2,6 TDI. Occup Environ Med 1996 ; 53, 2: 94-99
 146. Rattray N et al. Induction of respiratory hypersensitivity to MDI in guinea pigs. Toxicology 1994; 88: 15
 147. Scarping G, Dalene M., Littorin M. 4,4'Methylenedianiline in hydrolysed serum and urine from a worker exposed to thermal degradation products of methylene diphenyl diisocyanate elastomers. Int Arch Occup Environ Health 1995; 67: 73-77
 148. Scarping G, Dalene M, Svensson BG, Littorin M, Akesson B, Welinder H. Biomarkers of exposure, antibodies, and respiratory symptoms in workers heating polyurethane glue. Occup Environ Med 1996; 53: 180-187
 149. Wegman DH, Musk AW, Main DM, Pagnotto LD. Accelerated loss of FEV-1 in polyurethane production workers. Am J Ind. Med 1982; 3: 209
 150. Sennbro CJ, Littorin M, Tinnerberg H, Jonsson BAG. Upper reference limits for biomarkers of exposure to aromatic diisocyanates. Int Arch Occup Health 2005; 78, 7: 741-6

151. Lomax RB, Ridgway P, Meldrum M. Does occupational exposure to organic solvents affect colour discrimination? *Toxicol Rev* 2004; 23, 2: 91-121
152. Iregren I, Andersson M, Nylén P. Color vision and occupational chemical exposures: an overview of tests and effects. *Neurotoxicology* 2002; 23, 6: 719-733
153. Qu Q, Shore R, Li G, Jin X, Chen LC, Cohen B. et al. Validation and evaluation of biomarkers in workers exposed to benzene in China. *Res Rep Health Eff Inst* 2003; 115: 1-72
154. Gaudin R, Ducos P, Fancin JM, Marsan P, Robert A. Exposition au benzène chez les mécaniciens. *INRS* 2002; ND 2174-188-02, 10 p
155. Lan Q, Zhang L, Li G, Vermeulen R, Weinberg R et al. Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. *Science* 2004; 306: 1774-1776
156. Vermeulen R, Li G, Lan Q, Dosemeci M, Rappaport S et al ; Detailed Exposure assessment for a Molecular Epidemiology Study of Benzene in Two Shoe Factories in China. *Ann Occup Hyg* 2004; 48, 2: 105-116
157. Tinnerberg H, Sennbro CJ. Assessment of exposure to aromatic diisocyanates - Air or Biological Monitoring. Proceedings of IOHA 2005 Sep 19-23, Pilanesberg, Afrique du Sud http://www.saioh.org/ioha2005/Proceedings/Papers/SSG/PaperG1_4web.pdf
158. Sennbro CJ, Littorin M, Tinnerberg H, Jonsson BAG. Upper reference limits for biomarkers of exposure to aromatic diisocyanates. *Int Arch Occup Health* 2005; 78, 7: 741-6

Annexes

Annexe n°1

Questionnaire général étude « exposition aux solvants et dyschromatopsie »

QUESTIONNAIRE GENERAL

IDENTIFICATION

CODAGE

N° sujet |__||__||__|

Date |__||__||__| Heure |__||__|

Heure de prise de poste |__||__|

Sexe M=1 F=2

Date de naissance |__||__||__|

ANTECEDENTS MEDICAUX

	OUI=1	NON=2
Dyschromatopsie congénitale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabète traité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sclérose en plaque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HTA traitée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neuropathies optiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rétinopathies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Glaucome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Myopie maligne (détachement rétine)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Affections héréditaires ou congénitales de la rétine et/ou du nerf optique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres antécédents ophtalmo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Précisez :		
Autres antécédents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Précisez :		

PRISES MEDICAMENTEUSES DANS LES DERNIERS 6 MOIS

	OUI=1	NON=2
Antituberculeux (Ethambutol, Isoniazide)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antiparasitaires (Quinine, Chloroquine)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antidépresseurs IMAO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antimitotiques (Vincristine, Vinblastine)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cordarone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Clomid
 Digitaline
 Pexid
 Autres
 Précisez :

TABAGISME

non fumeur=0 fumeur=1 ancien fumeur=2

Année de début |_____| Année de fin |_____|

Quantité de cig/jour |_____| ou Nombre de paq tabac/sem. |_____|

BOISSONS ALCOOLISEES

➤Eau / Jus fruits / Sodas |_____| l / jour

➤Bière |_____| l / j ou |_____| can., boîtes / j ou |_____| / sem

précisions :

➤Vin |_____| l / j ou |_____| verres / j ou |_____| / sem

précisions :

➤Apéritifs / Digestifs

|_____| / j ou |_____| / sem occasionnellement

précisions :

➤Alcools forts (whisky, eau de vie...)

|_____| / j ou |_____| / sem occasionnellement

précisions :

non consommateur=0 consommateur régulier =1

ancien consommateur=2

Année de début |_____| Année de fin |_____|

LOISIRS DANS LES DERNIERS 3 MOIS

OUI=1 NON=2

Construction/réfection d'une maison ou appartement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fabrication/restauration meubles anciens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vitrification de parquets	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Traitement de charpentes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Traitement de vignes ou arbres (pulvérisation)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mécanique auto/moto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Peinture d'art à l'huile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Peinture autre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Précisez :		

Utilisation pendant cette période de :	OUI	NON	FREQ*
Peintures à l'huile, vernis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Colles, mastics, adhésifs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Diluants, nettoyants (white-spirit, ess. thérébentine...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dégraissants (trichlo, essence...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Décapants chimiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Encres, teintures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Précisez :			

***FREQ :** *1 si occasionnel, < 1 fois /mois*
 2 si régulier et < 1 heure / jour
 3 si régulier et entre 1 et 4 h / jour
 4 si régulier et > 4 h / jour

Annexe n°2

Questionnaire professionnel étude « exposition aux solvants et dyschromatopsie »

QUESTIONNAIRE PROFESSIONNEL

N° IDENTIFICATION |_|_|_|_|

1/ EXPOSITION PROFESSIONNELLE AVANT D'ENTRER DANS L'ENTREPRISE
ACTUELLE (emplois de <u>plus de 6 mois</u>)

Si SAA = 1ère entreprise, passez à la question N°2

N°	INTITULE EMPLOI	ACTIVITE / NOM ENTREPRISE	DATE DE DEBUT	DATE DE FIN
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

1.a/ UTILISATION REGULIERE DES PRODUITS SUIVANTS PENDANT CES EMPLOIS

	OUI=1	NON=2	FREQ*	N°emploi
Peintures, laques, vernis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _	_ _
Colles, mastics, adhésifs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _	_ _
Diluants (white-spirit, ess.thérébentine...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _	_ _
Dégraissants (trichlo, essence...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _	_ _
Encres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _	_ _
Décapants chimiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _	_ _
Teintures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _	_ _

***FREQ :** *1 si < 1 fois /mois*
 2 si < 10 % du temps de travail

3 si 10 à 50 % du temps de travail
4 si > 50 % du temps de travail

	OUI=1	NON=2	FREQ*	N°emploi
Résines solvantées (époxy, polyuréthanes)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _	_ _ _
Autres solvants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _	_ _ _
précisez :				
Pesticides, desherbants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _	_ _ _
Vapeurs ou poussières de plomb	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _	_ _ _
Vapeurs ou poussières de mercure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _	_ _ _

**1.b/ SI UTILISATION D'UN OU DE PLUSIEURS DE CES PRODUITS,
 INDIQUEZ LES CONDITIONS DE MANIPULATION**

Sinon, passez à la question n°2

	OUI=1	NON=2	FREQ*	PRODUIT
Application :				
Rouleau, pinceau, spatule, brosse _ _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _	
Pistolet, pulvérisation, jet sous pression _ _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _	
En cabine, sous hotte/table aspirante _ _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _	
Au chiffon, éponge _ _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _	
A chaud _ _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _	
Application automatisée _ _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _	
Manipulation				
Installation en vase clos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _	
En machine sans protection	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _	
En machine avec aspiration locale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _	
Manuellement avec contact direct	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _	
Réglage/entretien machines				
Réglage des installations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _	
Intervention si pannes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _	
Nettoyage aux solvants locaux/machines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _	
Approvision. manuel machines en solvant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _	
Locaux de travail				
Ventilation naturelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Atmosphère confinée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Ventilation avec extraction d'air	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Ventilation générale et locale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

**5 / SI VOUS NE MANIPULEZ PAS VOUS-MEME DES PRODUITS CHIMIQUES,
ETES-VOUS AMENE A TRAVAILLER OU A ALLER EN ZONE DE PRODUCTION ?
(Gravure, Impression, Extrusion, Transformation)**

En permanence tous les jours Régulièrement plusieurs fois par jour
Occasionnellement Jamais ou très rarement

Exposé =1 Non exposé =2

Si exposé, apparié au N°

Exclusion : oui non

Si oui, motif :

N° Fiche de poste étudié :

FICHE DE POSTE N°

➤ **SECTEUR :**

GRAVURE IMPRESSION EXTRUSION
 TRANSFORMATION AUTRE Précisez
 :.....

➤ **POSTE DE TRAVAIL :**

.....

1/ TRAVAIL SUR MACHINES OUI NON

TYPE : | _____ | N° : | ____ | | ____ | | ____ |

2/ DESCRIPTION DES TACHES

➤ **TACHE PRINCIPALE :**

.....

➤ **TACHES ANNEXES :**

.....

➤ **ENTRETIEN / NETTOYAGE :**

	≥1x/j	≥1 x/sem	≥1 x/mois	<1 x/mois	Avec
solvants					
Machines/ installations	<input type="checkbox"/>				
Outils	<input type="checkbox"/>				
Locaux	<input type="checkbox"/>				

3/ DESCRIPTION DU PROCEDE DE FABRICATION

.....

Process totalement automatisé
 Activité manuelle prépondérante
 Activité manuelle complémentaire à automatisation

4/ MATERIAUX UTILISES A CE POSTE

Aluminium Autre métal Textile/soie Plastiques/résines
 Papier /carton Autres Précisez :

5/ SOLVANTS OU MELANGES DE SOLVANTS UTILISES A CE POSTE

Nature	N°	Date début	Fréq.* (1 à 4)	Quantité/j ou/sem. (litres)

N°	Manipulation directe O/N	Forme liquide, aérosol, poudre, crème ...	Technique application Auto/chiffon/pulv/pinceau	A chaud O/N

6/ AUTRES PRODUITS CHIMIQUES UTILISES HORMIS LES SOLVANTS OU LES MELANGES DE SOLVANTS

.....

.....

10/ PROTECTIONS A CE POSTE

LOCAL-ATELIER	existence O/N	date début	peu ou pas efficace	moyennement efficace	efficace	contrôles O/N
Ventilation naturelle						
Vent. générale par extraction simple						
Vent. générale avec apport air neuf						
Vent. générale + locale sur machines						

MACHINES /INSTALLATIONS	existence O/N	date début	peu ou pas efficace	moyennement efficace	efficace	contrôles O/N
Ouverte sans protection						
Capotée sans aspiration						
Capotée avec aspiration intégrée						
Aspiration locale simple par le bas ou le haut (hotte,buses...)						
En vase clos						

INDIVIDUELLES	existence O/N	port occasionnel O/N	port régulier <50%	port régulier >50%	date début (année)
Masque simple					
Masque à cartouche filtrante					
Gants					

11/ OBSERVATIONS COMPLEMENTAIRES

.....

12/ PRELEVEMENTS EFFECTUES A CE POSTE

OUI **NON**

Si, oui :

Nombre total d'échantillons |_____|
 Superficie atelier principal |_____| m²
 Hauteur sous plafond |_____| m

	PREL. 1	PREL. 2	PREL. 3
Date			
Durée en heures/min.			
Température air			
Solvant			
VME			

Résultats ppm	PREL. 1	PREL. 2	PREL. 3
sur prélèvement			
sur 8 heures			
% de la VME			

13/ EVOLUTION DU POSTE DANS LE TEMPS

➤ **Date de création ou d'installation** |_____| |_____| |_____|

➤ **Principales modifications des process de fabrication**

.....de |_____| |_____| |_____| à |_____| |_____| |_____|

➤ **Principaux solvants utilisés dans le passé à ce poste ou à cette machine**

Nom du solvant ou du mélange	Année début	Année fin	Remplacé par	Quantité utilisée/an

➤ **Principales modifications dans les systèmes de protection collectives des locaux, machines ou installations**

.....en | | | |
en | | | |
en | | | |

➤ **Autres modifications dans le domaine de l'hygiène et la sécurité**

.....en | | | |
en | | | |
en | | | |

➤ **Contrôles atmosphériques réalisés dans le passé (avec résultats)**

.....en | | | |
en | | | |
en | | | |

14/ OBSERVATIONS GLOBALES

sur qualité des informations fournies, coopération, difficultés etc...

.....

Annexe n°3

Codage des différents paramètres de l'exposition

Etude « exposition aux solvants et dyschromatopsie »

Niveau d'exposition de 1 à 3

Niveau faible (=1)	Poste équipé d'au moins une protection technique (aspiration, capotage) et sujet équipé d'au moins une protection individuelle (gants ou masque) et /ou travail en extérieur $\geq 50\%$ du temps
Niveau élevé (=3)	Aucune protection et/ou pulvérisation et/ou application à chaud et/ou atmosphère confinée et/ou efforts physiques importants
Niveau modéré (=2)	Tous les autres cas

Fréquence d'exposition de 1 à 4

Fréquence occasionnelle (=1)	< 1 fois /mois
Fréquence régulière faible (=2)	< 5 % du temps de travail
Fréquence régulière modérée (=3)	de 5 à 50 % du temps de travail
Fréquence régulière élevée (=4)	$\geq 50\%$ du temps de travail

Catégorie d'exposition de 1 à 5		Niveau		
		Faible	Modéré	Elevé
Fréquence	Occasionnelle	1	1	2
	Régulière faible	1	2	3
	Régulière modérée	2	3	4
	Régulière élevée	3	4	5

Catégorie = 0 pour les non exposés

Probabilité d'exposition aux solvants de 1 à 3

Exposition possible (=1)	0 < Probabilité < 50 %
Exposition probable (=2)	50 ≤ Probabilité < 100 %
Exposition certaine (=3)	Probabilité = 100 %

Probabilité = 0 si non exposé certain

Catégorie totale cumulée = $\sum \text{Cat}_i d_i / D$ sur l'ensemble du cursus professionnel avec :

- Cat_i = catégorie pour chaque poste i
- d_i = durée du poste
- D = durée totale d'exposition = $\sum d_i$

Indice d'exposition pour chaque poste de travail : $\text{Indice}_i = \text{Cat}_i * d_i * \text{Prob}$

Indice cumulé = $\sum \text{Indice}_i$

Annexe n°4

Questionnaire étude « exposition au benzène chez les mécaniciens automobiles »

Questionnaire
Facteurs liés au poste de travail et au type d'intervention

N° sujet : |__||__||__|

Centre médical :

Date et heure de prélèvement urinaire :

Caractéristiques individuelles

NOM du garage :

Sexe M=1 F=2

Age : |__|

L'intervention réalisée le jour de l'enquête a dû comprendre au moins un démontage d'une des 3 pièces suivantes :

Entourer la réponse juste

1) Ce matin êtes vous intervenu sur : (noter le nombre si plusieurs interventions sur même pièce)

- | | | |
|------------------------------------|-----------|----------------|
| - un (ou des) réservoir (R) | Oui / Non | Nombre : |
| - un (ou des) carburateur (C) | Oui / Non | Nombre : |
| - un (ou des) filtre à essence (F) | Oui / Non | Nombre : |

2) A quelle heure avez vous débuté l'intervention (entourer respectivement R,C ou F)

- la première :R C F
- la deuxième :R C F
- la troisième :R C F

3) Combien de temps a-t-elle duré (en minutes) ?:

- la première :R C F
- la deuxième :R C F
- la troisième :R C F

SI intervention sur Réservoir :

- | | |
|---|-----------|
| 4) Avez vous vidangé le réservoir avant de le déposer ? | Oui / Non |
| 5) Avez vous utilisé une pompe électrique pour la vidange ? | Oui / Non |
| 6) Avez vous siphonné avec la bouche ? | Oui / Non |

SI intervention sur Carburateur :

- | | |
|---|-----------|
| 7) Pour le nettoyage avez vous : | |
| - utilisé un chiffon sec ou du papier absorbant ? | Oui / Non |
| - utilisé la fontaine de dégraissage ? | Oui / Non |
| - utilisé un pinceau ? | Oui / Non |
| - réalisé un trempage dans un bac d'essence ? | Oui / Non |
| - réalisé un trempage dans un bac de solvants ? | Oui / Non |

- utilisé un spray spécial ? Oui / Non
- utilisé la soufflette ? Oui / Non

8) avez vous soufflé ou aspiré avec la bouche dans un orifice ayant contenu de l'essence :
Oui / Non

SI intervention sur filtre à essence :

- 9) Avez vous utilisé une pince serre durite ? Oui / Non
- 10) Avez vous utilisé un chiffon ? Oui / Non
- 11) Avez vous soufflé ou aspiré avec la bouche dans un orifice ayant contenu de l'essence :
Oui / Non

Quelle que soit l'intervention réalisée aujourd'hui :

- 12) Lors du démontage ou de l'opération, avez vous eu de l'essence sur
- les mains Oui / Non
 - les avant-bras ? Oui / Non
 - les bras ? Oui / Non
 - ailleurs ? :.....

- 13) Avez vous porté des gants pendant l'intervention ? Oui / Non
- 14) Avez vous appliqué une crème juste avant l'intervention ? Oui / Non
- 15) Avez vous porté un masque respiratoire à cartouche ? Oui / Non
- 16) Avez vous travaillé sous un extracteur d'air (de type hotte) ? Oui / Non
- 17) Juste après l'intervention, vous êtes vous lavé les mains ? Oui / Non

- Si oui,
- avec le savon ou la pâte à disposition
 - avec un solvant ou un diluant
 - avec de l'essence

- 18) Ce matin, y a t-il eu des essais de véhicules dans l'atelier sans branchements des pots d'échappement sur une évacuation ? Oui / Non
- 19) Combien de cigarettes avez vous fumé ces 24 dernières heures ? :.....
- 20) Vous rongez vous les ongles ? Oui / Non
- 21) Avez vous une maladie de la peau qui touche les mains ? Oui / Non

Commentaires remarques problèmes :

.....

Pour le dosage du lundi matin avant travail :

- 22) Combien de cigarettes avez vous fumé ces 24 dernières heures ? :.....

MERCI BEAUCOUP D'AVOIR PARTICIPE A CETTE ENQUETE !

Annexe n°5

Recommandations aux mécaniciens automobiles pour limiter l'exposition au benzène

1. Certains modes opératoires doivent *impérativement disparaître*
 - le lavage des mains à l'essence,
 - le lavage - trempage des pièces dans un bac d'essence, le siphonnage - soufflage - aspiration avec la bouche de pièces ayant contenu de l'essence (gicleur de ralenti),
 - l'utilisation de chiffons en tissu pour absorber l'essence, chiffons mis en poche puis réutilisés,

2. Dans tous les cas, les dispositifs de captage de gaz d'échappement doivent être utilisés dans les ateliers car ils sont susceptibles de contenir du benzène, notamment au démarrage à froid.

3. Pour les interventions sur filtre ou pompe
 - l'utilisation de serre-durite est conseillée avant désolidarisation du filtre ou de la pompe pour limiter l'écoulement,
 - le port de gants nitrile est recommandé, si la désolidarisation durite-filtre est difficile, un pare-face est recommandé pour éviter les projections au niveau du visage.

4. Pour les interventions sur carburateur
 - le port de gants nitrile est recommandé,
 - le port d'un masque filtrant type A est recommandé (bande marron),
 - le nettoyage sera réalisé à la fontaine de dégraissage.

5. Pour les interventions sur réservoirs, jauge à essence
 - dans la mesure du possible, le client viendra avec un véhicule présentant le niveau du réservoir au plus bas,
 - la vidange du réservoir par l'utilisation de la pompe électrique et la récupération du carburant dans un jerrican sont conseillées,
 - le port de gants nitrile est indispensable,
 - le port d'un masque filtrant type A est recommandé (bande marron).

6. Pour le contrôle de pression essence sur les véhicules à injection
 - le port de gants nitrile est recommandé.

Annexe n°6
Questionnaire général étude « Evaluation de
l' exposition aux isocyanates »

QUESTIONNAIRE GENERAL

IDENTIFICATION

N° sujet : |__||__||__|

NOM : Prénom :

Date |__||__||__|

Sexe M=1 F=2

Date de naissance |__||__||__|

Pays et lieu de naissance :

TABAGISME

1. non fumeur=0 fumeur=1 ancien fumeur=2

2. Année de début |____| Année de fin |____| (1999 si tjs fumeur)

3. Quantité de cig/jour |____| ou nombre de paq tabac/sem. |____|

ANTECEDENTS

4. Avez-vous déjà fait dans votre vie :

- **Des infections ou maladies des poumons dans l'enfance**
- **Des maladies du poumon telles que pneumonie, tuberculose ...**
- **De l'emphysème, de la bronchite chronique**
- **De l'asthme**
 - En avez-vous encore ? oui non
 - Depuis quel âge ? |____|
 - Jusqu'à quel âge si vous n'en avez plus ? |____|
- **Du rhume des foins**
 - En avez-vous encore ? oui non
 - Depuis quel âge ? |____|
 - Jusqu'à quel âge si vous n'en avez plus ? |____|
- **De l'urticaire**
 - En avez-vous encore ? oui non
 - Depuis quel âge ? |____|
 - Jusqu'à quel âge si vous n'en avez plus ? |____|
- **De l'eczéma**
 - En avez-vous encore ? oui non
 - Depuis quel âge ? |____|
 - Jusqu'à quel âge si vous n'en avez plus ? |____|

- **D'autres maladies de peau**
- Si oui, précisez :
- **De l'allergie à un médicament ou à un aliment**
- Si oui, précisez :
- **Des maladies cardiaques**
- Si oui, précisez :
- **D'autres maladies importantes ?**
- Si oui, précisez :

5. Avez vous fait récemment (jours ou semaines) une infection respiratoire ?

oui non

6. Avez vous déjà eu un bilan allergologique avec des tests ?

oui non quand ? :

7. Dans votre famille (parents, frères et sœurs), une ou plusieurs personnes souffrent-elles ou ont elles souffert ? :

- D'asthme
- D'eczéma
- De rhume des foins

8. Prenez--vous régulièrement des médicaments ?

oui non

Si oui, précisez :

SYMPTOMES ACTUELS

9. Toussez-vous habituellement ? oui non

Depuis quand ? : |____|

10. Crachez-vous habituellement ? oui non

Depuis quand ? : |____|

11. Avez-vous des douleurs dans la poitrine oui non

Depuis quand ? : |____|

Au repos à l'effort n'importe quand

12. Avez-vous des difficultés pour respirer ? oui non

Oppression thoracique
Depuis quand ? : |____|

Sifflements dans la poitrine
Depuis quand ? : |____|

Crise d'asthme
Depuis quand ? : |____|

Essoufflement
Depuis quand ? : |____|

13. Quels sont les symptômes les plus gênants pour vous ?

- Sifflements
- Oppressions
- Crises d'asthme
- Attaques de toux

Si oui, précisez :
.....
.....

AUSCULTATION PULMONAIRE :

.....
.....

POIDS :

TAILLE :

COURBES DEBITS-VOLUMES

Date :

Heure de prise de poste :

Heure	Début d'exposition		Fin d'exposition	
	ml	% théorique	ml	% théorique
CVF				
VEMS				
VEMS/CVF				
DEP				
DEM 25-75				
DEM 75				
DEM 50				
DEM 25				

Qualité de la coopération du sujet :

Joindre les courbes

Annexe n°7

Questionnaire professionnel étude « Evaluation de l'exposition aux isocyanates »

QUESTIONNAIRE PROFESSIONNEL

N° IDENTIFICATION |__||__||__|

1/ EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES AVANT D'ENTRER DANS L'ENTREPRISE

ACTUELLE (emplois de plus de 6 mois)

Si entreprise actuelle = 1ère entreprise, passez à la question n°2

N°	INTITULE EMPLOI	ACTIVITE ENTREPRISE	DATE DE DEBUT	DATE DE FIN
1				
2				
3				
4				
5				

➤ **AVEZ-VOUS ETE EXPOSE A CES ACTIVITES OU PRODUITS PENDANT CES EMPLOIS**

		N°emploi	FREQ*
Peintures, vernis au pistolet	<input type="checkbox"/>	_ _	_ _
Colles, mastics, enduits	<input type="checkbox"/>	_ _	_ _
Isocyanates/polyuréthanes	<input type="checkbox"/>	_ _	_ _
Résines ou plastiques (époxy, acrylates etc)	<input type="checkbox"/>	_ _	_ _
précisez : _.....			
Farines	<input type="checkbox"/>	_ _	_ _
Poussières de bois	<input type="checkbox"/>	_ _	_ _
Pesticides	<input type="checkbox"/>	_ _	_ _
Huiles de coupe	<input type="checkbox"/>	_ _	_ _
Fumées de soudage	<input type="checkbox"/>	_ _	_ _
Autres :			

*FREQ : 1 si < 1 fois /mois 3 si 10 à 50 % du temps de travail
 2 si < 10 % du temps de travail 4 si > 50 % du temps de travail

2/ POSTES OCCUPES DEPUIS L'ENTREE DANS L'ENTREPRISE JOHNSON CONTROLS/ROTH AVANT LE POSTE ACTUEL

N°	INTITULE POSTE / EMPLOI	ATELIER OU SECTEUR	DATE DE DEBUT	DATE DE FIN
1				
2				

3				
4				

➤ **EXPOSITION REGULIERE AUX PRODUITS SUIVANTS PENDANT CES POSTES**

		FREQ*	N° poste
Isocyanates TDI	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Isocyanates MDI	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Colles	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dégraissants (acétone, essences...)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Solvants autres	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Huiles	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Caustiques (acides, soude...)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Autres produits :	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Précisez :			

*FREQ : 1 si < 1 fois /mois 3 si 10 à 50 % du temps de travail
 2 si < 10 % du temps de travail 4 si > 50 % du temps de travail

3/ POSTE OCCUPE ACTUELLEMENT

3.a / DESCRIPTION DU POSTE

➤ **Intitulé exact :**

.....

➤ **Service :**

- Production** **Maintenance** **Labos**
 Administration **Sécurité** **Autre , précisez**

➤ **Depuis quand ? :**

➤ **Tâches principales habituelles:**

.....
.....
.....

➤ **Tâches annexes ou occasionnelles :**

.....
.....
.....

➤ **Citez, éventuellement, les autres particularités du poste** (efforts physiques, postures pénibles...)

.....
.....

➤ **Si vous ne manipulez pas vous-même de produits, êtes –vous amené à travailler ou à aller en zone de production ?**

- En permanence tous les jours Régulièrement plusieurs fois par jour
Occasionnellement Jamais ou très rarement

➤ **Avez-vous effectué des tâches particulières le jour de l'examen d'urines ?**

oui non

Si oui, lesquelles :

.....

.....

3.b / EXPOSITION REGULIERE ET DIRECTE AUX PRODUITS SUIVANTS PENDANT VOTRE TRAVAIL

	<input type="checkbox"/>	FREQ*
Isocyanates TDI	<input type="checkbox"/>	
Isocyanates MDI	<input type="checkbox"/>	
Colles	<input type="checkbox"/>	
Dégraissants (acétone, essences...)	<input type="checkbox"/>	
Solvants autres	<input type="checkbox"/>	
Huiles	<input type="checkbox"/>	
Caustiques (acides, soude...)	<input type="checkbox"/>	
Autres produits :	<input type="checkbox"/>	
Précisez :		

.....

 ***FREQ** : 1 si < 1 fois /mois 3 si 10 à 50 % du temps de travail
 2 si < 10 % du temps de travail 4 si > 50 % du temps de travail

3.c / PORT DE PROTECTIONS INDIVIDUELLES

TYPE	jamais	port occasionnel	port régulier
Masque à cartouche filtrante			
Masque simple			
Gants			

OBSERVATIONS COMPLEMENTAIRES

.....

3.d / OPERATIONS EFFECTUEES SUR MACHINES OU INSTALLATIONS

Type installation ou machine	Type d'isocyanates TDI ou MDI	Injection (I) Démoulage (D)	Nettoyage x/j ou x/sem Précisez	Réglages x/j ou x/sem Précisez	Maintenance x/j ou x/sem Précisez	Autres Opérations Précisez

Annexe n°8

FICHE DE RELEVÉ D'INFORMATIONS SUR LES TRAVAUX EFFECTUES LE JOUR DU PRELEVEMENT D'URINES

IDENTIFICATION

N° sujet : |__||__||__|

NOM : _____

Prénom : _____

Date |__||__||____|

Horaires de travail de ce jour : Début de poste : |_____| Fin de poste : |_____|

➤ POSTE DE TRAVAIL

- Régleur Agent de maintenance Injecteur fours
 Démouleur Opérateur Dépotage Technicien Labo Chimie
 Autre, précisez : _____

➤ DESCRIPTION DES TACHES EFFECTUEES CE JOUR :

➤ AVEZ - VOUS PORTE DES PROTECTIONS AUJOURD'HUI ?

- oui non

Si oui, lesquelles :

- Masque respiratoire simple Masque respiratoire à cartouche
 Gants Autres, lesquelles ? :

➤ AVEZ - VOUS EU DES PROJECTIONS DE PRODUITS AUJOURD'HUI ?

- oui non

Si oui, sur quelle (s) partie(s) du corps ou des vêtements ? :

➤ AVEZ - VOUS UTILISE OU ETE EN CONTACT AVEC D'AUTRES PRODUITS CHIMIQUES QUE LE TDI AUJOURD'HUI ?

- oui non

Si oui, lesquels ? :

➤ AVEZ - VOUS D'AUTRES OBSERVATIONS A FAIRE ?

- oui non

Si oui, lesquelles ? :

Communications et publications issues de la thèse

Publications

- **GONZALEZ M.**, VELTEN M., CANTINEAU A. : Increased acquired dyschromatopsia among solvent exposed workers : an epidemiological study on 249 employees of an aluminium foil printing factory; *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1998, 71, 5, 317-324
- WENDLING JM., **GONZALEZ M.** : Acide trans-trans muconique urinaire : indicateur d'exposition au risque benzène chez les citernistes. *Arch. Mal. Prof.*, 1998, 59, 8, 543-547
- WENDLING JM., HEID L., **GONZALEZ M.**, MIRABEL D., WIRMANN C, LENOBLE H., ZORGNOTTI M., BARBIER M., MACHACEK A. : Evaluation de l'exposition au benzène chez les mécaniciens automobiles. *Arch. Mal. Prof.*, 2000, 61, 3, 162-169

Communications orales

- **GONZALEZ M.**, VELTEN M., CANTINEAU A.: Evaluation de l'exposition aux solvants dans une étude épidémiologique portant sur 249 salariés.
25e Journées Nationales de Médecine du Travail de Strasbourg, 23-26 juin 1998
- **GONZALEZ M.** : Evaluation du risque isocyanates par le dosage des métabolites urinaires.
Société de Médecine et de Santé au Travail de Strasbourg, Sélestat, 26 octobre 2001
- **GONZALEZ M.**, LITOLF C. , CANTINEAU A. : Exposition aux isocyanates : intérêt et limites de la surveillance biotoxicologique
27e Congrès National de Médecine et Santé au Travail de Grenoble, 4-7 juin 2002

Résumé

Les principales méthodes d'évaluation des expositions professionnelles en épidémiologie sont : l'utilisation des intitulés d'emplois, les questionnaires professionnels, le jugement d'experts, les matrices emplois-expositions, la métrologie atmosphérique ou la biométrie, la modélisation statistique déterministe ou probabiliste. Dans notre thèse, 4 études ont été réalisées en appliquant différentes méthodes d'évaluation des expositions: Une étude sur l'exposition aux solvants dans une entreprise d'impression sur aluminium avec analyse de l'impact sur la vision des couleurs ; deux études sur l'exposition au benzène chez les mécaniciens automobiles et les citernistes; une étude sur l'exposition aux isocyanates (TDI et MDI) dans une entreprise de fabrication de mousses polyuréthanes. Après avoir fait le point actuel sur les différentes méthodes, les avantages et les inconvénients de chacune sont discutés et des recommandations d'amélioration sont proposées.

Mots-clés :

Evaluation de l'exposition - épidémiologie professionnelle - solvants - benzène - carburants - isocyanates - imprimerie - polyuréthanes - biométrie – dyschromatopsie

Abstract

The main occupational exposure assessment methods in epidemiology are: job titles use, self reported exposures with specific questionnaires, expert assessment, job-exposure matrices, environmental and biological measurements, statistical modeling with deterministic and probabilistic models. In our thesis, 4 studies were conducted using different occupational exposure assessment methods; one study is about solvent exposure in an aluminium foil printing factory with acquired dyschromatopsia impact analysis; 2 studies are about benzene exposure among mechanics and road tanker drivers, one study is about aromatic isocyanate exposure in a polyurethane foams factory. After having summarized the various present methods, each one's advantages and disadvantages are discussed and improvement recommendations are proposed.

Key-words

Exposure assessment – occupational epidemiology – solvents – isocyanates - benzene