

# CONGRÈS

COMPTE RENDU

## CONFÉRENCE INRS 2012 SUR LES RISQUES LIÉS AUX MULTI-EXPOSITIONS (MIXED-EXPO 2012)

2 - 4 avril 2012  
Nancy, France

► *Pierre CAMPO, INRS, département Polluants et santé*

► *Dominique LAFON, INRS, département Études et assistance médicales*

Pendant les deux dernières décennies, les scientifiques n'ont cessé de mettre en évidence des risques pour la santé des salariés exposés à plusieurs agents chimiques ou à des substances chimiques associées à des facteurs physiques, soulevant par la même la problématique des « faibles doses » : l'absence d'effet nocif pour une exposition inférieure à la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) est-elle pertinente en cas de multi-expositions ? Les multi-expositions peuvent avoir des interactions insoupçonnées sur un même organe cible ou sur un organisme entier. Ces interactions peuvent donner naissance à des synergies regrettables au cours desquelles les effets délétères de l'ensemble des facteurs d'exposition ont une amplitude supérieure à la somme des effets engendrés par chaque facteur individuel. Cette caractéristique remet bien souvent en cause la notion de « faible dose ».

En dépit des multi-expositions très répandues en milieu professionnel, peu de progrès a été fait dans la réglementation de telles expositions. Il est vrai que les difficultés sont nombreuses. Par exemple, les experts en toxicologie ne sont pas forcément au fait des effets

provoqués par les agents physiques. Et puis, les modèles mathématiques proposés aujourd'hui sont encore trop abscons pour être utilisés en médecine du travail.

En rassemblant chercheurs, experts et médecins d'horizons différents, l'INRS, en association avec son partenaire européen en santé et sécurité au travail (PEROSH), a organisé les 2, 3 et 4 avril 2012, la deuxième conférence d'une série portant sur les risques pour la santé au travail des multi-expositions. Cette conférence avait pour vocation de partager les dernières connaissances et de discuter des besoins en recherche sur les trois problématiques suivantes :

### QUELS SONT LES RISQUES POUR LA SANTÉ LIÉS À DES EXPOSITIONS DE PLUSIEURS AGENTS CHIMIQUES ?

D'après la base COLCHIC, créée en 1986 par l'INRS, les multi-expositions chimiques concernent 89 % des agents chimiques recensés, soit 623 sur 700. Pour mesurer l'ampleur du problème, il faut avoir à l'esprit que seuls 11 % des produits référencés dans cette base ont été détectés en exposition unifactorielle. En conséquence, une grande majorité

des salariés est exposée à des mélanges de produits chimiques dans l'industrie. La problématique des expositions en entreprise est donc plutôt une problématique multifactorielle.

### QUELS SONT LES RISQUES POUR L'AUDITION D'UNE EXPOSITION AU BRUIT ASSOCIÉE À DES AGENTS OTOTOXIQUES ?

L'exposition à des produits chimiques ne dédouane pas le salarié d'une exposition simultanée, ou séquentielle, à du bruit. Or, la notion d'ototoxicité professionnelle est encore ignorée par la réglementation européenne. Aujourd'hui, seul le bruit est considéré comme facteur potentiellement responsable d'une surdité professionnelle. Il existe néanmoins des substances chimiques capables de provoquer une déficience auditive ou des dommages cellulaires de l'oreille interne. La co-exposition au bruit avec des agents ototoxiques peut avoir des effets synergiques délétères sur l'audition des salariés. Se pose alors tout naturellement la question de la pertinence des valeurs de déclenchement d'action ou des valeurs moyennes d'exposition permises en cas de co-exposition.

### QUE PEUT-ON REDOUTER DE L'IMPACT DES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES SUR L'ACTIVITÉ PHYSIQUE DES SALARIÉS ?

Les multi-expositions remettent en question notre mode de raisonnement et, bien souvent, notre approche par risque s'avère réductrice de la problématique. S'il est bien établi que les troubles musculo-squelettiques (TMS) surviennent à la suite d'une répétition de gestes dans de mauvaises conditions, il a été montré que l'exposition à plusieurs facteurs pouvait influencer l'apparition de TMS pour des tâches qui, sans expositions multiples, seraient inoffensives. C'est donc toute une approche qu'il faut revoir et reconsidérer le problème avec une approche plus généraliste.

Chacune de ces problématiques a fait l'objet d'une table ronde au cours de laquelle des spécialistes du sujet ont débattu pour mettre en exergue les domaines de recherche qu'il nous faut encore approfondir et pour proposer dès à présent des avancées en termes de prévention.

## TABLE RONDE 1 LES MULTI-EXPOSITIONS CHIMIQUES EN MILIEU PROFESSIONNEL

*Animateur : D. Lafon (INRS, Fr),  
Participants : B. Cossec (INRS, Fr), R. Tardif (Université de Montréal, Ca), F. Bois (INERIS, Fr), Christophe Paris (INSERM U 954, Fr) et F. Michiels (Service de santé des armées Brest, Fr)*

Les premières communications de Mixed-expo 2012 ont illustré le caractère ubiquitaire des expositions multifactorielles industrielles et il est rapidement apparu qu'il était impossible d'étudier la totalité des multi-expositions professionnelles. Pour tenter néanmoins d'avoir une évaluation des effets de ces co-expositions, les toxicocinétiques développé des modèles toxicocinétiques physiologiques, dits « PBPK », permettant d'appréhender la toxicocinétique des mélanges et, par là même, leur dangerosité. La construction de ces modèles a mis en évidence la fragilité des valeurs limites d'exposition (VLE) et posé la question de la notion de faible dose dans des contextes d'expositions complexes. Demain, il faudra développer de nouveaux outils de monitoring biologique pour relever ces nouveaux défis et prendre en considération des interactions possibles et probables de ces expositions chez les salariés multi-exposés. La traçabilité de toutes les expositions au cours d'une vie professionnelle sera sans aucun doute une source de progrès dans la prévention des risques encourus par des salariés exposés à des nuisances.

### LA FRAGILITÉ DES VLE ET LA NOTION DE FAIBLE DOSE

Les VLE sont établies par des comités d'experts s'appuyant sur des résultats expérimentaux et épidémiologiques. Il faut bien le reconnaître, les VLE tiennent rarement compte de la coexistence de plusieurs produits chimiques. Or, cette coexistence peut considérablement modifier le métabolisme d'une substance en particulier sa concentration sanguine. Ce paramètre est bien souvent déterminant dans la toxicité d'une substance. Doit-on alors corriger la VLE d'une substance lorsque cette dernière cohabite avec d'autres ?

Dans ce contexte, la notion de faible dose prend une dimension nouvelle dans laquelle plusieurs substances non toxiques en mono-exposition peuvent devenir toxiques en co-exposition. On voit, par cet exemple, toute la complexité de l'établissement des VLE, l'importance des facteurs de sécurité et du principe de précaution dans des conditions d'expositions complexes. Le danger inhérent aux co-expositions ne se limite pas uniquement aux modifications toxicocinétiques. De façon pragmatique, les doses journalières admissibles peuvent être démenties par des adjuvants et la vie des cartouches peut être raccourcie en cas d'expositions plurielles. Par ailleurs, le développement de nanoparticules crée des cas supplémentaires de multi-expositions.

### LE MONITORING BIOLOGIQUE

Le monitoring biologique est l'outil incontournable pour affiner le contrôle des expositions qui est aujourd'hui, réalisé à l'aide de prélèvements atmosphériques. Avec des échantillons atmosphériques, certaines voies de pénétration sont ignorées, comme la voie percutanée ou d'éventuelles interactions métaboliques entre plusieurs agents. À l'inverse, les marqueurs urinaires ou les indices biologiques d'exposition (IBE) permettent d'objectiver les expositions et, ce, quelles que soient les voies de contamination : inhalation, ingestion ou contamination transdermale.

Dans le domaine du monitoring biologique, l'utilisation de la spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif (ICP-MS) s'est développée ces dernières années et apporte de réels avantages pour la détermination précise d'IBE. Elle est particulièrement bien adaptée pour le screening de contaminants métalliques à partir d'un seul échantillon.

### L'ÉPIDÉMIOLOGIE EN PRÉVENTION

En l'absence de modèles PBPK opérationnels, les préventeurs peuvent toujours s'appuyer sur des études épidémiologiques bien adaptées aux multi-expositions. Certes, elles ont également des inconvénients : le recueil des données est fastidieux, en conséquence la réponse à la question ne peut être rapide. De plus, elles ne permettent que l'étude des effets a posteriori. Cependant,

l'épidémiologie et les modèles toxicocinétiques sont des approches complémentaires. Par ailleurs, les études épidémiologiques mettent en évidence l'importance de la traçabilité des expositions en milieu professionnel. Il est clair que ce concept de traçabilité ne doit pas être qu'un principe, mais il doit rentrer dans l'exercice quotidien des services de santé au travail. Pour leur alléger la charge, une structure dédiée à la traçabilité des expositions pourrait être créée pour faciliter la réalisation des études épidémiologiques. Force est de constater que les médecins du travail sont aujourd'hui le trait d'union entre chercheurs et le terrain mais, faute de temps et de moyens, ils peuvent difficilement s'impliquer davantage.

### CONCLUSIONS DE LA TABLE RONDE 1

Si les multi-expositions sont la règle en milieu industriel, la prévention des risques pour la santé se cantonne jusqu'à présent à réguler les mono-expositions. Aujourd'hui, les modèles PBPK restent encore difficiles à utiliser en médecine du travail. Il semble souhaitable que la recherche expérimentale soit poursuivie afin de rendre ces modèles plus performants et accessibles aux préventeurs. En revanche, ils pourraient d'ores et déjà aider les chercheurs à prioriser les conditions expérimentales qu'il est urgent d'étudier.

La recherche des mécanismes d'action et la compréhension des processus de métabolisation permettront de développer des outils prédictifs plus performants. En ce qui concerne le contrôle des métaux, il faut encourager l'utilisation de l'ICP-MS par les centres de prévention. Cette technique permet dès à présent de détecter plusieurs métaux dans un même échantillon et ne requiert qu'une préparation succincte, ce qui engendre un gain de temps précieux et une meilleure réactivité.

La nécessité d'améliorer la traçabilité et le contrôle des expositions se fait de plus en plus pressante. L'idée serait de développer, dans des structures spécialisées au service des médecins du travail, des outils maîtrisés et d'aider/former ces derniers à leur utilisation.

## TABLE RONDE 2 IL N'Y A PAS QUE LE BRUIT QUI REND SOURD

*Animateur : P. Campo (INRS, Fr),  
Participants : T. Morata (NIOSH, USA) ;  
L. Fechter (Loma Linda, VA Med Center,  
USA), A.-C. Johnson (Karolinska insti-  
tutet, Su), R. Sisto (INAIL, It), E. M.  
Yamani (ANSES, Fr)*

La notion de multi-expositions ne repose pas uniquement sur la simultanéité des expositions. Certains ototoxiques, comme certains médicaments, sont capables de demeurer des mois dans l'oreille interne et conduisent ainsi à des co-expositions insoupçonnées. Les multi-expositions peuvent donc être séquentielles et sournoises. Des antibiotiques de type aminoside, des anti-tumoraux ou des traitements diurétiques... pourraient potentialiser les effets du bruit en endommageant essentiellement les cellules ciliées externes de l'organe de Corti. En conséquence, l'audiogramme tonal liminaire, qui permet de déterminer des seuils de perception auditive, ne semble pas le meilleur outil d'évaluation de l'audition des salariés travaillant dans un environnement complexe. Une audiométrie vocale, et a fortiori une audiométrie vocale dans le bruit, serait plus adaptée à un suivi longitudinal des salariés co-exposés. Ce type d'investigation doit évidemment s'accompagner d'une formation adéquate ou de la création d'une structure spécialisée dans ce type d'examen audiométrique. Aujourd'hui, de nouveaux outils ont vu le jour, comme les produits de distorsion acoustique. Il reste néanmoins à valider ce type de mesure en entreprises et à former les partenaires préventeurs. Quoi qu'il en soit, un consensus s'est dégagé sur l'inadéquation de l'audiométrie tonale liminaire et sur la fréquence des examens qui devrait être annuelle dans des environnements professionnels pluriels, c'est-à-dire dans des environnements où le bruit est présent en même temps que des ototoxiques.

### VERS UNE AMÉLIORATION DE LA LÉGISLATION FRANÇAISE

Aujourd'hui, la sensibilisation de la médecine professionnelle aux multi-expositions reste un défi. « Il n'y a

pas que le bruit qui rend sourd » reste encore une maxime ignorée par beaucoup de préventeurs. Une des difficultés rencontrées dans la régulation des expositions complexes réside dans l'absence de communication entre acousticiens, experts de la mesure du bruit et bio-acousticiens et toxicologues, qui en mesurent les effets. Le rapprochement de ces deux communautés devrait permettre de réaliser des progrès en termes de prévention. Dans un prochain rapport, l'ANSES va proposer un label "Ototoxique" pour certaines substances reconnues comme telles. Une identification de ces substances, comme la Suède l'a déjà fait, pourrait amorcer des progrès dans l'application de la Directive Bruit 2003. Une application des valeurs d'action dépendante de la présence des substances étiquetées "Ototoxique" peut facilement être imaginée en milieu professionnel.

Il y a également nécessité de sensibiliser l'ECHA (European chemicals agency) au niveau européen pour introduire dans le règlement CLP (Classification, emballage et étiquetage des substances et préparations chimiques dangereuses) :

- un label "Ototoxique" dont le logo facilitera la reconnaissance du caractère ototoxique de certaines substances par le préventeur ;

- la prise en compte de l'ototoxicité lors de la classification des substances. Cette action permettra d'inclure un paragraphe dédié à l'ototoxicité dans les fiches de données de sécurité des substances.

### CONCLUSIONS DE LA TABLE RONDE 2

La recherche doit encore apporter de nouvelles données pour convaincre les acteurs en charge de la prévention de l'audition. Il manque essentiellement des données épidémiologiques et des données expérimentales dont les concentrations d'exposition seront représentatives de celles rencontrées dans l'industrie. Le développement de nouveaux outils ayant la vocation de déceler les effets délétères du bruit et des ototoxiques devrait améliorer la politique de prévention des surdités professionnelles. Mais, sans support législatif, sans identification des substances dites ototoxiques, il y a fort à parier que les progrès de la prévention resteront embryonnaires.

L'urgence réside dans la diffusion de l'information pour sensibiliser les préventeurs aux risques encourus par les salariés co-exposés. Cette diffusion de l'information passera par un effort de vulgarisation mais également par de la formation.

### **TABLE RONDE 3 L'ACTIVITÉ PHYSIQUE ASSOCIÉE À DES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES**

*Animateur : J.-P. Meyer (INRS, Fr), R. P. Ellegast (IFA, D), Participants : J. Malchaire (Université Catholique de Louvain, B), J. Bugajska (CIOP, Varsovie PL), A. Edwards (Centre for mining innovation, ZA), M. Frings-Dresen (Coronel Institute of Occupational Health, NL)*

Les multi-expositions remettent en question notre mode d'approche réducteur par risque identifié. Si, par exemple, il est bien établi que les TMS surviennent à la suite d'une répétition de gestes dans de mauvaises conditions, on a montré que l'exposition à plusieurs facteurs pouvait influencer l'apparition de TMS pour des tâches qui, sans expositions multiples, seraient inoffensives. Il faut donc revoir et considérer le problème avec une approche plus généraliste et, pourquoi pas, en impliquant les salariés.

#### **L'IMPLICATION DES SALARIÉS OU D'UN COLLECTIF DE TRAVAIL DANS LA PRISE EN CHARGE DES MULTI-EXPOSITIONS**

Qui mieux que les salariés exposés peut appréhender son bien vivre et son bien-être au travail ? Ils connaissent les contraintes de leur travail, une sensibilisation aux risques qu'ils encourent leur permettrait donc de participer à l'amélioration de leurs conditions de travail. En impliquant le collectif de travail dans une démarche globale d'amélioration des conditions de travail et de réduction des nuisances, l'entreprise gagnerait en rapidité d'intervention et les salariés en reconnaissance. Bien sûr, certaines expositions dangereuses nécessitent l'intervention d'experts extérieurs dont les connaissances sont plus pointues. Pour autant, rien n'empêche l'expert de sensibiliser et d'impliquer le collectif pour gagner en

efficacité et effectuer une analyse globale des risques. Après identification d'une exposition multifactorielle, la démarche naturelle consiste à agir sur chaque facteur de risques afin d'éviter de possibles interactions. Par exemple, dans le cas d'un meuleur exposé à du bruit, des vibrations, du stress et des contraintes physiques, il faut diminuer les niveaux sonores selon les techniques habituelles mais également tenir compte des facteurs de risques psychosociaux et des vibrations qui peuvent impacter l'apparition de pathologies et le bien-être des salariés.

#### **LES FAIBLES DOSES, FACTEURS DE RISQUE DE TMS**

Les TMS (troubles musculo-squelettiques) surviennent à la suite d'une répétition de gestes réalisés dans de mauvaises conditions mais, depuis quelques années, on a montré que l'exposition, même à faibles doses, de plusieurs facteurs peut influencer leur apparition. Le travail posté de nuit, la chaleur, le bruit peuvent favoriser l'apparition de TMS pour des tâches qui, sans expositions multiples, seraient inoffensives. De ce fait, des expositions même légères à plusieurs facteurs peuvent devenir excessives pour certains travailleurs. Certains groupes de travailleurs comme les femmes, les handicapés ou les personnes porteuses de maladies chroniques, peuvent être plus sensibles à l'exposition de plusieurs facteurs, fussent-ils de faible intensité.

#### **L'ACTIVITÉ PHYSIQUE DOIT ÊTRE PRISE EN COMPTE DANS LA VALIDATION DES EPI**

L'efficacité des EPI (équipements de protection individuelle) est souvent évaluée en laboratoire, sur des mannequins statiques. En situation professionnelle, lorsqu'un travailleur porte un masque de protection respiratoire, il marche, parle, bouge sa tête. Ces mouvements peuvent interagir avec le masque et perturber son efficacité établie en laboratoire. Des études récentes soulignent cette faiblesse et pointent ainsi l'inadaptation des tests utilisés à l'heure actuelle pour évaluer l'efficacité des masques. En outre, elles montrent l'intérêt de raisonner en termes de multi-expositions. Un travailleur opérant dans une ambiance empoussiérée peut être également soumis à des vibrations, à une charge physique importante ou à une forte chaleur. L'effet combiné de l'ensemble de ces facteurs de risque doit être pris en compte dans l'évaluation.

### **CONCLUSIONS DE LA TABLE RONDE 3**

Les multi-expositions doivent devenir une problématique générale de santé au travail. La prise en compte des multi-expositions est une étape incontournable dans la recherche du bien-être des salariés pour laquelle une démarche participative d'un collectif de salariés semble particulièrement indiquée. Si la recherche doit continuer à souligner l'impact des multi-expositions pour en imposer le concept, il faut également redoubler d'énergie dans la diffusion de l'information. Le TMS est un bel exemple de l'impact des multi-expositions, même à faibles doses, sur la survenue de pathologies pourtant inattendues dans les conditions ergonomiques normalement inoffensives. Le travail posté de nuit, la chaleur, le bruit favorisent l'apparition de TMS. En conséquence, il faut porter une attention particulière à certains groupes de travailleurs comme les femmes, les handicapés ou les personnes porteuses de certaines maladies chroniques. Les tests réalisés en laboratoire doivent affronter l'épreuve du terrain pour gagner en crédibilité. Enfin, la création de bases de données dans lesquelles intégrer ou rechercher des informations sur les multi-expositions serait souhaitable.

### **CONCLUSION**

A la lumière de ces entretiens entre spécialistes, il est clair qu'il existe une marge de progrès dans la prévention des multi-expositions professionnelles. Nombreux sont les salariés exposés à plusieurs agents chimiques et à des facteurs physiques dangereux au cours de leur vie professionnelle. Au-delà de la prise de conscience des différents acteurs de la prévention, il reste à construire des ponts entre les législations relatives à chaque agent ou facteur professionnel comme des rapprochements législatifs entre une Directive Bruit européenne et les valeurs limites d'exposition à des agents chimiques. La toxicologie doit évoluer et nul doute que les notions de faible dose seront à revoir à la lumière des environnements professionnels complexes. Pour améliorer la prévention, il faut fédérer les connaissances des experts en physique, en chimie, en toxicologie car il n'y a pas que le bruit qui rend sourd.