

# Actualités en santé au travail

## Avis et rapports récents

*Société française de médecine du travail*  
Paris, 12 juin 2015

EN  
RÉSUMÉ

Cette journée de la Société française de médecine du travail (SFMT) a abordé les rapports récents relatifs au travail posté, à l'analyse des données de consultation du réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNVP3P) et à l'introduction de la mention « ototoxique » dans la classification de certaines substances chimiques. Ont aussi été présentées l'étude de faisabilité de centralisation des données de plombémies professionnelles, l'expertise du centre international de recherche sur le cancer relative au glyphosate et organophosphorés et, enfin, l'étude de l'INRS sur les bisphénol A et S chez les caissiers et les imprimeurs utilisant du papier thermique.

AUTEURS :

M. Digonnet, X.B. Nolland,  
Internes en santé au travail

MOTS CLÉS

Travail posté /  
plombémie /  
dermatose /  
psychopathologie /  
pesticide / santé  
au travail / risque  
émergent / veille /  
ototoxicité / produit  
chimique

### ACTUALISATION DES CONNAISSANCES SUR LE TRAVAIL POSTÉ...

*G. Lasfargues, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), Maisons-Alfort*

#### Relatives au risque métabolique

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a recensé l'ensemble des effets sanitaires du travail posté à partir des publications de 2010 à 2015, dont deux méta-analyses récentes (2014 et 2015), en établissant les niveaux de preuve.

Les études transversales comportent des limites méthodologiques, par exemple une définition insuffisante du travail posté et de ses modalités, de nombreux facteurs de confusion comme les antécédents de sédentarité personnelle. Deux études se sont avérées de bonne qualité, dont une chinoise qui conclut à une augmentation significative du risque de syndrome métabolique en lien avec le travail posté, qui établit une relation effedose pour les femmes et qui trouve des liens significatifs entre travail posté et obésité et hypertension artérielle (HTA).

Dans les études cas-témoins, deux publications se sont avérées de bonne qualité, une japonaise et une finlandaise. Elles étudient toutes deux le travail posté comportant une partie de nuit. La première conclut à l'existence d'un lien entre ce travail posté et l'augmentation de risque de corpulence et d'hypercholestérolémie. La seconde conclut au lien entre travail posté et augmentation de risque de syndrome métabolique. Elles comportent cependant des limites méthodologiques, en particulier l'absence de prise en compte des facteurs de confusion comme l'antécédent d'éthylisme, ce qui empêche toute extrapolation. Dans les études de cohorte, celle de Yamaha et al., en 2012, est de bonne qualité. Elle conclut à l'augmentation du risque d'intolérance glucidique en lien avec le travail posté comportant une partie de nuit. Cette augmentation est plus significative pour le travail posté en deux équipes (type 2 X 12 heures) que pour celui en trois équipes (type 3 X 8 heures). L'étude inclut de plus une sous cohorte dont l'index de masse corporelle est normal au début de l'étude. Cette sous cohorte montre les mêmes liens que la cohorte totale, avec un *odds ratio* encore plus significatif. Cette étude bouscule l'idée communément admise d'un

## Actualités en santé au travail

Avis et rapports récents - SFMT

délat d'apparition de 15 ans du syndrome métabolique en lien avec le travail posté, puisqu'elle montre un délat d'apparition beaucoup plus court.

Au sein de la cohorte NHS 2011 des infirmières américaines, une sous population sans antécédent métabolique travaillant au moins 4 nuits par mois est suivie depuis 4 ans. Cette étude conclut à un lien significatif entre le travail posté et l'augmentation du risque de diabète, avec une augmentation graduelle en fonction de la durée du premier. L'ajustement secondaire sur l'indice de masse corporelle diminue peu la significativité du lien. L'étude conclut à un risque relatif de 5 entre travail de nuit et syndrome métabolique, et à l'apparition rapide de celui-ci. Une limite de cette étude est la définition insuffisante du travail de nuit.

Une dernière étude de cohorte montre une relation dose-effet entre travail posté de nuit et intolérance glucidique, basée sur la surveillance de l'hémoglobine glyquée.

Deux méta-analyses sont très contributives. Celle de 2014 conclut à un lien significatif entre travail posté comportant une partie de nuit et syndrome métabolique. La seconde, en 2015, conclut à un lien peu élevé pour l'ensemble des populations étudiées, mais significatif, entre travail posté de nuit et diabète, avec un effet-dose pour la durée du travail posté.

De ces éléments, l'ANSES considère que :

- le niveau de preuve épidémiologique est plus élevé qu'il y a cinq ans ;
- la relation dose-effet est mieux établie ;
- les limites méthodologiques persistent, en particulier la mauvaise

prise en compte des facteurs de confusion ;

● les hypothèses mécanistiques restent basées sur des modèles animaux mimant le travail posté. Elles retiennent les rôles importants de :

→ la perturbation circadienne, impliquant les horloges périphériques, qui entraîneraient l'altération des métabolismes glucidique et lipidique ;

→ l'alimentation et surtout la temporalité de celle-ci (décalage des heures et modification des modalités d'alimentation imposés par le travail posté ou de nuit) sur la perturbation circadienne ;

→ la privation de sommeil. Les études ne permettent pas pour le moment de faire la part respective de la perturbation circadienne, de la privation de sommeil et de l'intrication entre les deux. Des progrès récents dans la compréhension du fonctionnement des horloges biologiques périphériques montrent que de nombreux stimuli (ex : le déplacement temporel de l'alimentation) peuvent shunter l'horloge centrale et moduler directement les horloges périphériques. Par ailleurs, la privation de sommeil a des conséquences directes sur les régulations humorales et hormonales, en particulier au niveau du centre de la faim, de la thermorégulation, du niveau de fatigue, de l'intensité des dépenses énergétiques qu'elle diminue, de la sécrétion des hormones de croissance et des glucocorticoides.

L'ANSES conclut à une plausibilité forte entre travail posté ou de nuit et syndrome métabolique. Une réflexion est à mener pour prendre en compte la chronobiologie, en particulier la perturbation circadienne et la privation de sommeil, et les troubles métaboliques eux-mêmes

ainsi que l'influence éventuelle de traitements médicamenteux.

### Relatives au risque cardiovasculaire

La majorité des études anciennes niaient le lien entre travail posté et risque cardiovasculaire. De plus en plus d'études récentes sont au contraire en faveur de ce lien. Le problème est la prise en compte des facteurs de risque cardiovasculaire, car la coexistence de ceux-ci avec le travail posté renforce à l'évidence les risques métabolique et cardiovasculaire, avec un effet au moins additif. L'approche de ce problème diffère d'un pays à l'autre. Par exemple, les scandinaves considèrent le travail posté comme un facteur de stress, qui s'ajoute en facteur de risque cardiovasculaire à d'autres facteurs de stress comme le travail lui-même, les stress comportementaux dus au travail posté (décalage temporel d'alimentation induit...), les stress physiologiques (états pro-inflammatoires, états pro-thrombotiques, perturbations endocriniennes favorisées par le travail posté...).

L'ANSES a étudié le niveau de preuve de deux méta-analyses et d'une revue de la littérature. La méta-analyse de Prost, en 2009, conclut au lien entre travail posté et augmentation du risque cardiovasculaire, mais comporte des limites méthodologiques. Celle de 2012, conclut à une association entre travail posté et survenue d'un infarctus du myocarde, ainsi qu'à la survenue moins significative d'un accident vasculaire cérébral. Ce travail est cependant basé sur des études très hétérogènes, dans lesquelles de nombreux facteurs (ex : modalités différentes du travail de nuit) peuvent moduler la relation entre travail posté ou de nuit et la survenue de pathologies

cardiovasculaires. La revue d'Esquirol conclut également au lien entre travail posté et survenue du syndrome métabolique et d'une HTA. Sa robustesse est cependant moindre que celle d'une méta-analyse.

L'ANSES souligne les limitations des études, mais trouve plausible la relation entre un travail posté, source de perturbation circadienne, et la survenue d'une pathologie cardiovasculaire. Aucun effet-dose n'a été établi pour cette relation. De nombreuses études sont en cours pour préciser les rôles respectifs de l'évolution propre de la lésion athéromateuse et des facteurs du travail posté dans l'apparition du syndrome métabolique et des atteintes cardiovasculaires.

L'ANSES pour sa part élargit son étude en cours à tous les effets sanitaires du travail posté, en prenant également l'avis des ergonomes et sociologues de l'agence, en vue de pouvoir émettre de nouvelles recommandations à moyen terme.

## **SURVEILLANCE DES PLOMBÉMIES PROFESSIONNELLES : étude de faisabilité de centralisation de données de biosurveillance professionnelle**

*M. El Yamani, département Santé travail, Institut de veille sanitaire (InVS), Saint-Maurice*

Utilisé depuis l'Antiquité dans de nombreuses applications, le plomb (Pb) a une toxicité particulièrement bien documentée depuis longtemps, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Toxique cumulatif, il est responsable d'atteintes neurologique, néphrologique, hémato-poïétique ou encore digestive et s'élimine très lentement. Le Centre

international de recherche sur le cancer (CIRC) l'a classé comme pouvant être cancérigène (groupe 2B). Actuellement, en France, 130 000 salariés sont potentiellement exposés au Pb et bénéficient pour cela d'une surveillance médicale renforcée comportant la réalisation de dosages réguliers de plombémie. Le Pb est la seule substance pour laquelle il existe une valeur limite biologique (VLB) contraignante, fixée à 400  $\mu\text{g.L}^{-1}$  chez les hommes et 300  $\mu\text{g.L}^{-1}$  chez les femmes. Bien qu'il existe une organisation de la surveillance biologique des salariés exposés au Pb, il n'existe aucune exploitation de ces données à l'échelle nationale ou populationnelle. Dans ce contexte, l'Institut de veille sanitaire (InVS) a été sollicité par la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale du travail (DGT) pour mettre en place un système de centralisation des plombémies prescrites en médecine du travail et pour les exploiter à l'échelle nationale, afin de documenter l'imprégnation au Pb des travailleurs salariés en France et son évolution. Ce système permettra ainsi de faire des recommandations pour la surveillance et la prévention dans les secteurs d'activité pour lesquels les niveaux les plus élevés de plombémie seront retrouvés. Il apportera des informations complémentaires à même d'alimenter le débat sur la pertinence de diminuer la VLB pour les femmes en âge de procréer. La base de données constituée pourra être utilisée pour le développement de méthodes d'évaluation des expositions professionnelles au niveau de la population.

Dans un premier temps, une étude de faisabilité de la mise en place d'un tel système de centralisation a été menée, en testant le circuit de recueil envisagé et en étudiant la

faisabilité d'utiliser les plombémies réalisées en médecine du travail à des fins de veille sanitaire.

L'Île-de-France et le Nord-Pas-de-Calais ont été les deux régions pilotes choisies pour tester la centralisation des données. Les médecins du travail de ces régions ont été sollicités par mail, par l'intermédiaire de médecins inspecteurs du travail référents. Pour chaque prescription de plombémie, il était demandé au médecin de remplir une fiche de suivi comportant des informations sur l'identité du salarié et du prescripteur, sur l'entreprise et le secteur d'activité et sur le dosage rendu par le laboratoire. Une fois adressées à l'InVS, les fiches étaient anonymisées par attribution d'un numéro pour chaque travailleur, permettant de suivre ceux qui, sur la période de recueil, pouvaient bénéficier de plusieurs dosages de plombémies.

L'étude a duré de septembre 2012 à décembre 2014. Parmi les 1 900 médecins sollicités en Île-de-France et les 500 sollicités en région Nord-Pas-de-Calais, 65 ont participé, sans disparité entre les régions. L'InVS a centralisé 2 428 fiches de suivi. Après exclusion de celles où il manquait des données, 2 256 fiches ont été incluses dans l'analyse. Les médecins du Nord-Pas-de-Calais sont à l'origine d'environ 75 % d'entre elles. Ces fiches correspondent à 1 783 salariés, d'âge moyen de 41 ans, dont 95 % d'hommes. Lorsqu'il existait plusieurs plombémies pour un même individu, seule celle la plus élevée a été conservée. La plombémie moyenne de l'échantillon est supérieure à 80  $\mu\text{g.L}^{-1}$ , soit trois fois supérieure à celle en population générale chez les adultes. Les plombémies supérieures à 100  $\mu\text{g.L}^{-1}$  représentent près de 50 % de l'échantillon, contre 1,7 % en population générale. Neuf hommes et quatre femmes avaient une plom-

bémie supérieure à la VLB. En début de carrière, les plombémies augmentent avec l'âge, puis apparaît un plateau à partir d'un certain âge : les postes les moins exposant seraient accessibles après une certaine évolution de carrière. Indépendamment du sexe, les plombémies moyennes sont supérieures dans le Nord-Pas-de-Calais, mais plus de fiches de suivi proviennent de cette région. Concernant les secteurs d'activité, les niveaux d'imprégnation moyens chez les hommes sont plus élevés dans les secteurs de la métallurgie ( $270 \mu\text{g.L}^{-1}$  en moyenne), des équipements électriques et de la fabrication de produits minéraux non métalliques. Chez les femmes, la plombémie moyenne la plus élevée a été retrouvée dans le secteur de la fabrication de produits non métalliques ( $225 \mu\text{g.L}^{-1}$ ) mais les effectifs sont faibles. Concernant l'activité professionnelle et le niveau de qualification, les imprégnations les plus élevées sont retrouvées chez les ouvriers qualifiés et non qualifiés de type industriel chez les hommes et chez les ouvrières qualifiées de type artisanal chez les femmes.

Cette phase pilote a permis de confirmer qu'une centralisation des données est possible et donne une première idée sur les niveaux d'imprégnation des salariés selon leur activité professionnelle. Des difficultés ont été rencontrées au niveau du circuit de transmission des données, notamment en ce qui concerne les fiches en format papier. Une réflexion est menée sur la potentielle mise en ligne de ces fiches ou la possibilité de faire évoluer le contexte réglementaire pour permettre de créer une fiche de prescription qui serait également fiche de suivi, apportée par le patient au laboratoire qui la transmettrait à l'InVS. Par ailleurs, le sys-

tème ici mis en place n'est pas exhaustif, et cette lacune ne peut être évaluée par manque du dénominateur. Actuellement les réflexions portent sur de nouvelles approches visant à concilier simplicité et exhaustivité du recueil des données, en se rapprochant notamment des laboratoires accrédités et de la DGT. De plus, afin de compléter ces données, un travail a lieu autour d'une approche de l'exposition par exposome\*, pour apporter une dimension globale dans l'interprétation des données. Enfin, l'extension à l'échelle nationale d'un tel système permettrait d'avoir une vision globale des niveaux d'imprégnation en Pb des salariés (voire d'autres substances), d'identifier et quantifier des expositions en amont et d'améliorer la prévention primaire.

## NOTION D'ÉMERGENCE DE NOUVELLES PATHOLOGIES PROFESSIONNELLES

*M. Le Barbier, Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P), ANSES, Maisons-Alfort*

L'ANSES assure la coordination du réseau RNV3P. Celui-ci met en commun les données anonymisées de travailleurs vus en consultation par les centres de consultations de pathologie professionnelle (CCPP) et par les services de santé au travail partenaires. Le codage initial par le clinicien des données comporte en particulier sa vision de la sévérité d'une pathologie observée en consultation et son évaluation en terme d'imputabilité professionnelle, au regard des connaissances médicales et scientifiques du moment. Le clinicien peut également signaler au réseau son sentiment d'augmentation anormale

du nombre de cas observés d'une pathologie.

Au niveau du groupe de travail Émergence (GT Émergence) du RNV3P, une détection est menée sur l'ensemble des données du réseau, à la recherche d'une émergence clinique (soit nouveau couple pathologie-exposition, soit couple connu mais apparaissant dans un nouveau secteur de métiers, soit encore pathologie connue mais survenant avec de nouvelles circonstances d'exposition). Après vérification auprès des cliniciens de la qualité de leur déclaration de données, le GT Émergence affine les scores de l'algorithme 3 D utilisé (scores attribués à chacun des trois paramètres saisis : nombre de cas, sévérité clinique de la pathologie observée, imputabilité professionnelle renseignée sur les nuisances au poste de travail). Il fait une recherche bibliographique ciblée et interroge des groupes internationaux équivalents sur l'incidence dans leur pays respectifs de la supposée pathologie émergente (expertise dite élargie au-delà du tour de table). Le GT Émergence conduit alors une recherche d'émergence statistique de la pathologie. Dépendante de la qualité de saisie des données par les cliniciens, l'analyse statistique est comparable à celle utilisée en pharmacovigilance. Elle procède par fouille des données, recherche d'un signal de distorsion, récupération de données manquantes auprès des cliniciens et enfin génération d'hypothèses. Il faut souligner que l'émergence au sens du RNV3P ne comporte pas, comme l'émergence au sens de l'Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail (EU-OSHA), de volet de dynamique de croissance du phénomène nouveau en plus de celui de la nouveauté.

*\* L'exposome est un concept correspondant à la totalité des expositions à des facteurs environnementaux que subit un organisme humain de sa conception à sa fin de vie.*

Cette démarche entraîne trois niveaux croissant d'action pour le GT Émergence :

- demande d'informations complémentaires auprès des cliniciens pour en tirer une conclusion ;
  - transmission du signal émergent à d'autres partenaires (Caisse nationale de l'Assurance maladie – CNAM –, InVS, Réseau européen Modernet...) afin d'associer ceux-ci à la caractérisation d'émergence réelle du signal ;
  - transmission aux acteurs de protection sanitaire (DGT, Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes – DCCRF –...) pour sensibilisation.
- Pour exemple, la découverte par un CCPP d'un asthme chez un agent affecté depuis plusieurs années à la vidange du marc des machines à café, a connu le parcours suivant :
- étayage du diagnostic clinique par un bilan paraclinique selon les recommandations en vigueur ;
  - caractérisation de la gravité par les cliniciens ;
  - mise en évidence d'un agent fonctique dans le marc de café ;
  - cotation en 3 D par les cliniciens (sévérité 1+imputabilité 4+nombre de cas 2) ;
  - saisie du cas dans RNV3P par les cliniciens ;
  - évaluation par le GT Émergence RNV3P/ ANSES, puis signalement de niveau 2 ;
  - recherche bibliographique et échanges avec les pays étrangers faisant apparaître des cas similaires ;
  - passage au signalement de niveau 3.

Un second exemple de pathologie respiratoire émergente en lien avec l'éthylmétacrylate a conduit, après signalement de niveau 2, à une étude métrologique conduite

par la Caisse de retraite et de santé au travail (CARSAT) et financée par le Régime social des indépendants (RSI). Le signalement de niveau 3 a débouché sur la diffusion d'une plaquette d'information auprès des secteurs métiers exposés (notamment onglerie...).

Le réseau européen Modernet est une plate-forme d'échanges et de discussion entre experts en santé au travail. Un outil de déclaration de cas existe, mais seuls les cas jugés émergents au niveau national font l'objet de déclarations sur ce réseau. Au total, en admettant que les cliniciens ne font remonter que des émergences cliniques réelles, le GT Émergence valorise plus rapidement ces données et les transforme en alerte auprès des préventeurs en sécurité et santé au travail. Le RNV3P ne permet pas en revanche d'extrapoler statistiquement à l'ensemble des travailleurs, en raison de données provenant exclusivement des CCPP et de quelques services de santé au travail (350 000 consultations saisies au total jusqu'en 2015). Les deux types de cliniciens saisissent des pathologies différentes et 45 % des consultations des CCPP sont réalisées à la demande de médecins du travail. Il ne ressort pas de notion de doublons dans la base RNV3P pour autant.

## PATHOLOGIES PSYCHIQUES DANS LE CADRE DU RNV3P

*M. Telle Lambertson, RNV3P, ANSES, Maisons-Alfort*

L'analyse des tendances RNV3P pour les pathologies psychiques, en considérant les saisies des cliniciens de 2001 à 2011, s'avère moins aboutie que pour d'autres types de pathologies. En effet, un important flux de

cas notifiés est attribuable à l'ouverture des consultations orientées vers les troubles psycho-sociaux des CCPP. L'analyse a porté sur 13 500 cas notifiés ; 27 secteurs de métiers ont été définis, afin d'affiner la pertinence de l'étude. La cohérence des données clinique a été vérifiée auprès des cliniciens et comparée aux résultats d'autres types d'enquêtes sur le thème des troubles psycho-sociaux (InVS, Direction de l'animation de la recherche et des études statistiques – DARES –, SUMER...). Des comparaisons ont été faites entre le nombre de cas par secteur et tous secteurs confondus, ainsi que par rapport à d'autres pathologies. Ces résultats ont été également comparés à ceux d'autres pays (ex : le réseau de vigilance équivalent de Grande Bretagne observe une augmentation comparable de troubles psychiques dans le secteur de la santé).

Le traitement logistique fait ressortir, chaque année, une tendance à l'augmentation des troubles psychiques en lien avec le travail. La significativité a été validée par deux méthodes statistiques différentes. L'interprétation de ces résultats réclame la prise en compte de nombreuses considérations. En effet, en comparaison avec d'autres études évaluant les cas de souffrances psychiques, il est constaté, au sein des données du RNV3P, une sous-déclaration dans les secteurs agricoles, du bâtiment et des travaux publics, de l'automobile... ou une sur-déclaration des cas (dans le secteur des télécommunications, de la santé, du commerce de détail...), pour des raisons diverses encore à expliciter. Par ailleurs, seul un thesaurus limité de nuisances pouvant conduire à des troubles psychiques au travail a été proposé aux cliniciens du RNV3P et ce tardivement, en

## Actualités en santé au travail

Avis et rapports récents - SFMT

2013. Un thesaurus comme celui des enquêtes SUMER permet une plus grande finesse d'analyse des troubles psycho-sociaux. Une autre limite réside dans le fait que seuls les dires du travailleur en souffrance psychique au travail sont pris en compte lors de la première consultation de pathologie professionnelle. Les données saisies par les cliniciens seraient probablement différentes, une fois l'avis du médecin du travail recueilli. Enfin, des souffrances psychiques de certains secteurs métiers échappent totalement au recueil RNV3P, par exemple celles de l'éducation et de la santé, qui n'adressent pas tous leurs travailleurs souffrants psychiques en consultation de pathologie professionnelle. En conclusion, des progrès sont à faire en termes de recueil des cas d'affections psychiques, de thesaurus de nuisances avant de pouvoir tirer des résultats pertinents et utiles à l'amélioration de la prévention.

### PATHOLOGIES DERMATOLOGIQUES DANS LE CADRE DU RNV3P

*L. Bensefa-Colas, Centre de consultation de pathologie professionnelle, Hôpital Cochin, Paris.*

Les dermatites de contact représentent en France, à l'heure actuelle, 10 % des pathologies reconnues en maladies professionnelles. L'étude des tendances à partir du RNV3P a été effectuée sur la période 2001-2010. Le thesaurus des nuisances regroupe ces dernières par usage et par nature des produits. Les CCPP concluent à une dermatose professionnelle, quand il existe un lien possible, probable ou certain avec une nuisance au travail. La base de données RNV3P

est limitée à un nombre restreint de travailleurs par rapport à la population active, mais présente l'avantage d'être bien renseignée cliniquement pour les pathologies dermatologiques et d'être documentée sur le plan paraclinique par des tests standardisés. C'est la dermatite de contact qui prédomine parmi les dermatoses professionnelles.

L'analyse des tendances montre une stabilité globale des dermatoses professionnelles sur la période, avec une sur-représentation des femmes et des jeunes de moins de 36 ans pour ces pathologies, mais avec une évolution différente en fonction des nuisances. Les nuisances prédominantes sont le chrome, le nickel, les produits de coiffure, les biocides, certains produits de vulcanisation du caoutchouc et les cosmétiques utilisés en milieu professionnel (savons et produits d'hygiène). En Grande-Bretagne et aux Pays-Bas, il y aurait une diminution globale des dermatoses professionnelles sur la même période.

Certaines nuisances ont augmenté, par exemple les biocides, les cosmétiques professionnels, les résines époxy, les colorants de coiffure, les parfums des nettoyants industriels. L'augmentation la plus marquée est celle de l'isothiazolinone, comme dans le reste du monde. Le GT Émergence du RNV3P a d'ailleurs fait une alerte sur ce produit auprès des autorités de protection sanitaire en France et aux États-Unis.

D'autres nuisances ont diminué, par exemple le ciment (chrome), le latex ou les détergents. Pour ces derniers, on ne peut écarter un biais de codage dans le RNV3P. En effet, à partir d'une certaine date, le codage par produits de nettoyage a été affiné par composants chimiques. Le changement de réglementation en 2005 sur la concentration de

chrome hexavalent dans le ciment est clairement à l'origine de la diminution des dermatoses liées au ciment. La généralisation de l'usage de gants sans latex dans le secteur de la santé à partir de l'année 2000 est aussi à l'origine de la diminution des dermatoses liées à ce produit. Pour ceux qui ont continué à utiliser le latex, il y a probablement un effet bénéfique des modifications apportées au processus industriel de fabrication, avec la réduction de certaines protéines et l'augmentation du nombre de lavages des gants. Ces exemples illustrent bien l'effet des campagnes de prévention sur les lieux de travail.

Pour les dermatites allergiques, un projet de réseau allergologique est en cours d'élaboration, qui permettra d'augmenter la robustesse d'analyse statistique des données du RNV3P.

### GLYPHOSATE ET ORGANOPHOSPHORÉS. EXPERTISE DU CIRC

*I. Baldi, Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (ISPED), Bordeaux*

Les pesticides ont une utilisation très ancienne et les tonnages n'ont cessé d'augmenter (en moyenne multipliés par 2 tous les 10 ans), atteignant, en France, 800 000 tonnes par an. À cela s'ajoute l'apparition de nouvelles familles de pesticides. Le nombre de molécules homologuées n'a cessé d'augmenter pour atteindre son acmé en 2000 avant de décroître du fait des restrictions européennes. En parallèle, et depuis les années 1980, des études épidémiologiques ont évoqué l'association entre exposition aux pesticides et apparition de certaines pathologies dans des populations professionnellement exposées.

Dans ce contexte, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) a réalisé, en 2013, une expertise collective sur les risques sanitaires associés à l'exposition professionnelle aux pesticides et les effets d'une exposition précoce chez le fœtus et les jeunes enfants, à travers une revue de la littérature scientifique. Cette analyse a montré qu'il semble exister une association entre exposition professionnelle à des pesticides et certaines pathologies comme la maladie de Parkinson, le cancer de la prostate ou encore une atteinte hématopoïétique avec le lymphome non hodgkinien et le myélome multiple. En outre, des expositions au cours de la période prénatale et périnatale, ainsi que dans la petite enfance, semblent être particulièrement à risque pour le développement de l'enfant.

Jusqu'en 2014, les seuls pesticides étudiés par le CIRC étaient les pesticides arsenicaux qui ont été classés dans le groupe 1 (cancérogènes avérés pour l'Homme). À partir d'avril 2014, le CIRC a débuté l'expertise de cinq pesticides : un herbicide, le **glyphosate** et quatre insecticides, le **malathion**, le **diazino**, le **tétrachlorvinphos** et le **parathion**. Les résultats de ce travail ont été publiés dans le volume 112 des monographies du CIRC.

Le **tétrachlorvinphos** et le **parathion** ont été classés dans le groupe 2B, comme cancérogènes possibles pour l'Homme, les preuves de cancérogénicité chez l'animal étant convaincantes.

Le **malathion** a été classé dans le groupe 2A comme étant probablement cancérogène pour l'Homme. Les preuves de cancérogénicité chez l'Homme pour le lymphome et le cancer de la prostate non hodgkinien sont limitées. Elles sont issues d'études concernant des exposi-

tions principalement agricoles, aux États-Unis, au Canada, en Suède et publiées depuis 2001. Des études chez les rongeurs ont montré son association avec des pathologies tumorales. De plus, il est responsable de lésions chromosomiques et de l'ADN ainsi que de perturbations de voies hormonales chez l'animal.

Pour le **diazinon**, les preuves de cancérogénicité chez l'Homme pour le lymphome non hodgkinien et le cancer du poumon sont limitées. Elles sont issues d'études sur les expositions agricoles aux États-Unis et au Canada, publiées depuis 2001. Le diazinon a été classé dans le groupe 2A comme étant probablement cancérogène pour l'Homme, en ce qu'il existait également de solides preuves sur l'induction de lésions chromosomiques ou de l'ADN.

En ce qui concerne le **glyphosate**, les preuves de cancérogénicité chez l'Homme pour le lymphome non hodgkinien sont limitées. Elles sont issues d'études concernant des expositions principalement agricoles, aux États-Unis, au Canada, en Suède et publiées depuis 2001. Il existe des preuves convaincantes que cette substance peut également provoquer des cancers chez les animaux de laboratoire. En 1985 et sur la base de tumeurs chez la souris, l'*Environmental Protection Agency* des États-Unis (US-EPA) avait initialement classé le glyphosate comme cancérogène possible pour l'homme (groupe C). Après une réévaluation de cette étude chez la souris, l'US-EPA a changé sa classification du glyphosate en non cancérogène pour l'Homme (Groupe E) en 1991. Les experts du CIRC ont réexaminé les conclusions de l'US-EPA ainsi que plusieurs résultats positifs dans de récentes études et ont conclu qu'il existait des preuves suffisantes de cancérogénicité chez les animaux de laboratoire. Le glyphosate est

également responsable de lésions chromosomiques et de l'ADN des cellules humaines. Il a été classé par le CIRC dans le groupe 2A comme étant probablement cancérogène pour l'Homme.

## LA MENTION « OTOTOXIQUE »

*D. Brunet, ANSES, Maisons-Alfort*

L'ototoxicité est une toxicité organique sélective atteignant l'oreille interne. Un agent ototoxique peut être défini comme étant une substance ou un médicament qui provoque une altération fonctionnelle ou un dommage cellulaire de l'oreille interne, en particulier les cellules ciliées, des neurones de l'audition, ceux de l'équilibre ou du nerf cochléovestibulaire. S'il est clair que le bruit demeure le facteur professionnel le plus nocif pour l'audition, certaines substances chimiques peuvent également provoquer des surdités en agissant directement sur l'organe sensoriel de l'audition ou bien en potentialisant les effets du bruit. Le comité d'experts spécialisé en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel (CES VLEP) a mené des travaux méthodologiques visant à faire un état des connaissances sur les effets de la coexposition professionnelle au bruit et aux substances chimiques. Les résultats de ces travaux méthodologiques ont conduit le CES VLEP à réexaminer les substances pour lesquelles il avait déjà mené des travaux d'expertise afin d'évaluer la nécessité de leur attribuer une mention « ototoxique ». Dans la mesure où les données scientifiques existantes sont insuffisantes pour proposer des limites d'exposition qui prendraient en compte une exposition combinée au bruit et à une substance, la men-

tion « ototoxique » permet d'attirer l'attention sur l'apparition possible d'effets ototoxiques en cas d'exposition simultanée à une substance chimique et au bruit, y compris en dessous des limites d'exposition recommandées.

D'un point de vue réglementaire, l'article R.4433-5 du Code du travail relatif à l'exposition des travailleurs au bruit précise que, lors de l'évaluation des risques, l'employeur doit prendre en considération, entre autres, « l'incidence sur la santé des travailleurs qui pourrait résulter d'interactions entre le bruit et les substances ototoxiques ». L'attribution de cette mention « ototoxique » constitue ainsi un outil mis à disposition des employeurs pour les aider à prendre en compte cette incidence sur la santé des travailleurs résultant d'interactions entre le bruit et des substances ototoxiques.

En ce qui concerne le **styrène**, le CES-VLEP recommande une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP-8 heures) de 100 mg.m<sup>-3</sup> (25 ppm) afin de prévenir l'effet neurotoxique, retenu comme effet critique, de cette substance, ainsi que l'attribution de la mention ototoxique. En effet, des pertes auditives ont été constatées suite à de faibles valeurs d'exposition au styrène. En outre, rien ne permet d'affirmer ou d'infirmer que la coexposition au bruit (80 dB) et au styrène (25 ppm) n'induit pas d'atteinte auditive.

En ce qui concerne le **toluène**, la VLEP-8 h de 20 ppm (75,4 mg.m<sup>-3</sup>) a été fixée afin de prévenir d'éventuelles altérations visuelles de type discrimination des couleurs, ainsi que l'attribution de la mention ototoxique. Ceci, parce que le toluène est ototoxique, qu'un effet synergique est démontré chez l'animal et que, dans certaines études épidé-

miologiques, les effets ototoxiques du toluène ont été associés à des niveaux d'exposition actuellement recensés en milieu professionnel (10 à 50 ppm).

En ce qui concerne le **trichloréthylène**, le CES-VLEP recommande une VLEP-8 h pragmatique de 7 ppm (38,3 mg.m<sup>-3</sup>) afin de prévenir un effet néphrotoxique (et non cancérogène), sans attribution de la mention ototoxique bien que cette substance puisse être ototoxique chez l'Homme. En effet, chez le rat, les atteintes auditives apparaissent pour des doses bien supérieures à celles responsables d'atteintes rénales. Ainsi, protéger de l'effet rénal revient *de facto* à protéger de l'effet ototoxique du trichloroéthylène chez le rat. En outre, aucune donnée de la littérature ne permet à ce jour d'indiquer un éventuel effet synergique entre une exposition au trichloroéthylène et au bruit chez l'Homme.

En ce qui concerne le **monoxyde de carbone**, le CES-VLEP recommande une VLEP-8 h de 17 ppm (20 mg.m<sup>-3</sup>) afin de prévenir une hypoxie tissulaire provoquée par la conversion de l'oxyhémoglobine en carboxyhémoglobine, ainsi que l'attribution de la mention ototoxique. À 17 ppm, seule une étude limitée chez l'Homme montre des pertes d'audition associées à un bruit supérieur à 80 dB conduisant à la mise en place de mesures préventives. Par ailleurs, la benchmark dose (BMD) calculée aux bornes inférieures donne pour le rat des doses de références de 194 et 320 ppm pour une augmentation des seuils auditifs, cette valeur est très proche de la valeur plafond recommandée par le CES sans tenir compte d'une quelconque exposition au bruit.

Cette mention « ototoxique » est aussi suggérée par d'autres organismes comme le *Scientific Commit-*

*tee on Occupational Exposure Limits* (SCOEL) qui prévoit, depuis juin 2013, l'attribution de la mention « noise ».

## BISPHÉNOLS A ET S : BIOMÉTROLOGIE DES EMPLOYÉS DE CAISSE ET IMPRIMEURS

*S. Ndaw et A. Robert, INRS, Nancy*

L'exposition aux bisphénols de la population générale est principalement d'origine alimentaire, mais également à partir des poussières ou du papier thermique. Ces derniers sont recouverts sur une de leurs faces d'une couche de bisphénol A (BPA) qui, sous l'action d'une tête chauffante, permet l'impression en réagissant avec l'activateur et le pigment présents sur le papier. Dans ce cadre, il est sous forme libre, non polymérisée, facilement transférable sur la peau en cas de contact. Une exposition professionnelle pourrait survenir par contact cutané mais également par voie orale, du fait du port des mains à la bouche. Le BPA présenterait un risque sanitaire. De structure chimique très proche, le bisphénol S (BPS) pourrait avoir des effets sanitaires voisins, mais peu d'études sont disponibles à ce jour.

L'exposition professionnelle est attendue dans l'industrie des polycarbonates, l'imprimerie industrielle soit de fabrication soit d'utilisation de papier thermique, et chez les agents de caisse et les utilisateurs de papier thermique médical. Un rapport de l'ANSES en 2013 avait souligné le risque potentiel du BPA pour les enfants à naître de femmes caissières manipulant du papier thermique, qui contient du BPA à raison de 1 à 2 % en masse. D'après l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE), en 2011, en France, 186 000 agents

de caisse manipulent quotidiennement du papier de caisse.

L'INRS a mené, avec la collaboration de médecins du travail, une campagne de mesures d'exposition professionnelle aux BPA et BPS, chez une population d'agents de caisse et de travailleurs de l'imprimerie utilisateurs de papiers thermiques. La biométrie a porté sur les niveaux d'excrétion urinaire de ces bisphénols. Après absorption orale, le BPA est totalement métabolisé pour donner majoritairement la forme glucuroconjuguée. Le BPA et ses formes conjuguées sont ensuite éliminés dans les urines avec plus de 80 % excrétés dans les 6 heures suivant l'absorption. Seule la forme libre du BPA est capable de se lier à des récepteurs œstrogènes. La cinétique urinaire du BPA ne montre pas de pic d'excrétion ni de profil caractéristique. Les études font habituellement des mesures sur les urines des 24 h ou sur des recueils spots. Il existe moins d'études sur la toxicocinétique du BPS. Pour cette étude, l'hypothèse a été faite que le BPS suit une cinétique d'élimination voisine de celle du BPA.

L'étude a été conduite entre mars et décembre 2014. Ont été analysés 176 échantillons de papiers thermiques, provenant de 44 entreprises différentes. Leurs teneurs en BPA et BPS ont été mesurées : 56 % des papiers contenaient du BPA à une concentration moyenne de 1,33 %; 28 % contenaient du BPS à la concentration moyenne de 0,70 %. Les autres ne présentaient ni BPA ni BPS. Les agents de remplacement n'ont pu être identifiés.

Contrairement à la biométrie habituellement réalisée dans les études sur les bisphénols, qui dosent de manière indistincte la forme glucuroconjuguée et la forme libre dans les urines, cette campagne de mesure a dosé séparément les

deux composantes, avec cependant un problème de limite de quantification pour le BPS. Les recueils d'échantillons urinaires ont été réalisés en début et fin de poste de travail et au lever le matin suivant.

Un questionnaire renseignait sur les sources extra-professionnelles de bisphénols, en particulier alimentaires, sur les sources professionnelles (secteur d'activité, poste occupé et tâches réellement exécutées) et sur la pratique du lavage des mains au travail.

La population était constituée de :

- 90 agents de caisse de différents commerces, dont 69 femmes, et 44 témoins dans les mêmes entreprises. Le nombre de tickets de caisse manipulés par jour était noté ;

- 30 travailleurs de l'imprimerie exposés, dont surtout des conducteurs de rotatives et moins de personnel de finition-contrôle, et 15 témoins ne manipulant pas de papier thermique de la même imprimerie industrielle.

Les résultats de l'analyse statistique montrent que :

- les prélèvements urinaires des agents de caisse sont significativement plus élevés que ceux des témoins pour le BPA total et non significativement plus élevés pour le BPA libre ;

- les prélèvements urinaires des conducteurs de rotative sont significativement plus élevés pour le BPA total comme pour le BPA libre ;

- les prélèvements urinaires des agents de caisse sont significativement plus élevés que ceux des témoins pour le BPS total.

Ces données montrent une augmentation de l'excrétion urinaire de BPA et de BPS chez les salariés manipulant du papier thermique. La discussion porte sur plusieurs facteurs :

- BPA et BPS sont retrouvés chez les témoins comme chez les exposés ;

- la grande variabilité des concentrations urinaires des bisphénols rend difficile une interprétation individuelle ;

- l'absence de relation entre l'excrétion urinaire et le nombre de tickets de caisse manipulés par jour serait due à un phénomène de saturation du transfert cutané ;

- l'augmentation significative de BPA urinaire libre chez les exposés en imprimerie industrielle reste sans explication claire ;

- la bibliographie récente rapporte soit des augmentations significatives de BPA dans les urines chez les exposés, soit pas d'augmentation significative. Une étude de cohorte de femmes enceintes montre une augmentation significative de BPA chez les caissières. En 2013, le rapport de l'ANSES sur l'évaluation des effets sanitaires des bisphénols n'étudiait pas spécifiquement la biométrie urinaire. En janvier 2015, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a proposé une dose journalière admissible (DJA) de bisphénol A pour la population générale de  $4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{jr}^{-1}$ . Les concentrations urinaires de BPA de la population témoin de l'étude correspondrait dans ce cas à des doses largement inférieures à cette DJA. En conclusion, il s'agit d'une étude préliminaire, qui nécessite d'améliorer la limite de quantification et de préciser la cinétique pour le BPS et qui invite à élargir la biométrie urinaire des bisphénols A et S à d'autres secteurs de travail, par exemple l'aéronautique ou l'industrie des peintures.