

NECESSAIRE DEVELOPPEMENT DES ETUDES DE COHORTES POUR EVALUER LES EFFETS A LONG TERME DES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES ET DES CONDITIONS DE TRAVAIL SUR LA SANTE

F. DERRIENNIC^{1,2}, E. IMBERNON¹, M. GOLDBERG^{1,2}

1: Département Santé-Travail de l'Institut de Veille Sanitaire,
12 rue du Val d'Osne, F94415 Saint Maurice cedex, France

2: Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Unité 88,
HNSM, 14 rue du Val d'Osne F94415 Saint Maurice cedex, France

1. Introduction

Depuis une vingtaine d'années maintenant on assiste au développement des recherches épidémiologiques sur la santé au travail fondées sur des protocoles d'enquête de cohortes prospectives conduisant à des investigations lourdes, en temps, en énergie, et impliquant un suivi rigoureux de nombreux sujets au cours du temps.

L'histoire de la recherche, comme celle des questions de santé publique, justifient un tel développement, par exemple :

- comment analyser les processus de vieillissement sans évaluer les évolutions individuelles des caractéristiques de santé physique (paramètres biologiques, physiologiques, ...) et de santé mentale (aptitudes cognitives, maladies,...) ?
- comment évaluer les répercussions à moyen ou à long terme des actions de santé, ou des expositions à des facteurs environnementaux ou professionnels ?

Pour instruire ces exemples de problématique, on aurait pu imaginer, à l'instar des énormes avancées dans l'épidémiologie des cancers, de recourir à des cohortes historiques. Mais les données rétrospectives nécessaires n'existent pas (observations standardisées sur les sujets et bases de données pour constituer les échantillons adéquats), en particulier pour les problèmes émergents qui concernent à la fois la recherche et les décideurs, comme l'explosion des troubles musculo squelettiques avec son cortège de répercussions physiques (incapacités, ...) et sociales (arrêts de travail, ...) ; comme l'impact pour les sujets et pour leurs proches des altérations de la santé mentale (maladie d'Alzheimer, dépression, ...), y compris sous la forme insidieuse de la souffrance psychique.

Du point de vue étiologique, ces problèmes de santé sont largement multifactoriels. Ils ne font pas irruption d'une façon instantanée. Ils sont modulés tout au long de parcours individuels sociaux et professionnels, via notamment les processus de sélection au travail, le cumul des expositions physiques, chimiques et des caractéristiques psychosociales relatives à l'organisation du travail.

Enfin, en dehors même du financement des coûts induits (traitements médicaux, journées de travail perdues,...), ces problèmes sollicitent l'attention de l'ensemble de la collectivité par des interrogations aussi centrales que celles portant sur les évolutions des possibilités et des capacités de travail avec l'avance en âge.

Le cumul des études transversales, c'est à dire ponctuelles dans le temps avec concomitance de l'évaluation des facteurs et des effets, ne permet que de rester à des niveaux de généralités (certes importants et pouvant servir de signal d'alerte) mais qui ne suffisent pas pour convaincre, non seulement du point de vue des mécanismes explicatifs, mais et c'est franchement plus gênant, pour dégager des pistes pertinentes pour le passage à l'action en santé publique. Du reste, la quasi-totalité des articles publiés s'achèvent en conclusion sur la nécessité de poursuivre les investigations sur une base longitudinale afin de pouvoir conclure sur l'existence ou non des relations « travail-santé » mises en évidence. Dans de nombreux congrès, on constate également que la sélection des études présentées porte sur des résultats issus d'études longitudinales.

En définitive, pour comprendre, mais aussi pour évaluer l'ampleur des problèmes de santé et pour dégager des pistes d'action, il faut suivre minutieusement de nombreux paramètres sur des collections importantes de sujets afin de décortiquer l'écheveau des causalités croisées entre de multiples facteurs agissant sur la santé. Suivre minutieusement, cela implique des protocoles d'enquête de cohorte précis, bien standardisés sur les données à recueillir, et déployant un luxe de précautions pour éviter les perdus de vue.

2. Points d'intérêt majeurs des études de cohorte

Les enquêtes de cohorte constituent un des deux outils principaux de l'épidémiologie analytique avec les enquêtes cas-témoins. Les cohortes sont déterminées par un ou plusieurs groupes de sujets (ou échantillons) choisis au départ sur des combinaisons de critères précisés : sociaux, démographiques, professionnels, environnementaux, de santé, et ces groupes de sujets sont suivis pendant une période donnée pour, à des intervalles fixés, être enquêtés en vue d'évaluer les critères de santé dont on fait l'étude.

Ainsi décrit, ce protocole permet d'évaluer non seulement des états de santé à un moment

donné (comme dans les enquêtes transversales), mais aussi et surtout leurs évolutions durant la période de suivi.

Premier intérêt: le contrôle du temps

La force des études de cohorte réside dans la maîtrise de l'ordonnement du temps entre le temps des causes éventuelles et celui des effets potentiels. Évaluer des facteurs à un moment donné et indépendamment, mais ultérieurement, évaluer des atteintes à la santé permet d'être en capacité d'argumenter sur le sens des relations entre ces atteintes et la présence ou l'absence du facteur étudié.

Deuxième intérêt : analyse de la dynamique des phénomènes

Si le suivi est long avec des interrogations répétées, on obtient des données longitudinales permettant d'évaluer et de modéliser les changements des différentes caractéristiques de santé, mais aussi les changements des différents facteurs professionnels et sociaux. Ainsi, il devient possible d'identifier quels sont les changements qui sont reliés entre eux et pas seulement les grandeurs mesurant les états de santé et les états des facteurs.

Par exemple, est ce qu'il y a un cumul des inégalités sociales (ressources, promotion professionnelle, conditions de travail, utilisation des services de santé, recours aux soins, ...), à quel rythme cela s'opère-t-il et quelles sont les répercussions sur la santé ? Autre exemple : dans quels sens s'opèrent les liens de causalité entre le chômage et la santé, est-ce la même chose selon l'âge, le sexe, la catégorie socio-professionnelle, selon qu'il s'agit d'un chômage de longue durée ou non, ... ? Autre exemple encore : comment s'opère pour les salariés en arrêt de travail, et selon la nature de l'arrêt : maladie, accident, chômage, le retour à l'emploi ? Est-ce uniforme au travers des contextes sociaux, est-ce dépendant des conditions de travail et, après retour à l'emploi, y a-t-il une amélioration ou non de la santé mentale, physique et là encore sur quelle échelle de temps ?

Tous ces exemples illustrent le fait qu'il s'agit d'évaluer la dynamique des transformations au cours du temps avec la prise en compte de la complexité des relations entre les objets observés dont la plupart ne sont pas des relations de cause à effet. Aujourd'hui une des questions les plus fortes, compte tenu de l'amélioration de l'espérance de vie et de ses conséquences démographiques porte sur les liens entre le vieillissement et le travail. Pour l'avance en âge : s'agit-il des effets de l'âge chronologique lui-même ou des effets "génération" avec tout ce que cela implique du point de vue social ? Travail : qu'est ce qui est concerné dans le travail comme agent nocif au sens le plus mécaniste possible (exposition à tel produit, telle substance, telle contrainte temporelle, ...), mais aussi quoi dans l'équilibre "effort-récompense" (dans le modèle de Siegrist par exemple), quoi

dans la tension au travail issue du couple “demande/latitude décisionnelle” (dans le modèle de Karasek par exemple), et quoi dans la santé ?

C’est pourquoi, dans le domaine de la santé au travail, les cohortes vraiment intéressantes sont celles qui, de par les données collectées, s’inscrivent dans une vision multifactorielle permettant un raisonnement social et un raisonnement bio-médical et qui comportent un minimum d’informations sur le contexte géographique et professionnel des populations sources dont sont extraits les sujets enquêtés en vue de faire la part entre les facteurs individuels et les facteurs collectifs (ce qui permet aussi de préciser la portée des résultats obtenus).

Troisième intérêt : des analyses statistiques multiples sur le même corpus de données

Le contrôle du temps (premier intérêt) et l’approche dynamique (deuxième intérêt) peuvent être combinés pour mener plusieurs analyses comme le suggère la figure 1 suivante où pour fixer les idées on a pris l’exemple d’une étude qui porterait sur les lombalgies.

On peut, en effet d’une part s’attacher comme dans le schéma 1 à chercher quels sont les facteurs qui semblent prédire au mieux l’apparition des lombalgies dans l’intervalle de temps d’observation entre les années N et N+K.

Sachant que les lombalgies ne sont pas forcément chroniques, durant la période d’observation, on peut s’attacher comme dans le schéma 2 à étudier d’une part la force de survenue des nouveaux cas, d’autre part la force des disparitions des douleurs lombaires chez les sujets initialement atteints en relation avec les mêmes facteurs d’expositions. Le bilan des facteurs impliqués donnera une indication sur la plausibilité d’un rôle causal possible pour les facteurs étudiés. Par exemple, y a t il des facteurs dont le fait d’y être exposé semble faciliter l’apparition de cas de douleurs lombaires et inversement le fait de ne pas y être exposé facilite la disparitions des douleurs lombaires ?

Enfin, schéma 3, on peut s’attacher à chercher dans quel sens les facteurs semblent avoir un rôle, par exemple est ce que les douleurs lombaires prédisent mieux les signes dépressifs ou bien à l’inverse les signes dépressifs prédisent-ils mieux les douleurs lombaires ?

Si un facteur d’exposition donné a un rôle causal possible, alors on doit s’attendre à un ensemble cohérent de résultats entre les trois modes d’analyses.

**FIGURE 1 : ETUDES DE COHORTES
PLUSIEURS SCHEMAS D'ANALYSES POSSIBLES
POUR FACILITER L'INTERPRETATION DES RESULTATS**

SCHEMA D'ANALYSE 1

- Troubles dépressifs
année N → **année N+K** **Douleurs lombaires**
 - Pénibilité physique
 - Organisation du travail

Question : quel est le meilleur facteur prédicteur ?

SCHEMA D'ANALYSE 2

Douleurs lombaires

Année N+K

NON
OUI

Année N
NON

•
Apparitions

OUI

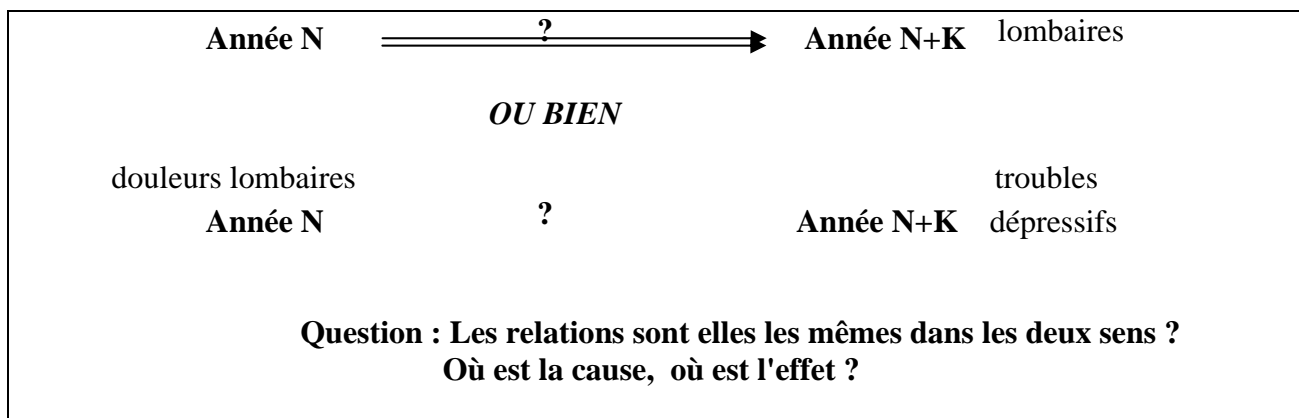
•
Disparitions

**Question : Y a-t-il un déséquilibre des cases contraires ?
Si oui, quels sont les facteurs associés ?**

SCHEMA D'ANALYSE 3

troubles dépressifs

douleurs



En France, dans l'enquête de cohorte GAZEL(1), des analyses suivant le schéma 3 montrent que chez les hommes, après ajustement sur l'âge, la mobilité professionnelle ascendante (d'ouvrier ou employé à cadre intermédiaire puis cadre) est associée à des fréquences plus faibles des facteurs de risques cardio vasculaires. Mais l'inverse est vrai également : la mobilité professionnelle ascendante est plus faible chez ceux présentant initialement ces facteurs de risque, ce qui finalement soutient l'hypothèse de l'existence de mécanismes de type « cercle vicieux » concernant les sélections au travail par la santé.

Dans une autre enquête française de cohorte, l'enquête ESTEV (2), des analyses suivant le schéma 2 montrent, tant chez les hommes que chez les femmes, que les apparitions et disparitions de cas des douleurs dans les épaules et le cou sur une période de 5 ans sont liées pour les apparitions aux expositions à des facteurs de pénibilité physique dans le travail (port de charges lourdes, vibrations, efforts sur outils, postures pénibles) et à une latitude décisionnelle faible (facteur psychosocial du modèle de Karasek). Par contre les disparitions sont liées à l'absence d'exposition à ces mêmes facteurs. Ces résultats sont ajustés sur l'âge, les symptômes dépressifs, les activités sportives et de jardinage, et les habitudes vis-à-vis du tabac.

3. Exemple de cohortes

En France, on compte aujourd'hui une quarantaine d'études épidémiologiques de type cohorte dont une dizaine de cohortes professionnelles. Deux d'entre elles sont particulièrement représentatives du développement des enquêtes de cohorte comme outil de recherche. Il s'agit de l'enquête GAZEL et de l'enquête ESTEV ;

3.1 Enquête GAZEL(3)

Dans le but de développer un véritable « laboratoire humain épidémiologique », l'Unité 88 de l'Inserm, en partenariat avec EDF-GDF, entreprises nationales productrices et distributrices de l'électricité et du gaz, a mis en place la cohorte GAZEL qui permet de suivre pendant une très longue durée l'état de santé et de nombreux facteurs de risque d'un vaste échantillon d'agents EDF-GDF. La logistique adoptée permet d'enrichir la base de données initiales par des informations en provenance des différents services de l'entreprise (données sur le parcours professionnel : postes, grades ; données métrologiques sur les postes de travail, données des services de sécurité sociale sur les arrêts de travail et leurs causes, ...) et des fichiers nationaux comme celui de la mortalité et des causes médicales de décès.

Le suivi de la cohorte a été initié en 1989, et il porte sur 20624 agents volontaires, dont environ 15000 hommes âgés de 35 à 50 ans en 1989 qui seront suivis annuellement jusqu'à leur décès. Outre les données précédemment évoquées, chaque année les agents enquêtés remplissent un auto questionnaire avec un volet socio démographique incluant des paramètres du mode de vie, un volet santé perçue, et un volet professionnel. Pour ce dernier volet les sujets sont interrogés sur leurs conditions de travail, sur les expositions à des cancérogènes professionnels et sur les facteurs psychosociaux du travail.

Le suivi est particulièrement efficace. Au 31 décembre 2002 (14 premières années de suivi), le nombre de perdus de vue était infime (89 sujets, soit environ 0,3%). La participation active par auto questionnaire est particulièrement élevée : au bout de 14 ans, seuls 4% des sujets n'ont jamais renvoyé leur questionnaire annuel après avoir participé en 1989. Le nombre moyen de questionnaires annuels remplis sur cette période est de 10,8 pour un maximum théorique de 14. On peut donc considérer que la cohorte GAZEL est une cohorte qui permet un suivi de qualité exceptionnelle, tant par la diversité des données qu'elle réunit, que par le caractère quasi exhaustif du suivi individuel des participants.

Aujourd'hui plus une vingtaine d'équipes différentes, appartenant à des structures de recherche diverses réalisent des études associées à la cohorte GAZEL. Concernant les risques professionnels les thèmes couverts sont essentiellement les troubles musculo squeletiques, lombalgies et affections péri-articulaires, l'étude des facteurs psychosociaux du travail en relation avec la pathologie cardio-vasculaire, la symptomatologie dépressive et l'absentéisme pour raison de santé.

3.2 Enquête ESTEV (4)

ESTEV est une enquête épidémiologique longitudinale prospective et multicentrique conduite dans 7 régions françaises contrastées du point de vue socio-économique consistant à

interroger et à examiner un même échantillon de salariés à 5 ans d'intervalle du point de vue de leur travail et de leur santé pour :

- évaluer les évolutions avec l'âge des critères de santé (santé objective et santé perçue) en rapport avec le vieillissement,
- détecter les facteurs professionnels (expositions, contraintes, astreintes) au moment de l'enquête ou dans le passé, mais aussi certaines caractéristiques psychosociales (monotonie, intérêt, autonomie et marge de manœuvre dans le travail) susceptibles de modifier les évolutions de la santé avec l'âge en privilégiant deux pistes :
 - l'éventuelle précocité en âge des altérations de la santé,
 - l'éventuelle modification du rythme d'apparition de ces altérations.

L'enquête ESTEV est issue d'une initiative de médecins du travail en coopération avec des équipes de recherche de l'INSERM et de l'Université. Un groupe de pilotage et de coordination, en place depuis 1989, a conduit cette enquête sur les bases suivantes

- les sujets enquêtés étaient des salariés tirés au sort sur les listes exhaustives des salariés surveillés par les médecins du travail. Dans chaque liste les coefficients de tirage au sort étaient proportionnels à ceux correspondants à la répartition française par âge des salariés fournie par les statistiques de l'INSEE. Les proportions ont été déterminées de sorte que chaque médecin du travail devait avoir 80 salariés à examiner.
- les sujets étaient des hommes et des femmes choisis dans quatre générations de naissances précises : 1938, 1943, 1948, 1953 afin de contrôler l'effet génération
- les données étaient collectées lors de la visite médicale annuelle du travail au moyen de trois questionnaires standardisés. Un questionnaire était rempli par le médecin du travail au cours de l'examen clinique (qui avait été lui-même standardisé) renseignant sur les pathologies actuelles ou passées, les mesures anthropométriques, les consommations de médicaments, la tension artérielle, les douleurs et limitations articulaires dans les membres et le rachis, et l'histoire gynécologique pour les femmes. Les deux autres questionnaires étaient remplis par le sujet lui-même avant sa visite médicale. L'un portait sur les conditions de travail actuel et dans le passé : expositions à des agents physiques ou chimiques ; contraintes de pénibilité physique (port de charges lourdes, posture pénibles, ..), les caractéristiques temporelles (durée de travail, horaires décalés, alternants, travail de nuit), le travail répétitif sous contrôle de temps, les aspects psychosociaux en rapport avec l'organisation du travail pour apprécier la demande et la

latitude décisionnelle dans le travail. Le deuxième auto questionnaire portait sur les caractéristiques socio démographiques et sur la santé perçue au moyen de la batterie de questions de l'indicateur de santé perçue du Nottingham Health Profile.

Le nombre de médecins du travail coopérant à cette enquête a été de 380 en 1990 et, du fait des changements d'emplois pour les salariés et des changements de secteurs d'activité pour les médecins du travail, ce sont plus de 900 médecins du travail qui ont été impliqués dans le deuxième passage de l'enquête ESTEV en 1995.

La première enquête en 1990 a permis de recueillir des données auprès de 21 378 salariés comprenant 12 450 hommes et 8 928 femmes. Le taux de participation (par rapport aux effectifs issus du tirage au sort) est élevé : 88 % quelque soit l'âge, le sexe et la région de domicile. En 1995, la deuxième enquête a permis de revoir 18 695 salariés, soit 87 % des sujets vus la première fois.

De très nombreuses études analytiques ont été menées par une quinzaine d'équipes de recherches multidisciplinaires sur les thèmes des troubles musculo squelettiques, de la mobilité physique, de la tension artérielle, du sommeil, de la santé mentale (réactions émotionnelles, isolement social), et sur les sorties précoces d'emploi.

4. Caractéristiques communes à ces enquêtes

4.1 un objectif commun :

Améliorer la prévention des risques professionnels en considérant simultanément les expositions professionnelles et les facteurs psychosociaux relatifs à l'organisation du travail. Les études portent sur l'identification des facteurs de risque mais débouchent sur une réflexion en matière de surveillance épidémiologique des risques professionnels et de la santé.

4.2 une logistique reposant sur un travail d'équipe pluridisciplinaire :

De la conception à la réalisation de l'enquête, du choix des thèmes investigués aux analyses des données, les travaux impliquent conjointement des médecins du travail, des médecins inspecteurs du travail, des ergonomes, des épidémiologistes, des statisticiens, et selon les thèmes abordés des spécialistes.

4.3 le médecin du travail est au cœur du dispositif :

Leur rôle de conseillers des employés comme des employeurs, leur permettent de recueillir des informations à la fois sur la santé et sur les situations de travail et ils sont garants de l’anonymat des données collectées et de la protection des salariés.

4.4 des méthodologies d’enquête semblables :

Un soin extrême est apporté au suivi des échantillons. Les données collectées comportent un volet auto évaluation de la santé et du travail et un volet médical.

4.5 un lourd travail de mobilisation par le groupe de coordination

Il s’agit non seulement de la mobilisation des salariés pour obtenir le maximum de participation aux différentes opérations liées à l’enquête de cohorte, mais aussi des différents intervenants dans la conduite de l’enquête de manière à ce que la lassitude ne gagne pas au cours du temps, tout en même temps que se maintiennent les même pratiques d’observations et de mesures.

4.6 un effort de diffusion des résultats, comme des activités autour de la cohorte, auprès de publics diversifiés : chercheurs, professionnels de la santé, salariés,...

5. Eléments de discussion

Au total le succès de ces cohortes paraît résulter de deux faits essentiels :

- les moyens mis en oeuvre et le fonctionnement des équipes supportant la conduite de l’enquête et des travaux épidémiologiques associés est à l’image de l’activité d’un laboratoire d’études et de recherches.
- La vision du sujet au travail n’est pas celle d’une “machine biologique”, mais d’un “être social”, et différents points de vue peuvent être examinés à partir des données collectées.

Ce dernier point est à rapprocher des questions modernes en épidémiologie des risques professionnels qui portent sur l’introduction des parcours sociaux et professionnels comme déterminants possibles des altérations de la santé notamment à long terme, via les processus de sélection au travail, le cumul des expositions physiques, chimiques et des caractéristiques psychosociales relatives à l’organisation du travail.

Les études de cohorte comportent néanmoins un certain nombre de limites notamment techniques (lourdeur, effectifs élevés pour détecter statistiquement des évolutions, biais liés aux perdus de vue, engagement fort des équipes qui les entreprennent avec des résultats forcément à long terme, financements importants) mais aussi théoriques : impossibilité de maîtriser simultanément les trois effets temporels âge, époque et génération.

Ces raisons font qu'il y a encore peu d'études de cohortes prospectives. Mais les développements récents laissent espérer une percée, d'autant qu'on s'est rendu compte qu'une certaine synergie se mettait en place au sein des équipes travaillant en réseaux avec une plus grande interdisciplinarité.

En France, une mise en commun des acquis et des méthodes utilisées par les différentes équipes engagées dans de telles démarches est en cours. Sur le plan académique, l'Association des épidémiologistes de langue française développe depuis quatre ans une activité scientifique à visée méthodologique, tant théorique que pratique, au sein d'un « club cohorte » dont le succès est grandissant.

Un vaste projet impliquant les organismes nationaux de recherche comme l'INSERM, l'INRS, InVS, et les Centres d'examen de la santé de la Sécurité Sociale est en cours d'élaboration pour mettre en place d'une façon coordonnée :

- 1) une très vaste cohorte multiprofessionnelle suir plusieurs centaines de milliers salariés
- 2) des cohortes spécifiques à des situations de travail particulière, correspondant à des problèmes émergents, par exemple :
« désamiantage », travail en sous traitance, expositions prononcées à des facteurs de risque de la fonction respiratoire, ...

La coordination des différents montages de ces cohortes portera sur la logistique du suivi des sujets et sur la définition et le recours à un minimum d'outils communs d'évaluation, tant du côté du travail que de la santé, avec des aspects subjectifs et objectifs, de manière à ce que les études et les résultats ultérieurs puissent faire l'objet de comparaisons et puissent déboucher sur des recommandations et des pratiques de surveillance épidémiologique facilement généralisables.

En guise de conclusion, on peut se référer à la question des rapports entre le travail et le vieillissement comme exemple type des questions qui ne sont directement abordables qu'au moyen d'enquêtes de cohorte. Le philosophe Georges Canguilhem disait que vieillir c'est durer, accumuler et changer. Alors, en l'absence de toute théorie unifiée du vieillissement, du point de vue épidémiologique, que ce soit avec une visée d'accroissement des connaissances ou de surveillance

de la santé au fil de l'âge, faut-il encore se mettre dans la situation des études de cohortes pour pouvoir évaluer ce qui survient, s'accumule et change au cours du temps.

Références

1 C Ribet : Facteurs de risque cardio-vasculaire dans une population masculine : liens avec le statut socio économique des conjointes et la mobilité professionnelle. Thèse de doctotat des sciences biologiques et médicales l'Université Bordeaux 2, 2002.

2 B Cassou, F Derriennic, C Monfort, J Norton, A Touranchet, Chronic neck and shoulders pain, age, and working conditions : longitudinal results from a large random sample in France. Occupational and Environmental Health Medicine 2002 59:537-544.

3 M Goldberg, A Leclerc, I Bugel et al: Cohorte GAZEL, 20000 volontaires d'Electricité de France-Gaz de France pour la recherche médicale ; Editions INSERM, Paris, 1993.

4 F Derriennic, A Touranchet, S Volkoff (Eds) : Age, Travail, Santé. Etudes sur les salariés âgés de 37 à 52 ans, Enquête ESTEV 1990. Collection Question en Santé Publique, Editions INSERM ? Paris, 1996.