

SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES ETAT DES CONNAISSANCES ET PERSPECTIVES.

F. CONSO

Faculté de Médecine Cochin Port-Royal, 24 rue du Faubourg St-Jacques, 75014 PARIS France

La surveillance biologique des expositions répond à un objectif de prévention primaire et s'intègre dans la stratégie d'évaluation du risque en complément de la métrologie d'atmosphère.

Les principaux types de surveillance en milieu de travail ont été définis dès 1980 lors du séminaire de Luxembourg qui rassemblait des participants de la Commission Européenne du NIOSH et de l'OSHA, la « surveillance » ou « monitoring » étant « *l'activité systématique continue ou répétée relative à la santé destinée à entraîner si besoin des actions correctives* ». Trois types de surveillance ont été alors identifiés :

- la surveillance des atmosphères de travail (ambient monitoring)
- la surveillance biologique des expositions (biomonitoring ou biométrie)
- la surveillance de la santé.

La surveillance biologique de l'exposition se définit comme « *une méthode identifiant et mesurant les substances de l'environnement du poste de travail ou leurs métabolites dans les tissus, les excréta, les sécrétions ou l'air expiré des salariés exposés, pour évaluer l'exposition et les risques pour la santé, en comparant les valeurs mesurées à des références appropriées* ».

Par extension, cette surveillance biologique inclut également la surveillance de certains effets biologiques précoces non directement toxiques : « *la surveillance des effets biologiques précoces mesure et évalue les effets biologiques précoces dus à une substance de l'environnement de travail dans un but d'appréciation de l'exposition ou du risque sanitaire par comparaison à des normes de référence* ». Ceci fait référence par exemple au dosage de l'acide delta aminolévulinique urinaire dans les urines ou à celui des protoporphyrines zinc érythrocytaires lors de la surveillance des salariés exposés au plomb ou le dosage des cholinestérases chez les travailleurs exposés aux insecticides organophosphorés.

Cette surveillance biologique suppose le dosage à intervalles réguliers des biomarqueurs ou indicateurs biologiques d'exposition qui ont été initialement mis au point pour le diagnostic des intoxications aiguës mais dont la sensibilité ne permettait pas l'utilisation de façon élargie en milieu professionnel.

Ce n'est que depuis les années 1970, dans le cadre du développement de la politique européenne de toxicologie industrielle de la Direction Générale de l'Emploi et des Affaires Sociales de la CEE que se sont développés les différents concepts de la surveillance biologique des expositions.

Les dosages ont bénéficié parallèlement des gains en sensibilité et en spécificité des méthodes analytiques avec introduction de la spectrométrie d'absorption atomique pour les métaux et de la chromatographie en phase gazeuse pour le dosage des substances organiques volatiles.

En 1972, le Congrès d'Amsterdam consacré au plomb a souligné la nécessité, pour le dosage de la plombémie, d'une politique de promotion des bonnes pratiques de laboratoire. Dans les années suivantes, de nombreuses procédures de mise en qualité des protocoles analytiques ont été instaurées avec mise en place de programmes d'intercomparaison sur les dosages de métaux (plomb, cadmium, mercure) grâce à la diffusion de standards de référence (Bureau des Références Communautaires).

L'APPORT DE LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DES EXPOSITIONS

1° - Ce type de surveillance intègre les différentes voies d'absorption des polluants du poste de travail et devient prioritaire pour les polluants à pénétration cutanée prédominante : c'est le cas des amines aromatiques et des éthers de glycol : pour ces deux types de substance, étant donné le faible intérêt de la surveillance des atmosphères, des méthodes d'hygiène industrielle de frottis de surface ont été proposés mais montrent des résultats très hétérogènes.

Le dosage dans les milieux biologiques est dans ce cas un bien meilleur témoin de l'exposition professionnelle.

2° - Lors de grandes variabilités des valeurs atmosphériques mesurées au poste de travail (c'est le cas des poussières de plomb par exemple), le dosage sanguin est un meilleur témoin de l'exposition.

3° - La surveillance biologique intègre également tous les facteurs pouvant jouer sur l'absorption : modifications du débit ventilatoire imposé par les conditions de travail pour l'absorption respiratoire, interaction avec des substances lipidiques pour la pénétration transcutanée.

4° - Les biomarqueurs reflètent la dose interne de polluants retenus dans l'organisme et sont donc plus susceptibles d'être mis en relation avec les effets sur les organes cibles.

La surveillance biologique des expositions a un double intérêt en prévention du risque professionnel :

- elle permet à l'ensemble des préventeurs - en utilisant des moyennes correspondant à des groupes homogènes d'exposition - d'évaluer les mesures de prévention collective mises en œuvre au poste de travail.
- les résultats individuels gérés exclusivement dans le cadre des Services médicaux de Santé au Travail, sont des outils essentiels pour la gestion individuelle du risque ; ils permettent également une traçabilité des expositions dans le dossier médical du salarié.

MISE EN ŒUVRE DE LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DES EXPOSITIONS

Plusieurs conditions doivent être réunies pour la mise en place d'un programme de surveillance biologique des expositions :

1° - le respect de l'éthique et de la confidentialité : la surveillance biologique des expositions relève exclusivement du médecin du travail, seul garant de l'éthique concernant le prélèvement biologique (ses indications, le choix du laboratoire), l'interprétation des résultats à l'échelon individuel et la restitution collective aux partenaires de prévention dans l'entreprise des informations rendues anonymes et concernant les groupes de salariés.

2° - l'acceptabilité par les salariés de l'examen biologique qui se doit de ne pas être invasif et qui doit donc privilégier comme milieux biologiques les urines ou l'air expiré mais qui peut également concerner le sang et la salive.

3° - l'existence d'indicateurs biologiques d'exposition validés suppose un certain nombre de connaissances fondamentales préalables.

Il est ainsi indispensable de connaître la toxicocinétique et la toxicodynamique de la substance chimique dont on veut suivre l'exposition : la demi vie d'élimination de la substance ou de celle des métabolites est déterminante pour le choix de l'horaire du prélèvement.

Les paramètres retenus doivent offrir une bonne spécificité et une sensibilité adaptée aux quantités de polluants ayant été absorbées.

L'indicateur retenu doit également être pertinent en terme d'impact sur les organes cibles .

La recherche, très active dans ce domaine, a validé de nombreux marqueurs –en particulier pour les substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction- marqueurs qui obéissent à ces différents critères ;

- pour les éthers de glycol, les dérivés métabolites dosés qui sont les acides alcoxyacétiques sont ceux responsables de l'hématotoxicité et de la toxicité pour la reproduction .
- pour la surveillance des expositions au benzène, la mise au point du dosage des métabolites plus spécifiques que le phénol urinaire a permis d'utiliser en routine comme marqueurs d'exposition l'acide phényl mercapturique ou l'acide trans-trans muconique urinaires.

4° - la normalisation des modalités de prélèvement et plus particulièrement du support est également un préalable nécessaire à la mise en place d'un programme de biométrie .

5° - la fiabilité de l'analyse demande que les méthodes utilisées répondent aux exigences de qualité en termes de sensibilité, de spécificité et d'exactitude.

Dans ce domaine, les laboratoires qui effectuent ces dosages suivent des programmes d'assurance qualité qui s'appuient sur des contrôles internes de qualité grâce à des échantillons biologiques certifiés, ou sur des échantillons biologiques élaborés en interne sur des pool urinaires ou sanguins.

Un certain nombre de programmes externes de qualité existent en Belgique, en Allemagne, en France, en Finlande ...

6° - des notions pratiques de coût du programme sont des éléments essentiels pour sa mise en place : certains indicateurs biologiques d'exposition tels les adduits aux protéines ou à l'ADN reflètent précisément l'exposition à l'organe cible pour des substances cancérigènes mais ils ne peuvent être proposés en routine de surveillance biologique d'exposition en raison de leur coût.

7° - l'interprétation des résultats

L'instauration d'un programme de biométrie ne peut se faire que s'il existe une garantie d'interprétation individuelle, fiable, du résultat.

Ceci exclut les tests de mutagenèse dont on ne connaît pas la valeur prédictive pour un individu donné.

Pour les autres indicateurs biologiques d'exposition, cette interprétation se fait par comparaison à des valeurs de référence qui peuvent être de deux types :

- les valeurs de référence en population générale qui ont été déterminées dans un objectif de surveillance de polluants environnementaux : elles n'existent que pour quelques métaux ou quelques substances organiques biopersistantes (PCB, autres organochlorés)

- des valeurs guides en population exposée professionnellement.
certains pays européens ont été précurseurs dans ce domaine (Allemagne, Italie, Finlande) ;
en France, les premières valeurs guides ont été publiées en 1993 par le Ministère du Travail.
Seul le dosage de la plombémie est une valeur contraignante et répond à une directive européenne, toutes les autres valeurs étant données à titre indicatif.

Les valeurs guides en population professionnelle sont le plus souvent établies par référence aux valeurs limites en moyenne d'exposition dans les atmosphères de travail.

Certaines valeurs guides sont directement liées au risque santé (cadmium, métabolites du styrène, carboxyhémoglobine). Pour d'autres substances, et en particulier pour les cancérogènes, les valeurs guides sont les valeurs les plus basses possibles obtenues lors de bonnes pratiques industrielles.

Certains pays ont étendu leur réflexion sur les valeurs guides à la surveillance de la population particulièrement sensible des femmes enceintes au travail : la Finlande a fait des propositions concernant quelques polluants susceptibles d'interférer avec la reproduction et fixent, par exemple, la valeur guide du mercure urinaire à 10 µg/l pour une valeur de référence en population salariée de 50µg/l.

LES PERSPECTIVES EN SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DES EXPOSITIONS

Une des principales limites de la surveillance biologique des expositions étant le nombre relativement faible des indicateurs biologiques d'exposition validés en milieu professionnel, les programmes de surveillance biologique ne pourront que bénéficier du nombre important de recherches sur la mise au point de nouveaux biomarqueurs.

Ces recherches sont très largement favorisées par les besoins de repérage d'expositions environnementales à des polluants biopersistants et par les besoins exprimés par les épidémiologistes d'une meilleure évaluation des expositions pour leurs études en milieu de travail.

Ainsi, le concept d'épidémiologie moléculaire fait appel au repérage des expositions par des indicateurs très représentatifs de l'action du toxique au niveau cellulaire (adduits par exemple) et favorise la recherche sur ces biomarqueurs . Si les coûts en devenaient acceptables, de tels examens pourraient être proposés en routine de surveillance biologique des expositions.

D'autres recherches plus pragmatiques portent sur les dispositifs de prélèvement :

- dispositifs polyvalents de recueil, de transport et de conservation des urines à usage unique récemment mis au point par l'INRS, le prélèvement s'effectuant sur une cartouche de charbon activé. Cette méthode a été validée pour le 1-hydroxypyrene, les métabolites du sulfure de carbone, du benzène, du styrène.

- dispositif de recueil de l'air de fin d'expiration proposé par l'EPA. et validé pour des expositions à de faibles concentrations de composés organiques volatils souvent multiples et testé sur des expositions à des mélanges

.

Certaines interrogations sur l'interprétation de résultats lors de campagnes de surveillance biologique des expositions amènent également à approfondir les recherches dans deux champs :

- la variabilité des résultats biologiques en fonction de la spéciation de certains dérivés minéraux
- la variabilité interindividuelle de certains biomarqueurs en fonction d'interactions avec d'autres xénobiotiques de l'environnement (médicaments, alimentation) ou en fonction de variations génétiques de l'équipement enzymatique.

CONCLUSION

La surveillance biologique des expositions a toute sa place dans le dispositif de prévention des risques professionnels en complémentarité de la surveillance des atmosphères de travail.

Bien que ne s'adressant encore qu'à un nombre limité de polluants, elle peut s'appliquer à de nombreux secteurs d'utilisation des métaux, des solvants, des pesticides et d'autres substances organiques.

Elle requiert deux conditions essentielles dans sa mise en place : le strict respect de l'éthique médicale dans la prescription, l'interprétation individuelle et la communication des résultats et l'utilisation de biomarqueurs robustes au plan scientifique et analytique.