

LES EFFETS NEUROTOXIQUES
DE L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU STYRÈNE
ET LEUR RÉVERSIBILITÉ

DENYSE GAUTRIN

DÉPARTEMENT D'ÉPIDÉMIOLOGIE ET DE BIOSTATISTIQUES
UNIVERSITÉ MCGILL
MONTRÉAL, QUÉBEC
SEPTEMBRE, 1988

THÈSE SOUMISE
À LA FACULTÉ DES ÉTUDES GRADUÉES
ET DE LA RECHERCHE
EN VUE DE
L'OBTENTION D'UN DIPLÔME DE
DOCTEUR EN PHILOSOPHIE

© Denyse Gautrin, 1988

Short title:

EFFETS NEUROTOXIQUES DE L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU STYRENE

RÉSUMÉ

Soixante-quinze travailleurs exposés au styrène dans quatre manufactures de plastiques renforcés, à proximité de Montréal, ont participé à cette étude. Tous furent évalués au moyen de tests du fonctionnement du système nerveux périphérique durant une période d'exposition continue et 12 furent ré-évalués après une période sans exposition. Durant la période d'exposition continue une relation entre exposition environnementale et vitesse de conduction nerveuse (VCN) sensorielle fut démontrée. Presque tous les travailleurs exposés depuis plus d'un mois à des concentrations supérieures à 100 ppm avaient un déficit de la VCN. Les effets observés sur le fonctionnement du système nerveux périphérique n'étaient pas associés à l'exposition cumulée. Après une mise à pied, de faibles changements de la VCN furent observés compatibles avec une amélioration fonctionnelle. Aucun excès de symptômes associés au déficit de la VCN ne fut démontré. Des mesures biologiques de l'absorption et de l'élimination du styrène furent utilisées, et se révélèrent meilleurs prédicteurs des risques neurotoxiques que les mesures environnementales.

SUMMARY

Seventy-five workers exposed to styrene in four reinforced plastics plants in the Montreal area have taken part in this study. All subjects were tested for peripheral nervous system functioning during a period of continuous exposure; 12 were re-evaluated after a lay-off period without exposure. During the period of continuous exposure, a dose-response relationship between the environmental exposure and the sensory nerve conduction velocity (NCV) was demonstrated. Almost all workers exposed for at least one month to levels of styrene above 100 ppm had a nerve conduction deficit. The effects observed were not related to cumulated exposure. After a period of lay-off, slight changes in NCV were observed in accordance with a functional improvement. No excess in symptoms reported in relation to a NCV deficit was demonstrated. Biological measures of styrene absorption and excretion were used, they appeared to be better predictors of neurotoxic effects than environmental measures of styrene exposure.

Je dédie cette thèse
à mes enfants,
Philippe et Patricia

REMERCIEMENTS

Le travail de recherche qui a permis la réalisation de cette thèse a impliqué la collaboration de plusieurs personnes à qui je désire exprimer toute ma reconnaissance. Je tiens à remercier en premier lieu les Compagnies participantes ainsi que les travailleurs et les responsables du personnel. Tous ont contribué à rendre le travail sur le terrain non seulement réalisable, mais très agréable grâce à la disponibilité et à l'intérêt manifestés.

Plusieurs professeurs de l'Université McGill, en particulier, de l'Ecole de santé au travail et du département d'Epidémiologie et de biostatistiques, ont collaboré à l'une ou l'autre phase du projet. Je mentionnerai d'abord Dr. N. Cherry de l'Ecole de santé au travail, co-directrice du projet de recherche, envers qui je suis extrêmement reconnaissante et dont j'ai apprécié l'attitude exigeante et encourageante aux moindres étapes du projet. Je remercie Dr. J.C. McDonald, également de l'Ecole de santé au travail pour son apport comme consultant au stade de la conception, Dr. G. Thériault, directeur de l'Ecole de santé au travail, pour avoir offert le cadre nécessaire à la réalisation du projet et pour son rôle important comme négociateur lorsqu'il s'est agi d'obtenir la collaboration de la première compagnie approchée, Dr. D. Ecobichon, du département de Pharmacologie, pour avoir agi comme consultant durant la phase de conception du protocole d'échantillonnage biologique et celle de l'analyse des données sur la pharmacocinétique du styrène et Dr. B. Armstrong de l'Ecole de santé au travail, pour son aide précieuse au cours des analyses statistiques.

L'équipe de recherche qui m'a très efficacement secondé sur le terrain était constituée de Mme Sylvie Mallette, hygieniste industrielle, qui fut responsable des enquêtes d'hygiène et de la préparation des rapports présentés au Comités de sécurité et à la Direction de chaque compagnie; et de Mme Isabelle Lessard qui, en tant que physiologiste rattachée à l'équipe associée de l'IRSST basée à l'Université McGill, a effectué une partie des tests EMG. La préparation des fichiers pour les analyses statistiques comprenait le jumelage des données des laboratoires de l'IRSST et de celles de McGill, je remercie M. Michael Fox un étudiant en informatique employé à temps partiel pour avoir accompli cette tâche. Je remercie également Melle Diane Cyr informaticienne rattachée à l'équipe associée de l'IRSST, pour avoir développé les programmes nécessaires à la transformation de certaines données brutes.

Toutes les analyses des échantillons biologiques et des diffuseurs passifs ont été effectuées à l'IRSST sous la direction de Dr. Jocelyne Cousineau et de M. Daniel Drolet que je tiens tous deux à remercier pour leur intérêt dans le projet et leur participation aux réunions de travail mensuelles. Je remercie également Mme Diane Lalanne à qui était confiée l'analyse des échantillons d'urine.

Je ne saurais trop remercier Melle Rosa Coppola pour avoir préparé tous les tableaux présentés dans cette thèse.

Je tiens à remercier tout particulièrement Dr. J.F. Boivin, mon directeur de thèse qui m'a fourni beaucoup de support tout particulièrement durant les phases difficiles de la réalisation des exigences pour le programme de doctorat.

Les travaux qui ont mené à cette thèse s'inscrivent dans le cadre d'un projet de recherche sur les effets de l'exposition professionnelle au styrène sur le système nerveux central et périphérique dont l'investigateur principal fut Dr. N. Cherry. Ce projet a été financé par une subvention de l'IRSST (Institut de recherche en santé et sécurité du travail du Québec) pour une période de deux ans (1984-1986). Toutes les analyses de laboratoire ont été effectuées grâce à une entente de collaboration avec l'IRSST.

J'ai obtenu une Bourse de perfectionnement du troisième cycle accordée par l'IRSST pour une durée de trois ans et demi.

CONTRIBUTION ORIGINALE

Pour la première fois, un groupe de 75 travailleurs exposés au styrène dans le secteur des plastiques renforcés a été évalué au niveau du fonctionnement du système nerveux périphérique moteur et sensitif des membres inférieurs et supérieurs.

Un effet de type dose-réponse a été démontré de façon non équivoque entre l'exposition environnementale au styrène et un déficit de la vitesse de conduction nerveuse sensorielle. Les effets observés étaient légers et aucun cas de neuropathie clinique attribuable à l'exposition au styrène n'a été dépisté. L'utilisation de l'électromyographie a permis de détecter des signes infra-cliniques d'atteinte au système nerveux périphérique chez des travailleurs exempts de symptômes neurologiques.

Les résultats de cette étude ont permis d'affirmer avec assurance que les effets neurotoxiques mis en évidence n'avaient pas progressé à cause de l'exposition cumulée de plusieurs années. Les effets étant associés à l'intensité plutôt qu'à la durée d'exposition.

Une évaluation très systématique de l'absorption individuelle du solvant par l'intermédiaire des métabolites urinaires a permis d'établir que les indicateurs biologiques sont de meilleurs prédicteurs des effets neurotoxiques sur le système nerveux périphérique que ne le sont les paramètres de l'exposition ambiante.

Pour la première fois, des facteurs susceptibles d'affecter la cinétique du styrène ont été mesurés auprès d'une population de sujets en milieu de travail. Les analyses statistiques ont révélé que les dépôts de graisse avaient un effet protecteur et que la consommation d'alcool à long terme augmentait les risques de neurotoxicité.

Du point de vue application pour la surveillance de la santé des travailleurs du styrène, la présence d'acide mandélique dans l'urine le lundi avant le quart de travail paraît prometteur comme marqueur des risques neurotoxiques.

TABLE DES MATIÈRES

Résumé	i
Summary	ii
Remerciements	iv
Contribution originale	vi
Table des matières	vii
Liste des tableaux	xi
Liste des figures	xvii
Liste des photos	xviii
Liste des annexes	xix
Liste des abreviations	xxi

<u>INTRODUCTION</u>	1
Les solvants comme facteurs de risque en santé au travail	2
Les solvants organiques et les maladies neuropsychiatriques	3
Les solvants organiques et les maladies du système nerveux périphérique	9
Le styrène: un solvant organique neurotoxique	10
La présente étude	11
Les objectifs de la présente étude	12
Sommaire du contenu des Chapitres de la thèse	14

CHAPITRE 1

LE STYRÈNE: GÉNÉRALITÉS ET UTILISATION	17
Historique	17
Propriétés physico-chimiques	18
Exposition professionnelle au styrène dans le secteur des plastiques renforcés	18
Types et procédés de production	21
Types de production	21
Procédés de production	21
Population à risque	25

REVUE DE LA LITTÉRATURE	27

CHAPITRE 2

ABSORPTION - DISTRIBUTION - BIOTRANSFORMATION ET - ÉLIMINATION DU STYRÈNE	28
Absorption	28
Absorption par inhalation	28
Absorption cutanée	30
Distribution et stockage	32
Biotransformation	36
Élimination	42
Élimination pulmonaire	42
Élimination urinaire	43
Surveillance biologique de l'exposition	46
Facteurs affectant l'absorption, le métabolisme et l'élimination	47

CHAPITRE 3

LE SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE: LES ATTEINTES À SON FONCTIONNEMENT PAR LES SOLVANTS ORGANIQUES . . .	50
Anatomie et biologie cellulaire	50
Classification des troubles du système nerveux périphérique . .	52
L'axonopathie	52
La myélinopathie	56
Neurotoxines industrielles: leurs effets sur le SNP	58
Le n-hexane et le cétone méthyl n-butyl	58
Le styrène	61

CHAPITRE 4

ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES EFFETS CHRONIQUES DE L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX SOLVANTS	63
Études épidémiologiques des effets sur le SNP de l'exposition à des solvants industriels	63
Études épidémiologiques des effets sur le SNP de l'exposition au styrène	71
Autres effets chroniques de l'exposition au styrène	77
Effets sur le système nerveux central	77
Effets sur les reins	78
Effets sur le foie	79
Effets cancérogènes	80

CHAPITRE 5

OBJECTIFS ET PROTOCOLE DE L'ÉTUDE	84
Objectifs de la présente étude	84
Critères de sélection de l'échantillon	85
Protocole pour le suivi des travailleurs	87

Période d'exposition continue	87
Période de nouvelle exposition	91
Période de mise à pied ou de réaffectation à un poste sans exposition	92

CHAPITRE 6

MÉTHODES	93
Mesures des effets sur le système nerveux périphérique	93
Électroneurographie	93
Questionnaire de symptômes	98
Mesures environnementales de l'exposition	99
Enquêtes d'hygiène	99
Échantillonnage individuel	101
Questionnaire sur l'histoire professionnelle	102
Mesures biologiques de l'exposition	103
Collecte d'urine de 24 heures	104
Analyses des échantillons d'urine	105
Estimation des paramètres d'excrétion des métabolites	106
Échantillons d'urine ponctuels	111
Mesures des facteurs pouvant affecter la relation entre exposition environnementale et indicateurs biologiques	112
Estimation des dépôts de graisse	112
Évaluation de la demande physique reliée aux différents postes de travail	112
Évaluation de la consommation d'alcool	112
Questionnaire sur le port d'équipement de protection	113
Informations sur les autres facteurs de risques neurotoxiques	113
Analyses statistiques	114

CHAPITRE 7

RÉSULTATS I: STATISTIQUES SOMMAIRES DES VARIABLES MESURÉES	119
Description de l'échantillon des travailleurs	119
Mesures environnementales de l'exposition	121
Enquêtes d'hygiène	121
Échantillonnage individuel	123
Exposition à long terme	125
Mesures biologiques de l'exposition	131
Courbes d'excrétion d'acide mandélique	131
Concentration d'acide mandélique dans les échantillons de fin de quart	133
Mesures des effets sur le système nerveux périphérique	133
Électromyographie	133
Symptômes neurologiques	136
Facteurs pouvant affecter la relation entre exposition environnementale et indicateurs biologiques	136
Estimés des dépôts de graisse	136
Estimation de la demande physique reliée aux différents postes de travail	139
Évaluation de la consommation d'alcool	141
Port d'équipement protecteur	141

CHAPITRE 8**RÉSULTATS II: RELATION ENTRE MESURES ENVIRONNEMENTALES
ET MESURES BIOLOGIQUES DE L'EXPOSITION 146**

Relations mesures environnementales - mesures biologiques:	
durant la période d'exposition continue	146
Facteurs affectant la relation entre mesures environnementales	
et mesures biologiques	149
Effets dus aux variations dans le protocole d'échantillonnage	
environnemental	149
Effets dus à d'autres facteurs	152
Les effets de l'exposition cumulée au styrène	155
La consommation d'alcool	159
Dépôts de graisse	161
Exigence physique reliée aux différents postes.	166
Fréquence du port du masque	169
Fréquence du port des gants	169
Relations mesures environnementales - mesures biologiques:	
durant la période de nouvelle exposition	171

CHAPITRE 9**RESULTATS III: EFFETS DE L'EXPOSITION AU STYRENE
SUR LE SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE 173**

Effets sur la vitesse de conduction nerveuse	173
Définition du déficit de la vitesse de conduction nerveuse	177
Analyses de corrélation simple	179
Distribution de facteurs confondants possibles chez les	
travailleurs ayant un déficit de la VCN comparativement	
aux autres	182
Analyses de régression logistique simple	185
Analyses de régression logistique multivariées - rôle des	
variations individuelles	200
Effets sur les symptômes neurologiques	225

CHAPITRE 10**RÉVERSIBILITÉ DES EFFETS SUR LE SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE 231****DISCUSSION 239**

Sources de biais possibles	239
Représentativité de l'échantillon	239
Auto-sélection due au niveau de tolérance individuelle .	241
Évaluation du fonctionnement du SNP à l'aveugle	242
Comparabilité des évaluations de la VCN	242
Design et analyse	243
Principaux résultats	244
Neurotoxicité	244

Importance relative de la surveillance environnementale et biologique	246
Vitesse d'apparition et réversibilité des effets neurotoxiques	250
Effets des facteurs influençant la cinétique du styrène .	251
Implications pour la recherche scientifique	252
Implications pour la santé au travail	252
<u>RÉFÉRENCES</u>	256

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre 1

Tableau 1.1	Propriétés physico-chimiques du styrène	19

Chapitre 3

Tableau 3.1	Classification anatomique de la neuropathie multiple périphérique	53

Chapitre 4

Tableau 4.1	Résumé des études épidémiologiques sur les effets de l'exposition au styrène sur le système nerveux périphérique	72

Chapitre 7

Tableau 7.1	Distribution du niveau d'exposition estimé par enquêtes d'hygiène dans les quatre usines	122
Tableau 7.2	Relation entre le styrène ambiant absorbé par dosimètre en une journée et la valeur estimée de l'exposition par poste selon les enquêtes d'hygiène	124
Tableau 7.3	Relation entre la masse de styrène absorbée par dosimètre durant une journée et l'exposition cumulée estimée	126
Tableau 7.4	Relation entre la valeur estimée de l'exposition par poste et l'exposition cumulée estimée	127
Tableau 7.5	(voir annexe 7.1)	
Tableau 7.6	Relation entre la masse de styrène absorbée par dosimètre et le nombre d'années d'exposition	128
Tableau 7.7	Distribution de l'exposition cumulée estimée par usine	129

Tableau 7.8	Distribution du nombre d'années d'exposition par usine	130
Tableau 7.9	Valeurs moyennes de la concentration maximale de MA, de l'aire sous la courbe d'excrétion et de la pente décroissante de la courbe d'excrétion par masse de styrène absorbée sur dosimètre	132
Tableau 7.10	Concentrations moyennes de MA en fin de quart par valeur estimée de l'exposition par poste	134
Tableau 7.11	Valeurs moyennes des vitesses de conduction nerveuse des nerfs médian, cubital et saphène externe	135
Tableau 7.12	Proportion de l'échantillon avec réponse affirmative pour chaque question du questionnaire de symptômes	137
Tableau 7.13	Distribution de l'épaisseur du pli cutané par indice de la masse corporelle	138
Tableau 7.14	Distribution de l'exigence physique reliée au poste de travail par valeur estimée de l'exposition par poste selon les enquêtes d'hygiène	140
Tableau 7.15	Distribution de la consommation courante d'alcool par la consommation dans les dernières 24 heures	142
Tableau 7.16	Distribution des travailleurs portant un masque par valeur estimée de l'exposition par poste	143
Tableau 7.17	Distribution des travailleurs portant des gants par valeur estimée de l'exposition par poste	145

Chapitre 8

Tableau 8.1	Coefficients de corrélation entre indicateurs biologiques et masse de styrène absorbée sur diffuseur passif	147
Tableau 8.2	Coefficients de corrélation entre les indicateurs biologiques et l'exposition environnementale selon différents protocoles d'échantillonnages	150

Tableau 8.3	Coefficients de corrélation entre les facteurs confondants possibles et les indicateurs biologiques après avoir tenu compte de la masse absorbée sur dosimètre	153
Tableau 8.4	Proportion des travailleurs avec MA détecté avant le quart du lundi, par niveau d'exposition courant et cumulé	157
Tableau 8.5	Aire moyenne sous la courbe d'excrétion de MA par masse de styrène absorbée et par exposition cumulée estimée	158
Tableau 8.6	Concentration maximale de MA moyenne par masse de styrène absorbée et par exposition cumulée estimée	160
Tableau 8.7	Aire moyenne sous la courbe d'excrétion de MA par masse de styrène absorbée par indice de Quetelet	162
Tableau 8.8	Aire sous la courbe d'excrétion de MA par masse de styrène absorbée et par épaisseur du pli cutané	163
Tableau 8.9	Concentration maximale moyenne de MA par masse de styrène absorbée sur dosimètre par indice de Quetelet	164
Tableau 8.10	Concentration maximale moyenne de MA par masse de styrène absorbée et par épaisseur du pli cutané	165
Tableau 8.11	Temps pour l'excrétion maximale de MA par masse de styrène absorbée et par épaisseur du pli cutané	167
Tableau 8.12	Concentration maximale moyenne de MA par masse de styrène absorbée sur dosimètre par niveau de dépense physique	168
Tableau 8.13	Aire moyenne sous la courbe d'excrétion par masse de styrène absorbée par fréquence du port du masque	170

Chapitre 9

Tableau 9.1	Coefficients de corrélation entre les vitesses de conduction nerveuse sensorielle et motrice et les indicateurs environnementaux de l'exposition	174

Tableau 9.2	Coefficients de corrélation entre les vitesses de conduction nerveuse sensorielle et motrice et les indicateurs biologiques de l'exposition	175
Tableau 9.3	Coefficients de corrélation entre la présence d'un déficit de la VCN et les indicateurs de l'exposition environnementale	180
Tableau 9.4	Coefficients de corrélation entre une vitesse de conduction nerveuse lente pour l'âge et les indicateurs biologiques de l'exposition	181
Tableau 9.5	Coefficients de corrélation entre déficit de la VCN sensorielle et facteurs confondants possibles	183
Tableau 9.6	Nombre et proportion de travailleurs exposés à différentes substances neurotoxiques selon la présence d'un déficit de la VCN	184
Tableau 9.7	Nombre de travailleurs selon la présence d'un déficit de la VCN par caractéristiques individuelles	186
Tableau 9.8	Distribution des travailleurs par usine et selon la présence d'un déficit de la VCN	187
Tableau 9.9	Analyse de déviance pour modèles univariés avec les facteurs d'exposition et les facteurs confondants possibles	189-190
Tableau 9.10	Odds ratio et intervalles de confiance de 95% pour le déficit de la vitesse de conduction nerveuse sensorielle associée à la présence de MA dans les urines le lundi (N=67)	192
Tableau 9.11	Odds ratios et intervalles de confiance de 95% pour le déficit de la VCN sensorielle associée à différents niveaux d'exposition environnementale au styrène	193
Tableau 9.12	Odds ratios et intervalles de confiance de 95% pour le déficit de la VCN sensorielle associée à l'exposition environnementale au styrène	196

Tableau 9.13a	Odds ratios et intervalles de confiance de 95% pour le déficit de la VCN sensorielle associée à l'exposition au styrène estimée par poste	197
Tableau 9.13b	Coefficients de corrélation entre un déficit de la VCN sensorielle et l'exposition environnementale pour les travailleurs exposés à plus de 20 ppm	201
Tableau 9.14	Analyse de déviance pour modèles bivariés avec facteurs d'exposition environnementale et biologique	203
Tableau 9.15	Comparaison de l'aire moyenne sous la courbe d'excrétion par niveau d'exposition et selon la présence d'un déficit de la VCN	204
Tableau 9.16	Comparaison de la moyenne du temps à l'excrétion maximale par niveau d'exposition et selon la présence d'un déficit de la VCN	205
Tableau 9.17	Proportion des travailleurs avec présence de MA dans le premier échantillon prélevé avant le quart de travail par niveau d'exposition et selon la présence d'un déficit de la VCN	208
Tableau 9.18	Concentration moyenne de MA à la fin du quart de travail par niveau d'exposition et selon la présence d'un déficit de la VCN	210
Tableau 9.19	Analyse de déviance: rôle de l'usine dans les relations exposition-réaction étudiées	213
Tableau 9.20	Analyse de déviance: relation entre certains indicateurs biologiques et le déficit de la VCN après ajustement pour facteurs confondants	215
Tableau 9.21	Odds ratios et intervalles de confiance de 95% du déficit de la VCN sensorielle associée aux facteurs d'exposition biologique bruts et ajustés pour certaines variables confondantes	216
Tableau 9.22	Proportions observées et prédites des travailleurs avec déficit de la VCN par sexe et par masse de styrène absorbée	218

Tableau 9.23	Proportions observées et prédites des travailleurs avec déficit de la VCN par sexe et par la valeur de l'aire sous la courbe d'excrétion de MA	219
Tableau 9.24	Analyse de déviance pour déterminer l'existence de phénomènes d'interaction entre les indicateurs biologiques de l'exposition et certaines variables confondantes	222
Tableau 9.25	Proportions observées et prédites des travailleurs avec déficit de la VCN par indice de Quetelet et par la valeur de l'aire sous la courbe d'excrétion de MA	223
Tableau 9.26	Proportions observées et prédites des travailleurs avec déficit de la VCN par indice de Quetelet et par masse de styrène absorbée sur dosimètre	224
Tableau 9.27	Proportions observées et prédites des travailleurs avec déficit de la VCN par groupe d'âge et par la valeur de l'aire sous la courbe d'excrétion de MA	226
Tableau 9.28	Distribution des travailleurs selon la fréquence des symptômes d'affection au SNP rapportés et l'exposition cumulée	230

Chapitre 10

Tableau 10.1	Changements de la VCN sensorielle après mise à pied selon le niveau d'exposition lors de la période d'exposition continue	234

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Principales voies métaboliques du styrène	37
Figure 2	Diagramme des principaux constituants du système nerveux périphérique	51
Figure 3	Diagramme des caractéristiques pathologiques d'une axonopathie distale d'origine toxique	55
Figure 4	Localisation géographique des usines impliquées dans le projet	86
Figure 5	Mesure de la vitesse de conduction nerveuse dans la composante motrice du nerf médian	96
Figure 6	Courbe d'excrétion de l'acide mandélique	108
Figure 7	Approximation de la constante d'excrétion de l'acide mandélique	109
Figure 8	Indicateurs biologiques dérivés de la courbe d'excrétion de l'acide mandélique	110
Figure 9	Proportion des travailleurs avec un déficit de la VCN sensorielle par niveau d'exposition (N=50)	195
Figure 10	Proportion des travailleurs avec un déficit de la VCN sensorielle par niveau d'exposition (N=47)	198
Figure 11	Distribution des travailleurs exposés à 5 000 μ g ou plus avec ou sans déficit de la VCN selon le temps à l'excrétion maximale de l'acide mandélique	206
Figure 12	Relation entre l'aire sous la courbe d'excrétion de MA et le pourcentage de travailleurs avec un déficit de la VCN selon l'indice de la masse corporelle	227

LISTE DES PHOTOS**Moulage par contact:**

Photo 1	Application au fusil de résine pigmentée	22
Photo 2	Laminage manuel	24
Photo 3	Finition	24

Méthodes d'enregistrement de la vitesse de conduction nerveuse:

Photo 4	Electromyographe TECA TD-20	94
Photo 5	Scéance d'enregistrement	94

LISTE DES ANNEXES

Annexe 5.1	Protocole pour le suivi des travailleurs durant la période d'exposition continue	1
Annexe 5.2	Lettre d'information aux travailleurs et formulaire de consentement	4
Annexe 5.3	Questionnaire principal	8
Annexe 5.4	Protocole pour le suivi des travailleurs durant la nouvelle période d'exposition	19
Annexe 5.5	Protocole pour le suivi des travailleurs durant la période de mise à pied	21
Annexe 6.1	Questionnaire de symptômes	24
Annexe 6.2	Rapport de l'enquête d'hygiène (usine C)	29
Annexe 6.3	Questionnaire sur l'histoire professionnelle des employés de l'usine C	52
Annexe 6.4	Questionnaire sur l'histoire professionnelle à long terme	55
Annexe 6.5	Remise des résultats collectifs et individuels	58
Annexe 6.6	Estimation de la concentration de métabolites urinaires sous la limite de détection	62
Annexe 6.7	Grille d'évaluation de l'exigence physique reliée à chaque poste de travail	64
Annexe 6.8	Questionnaire pré-test	70
Annexe 7.1	Relation entre la valeur estimée de l'exposition totale et l'exposition cumulée estimée par questionnaire	73
Annexe 7.2	Relation entre exposition environnementale et indicateurs biologiques durant la période d'exposition continue	75
Annexe 8.1	Relation entre exposition environnementale et indicateurs biologiques durant la nouvelle période d'exposition	90

Annexe 9.1	Valeur de prédiction pour un déficit de la VCN d'un test basé sur la présence de MA dans l'urine après un arrêt de travail de 60 heures	97

Annexe 10.1	Comparabilité interne et externe de l'évaluation électromyographique	101

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACGIH:	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
BEI:	<u>Biological Exposure Index</u>
CS ₂ :	Disulfure de carbone
d.f.	Degrés de liberté (<u>degrees of freedom</u>)
EMG:	Électromyographe - Électromyographie
IC:	Intervalle de confiance
ICD:	<u>International Classification of Diseases</u>
IRSST:	Institut de recherche en santé et sécurité du travail du Québec
MA:	Acide mandélique (<u>Mandelic Acid</u>)
MnBK.	Cétone méthyl n-butyl (<u>Methyl n-butyl Ketone</u>)
OR:	<u>Odds ratio</u>
PGA:	Acide phénylglyoxylique (<u>Phenylglyoxylic Acid</u>)
ppm:	Parties par million
SD:	Écart type (<u>Standard Deviation</u>)
SE:	Erreur standard (<u>Standard Error</u>)
SG:	Styrolène glycol (synonyme: acide styrolénique)
SNP	Système nerveux périphérique
TLV:	<u>Threshold Limit Value</u>
VCN:	Vitesse de conduction nerveuse

INTRODUCTION

La naissance des solvants organiques est relativement récente, coïncidant avec la découverte de la chimie organique vers les débuts du XIXe siècle. Par définition les solvants sont des liquides possédant la propriété de dissoudre certaines substances. La plupart des solvants industriels sont des essences tirées du pétrole ou des composés organiques fournis par la pétrochimie (Larousse). Les principaux usages industriels sont le revêtement de surface, le nettoyage, le dégraissage, la fabrication de produits d'usage domestique, d'adhésifs, de produits pharmaceutiques et autres produits divers (Hogstedt & Axelson, 1986). Du point de vue chimique, les solvants ne constituent pas un groupe uniforme. Parmi les catégories de solvants les plus utilisés, on retrouve: les hydrocarbures aliphatiques dont le n-hexane; les hydrocarbures aromatiques dont le benzène et le styrène; les hydrocarbures halogénés dont le chlorure de méthyle, le trichloroéthylène et le tetrachloroéthylène; les cétones dont le cétone méthyl n-butyl et l'acetone; les alcools dont l'alcool méthylique; les éthers; les esters; et le disulfure de carbone (CS_2), sans compter les mélanges de solvants qui sont présents dans plusieurs milieux industriels.

Les solvants comme facteurs de risque en santé au travail

Les effets narcotiques et aigus qui sont communs à tous les solvants sont connus depuis longtemps, et certains solvants industriels ont d'ailleurs déjà été utilisés comme anesthésiants; ce fut le cas de l'éther et du trichloroéthylène. Les solvants ont pour la plupart des effets aigus et subaigus localisés; ils ont, par leur pouvoir dégraissant sur la peau, un effet irritant qui peut être à l'origine de dermatites, d'oedème et d'hémorragies. Presque tous les solvants ont un effet irritant sur la conjonctive et les voies respiratoires supérieures; l'exposition au CS_2 en particulier peut causer bronchite et emphysème.

Il y a eu un intérêt croissant depuis les dix dernières années pour l'étude des effets à long terme de l'exposition aux solvants industriels en relation avec la neurotoxicité, la cancérogénicité, la tératogénicité ainsi qu'avec les effets hépatotoxiques et néphrotoxiques. À ces niveaux de toxicité, il est tout à fait concevable que les solvants aient des effets spécifiques et que les mécanismes d'action soient différents d'un solvant à l'autre. Il est bien établi que le tétrachlorure de carbone et le chloroforme sont hépatotoxiques et que l'exposition à des niveaux élevés au CS_2 est associée à une augmentation des risques de maladie cardiovasculaire (Hogstedt & Axelson, 1986).

Des études animales démontrent que certains solvants sont cancérigènes; les études épidémiologiques par contre ne sont pas encore convaincantes à cet effet. Des études de mortalité ont été effectuées auprès de groupes de travailleurs par secteur industriel; ce fut le cas des peintres, des travailleurs du caoutchouc synthétique et des employés

des entreprises de nettoyage à sec. Un excès de cancer du système respiratoire a été démontré parmi les peintres d'après l'analyse des taux de mortalité proportionnelle (Milham dans: Hogstedt & Axelson, 1986); chez les travailleurs du caoutchouc, un excès de leucémie lymphatique a été mis en évidence (Checkoway et al, 1984); dans une étude de cohorte de blanchisseurs et de nettoyeurs, on a démontré un excès de cancer du foie (Blair et al, 1979). Dans ces trois exemples, les travailleurs étaient exposés simultanément à plusieurs facteurs de risque (i.e. solvants ou autres toxines) ce qui rend difficile l'identification d'un agent causal; toutefois, le tétrachlorure de carbone et le CS₂ sont soupçonnés comme facteurs étiologiques chez les travailleurs de l'industrie du caoutchouc. D'autre part, il y a eu des études de mortalité auprès de cohortes de travailleurs exposés à des solvants spécifiques; ce fut le cas pour le trichloroéthylène soupçonné d'être cancérigène à cause de sa similitude du point de vue chimique avec le chlorure de vinyl. Dans une étude publiée par Hogstedt et Axelson (1986), aucun excès de cancer en général ni de cancer du foie n'a été démontré. Les résultats préliminaires d'une plus grande cohorte de travailleurs exposés à ce solvant indiquent qu'il y aurait un excès de cancer des voies urinaires et des organes hématolymphatiques (Axelson et al, 1984).

Les solvants organiques et les maladies neuropsychiatriques: évidence épidémiologique

Sept études épidémiologiques ont porté sur l'apparition de troubles neuropsychiatriques en relation avec l'exposition aux solvants durant de longues périodes. Cinq furent effectuées dans les pays scandinaves, une en Angleterre et une autre aux États-Unis. Aucune étude de cohorte ou de

type cas-témoins n'a été réalisée sur les affectations du système nerveux périphérique.

La première fut une étude cas-témoins effectuée en Suède par Axelson et al (1976). La source des sujets était un registre de fonds de pension régional, et l'étude a porté sur un groupe de travailleurs spécialisés et rattachés au domaine de la construction. Les cas étaient des individus qui avaient obtenu une pension à cause de problèmes mentaux, les contrôles des individus ayant reçu une pension pour une autre raison et ne souffrant pas de troubles mentaux. L'information sur l'emploi fut obtenue à partir du même registre et l'exposition était définie comme le nombre d'années employé comme peintre, vernisseur, ou poseur de tapis. Les auteurs ont rapporté un risque relatif de 1,8 de recevoir une pension pour troubles mentaux pour les travailleurs ayant été exposés aux solvants comparativement aux travailleurs non exposés. Il y avait une relation de type dose-reponse entre le risque relatif et la durée d'exposition.

Une étude effectuée en Finlande (Lindstrom et al, 1984) a adopté une approche similaire. Les sujets de l'étude cas-témoins ont été choisis à partir du registre de fonds de pension de l'emploi en Finlande. Les cas étaient des travailleurs de la construction qui avaient obtenu une pension d'invalidité à cause de problèmes neuropsychiatriques. Les diagnostics retenus furent les mêmes que dans l'étude publiée par Axelson et al (1976); les contrôles étaient appariés aux cas selon la date de la pension et l'âge à ce moment-là. Seuls les peintres et les poseurs de tapis étaient considérés comme exposés. L'information sur l'emploi provenait également du registre. Le risque relatif d'être atteint de névrose ou de "persona pathologica" (ICD VIII 300-301) étaient de 5,5 pour les individus

exposés et ceci était statistiquement significatif (Intervalle de confiance de 90% (IC 90%): 1,8-16,9). Par ailleurs, la fréquence d'exposition n'était pas significativement différente pour les cas souffrant d'autres troubles neuropsychiatriques en comparant aux témoins.

Dans une étude cas-témoins effectuée au Danemark (Olsen & Sabroe, 1980) la procédure fut différente. Les sujets étaient les membres du syndicat des menuisiers et ébénistes qui avaient obtenu une pension anticipée ou une pension d'invalidité durant une période définie de cinq ans. La majorité des diagnostics furent obtenus par jumelage de données informatisées, et certains (e.g. les démences pré-séniles) par extraction manuelle. Les cas avaient un diagnostic de maladie neuropsychiatrique et les témoins avaient une autre condition pathologique. Les sujets devaient répondre par la poste à un questionnaire concernant leurs expositions passées. Un individu devait avoir une histoire de plus de 4 000 heures estimées d'exposition pour être considéré comme ayant été fortement exposé aux solvants. Dans une analyse statistique où 43 cas avec névrose, troubles de personnalité, retard mental ou autres maladies mentales non psychotiques et 95 contrôles furent considérés, le risque relatif d'être atteint d'une de ces conditions était de 3,1 (IC 95% 1,3-7,4) en comparant des travailleurs très exposés aux autres.

Une étude cas-témoins a été menée plus récemment au Danemark (Rasmussen et al, 1985). Les sujets ont été choisis parmi des personnes âgées faisant une requête pour être admises dans un centre d'accueil. Les cas étaient des personnes avec un diagnostic primaire ou non d'encéphalopathie (ou de démence). Les contrôles furent choisis parmi les sujets avec une autre pathologie. L'information médicale fut extraite des

dossiers médicaux; les données sur l'exposition furent obtenues par questionnaire auprès des sujets ou d'un répondant, par la poste ou par entrevue téléphonique. L'information concernant l'exposition professionnelle était estimée selon l'emploi le plus long ainsi que les emplois pour une durée de plus de cinq ans dans un métier avec exposition connue à des solvants organiques. L'attribution d'une exposition possible à des solvants fut effectuée grâce à une matrice d'exposition par catégorie d'emploi (job-exposure matrix). Les résultats de cette étude ne furent pas concluants mais les associations les plus marquées entre exposition et maladie furent pour les cas de démence sénile, de maladies cérébrovasculaires et de maladies psychiatriques, les risques relatifs étaient respectivement de 2,0, 2,1 et 5,3 lorsque les travailleurs toujours ou souvent exposés étaient comparés à ceux rarement ou jamais exposés.

Flynn et al (1987) ont effectué une étude cas-témoins en Angleterre. Ils ont utilisé tous les certificats de décès des hommes décédés en Angleterre et au Pays de Galles entre 1970 et 1979 inclusivement et portant la mention de démence pré-sénile ou maladie d'Alzheimer. Des témoins masculins choisis au hasard étaient appariés selon l'âge. L'emploi le plus récent (i.e. celui inscrit sur les certificats de décès) fut utilisé pour évaluer de façon aveugle, quant à la cause de décès, l'exposition aux solvants et au plomb selon trois catégories de probabilité d'exposition. Les résultats de cette étude n'ont pas démontré que le risque de mourir avec une démence pré-sénile était plus élevé chez les individus ayant été exposés aux solvants que chez les autres non exposés.

Une étude cas-témoins a été réalisée aux États-Unis par French et al (1985) sur la démence de type Alzheimer. Les cas étaient des patients au Veterans Administration Medical Centre à Minneapolis diagnostiqués par un seul médecin durant la période 1979-1982. Des témoins hospitaliers et des témoins géographiques ont été utilisés. L'exposition aux solvants a été recueillie au moyen d'un questionnaire auprès d'un proche parent pour tous les sujets. Les résultats n'ont pas révélé une fréquence significativement plus élevée d'exposition aux solvants parmi les cas comparativement à l'un ou l'autre des groupes témoins.

Une étude de cohorte danoise (Mikkelsen, 1980) a étudié l'incidence de pension pour incapacité parmi 2 601 peintres en la comparant à l'incidence parmi des maçons dans la région de Copenhague et parmi la population masculine de Copenhague durant les années 1971-1975. Les résultats ont démontré que les peintres avaient un risque relatif d'incapacité pour maladie neuropsychiatrique suite à un diagnostic médical original de 1,4 ou de 1,6 selon que la comparaison était avec les maçons ou les hommes de Copenhague. Cet excès était dû principalement à trois types de diagnostics, soit les psychoses, les maladies du système nerveux et les névroses. Après reclassification des cas par l'auteur, le risque relatif de démence pré-sénile était de 2,8 pour les peintres comparés aux maçons.

Les quatre premières études scandinaves publiées ont été critiquées du point de vue méthodologique par Hogstedt et al (1986). En résumé, ces auteurs reconnaissent que ces quatre études indiquent que les peintres et autres catégories de travailleurs exposés aux solvants courent un risque deux fois plus élevé d'être atteints de troubles neuropsychiatriques

obligeant un arrêt de travail permanent avant l'âge de la retraite comparativement aux travailleurs non exposés; ils soulignent également que les faiblesses méthodologiques ont plutôt eu pour effet de diluer les estimés du risque. Les résultats de Rasmussen et al au Danemark ne sont pas concluants. Les résultats des études de French et al et Flynn et al aux États-Unis et en Angleterre sont négatifs. French et al peuvent être assurés de l'uniformité de la série de cas; néanmoins, le peu d'information fournie dans leur publication sur la manière dont l'exposition a été qualifiée limite les commentaires possibles. Une des forces de l'étude de Flynn et al (1987) est l'unicité du diagnostic retenu: soit la démence pré-sénile qui ne présente pas les mêmes difficultés de diagnostic que celui de démence sénile de type Alzheimer. Une faiblesse de l'étude reste néanmoins que seule la profession figurant sur le certificat de décès a été utilisée pour estimer l'exposition; cette information concerne le dernier emploi à temps plein du sujet mais ne rend pas compte nécessairement de l'exposition de toute une vie. Il se pourrait également que l'exposition aux solvants ne soit pas associée spécifiquement à la démence pré-sénile, à la maladie d'Alzheimer ou à la démence senile de type Alzheimer. Une remarque pertinente à cet effet apparaît dans la publication de Rasmussen et al: l'état des patients avec des troubles neuropsychiatriques causés par l'exposition aux solvants se stabilise après un retrait de l'exposition et ceci est contraire à ce qui serait prévisible si les patients souffraient de démence pré-sénile ou de maladie d'Alzheimer.

Les résultats obtenus en Scandinavie sont assez convaincants mais ils demeurent controversés parce que non reproduits dans les autres pays. D'autres études sont nécessaires où l'histoire professionnelle serait plus

détaillée et la définition des cas plus stricte. Ceci permettrait éventuellement d'établir si tous les solvants peuvent être associés à des troubles neuropsychiatriques et d'autre part de mieux caractériser l'entité pathologique ou les troubles neuropsychiatriques de ce qui pourrait être une nouvelle maladie industrielle.

Les solvants organiques et les maladies du système nerveux périphérique: épidémies

Pour ce qui a trait aux atteintes du système nerveux périphérique, des épidémies de polyneuropathie dans l'industrie de la chaussure en Italie (Abbritti et al, 1976; Franchini et al, 1978) et dans une manufacture de tissus imprimés et plastifiés en Ohio aux États-Unis (Allen et al, 1975) ont été à l'origine de véritables «enquêtes épidémiologiques» qui ont permis d'identifier dans chaque cas le solvant responsable. Ces découvertes ont été confirmées sur des modèles animaux. Les polyneuropathies d'origine professionnelle sont très rares aujourd'hui, mais il demeure important de déterminer si les solvants déjà identifiés ainsi que d'autres solvants peuvent, à faible concentration, affecter le fonctionnement des nerfs périphériques, même de façon légère.

Lorsqu'on veut étudier une population de travailleurs actifs pour détecter des anomalies du fonctionnement du système nerveux périphérique et identifier une neurotoxine industrielle, pour déterminer s'il existe une relation de cause à effet, il est essentiel que l'on puisse mesurer ou estimer de façon satisfaisante l'exposition. De plus, il est préférable que les travailleurs soient exposés à un solvant spécifique plutôt qu'à un mélange et enfin que les facteurs confondants possibles sur les lieux

de travail, tels d'autres neurotoxines (e.g. autres solvants ou métaux lourds), soient peu nombreux, identifiables et mesurables.

Le styrène: un solvant organique neurotoxique

Le styrène, un solvant utilisé dans la fabrication des plastiques renforcés se prête bien à l'étude de relations de cause à effet pour les raisons suivantes: i)- il constitue le principal solvant utilisé dans le milieu de travail des usines de fabrication de plastiques renforcés, le seul autre solvant employé en quantité appréciable dans les procédés de travail étant l'acétone; ii)- la méthodologie pour effectuer le «monitoring» environnemental est bien développée; iii)- les métabolites urinaires ont été identifiés et peuvent être analysés de façon routinières dans les laboratoires spécialisés, ce qui les rend utilisables comme indicateurs biologiques de l'exposition; iv)- les effets dits «aigus» persistent au moins deux jours après l'arrêt de l'exposition et ceci est accompagné d'une augmentation du temps nécessaire pour l'élimination du solvant. Cette caractéristique laisse supposer que le styrène aurait des effets à plus long terme que d'autres solvants couramment utilisés dans l'industrie.

Trois études transversales et une de type longitudinal ont déjà été effectuées sur les effets du styrène sur le système nerveux périphérique auprès de populations de travailleurs apparemment sains. L'étude transversale qui comprenait le plus grand nombre de travailleurs (n=90), n'a étudié que le fonctionnement des nerfs des membres supérieurs; les niveaux d'exposition environnementaux ne sont pas spécifiés mais étaient vraisemblablement peu élevés étant donné le type d'industrie impliquée.

Enfin, l'exposition biologique au styrène n'a pas été évaluée. Il y avait une relation de type dose-réponse pour l'hypoesthésie distale entre les deux niveaux d'exposition qualifiés de «faible» et «élevé». Les trois autres études, deux études transversales et une longitudinale, n'avaient que 40 travailleurs exposés, ou moins. L'exposition biologique, qui permet une estimation de la dose effective du contaminant, a été mesurée dans deux de ces études mais seulement en fin de quart de travail. Une seule de ces deux études transversales a démontré des effets neurotoxiques du styrène sur le système nerveux périphérique; 10 travailleurs sur 33 souffraient de faible neuropathie et il y avait une relation de type dose-réponse. L'étude longitudinale, qui portait sur 11 travailleurs exposés, n'a pas démontré de détérioration du fonctionnement du système nerveux périphérique chez des travailleurs exposés après un intervalle de deux ans.

La présente étude

La présente étude se propose d'évaluer la vitesse de conduction nerveuse (VCN) motrice et sensorielle des membres supérieurs et inférieurs ainsi que la présence de symptômes périphériques auprès d'un plus grand nombre de travailleurs que dans les études publiées jusqu'à maintenant; de caractériser pour chaque travailleur et de façon détaillée l'exposition biologique; d'étudier les effets de facteurs confondants, et d'étudier les variations du fonctionnement du système nerveux périphérique en relation avec des variations importantes du niveau d'exposition pour un même travailleur au cours d'une année.

L'étude qui fait l'objet de cette thèse s'intègre dans un projet de recherche qui portait également sur l'évaluation des effets du styrène sur les fonctions du système nerveux central auprès du même groupe de travailleurs.

Les objectifs de la présente étude

Les trois principaux objectifs de cette étude sont les suivants:

- 1) Déterminer si le styrène peut affecter le fonctionnement du système nerveux périphérique.
- 2) Déterminer si les indicateurs biologiques de l'exposition au styrène contribuent à prédire les effets neurotoxiques.
- 3) Déterminer la vitesse d'apparition et de réversibilité des effets neurotoxiques sur le système nerveux périphérique.

Trois notions sous-jacentes sont essentielles dans cette étude. La première est celle d'effets neurotoxiques pré-cliniques pouvant être détectés chez des sujets exposés aux solvants mais ne présentant pas nécessairement de signes évidents d'intoxication aux solvants. La deuxième est celle que les indicateurs biologiques de l'exposition représentent une meilleure estimation de l'exposition effective des travailleurs parce qu'ils tiennent compte de variations individuelles des taux d'absorption, de métabolisme et d'élimination lesquelles pourraient être attribuée à des différences au niveau génétique ou au niveau des pratiques de travail par exemple, ou à des erreurs dans les mesures environnementales. La troisième

est celle d'évolution des effets par rapport au moment de l'exposition, c'est à dire durant une période d'exposition intense, et après un arrêt prolongé de l'exposition.

Cette enquête a utilisé des instruments de mesure standardisés du fonctionnement du système nerveux pour évaluer l'ampleur des effets neurotoxiques. Ces tests sont suffisamment sensibles pour détecter des modifications du fonctionnement du système nerveux même en deçà des limites dites «normales» en clinique. Le but de cette étude n'était pas de dépister les travailleurs qui auraient souffert d'invalidité due à une atteinte du système nerveux périphérique, mais plutôt de mettre en évidence l'ampleur des effets causés par l'exposition au styrène en relation avec les estimés des différents paramètres de l'exposition. Cette enquête a consacré énormément de ressources à développer des indices biologiques de l'exposition basés principalement sur l'excrétion des métabolites du styrène. Dans cette enquête, un sous-groupe de travailleurs a été suivi après un arrêt de l'exposition dans le but d'investiguer les changements possibles du fonctionnement du système nerveux périphérique. Ceci fut possible à cause de la structure d'emploi dans certaines usines de fabrication de plastiques renforcés au Québec lesquelles font régulièrement, à chaque année, des mises à pied de quelques mois.

Sommaire du contenu des Chapitres de la thèse

Pourquoi les solvants industriels sont-ils une menace pour la santé des travailleurs? Les effets aigus sont connus, mais existe-t-il des effets à long terme? On fait brièvement le point sur ces questions dans la présente section, l'Introduction, en insistant sur l'évidence

épidémiologique actuelle d'une relation entre exposition aux solvants et maladies neuropsychiatriques. Suit la justification du choix du styrène pour l'étude des effets neurotoxiques d'un solvant chez des travailleurs actifs. Après l'énoncé et la discussion des objectifs de la présente étude, l'Introduction se termine par un sommaire des Chapitres de la thèse.

Le Chapitre 1 retrace d'abord en quelques lignes l'historique de la découverte du styrène et en énumère les principales utilisations industrielles. Ses propriétés physico-chimiques sont présentées sous forme de fiche technique. Le secteur des plastiques renforcés qui a été choisi comme milieu de travail pour effectuer l'étude est introduit avec une description de l'ampleur de l'exposition du styrène sous sa forme la plus toxique; à titre d'information générale, les types et procédés de production sont décrits brièvement et enfin, les estimés disponibles du nombre de travailleurs exposés au styrène sont fournis à l'échelle mondiale, canadienne, québécoise et ontarienne.

Les Chapitres 2, 3 et 4 couvrent la revue de la littérature. La toxicologie du styrène qui est l'objet du Chapitre 2 est présentée de façon détaillée en raison de l'importance qui a été accordée dans cette étude à la caractérisation de l'exposition biologique et aux différents facteurs qui peuvent l'affecter. Des données cliniques sur les types d'affection du système nerveux périphérique causées par les toxines industrielles ainsi que les principales hypothèses concernant les mécanismes d'action impliqués dans la neurotoxicité de quelques solvants organiques sont résumées dans le Chapitre 3. Le Chapitre 4 est une revue des principales études épidémiologiques des effets sur le système nerveux

périphérique de l'exposition professionnelle à des solvants industriels; il couvre également de façon exhaustive les études qui ont porté sur le fonctionnement du système nerveux périphérique en relation avec l'exposition au styrène et donne un aperçu des connaissances actuelles sur les autres effets sur la santé en général des groupes de travailleurs exposés à ce solvant.

Le Chapitre 5 décrit le protocole qui a été adopté pour le suivi des travailleurs inclus dans notre étude.

Le Chapitre 6 comporte une description détaillée des méthodes employées pour la mesure des paramètres de l'exposition environnementale et biologique, ainsi que pour les mesures des effets choisis, soit la vitesse de conduction nerveuse et les symptômes neurologiques. Les instruments qui ont servi à évaluer l'exposition à des facteurs confondants sont mentionnés et présentés en annexe; les méthodes qui ont été développées pour dériver certains paramètres de l'exposition biologique et pour construire des indices d'exposition à long terme sont décrites dans ce même Chapitre. Le choix des méthodes statistiques est présenté dans la dernière section du Chapitre.

Les quatre Chapitres suivants rapportent et discutent les résultats. Le Chapitre 7 donne les statistiques sommaires des variables mesurées. Le Chapitre 8 présente les résultats des analyses de la relation entre l'exposition environnementale et biologique et de l'effet des paramètres qui, d'après la littérature, pourraient affecter cette relation et par conséquent la variation inter-individuelle dans l'exposition biologique. Le Chapitre 9 fait état des résultats obtenus concernant les effets des

différents paramètres de l'exposition au styrène sur la vitesse de conduction nerveuse et sur la présence de symptômes neurologiques.

Le Chapitre 10 porte sur l'analyse des résultats obtenus lors du suivi des travailleurs après un arrêt de travail pour déterminer s'il y a réversibilité des effets du styrène sur le système nerveux périphérique.

Le dernier Chapitre est consacré à la discussion et à l'interprétation des résultats.

CHAPITRE 1

LE STYRÈNE: GÉNÉRALITÉS ET UTILISATION

Historique

Le styrène n'est pas un produit naturel et fut découvert par Bonastre en 1827 alors qu'il manipulait des extraits alcooliques de Pin Storax (Tossavainen, 1978). C'est Simon en 1839 qui découvrit les propriétés de polymérisation du styrène après avoir laissé ce produit reposer à l'air. Le styrène fut synthétisé la première fois par Berthelot en 1867 à partir d'acétylène et de quelques hydrocarbures aromatiques. Ce n'est qu'au début du vingtième siècle que le styrène fut identifié parmi les impuretés de produits industriels tels le goudron du charbon et parmi les sous-produits du «cracking» du pétrole.

C'est à partir de 1925 que commencèrent les tentatives pour produire du styrène de manière industrielle. Dow Chemical Co., en 1930, fut la première compagnie aux États-Unis à produire du styrène avec succès sur une base commerciale. Les matières premières nécessaires à la production de styrène sont des dérivés des industries du charbon et du pétrole; ainsi la première étape de la synthèse du styrène est une alkylation du benzène et de l'éthylène qui conduit à la formation d'éthyl-benzène.

Durant les années 30, le styrène était principalement utilisé comme produit de base dans l'industrie du caoutchouc synthétique (styrène butadiène). Aujourd'hui, la production de styrène butadiène ne représente que 10% de l'usage du styrène, 81% du styrène consommé mondialement est maintenant utilisé pour la fabrication de polystyrène (62%) et de résines (19%: dont 7% de résine polyester non saturé et 12% de résines «acrylonitrile butadiène styrène» (ABS) et de «styrène acrylonitrile» (SAN)), 9% sert pour la fabrication de latex et de produits divers. Au Canada en 1980, la demande domestique de styrène était de 199 000 tonnes (Corpus, 1980).

La production mondiale de styrène est passée de 30 000 tonnes en 1938 à 7,4 millions de tonnes en 1979 (Crandall et al, 1985).

Propriétés physico-chimiques

Le styrène est un hydrocarbure aromatique: $(C_6H_5CH=CH_2)$, c'est un liquide incolore, inflammable et réactif. Ses propriétés physico-chimiques sont résumées au tableau 1.1.

Exposition professionnelle au styrène dans le secteur des plastiques renforcés

Si on considère l'intensité de l'exposition au styrène en tant que facteur de risque pour la santé des travailleurs employés dans les diverses industries de transformation du styrène, ce sont les entreprises qui utilisent les résines polyester pour la fabrication des plastiques renforcés qui sont les plus concernées.

Tableau 1.1 Propriétés physico-chimiques du styrène

-synonymes	vinylbenzène, phényl-éthylène, styrolène
-masse moléculaire	104,16
-odeur	pénétrante
-limite de détection olfactive	0,1 ppm
-densité	0,9074 g/ml
-point d'ébullition	146,00°C (760 mm Hg)
-point de fusion	-30,60°C
-point d'éclair fermé	32,22°C
-point d'éclair ouvert	34,00°C
-température d'auto-ignition	490°C
-tension de vapeur	4,50 mm (à 20°C et 0,60 kPa)
-limite inférieure d'explosivité	1,1 (% de volume)
-solubilité	0,32 g/l dans l'eau; soluble dans l'éther éthylique, le benzène, l'éthanol, l'acétone, l'heptane et le sulfure de carbone
-facteurs de conversion	1 ppm = 4,20 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,235 ppm
-règlementation (concentration permise dans l'air)	-moyenne: 100 ppm (420 mg/m ³) à 25°C - maximale: 125 ppm (525 mg/m ³) à 25°C

Source: Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec (CSST), 1983.

Le terme plastique renforcé a longtemps été équivalent à «plastique renforcé à la fibre de verre». Les plastiques renforcés sont une combinaison de résine plastique et d'un renforcement de fibres. Les résines les plus fréquemment utilisées sont les polyesters, les époxydes et en volume plus faible, les polystyrènes, les polyuréthanes, les polyéthylènes, les polypropylènes et les silicones. Les fibres de verre demeurent les fibres de renforcement les plus couramment utilisées mais les fibres d'amiante, les fibres organiques et les fibres synthétiques sont également employées.

Les résines polyesters contiennent généralement un composé polyester (tel le glycol phtalate), du styrène monomère (environ 30 à 50% en poids) et des inhibiteurs qui retardent la polymérisation du monomère. Lors de leur utilisation sont ajoutés au mélange une quantité additionnelle de styrène comme diluant, un accélérateur (composé de cobalt) et un catalyseur (le peroxyde) dont l'action est d'accélérer considérablement la réaction de durcissement des résines; cette réaction est exothermique et favorise le dégagement de styrène monomère dans l'air dans des proportions de 10% ou plus, selon la température ambiante (Tossavainen, 1978; Crandall, et al 1985). Les émissions de vapeur de styrène représentent des problèmes au niveau de la qualité du milieu de travail; les risques pour la santé sont semblables à ceux des autres substances qui font partie des solvants organiques et sont étudiés comme tels.

Types et procédés de production

Types de production

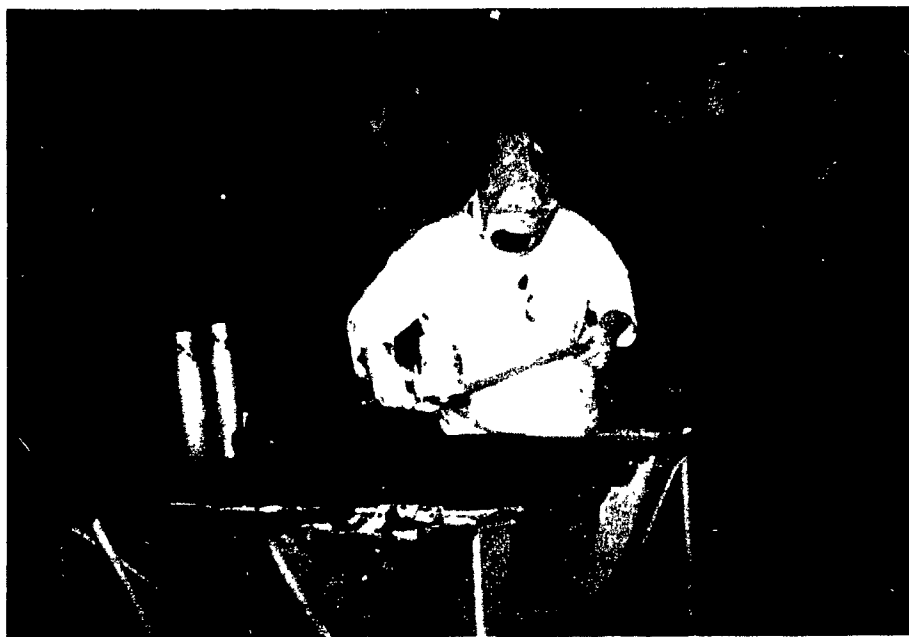
Les principaux produits en fibre de verre proviennent au Québec de sept sous-secteurs: - le secteur nautique qui comprend les embarcations à voile et à moteur - le secteur des produits électriques parmi lesquels on trouve les canalisations électriques - le secteur de la construction où sont fabriqués, notamment, les articles de plomberie et les balcons - le secteur des biens de consommation qui inclut des articles aussi variés que piscines, moto-neige et articles de sport - le secteur corrosion d'où proviennent les tuyaux et les réservoirs - le secteur transport qui manufacture des boîtes de camion et des composantes de véhicules et - le secteur des appareils ménagers et divers (Sparrow, 1982).

Procédés de production

Quelques procédés parmi ceux utilisés au Québec seront mentionnés et décrits brièvement.

Le moulage par contact est un procédé manuel (hand lay up) ou mécanique (spray up). La première phase du procédé consiste à polir la surface des moules des pièces à obtenir; elle est suivie de l'application d'une cire pour aider au dégagement de la pièce une fois celle-ci terminée. Une couche de résine, le plus souvent pigmentée (gel coat) est alors projetée à l'aide d'un pistolet gicleur (Carrard, 1975) (photo 1).

ETAPES DU MOULAGE PAR CONTACT



1. APPLICATION DE RESINE PIGMENTEE AU FUSIL

«opérateur de fusil gelcoat»

Une fois cette couche gélifiée, l'étape suivante est le laminage manuel ou mécanique (photo 2). L'opération de laminage à la main consiste à appliquer sur la résine gélifiée des bandes de fibres de verre préalablement imprégnées de résine à l'aide de pinceaux ou de rouleaux (opération d'arrosage ou de roulage). Le laminage mécanique se fait par projection avec un pistolet, de jets de résine et de fibres de verre hachées. Après le durcissement de la résine, l'opération de finition comprend l'équarissage et le polissage (photo 3).

Le moulage par moule fermé comporte entre autres: - le moulage par compression et - le moulage par injection. Ces procédés consistent à mouler sous pression entre un moule mâle et un moule femelle un mélange de résine à haute viscosité et de fibres de renforcement; les moules sont chauffés pour accélérer la polymérisation.

L'enroulement filamentaire consiste à faire passer un filament continu de fibres de renforcement dans un bain de résine et à l'enrouler sur un mandrin (souvent de fabrication artisanale) qui a la forme de l'objet à fabriquer; les produits ainsi fabriqués sont des tuyaux et des mâts.

Il existe d'autres procédés en usage au Québec et décrits par Sparrow (1982) mais seuls ont été traités ici les procédés utilisés dans les usines participant au projet.

ETAPES DU MOULAGE PAR CONTACT



2. LAMINAGE MANUEL

«lamineur-rouleur»



3. FINITION

«employé à la finition»

Population à risque

En 1978, on estimait qu'environ 1 260 000 travailleurs dans le monde étaient exposés au styrène (Tossavainen, 1978). Parmi ceux-ci, 10 000 étaient employées dans 50 usines de production de monomère situées dans 20 pays différents; le nombre d'entreprises de polymérisation était estimé à 200; le nombre d'employés dans la production de polystyrène, de résines acrylonitrile-butadiène-styrène ainsi que de résines styrène-butadiène était évalué à 50 000; on évaluait à 1 million le nombre de travailleurs impliqués dans la fabrication de produits à base de polymères (fabrication de pneus en caoutchouc à base de styrène-butadiène), et la population mondiale de travailleurs impliqués dans la fabrication de plastiques renforcés était estimé à 200 000 soit 16% des travailleurs exposés au styrène; ces derniers étaient généralement employés dans de petites entreprises.

Au Canada à l'échelle nationale, on ne dispose pas d'estimé du nombre d'employés dans le secteur des plastiques renforcés mais uniquement pour l'industrie des plastiques en général. Cette industrie est très importante au Canada et est le plus grand créateur d'emplois dans le secteur manufacturier. Elle emploie quelques 80 000 personnes réparties dans 2 000 entreprises (1982). Le Québec compte 600 entreprises de fabrication de produits de plastique qui emploient près de 20 000 travailleurs; de ces entreprises, 120 fabriquent des plastiques renforcés et emploient 2 600 personnes, il y aurait 77% de ces entreprises avec moins de 25 employés (Sparrow, 1982). En Ontario en 1981, on estimait que sur un total de 5 400 travailleurs exposés au styrène, 1 000 (soit 18,5%) étaient employés dans le secteur des plastiques renforcés (Ontario Ministry of Labour).

Le nombre apparemment plus élevé de travailleurs québécois potentiellement exposés au styrène comparativement à celui des travailleurs ontariens pourrait être dû en partie au fait que les statistiques québécoises donnent un chiffre agrégé pour tout le secteur des plastiques renforcés sans distinguer les utilisateurs de résine à base de styrène et les autres. Les estimés fournis par le Ministère de l'Industrie et du Commerce au Québec sont basés sur la liste de tous les transformateurs de plastiques renforcés et le nombre d'employés déclarés. Par ailleurs on sait que ces chiffres sont plus ou moins stables à cause des fermetures d'usine, des mises à pied ou de l'importance dans ce secteur du recours à de la main d'oeuvre saisonnière.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Cette revue de littérature comporte trois volets: 1) la toxicologie du styrène; 2) la description des atteintes au système nerveux périphérique associées aux solvants industriels; et 3) l'apport des études épidémiologiques en santé au travail aux connaissances concernant les effets de l'exposition aux solvants sur le fonctionnement du système nerveux périphérique.

Le premier volet est une revue des connaissances actuelles sur la toxicologie du styrène, soit l'absorption, la distribution, le stockage, la biotransformation et l'élimination du solvant. Cette section est passablement détaillée et permettra ainsi d'aborder certains sujets d'intérêt en épidémiologie de la santé au travail, soit la caractérisation et les modalités de l'exposition et l'évaluation de l'exposition biologique (ou effective). Le second volet couvre le domaine substantif de la neurotoxicité des solvants industriels. La troisième partie est consacrée à la revue des études épidémiologiques auprès de populations de travailleurs exposés aux solvants en général et au styrène en particulier à des concentrations proches des limites permises dans l'industrie à cette date.

CHAPITRE 2

ABSORPTION - DISTRIBUTION - BIOTRANSFORMATION ET - ÉLIMINATION DU STYRÈNE

L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du styrène sont relativement bien connus; de plus, les métabolites urinaires de ce produit ont été identifiés et deux d'entre eux, l'acide mandélique (MA) et l'acide phénylglyoxylique (PGA) ne se retrouvent pas dans l'urine de sujets non exposés. Cette section porte en premier lieu sur l'état des connaissances actuelles sur la pharmacocinétique du styrène et en second lieu sur la nature et les effets des facteurs qui peuvent en modifier le cours. Il est à noter que du point de vue toxicologique, le styrène est considéré comme un solvant.

Absorption

Absorption par inhalation

Plusieurs travaux ont été consacrés à l'absorption du styrène. La majorité des études, chez l'homme, ont porté sur l'absorption par voie pulmonaire et très peu ont porté sur l'absorption cutanée.

L'absorption d'une substance volatile comme le styrène, peut être exprimée de diverses manières: par la concentration - dans l'air alvéolaire, - dans le sang artériel, - dans le sang veineux, - dans les

tissus adipeux ou encore par la concentration de ses métabolites urinaires. L'absorption est affectée par les caractéristiques physico-chimiques de la substance mais également par certaines variables physiologiques. Ces dernières ont été considérées en détail par Astrand (1975); le taux de ventilation pulmonaire, le coefficient de partage sang/air, le coefficient de partage tissu/sang en sont quelques unes.

Astrand (1975) a mis en évidence et quantifié les effets de l'activité physique sur l'absorption pulmonaire du styrène et d'autres solvants (hydrocarbures aromatiques et aliphatiques) Elle a soumis cinq volontaires à différentes concentrations de styrène dans l'air ambiant durant quatre périodes consécutives de 30 minutes au cours desquelles les sujets devaient effectuer des activités physiques dont l'intensité était successivement de 0, 50, 100 ou 150 Watts. Au repos, la concentration alvéolaire de styrène s'élevait rapidement pour ensuite se maintenir à 15% du volume d'air inspiré; avec l'intensité d'activité la plus forte, cette concentration était de 25%. Trente minutes après le début de l'exposition (au repos), l'équilibre entre concentration alvéolaire et sanguine n'était pas atteint. Même après un effort physique intense, accompagné d'une augmentation du rythme respiratoire, l'équilibre n'était pas atteint; ceci démontre l'importante solubilité du styrène dans le sang. La concentration sanguine en styrène augmentait parallèlement à l'intensité de l'activité physique (par un facteur de 10 entre le repos et une intensité de 150 Watts). Le coefficient de partage sang/air passait pour sa part de 15 à 105 lorsque la charge de travail passait de 0 à 150 Watts. Ces résultats amenèrent l'auteur à conclure que la mesure de styrène dans l'air expiré ne pouvait donner une bonne indication de l'absorption du styrène et ce,

à cause de la grande solubilité de cette substance dans le sang; la rétention pulmonaire était de 65% au repos et demeurait sensiblement inchangée avec l'augmentation de l'intensité de l'effort physique. Un meilleur reflet de l'absorption s'avère être la concentration artérielle ou capillaire de styrène.

Le taux d'absorption a été estimé à l'aide d'un modèle pharmacocinétique pour la première fois par Ramsey et al (1980). Ces auteurs ont montré qu'à la suite de six heures d'exposition à 80 ppm (336 mg/m³) la concentration sanguine maximum de styrène était de 0,8 µmg/ml. Ils ont prédit qu'une concentration stable de styrène de 0,9 µmg/ml serait atteinte suite à une exposition répétée (cinq jours consécutifs). En utilisant le modèle pharmacocinétique à deux compartiments postulé, Ramsey et al (1980) ont calculé un taux d'absorption d'ordre zéro de $9,96 \times 10\text{g/h}$.

Il apparaît très important à la lumière des résultats obtenus par Astrand que le niveau d'effort physique relié aux différentes tâches dans l'industrie du plastique renforcé devra être un facteur à considérer comme pouvant modifier l'absorption et par conséquent l'exposition effective.

Absorption cutanée

Quelques études ont été effectuées sur l'absorption cutanée du styrène, aussi bien sous sa forme liquide (Dutkiewicz & Tyras, 1968; Berode et al, 1985) que sous forme de vapeur (Riihimaki & Pfäffli, 1978; Wieczorek, 1985).

Dutkiewicz et Tyras (1968) avaient évalué que le taux d'absorption cutanée du styrène liquide était de 9-15 mg/cm²/heure suite à l'exposition d'une main pendant 10 minutes; cette absorption correspond à celle d'une exposition par inhalation à 100 ppm pendant huit heures. Ceci indiquait que l'absorption cutanée de styrène liquide était très importante.

Suite à une publication par Bérode et al (1985), il semble que l'absorption cutanée du styrène liquide ait été surévaluée par Dutkiewicz et Tyras (1968). D'après leurs propres expériences sur des volontaires, ils ont estimé que l'absorption cutanée de styrène liquide se faisait au taux de $1 \pm 0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$. L'absorption suite à une exposition avec le liquide pur pendant 30 minutes correspond à une absorption de 15 mg de styrène, soit l'équivalent de 4% de la dose interne résultant d'une exposition à 50 ppm pendant huit heures. Ainsi, même si les occasions d'un contact avec le styrène liquide sont nombreuses dans les milieux de travail concernés, l'absorption cutanée serait négligeable comparée à celle par inhalation. Des variations inter-individuelles de l'ordre de 50% ont été notées.

Par ailleurs, Riihimaki et Pfäffli (1978) ont évalué l'absorption par voie cutanée du styrène sous forme de vapeur. Chez deux volontaires exposés à une concentration dans l'air de 600 ppm, pendant 3,5 heures, et portant des masques intégraux, l'absorption était équivalente à une exposition par inhalation à environ 20 ppm durant une période de temps égale.

Wieczorek (1985) a voulu reproduire les résultats de Riihimäki et Pfäffli (1978), les seuls publiés dans ce domaine. Pendant deux heures, quatre volontaires ont été soumis à des concentrations entre 1 300 et 3 200 mg/m³; la présence non négligeable de métabolites urinaires du styrène (en moyenne 36,5 mg par 24h pour l'acide mandélique et l'acide phénylglyoxylique combinés) a pu être détectée. En faisant l'hypothèse que l'élimination des métabolites se faisait de façon similaire pour les voies d'absorption cutanée et pulmonaire, et en utilisant le modèle de l'absorption par voie pulmonaire dérivé de leurs études sur des volontaires, ils ont estimé que l'absorption cutanée équivalait à 5% de la quantité de styrène absorbée par inhalation. Etant donné que l'exposition dans l'industrie est de cinq à dix fois inférieure, l'absorption cutanée de vapeurs de styrène peut alors être considérée comme négligeable.

En résumé, l'absorption par voie pulmonaire est la forme d'absorption la plus importante. Le styrène est l'un des solvants industriels les plus solubles dans le sang. Il a été démontré que l'effort physique a un effet important sur le taux d'absorption du styrène; ceci a des implications dans le cadre d'études comme la nôtre.

Distribution et stockage

Les études chez les animaux ont démontré que le styrène est largement distribué dans divers tissus du corps; par contre, les études chez l'homme, tant chez des volontaires que chez des travailleurs sont limitées

à l'analyse du contenu de styrène dans le sang et dans les graisses sous-cutanées.

L'étude de la distribution de styrène radioactif chez les rats suite à une injection intrapéritonéale de 577 μmol , trois heures et six heures après l'administration de la dose, a montré qu'après trois heures le styrène se trouvait dans les organes suivants, présentés par ordre décroissant de concentration: reins - cerveau - duodénum - foie - moelle épinière - poumons - sang; après six heures, les niveaux avaient baissé dans le duodénum et dans le cerveau et la détection de petites quantités de styrène associées à des protéines non solubles du cerveau semblaient indiquer la formation de liaisons entre le styrène et celles-ci (Savolainen & Vainio, 1977).

La distribution du styrène (styrène non métabolisé et métabolites) a également été étudiée chez le rat suite à l'exposition par inhalation. Withey et Collins (1979) ont soumis des rats à des concentrations de vapeurs de styrène variant de 54 à 2 240 ppm (227 à 9 408 mg/m^3); tous les organes étudiés (sang - coeur - reins - foie - rate - cerveau et graisses périrénales) chez les animaux tués immédiatement après la fin de l'exposition contenaient du styrène. A tous les niveaux d'exposition (sauf au plus bas) tous les organes avaient des concentrations de styrène supérieures à celle du sang. Au plus bas niveau, la concentration du rein était dix fois supérieure à celle de tout autre organe (sauf les graisses périrénales); aux niveaux d'exposition plus élevés, le foie était l'organe avec la plus forte concentration. Ces observations suggèrent que le rein

est la principale voie d'élimination du styrène mais que cette voie est saturée à exposition élevée.

Deux études effectuées chez des volontaires ont permis d'analyser le contenu en styrène des masses grasses sous-cutanées prélevées par biopsie sur les fesses. Chez sept personnes étudiées par Engstrom et al (1978a), la concentration de styrène dans le tissu adipeux était de 3,5 mg/kg à 2, 4 et 24 heures après l'exposition à 550 ppm (260 mg/m³) pendant 30 minutes, au repos et en activité; 14 jours après l'exposition on pouvait encore détecter du styrène dans les masses grasses sous-cutanées. Dans l'étude de Wigaeus et al (1983), huit sujets masculins effectuant des exercices légers ont été exposés pendant deux heures à 300 mg/m³ de styrène; la concentration de styrene dans le tissu adipeux était d'environ 50 mmol/kg, 30 et 90 minutes après l'exposition.

Ces deux auteurs ont respectivement évalué que l'absorption relative de styrène dans le tissu adipeux du corps était de 8% et de 13%. Il est difficile d'effectuer des extrapolations à partir de la concentration en styrène des masses grasses sous-cutanées des fesses à l'organisme entier ou au système nerveux en particulier; en effet, ceci impliquerait un certain nombre d'hypothèses sur l'homogénéité des caractéristiques du tissu adipeux. Or les masses grasses du cerveau ont une composition lipidique, un coefficient de partage tissu/sang et des conditions de perfusion sanguine qui diffèrent par rapport au tissu étudié dans ces études.

Selon le modèle pharmacocinétique à deux compartiments, mis en évidence par Ramsey et al (1980) chez des sujets volontaires soumis à une

inhalation contrôlée, il semble que le styrène soit amplement distribué à des compartiments périphériques; le principal serait le tissu adipeux par analogie avec les résultats des expériences chez les animaux.

Les auteurs des deux études scandinaves (Engstrom et al, 1978 et Wigaeus et al, 1983) suggèrent un modèle pharmacocinétique qui prédit une accumulation de styrène dans les graisses suite à une exposition unique même à des niveaux d'exposition moyens (260 - 300 mg/m³).

Par contre, l'hypothèse de Ramsey et al (1980), selon laquelle les graisses constitueraient le compartiment pharmacocinétique périphérique, ainsi que les résultats du modèle de prédiction qui indiquent que le styrène atteint un niveau maximum dans le sang qui ne change pas à la suite d'exposition répétées pendant une semaine, implique qu'il ne devrait pas y avoir bioaccumulation de styrène dans les tissus adipeux, du moins aux doses utilisés dans leur étude.

Deux études seulement sur l'analyse du contenu des graisses en styrene chez des travailleurs exposés ont été effectuées (Engstrom, 1978a; et Wolff et al, 1979). Dans les deux cas, il s'agissait de travailleurs dans des usines de polymérisation où les niveaux d'exposition sont bas (< 10 ppm). Chez trois travailleurs suédois, les concentrations de styrene ont augmenté durant la semaine de travail de 2,8 - 8,1 mg/kg à 4,7 - 11,6 mg/kg. Chez 25 travailleurs de l'étude de Wolff et al (1979), des concentrations de styrène de l'ordre de 0,3 à 0,6 ppm ont été détectées dans les graisses sous-cutanées des fesses trois jours après l'arrêt de l'exposition.

En résumé, au niveau de la modélisation pharmacocinétique, il y a des idées contradictoires quant aux possibilités de bioaccumulation du styrène. Par ailleurs deux études ont montré la présence de styrène chez les travailleurs dans les graisses sous-cutanées. Les implications de ces résultats et des prévisions des modèles pharmacocinétiques qui en sont dérivés sont que l'exposition à concentration plus élevée, durant des périodes prolongées (i.e. huit heures) et de façon répétée pourrait conduire à une concentration plus élevée dans les tissus adipeux et qui se maintiendrait plus longtemps après un arrêt de l'exposition. Ainsi, le système nerveux pourrait être exposé de façon indirecte au styrène au moment de la destruction des réserves des tissus adipeux.

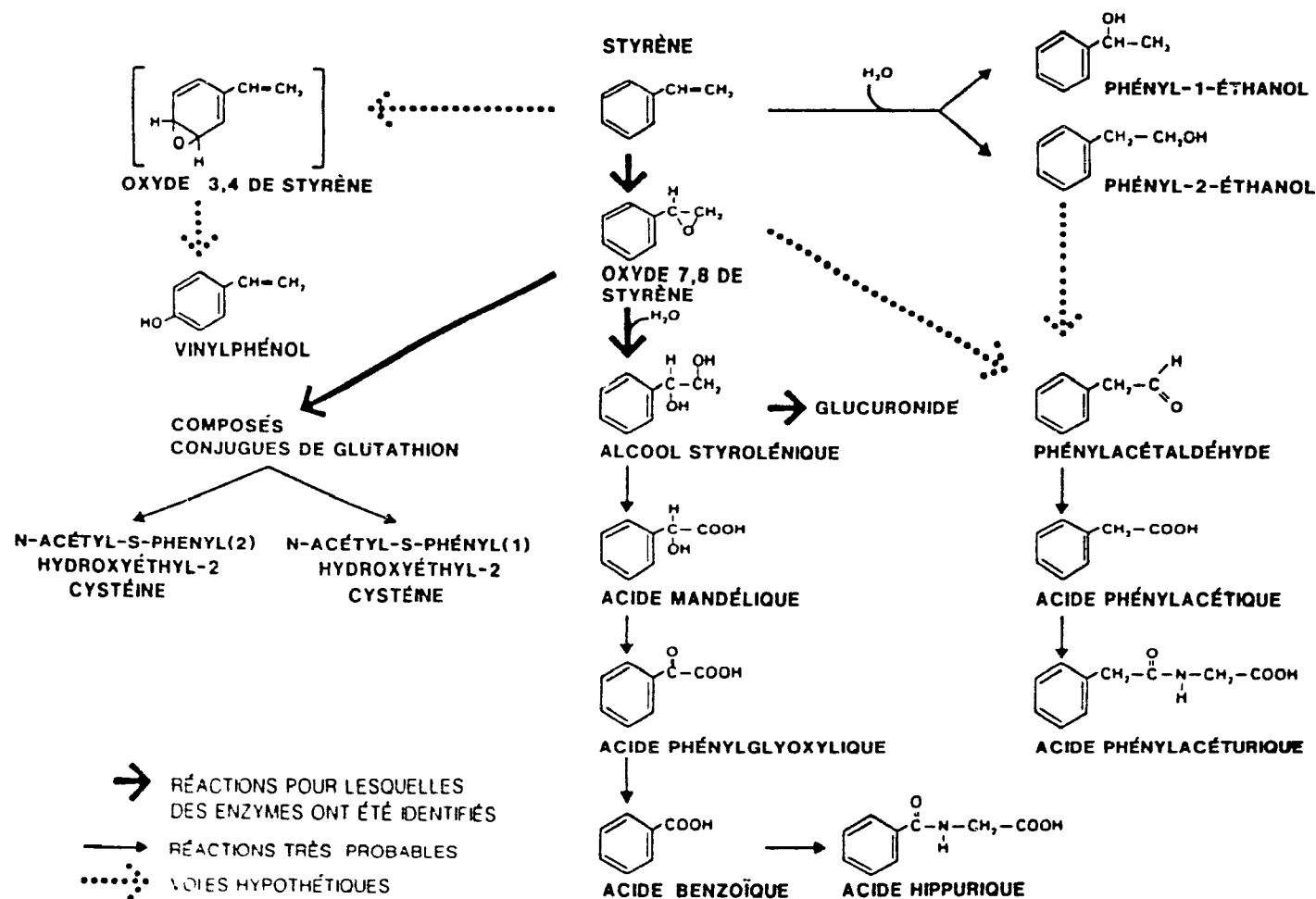
Biotransformation

Le métabolisme du styrène comprend deux phases principales qui sont schématisée à la figure 1. Les connaissances dans ce domaine sont dérivées principalement des expériences in vitro avec enzymes animales ou humaines et in vivo sur modèle animaux ou sur des volontaires humains. Dans cette section, les principales étapes du métabolisme seront résumées.

La phase-I est l'oxydation du styrène en oxyde 7,8 de styrène catalysée par des oxydases à fonction mixte dépendantes du cytochrome P-450 (cytochrome P-450 dependent mixed function oxydases). La présence d'oxyde 7,8 de styrène comme métabolite du styrène a été mise en évidence in vitro en présence de microsomes hépatiques du rat (Leibman, 1975), et in vivo, en quantité minime, dans le foie et les poumons de souris pré-traitées avec un inhibiteur d'hydratase d'époxyde. L'oxyde 7,8 de styrène

Figure 1

PRINCIPALES VOIES MÉTABOLIQUES DU STYRÈNE



SOURCE WHO, 1982

a été détecté la première fois chez l'homme par Wigaeus et al (1983) suite à une exposition par inhalation chez des volontaires. L'oxyde de styrène est considéré comme le métabolite réactif du styrène. Cet époxyde est cancérogène chez le rat; il est mutagène, lorsqu'activé, sur des cellules de mammifères (Vainio et al, 1976) et serait impliqué dans l'hépatotoxicité du styrène (Chakrabarti et al, 1979; Hotz et al, 1980).

L'oxyde de styrène peut ensuite se conjuguer au glutathion en présence de transférase (phase-II). Les produits de la réaction de conjugaison sont éliminés dans l'urine sous forme d'acide mercapturiques chez le rat (Seutter-Berlage et al, 1978), et en faible proportion chez l'homme (Bardodej et al, 1970).

La voie métabolique la plus importante de la phase-II est néanmoins l'hydrolyse de l'oxyde 7,8 de styrène en styrolène glycol (SG); cette réaction a d'abord été démontrée in vitro (Leibman et Ortiz, 1969). Chez le rat, l'activité comparée des oxygenases du styrène et des hydrolases de l'époxyde favorise l'inactivation de l'oxyde de styrène par formation de SG (acide styrolénique) (Cantoni et al, 1978). Chez l'homme, la présence de SG a été démontrée dans le sang suite à une exposition par inhalation (Wilson et al, 1983). La demi-vie estimée du SG dans le sang était comparativement plus longue que celle du styrène (72 min vs 41 min), suite à une exposition expérimentale à 300 mg/m³ chez des volontaires (Wigaeus et al, 1983). Ces résultats ainsi que ceux obtenus à l'aide d'expériences in vitro avec des microsomes de foie humain, et qui ont démontré que l'activité des monooxygénases est plus lente que celles des

hydratases d'époxyde, portent à croire que l'oxyde de styrène formé est, comme chez le rat, rapidement transformé en SC.

Tel qu'illustré sur la figure 1, la principale voie métabolique comporte ensuite une série d'oxydations conduisant à la formation d'acide mandélique, d'acide phénylglyoxylique et d'acide benzoïque lequel est transformé en acide hippurique. Tous ces métabolites ont été identifiés chez des animaux exposés.

Chez l'humain, de très nombreuses études, tant expérimentales (Guillemin et al, 1979) qu'en milieu de travail (Engstrom et al, 1978b; Fields et al, 1979; Elia et al, 1980; Guillemin et al, 1982, Ikeda et al, 1982), ont permis de mettre en évidence que les principaux produits finaux du métabolisme du styrène sont les acides mandélique et phénylglyoxylique qui sont éliminés dans l'urine. Selon Guillemin et al (1976), il n'est pas possible de détecter chez l'homme une augmentation de l'excretion de l'acide hippurique suite à une exposition (modérée) au styrène, en effet, la fluctuation des concentrations de l'acide hippurique chez des individus non exposés est telle qu'elle masquerait toute augmentation due à une exposition au styrène monomère.

Certains facteurs peuvent influencer le métabolisme du styrène. Il a été démontré que le métabolisme du styrène aussi bien in vitro que in vivo chez le rat est induit par le phénobarbital qui a un effet stimulateur sur les enzymes hépatiques du type cytochrome P-450 (Ohtsuji & Ikeda, 1971). Ces auteurs ont également montré que le métabolisme est inhibé après un traitement avec le SKF A, un inhibiteur des oxydases à fonction mixte

L'inhibition du métabolisme du styrène avec le SKF A n'a cependant pas été reproduite dans les études chez le rat, effectuées par Chakrabarti et Brodeur (1981), qui ont suggéré que des voies métaboliques non dépendantes du cytochrome P-450 puissent être utilisées, pour favoriser la formation d'un autre époxyde. l'oxyde-3,4 de styrène par exemple (voir figure 1).

L'administration chronique d'alcool a également un effet inducteur sur les enzymes hépatiques chez le rat (Hétu et al., 1981). Il a été démontré chez ces animaux, qu'après un régime de trois semaines contenant de l'éthanol, le contenu en cytochrome P-450 dans la fraction microsomale du foie était significativement plus élevée de même que celui de l'hydrolase d'époxyde microsomale suite à l'administration d'oxyde 7,8 de styrène. Il a été également démontré que dans les mêmes conditions, il y avait augmentation du contenu du foie en glutathion et en glutathion transférase.

La consommation d'alcool chez l'homme, durant une période d'exposition, peut perturber le métabolisme du styrène (Wilson et al., 1983; Bérode et al., non publié). L'effet d'une dose d'alcool (0,45 g d'éthanol/kg de poids corporel, après trois heures d'exposition) sur des volontaires exposés à 220 mg/m³ pendant six heures, a été évalué par analyse des métabolites MA et phényléthane 1,2 diol, précurseur de l'acide mandélique. La concentration d'acide mandélique sanguin était 56% de la concentration mesurée suite à l'exposition au styrène seul (sans consommation d'alcool) et celle de phényléthane était de 15 fois plus importante. L'effet inhibiteur de l'alcool sur le métabolisme du styrène

se ferait donc au niveau de l'oxydation du diol en acide mandélique (Wilson et al, 1983).

Par ailleurs, six volontaires ont été exposés au styrène dans des conditions d'expérimentation similaires (six heures à 210 mg/m³, consommation de 0,25 ou 1,5 g/kg poids corporel après trois heures d'exposition, Bérode et al, non publié); l'analyse des concentrations plasmatiques de l'acide mandélique et du styrolène glycol a indiqué une réduction importante du rapport MA/SG après consommation de 0,5g/kg (de 49 à 3). Ceci démontre des perturbations du métabolisme au niveau de l'oxydation du SG. Les résultats de ces deux études suggèrent que le retard dans l'oxydation en acide mandélique peut être dû à des interférences à des étapes différentes du métabolisme.

En résumé, les voies métaboliques du styrène découvertes grâce aux études animales sont en majeure partie confirmées chez l'homme à l'exception de la faible proportion de l'acide hippurique formée chez l'humain en comparaison avec l'animal. La demi-vie du métabolite considéré le plus toxique, l'oxyde de styrène, est courte chez les espèces étudiées. On sait que certains facteurs affectent le métabolisme du styrène: le phénobarbital est inducteur chez le rat, l'administration d'alcool chez le même animal modifie la toxicité de substances telles le styrène, dépendantes du cytochrome P-450 pour leur activation, en favorisant ces réactions et en favorisant également les réactions de détoxification; chez l'humain, la consommation d'alcool durant l'exposition perturbe le métabolisme et on commence à découvrir à quelles étapes l'interaction a lieu. Indirectement ces facteurs vont influencer la cinétique

d'élimination urinaire des métabolites MA et PGA lesquels sont couramment utilisés comme indices biologiques d'exposition.

Élimination

L'élimination urinaire du styrène et de ses métabolites est de loin plus importante que l'élimination pulmonaire. La première partie de cette section sera néanmoins consacrée sommairement à cette dernière; les études revues représentent un apport important dans la compréhension du métabolisme du styrène, et celles qui portent spécifiquement sur l'élimination urinaire ont eu des implications pratiques: la surveillance biologique de l'exposition, un sujet qui fait l'objet de la section suivante.

Élimination pulmonaire

Au cours d'une des premières études de la pharmacocinétique du styrène chez des volontaires humains exposés à de faibles concentrations, Fiserova-Bergerova et Teisinger (1965) ont pu mettre en évidence par l'analyse de l'air alvéolaire que l'élimination du monomère suivait une courbe bi-exponentielle qui suggérait un modèle pharmacocinétique à deux compartiments, les demi-vies étaient respectivement de 1,7 et 7,6 minutes pour la phase rapide et la phase lente.

L'élimination de styrène inchangé par voie respiratoire ne représente qu'une faible proportion du styrène absorbé. Cette proportion est évaluée entre 0,7% à 1,2% par Stewart et al (1968), à 2,6% par Caperos (1977), à

3% par Engström (1978b) et entre 2% à 3% par Guillemin et al (1979). Pour cette raison et parce que l'analyse de l'air expiré ne donne pas toujours des résultats reproductibles, la concentration de styrène dans l'air expiré est rarement utilisée comme indicateur de l'exposition environnementale. En principe, la quantité de styrène expiré est proportionnelle à la durée et à l'intensité de l'exposition (Stewart, 1968). Mais, faits à noter: i)- à concentration élevée (200 ppm et plus), le métabolisme du styrène est saturé (Young et al, 1979); ii)- en présence de certaines substances qui risquent d'entrer en compétition pour les mécanismes enzymatiques de détoxification (e.g. toluène, alcool), il y a inhibition du métabolisme du styrène (Ikeda et al, 1972; Wilson et al, 1983); dans ces conditions, la quantité de styrène inchangé expiré n'est plus proportionnelle à l'exposition environnementale: elle est en excès par rapport à la quantité attendue.

Élimination urinaire

Les principaux métabolites du styrène excrétés dans l'urine, chez l'homme, sont de loin l'acide mandélique et l'acide phénylglyoxylique. Ils représentent environ 90% du styrène absorbé (Guillemin et al, 1978). L'acide hippurique, métabolite excrété en quantité appréciable chez les animaux est d'importance mineure chez l'homme (Guillemin et al, 1976). Ce métabolite a toutefois déjà été considéré comme un bon reflet, chez l'humain, de l'exposition à concentration élevée (Ikeda et al, 1974)

Une description de la cinétique des deux principaux métabolites du styrène (MA et PGA) va suivre. Cette section est passablement technique,

mais il est important d'exposer les connaissances actuelles sur ce sujet ainsi que d'indiquer quels sont les facteurs qui risquent d'affecter la cinétique de l'acide mandélique et de l'acide phénylglyoxylique en particulier parce qu'une des méthodes d'évaluation de l'exposition dans la présente étude est basée sur les concentrations de ces métabolites comme indicateurs biologiques.

Des échantillons d'urine prélevés durant l'exposition et les heures qui suivent celle-ci (jusqu'à 96 heures dans certains cas) aussi bien dans des conditions expérimentales que sur les lieux de travail ont permis d'obtenir des courbes d'excrétion des principaux métabolites MA et PGA. A l'aide de ces courbes on peut déterminer i)- le temps où s'effectue l'excrétion de la concentration maximale du métabolite considéré (qui sera désigné par la suite par: temps pour l'excrétion maximale); ii) - la demi-duree de vie; ainsi que iii)- le temps nécessaire pour la «clearance» totale.

Temps pour l'excrétion maximale. Les données concernant le temps pour l'excrétion maximale ne sont pas consistantes. Guillemin et al (1978) ont démontré que l'excrétion maximale avait lieu à la fin d'une période d'exposition contrôlée de quatre ou huit heures, quelque soit l'intensité entre 40 et 200 ppm. Wilson et al (1983) ont confirmé ce résultat dans une expérience contrôlée avec quatre sujets volontaires exposés durant six heures à 220 mg/m³.

Par contre, dans les conditions de travail, une variabilité inter-individuelle a été mise en évidence (Wilson et al, 1979).

L'excrétion maximale avait lieu de manière consistante durant une semaine respectivement à quatre heures et à huit heures après la fin de l'exposition, quelque soit le niveau d'exposition, chez chacun de deux travailleurs d'une manufacture de bateaux de fibre de verre. Également dans des conditions de travail usuelles (huit heures d'exposition entre 4 et 291 ppm d'une part et entre 10 et 156 ppm d'autre part, l'excretion maximale avait lieu à la fin du quart de travail selon Engstrom et al (1976) et Fields et al (1979). Chez les travailleurs étudiés par Wolf et al (1978), et Elia et al (1980), l'excrétion maximale avait lieu en moyenne respectivement 0,7h. et 1h. après l'arrêt de travail. Chez deux travailleurs sur sept, exposés en moyenne à 92 ppm et étudiés par Cherry et al (1981), la concentration d'acide mandélique atteignait un plateau et s'y maintenait pour une durée prolongée. La concentration maximale de PGA, par ailleurs, apparaît après la fin de l'exposition (Elia et al, 1980).

Demi-durée de vie. L'élimination de l'acide mandélique est biphasique. La première phase est rapide et est suivie d'une phase lente; les demi-durées de vie sont respectivement de 4 et 25 heures (Guillemin et al, 1979). L'élimination de PGA semble monophasique avec une demi-durée de vie de 7 à 10 heures (Ikeda et al, 1974; Guillemin et al, 1979).

Il semblerait que les différences du temps pour l'excrétion maximale soient dues, au moins en partie, au fait que certains résultats proviennent d'études expérimentales sur des volontaires et d'autres d'études en milieu industriel chez des travailleurs. Dans des conditions

d'exposition entre 40 et 200 ppm, l'élimination d'acide mandélique est biphasique et débute par une phase rapide.

Surveillance biologique de l'exposition

Un certain nombre d'auteurs dont Götell et al (1972), Harkonen (1974) et Guillemin et al (1978) ont suggéré d'utiliser les métabolites urinaires comme indices d'exposition. Ce type de surveillance biologique a d'ailleurs été utilisé dans des études de terrain (Engstrom et al, 1976; Guillemin et al, 1978, Wolf et al, 1978; Wilson et al, 1979; Cherry et al, 1980; Ikeda et al, 1982; Wilson et al, 1983), mais a été critiqué et remis en question à cause des incertitudes qui demeurent quant aux mécanismes de pharmacocinétiques du métabolisme (possibilité de saturation du métabolisme à dose élevée, Young et al, 1979), quant aux paramètres qui affectent l'élimination et quant à la variation inter-individuelle de la cinétique d'excrétion des métabolites (Gompertz, 1978). Ces facteurs rendent en effet difficile le choix du moment opportun pour effectuer les prélèvements d'urine.

Du point de vue réglementation, l'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) propose néanmoins, sur la base des connaissances actuelles, que soit utilisé un seuil biologique de l'exposition (BEI¹). Ce comité recommande que la concentration urinaire d'acide mandélique, à la fin de la journée de travail, le dernier jour de la semaine, ne dépasse pas 1,0 g/L ou 0,8 g/g de créatinine. Ces valeurs ont été dérivées des équations de régression proposées par Götell et al

¹ BEI: Biological Exposure Index

(1972) et Ikeda et al (1982) et correspondent à une exposition de 50 ppm. Ces recommandations sont applicables au niveau du groupe de travailleurs et non au niveau individuel; en effet, il y a beaucoup de variations inter-individuelles explicables en partie par des différences du temps entre l'exposition maximale et la fin du quart, au moment où sont effectués les échantillonnages d'urine.

L'intérêt d'utiliser des indices biologiques de l'exposition varie selon le but recherché: i)- avoir une meilleure évaluation de l'exposition individuelle (une mesure plus exacte de l'exposition); ii)- effectuer une meilleure surveillance auprès des travailleurs à risque, iii)- avoir un moyen plus adéquat de contrôler l'exposition dite réelle du travailleur (e.g. pour un organisme responsable de l'observance de normes d'exposition). On peut concevoir que deux travailleurs exposés à la même concentration environnementale auront une exposition réelle différente à cause de leurs habitudes personnelles (e.g. consommation d'alcool) ou leur pratique de travail (e.g. effort physique, port d'un masque) ou encore de susceptibilités différentes.

Facteurs affectant l'absorption, le métabolisme et l'élimination

Ces facteurs déjà mentionnés et discutés en détail dans les sections précédentes seront ici regroupés. Le degré d'effort physique peut affecter l'absorption; le pourcentage en poids de tissu adipeux, la déposition dans les tissus; la consommation d'alcool, l'exposition simultanée à d'autres xénobiotiques, et l'exposition préalable à certains médicaments (type phénobarbital), peuvent affecter le métabolisme Indirectement ces

facteurs peuvent influencer la cinétique d'excrétion des métabolites MA et PGA, laquelle peut également être altérée par les niveaux d'exposition environnementale (problème de saturation).

Un facteur, non mentionné à date, soupçonné d'interférer avec le métabolisme du styrène, est l'exposition à l'acétone. Cette substance est quasi omni-présente dans les manufactures de production de plastiques renforcés (elle est utilisée comme solvant pour le nettoyage des mains et des outils). Les effets de l'exposition simultanée au styrène et à l'acétone sur l'absorption, le métabolisme et l'élimination ont été étudiés. L'analyse de deux paramètres urinaires de l'induction enzymatique a montré que l'exposition simultanée au styrène et à l'acétone (les concentrations environnementales maximum étant respectivement de 164 et 571 mg/m³) induit l'activité des mono-oxygénases chez l'humain; ce résultat suggère qu'en présence d'acétone, le styrène est métabolisé plus efficacement en oxyde de styrène; il reste à vérifier si ce processus est compensé par une induction des enzymes de détoxification (Dolara et al, 1983). Dans une autre étude chez des sujets volontaires l'exposition simultanée à une concentration moyennement élevée de styrène (301 mg/m³) et à une concentration élevée d'acétone (1 240 mg/m³), durant deux heures, a révélé qu'il n'y avait pas d'interaction entre ces deux substances et que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du styrène n'étaient pas affectés (Wigaeus et al, 1984).

Dans la présente étude, tous les facteurs qui ont été mentionnés, sauf l'acétone, et qui peuvent affecter l'absorption, le métabolisme et l'élimination de styrène ont été mesurés ou estimés, selon le cas, et

leurs effets seront évalués et pris en considération dans les analyses s'ils se révèlent être confondants. L'acétone, par contre, n'a pas été mesuré de façon systématique et ne pourra être considéré comme un facteur confondant. Les raisons suivantes ont justifié cette omission: i)- les résultats des études animales sont équivoques; ii)- il n'y a pas de preuve convaincante qu'il y ait interaction avec le styrène lors du métabolisme; iii)- au cours d'une étude pilote, dans le cadre de ce projet, des échantillonnages d'acétone ont été effectués dans deux usines; les résultats des analyses de laboratoire ont révélé que les concentrations d'acétone étaient très faibles (maximum de 20 prélèvements: 268 mg/m³ pour une concentration de styrène de 295 mg/m³ chez le même travailleur, soit 11% et 64% des TLV² respectives.

² TLV Treshold Limit Value

CHAPITRE 3

LE SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE: LES ATTEINTES À SON FONCTIONNEMENT PAR LES SOLVANTS ORGANIQUES

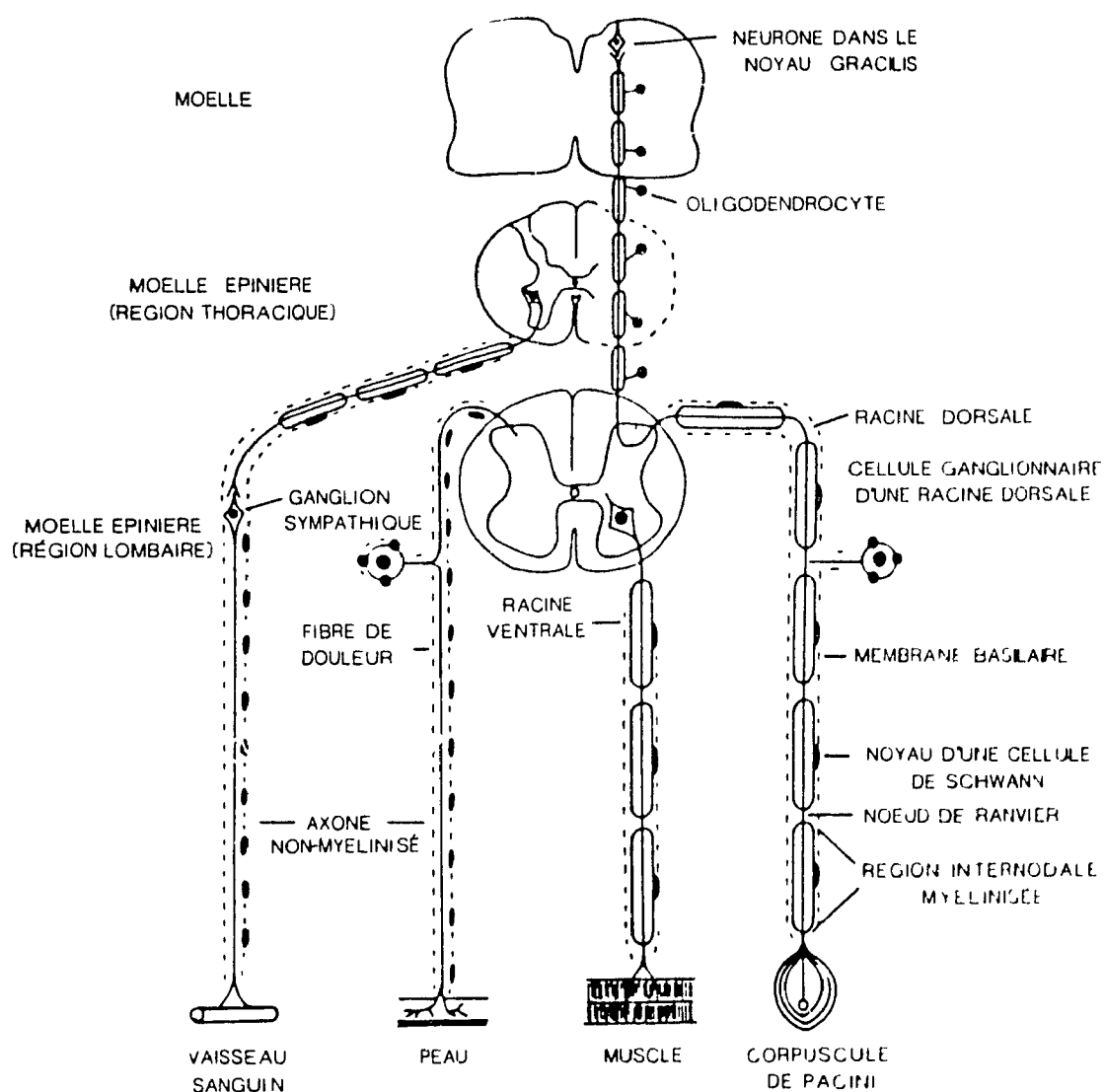
Anatomie et biologie cellulaire

On définit généralement le système nerveux périphérique (SNP) comme l'ensemble formé des portions des neurones moteurs et des neurones du système autonome situées à l'extérieur du système nerveux central (SNC) et des neurones sensoriels primaires; ces constituants des neurones ou ces neurones sont associés à des cellules de Schwann ou à des cellules satellites ganglionnaires (Schaumburg et al, 1983). Le concept de système nerveux périphérique est artificiel puisque le corps cellulaire des neurones moteurs périphériques ainsi que plusieurs prolongements des neurones sensoriels sont situés dans le SNC. Les principaux constituants du système nerveux périphérique sont illustrés à la figure 2.

Les axones des nerfs périphériques sont des extensions cytoplasmiques des corps cellulaires. Les axones servent de voie de passage dans les deux directions pour des substances diverses (e.g. éléments nutritifs, produits du métabolisme, virus ou toxines). Des atteintes à la région distale d'un axone ne sont généralement pas suivies d'un dommage permanent au corps cellulaire qui subit néanmoins des altérations mais peut le plus souvent assurer la régénérescence de l'axone.

Figure 2

**DIAGRAMME DES PRINCIPAUX CONSTITUANTS
DU SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE**



D'APRES SCHAUMBERG, H. H. AND P. S. SPENCER. DISORDERS OF
PERIPHERAL NERVES. F. A. DAVIS COMPANY, 1983

Les cellules de Schwann entourent les axones et forment avec ces axones les fibres myélinisées et non myélinisées. La myéline du système nerveux périphérique est dérivée des cellules de Schwann mais dépend pour son intégrité à la fois des cellules de Schwann et de l'axone. Le dommage à un axone est suivi de la destruction de la myéline mais non des cellules de Schwann. Par contre, la perte de myéline n'est en général pas accompagnée de la destruction de l'axone; un axone privé sur une portion de son parcours de myéline retrouve un fonctionnement normal dès que les cellules de Schwann synthétisent à nouveau de la myéline.

Classification des troubles du système nerveux périphérique

Schaumburg et al (1983) adoptent le mode de classification des troubles du système nerveux périphérique ou neuropathies selon le site anatomique; ce mode de classification est présenté au Tableau 3.1.

Les deux formes de neuropathies périphériques qui sont d'un intérêt particulier dans le contexte de la neurotoxicité industrielle sont: l'axonopathie distale et la myelinopathie. Les principales caractéristiques pathophysiologiques et cliniques de ces deux types de neuropathie seront décrites plus bas de manière générale d'abord puis dans le cadre de la toxicité causée par exposition au n-hexane et au cétone methyl n-butyl. La neurotoxicité du styrène sera abordée.

L'axonopathie

L'axonopathie distale nommée également axonopathie distale centrale-periphérique ou neuropathie avec dégénérescence rétrograde est

Tableau 3.1 Classification anatomique de la neuropathie multiple périphérique

1. Neuropathies symétriques et généralisée (polynévrites)

Axonopathies distales	Toxiques (médicaments, toxines industrielles ou environnementales) Métaboliques (urémie, diabète, porphyrie, endocrine) Déficience (thiamine, pyridoxine) Génétique (HMSN II) Associées à un cancer (carcinome avec cellules en «grains d'avoine», myelome multiple)

Myélinopathies	Toxiques (diphthérie) Immunologiques (polynévrite inflammatoire aiguë: -Guillain-Barré ou chronique) Génétique (leucodystrophie métachromatique)

Neuronopathies somato-motrices	Non déterminée (sclérose latérale amyotrophique) Génétique

somato sensorielles	Infectieuses (herpes zoster) Associées à un cancer Toxique (pyridoxine) Non déterminée

autonomique	Génétique

2. Neuropathies focales et multifocales (mononevrites et polynévrites)

Ischémie (diabète, arthrite rhumatoïde)
 Infiltration (leucémie, lymphome, granulome, amyloïde, Schwannome)
 Immunologiques (affection plexilaire lombaire et brachiale)
 Blessures (coupures, écrasement, compression, étirement, traction, lésion nerveuse par englobement du nerf)

source: Schaumburg *et al*, 1983

la réaction morphologique la plus commune des systèmes nerveux central et périphérique aux toxines exogènes (Spencer & Schaumburg, 1980). Les mécanismes biochimiques et pathophysiologiques sont cependant mal connus. Selon certaines hypothèses, l'axonopathie distale débiterait par des anomalies métaboliques au sein de l'axone; des troubles au niveau du transport dans l'axone entraîneraient une dégénérescence des parties distales les plus vulnérables des longues fibres ou des fibres à large diamètre; la dégénérescence semble progresser vers les régions proximales de l'axone tant que persistent les troubles métaboliques; la réversibilité de ceux-ci permet à l'axone de se régénérer à l'intérieur du tube formé par les cellules de Schwann (figure 3). Un processus semblable peut se produire au niveau des extrémités distales du système nerveux central (i.e. les colonnes dorsales). La régénérescence n'est cependant pas aussi efficace.

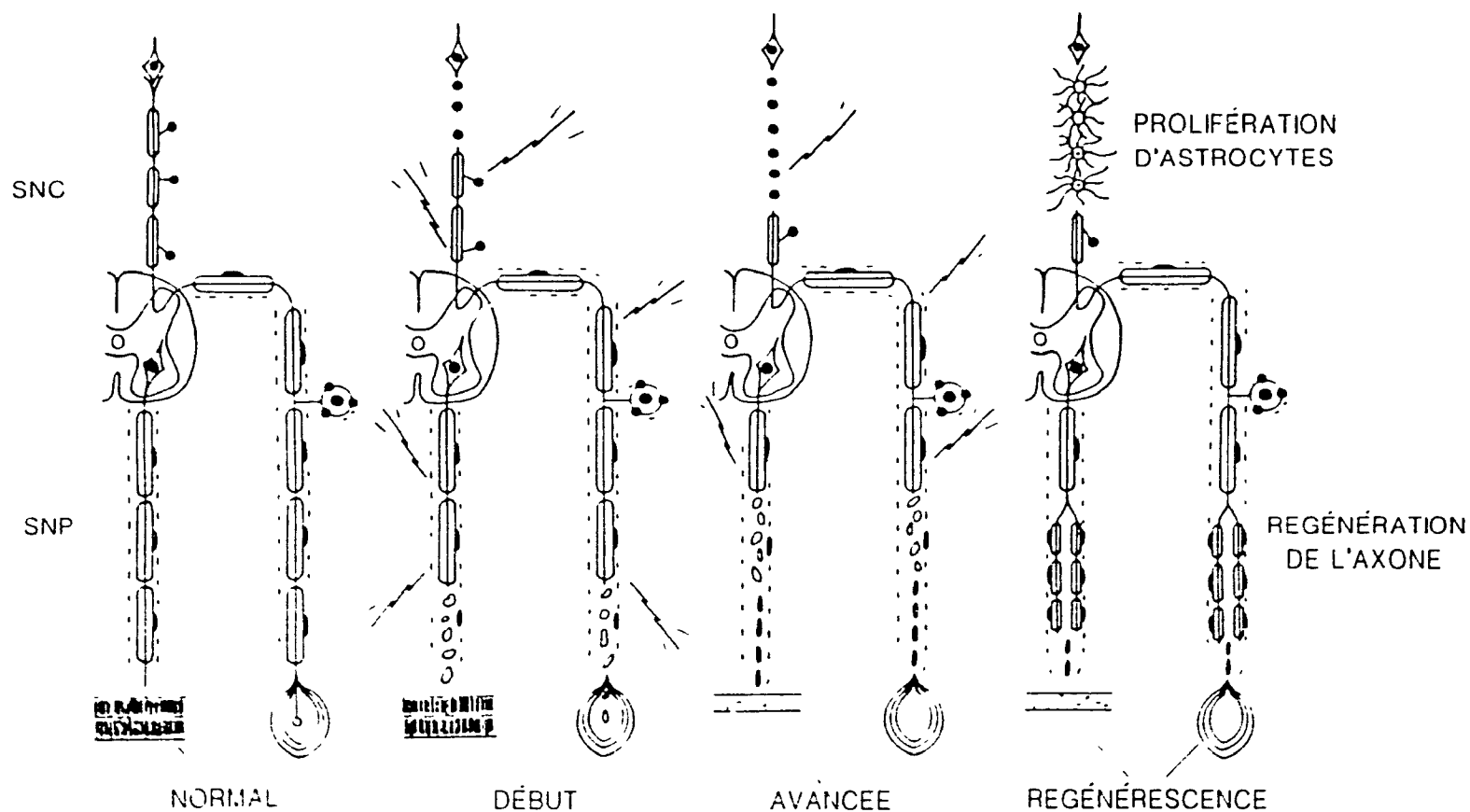
Les signes pathologiques cardinaux de cette maladie sont: i)- des changements axonaux distaux multifocaux et caractéristiques (gonflement, atrophie, accumulation d'organelles, etc.); ii)- une désintégration éventuelle de l'axone semblable à la dégénérescence wallérienne; la gaine de myéline se désintègre en même temps que l'axone. Une démyélinisation secondaire peut survenir dans les portions proximales et être suivie d'une remyélinisation; iii)- la préservation des cellules de Schwann ainsi que des tubes formés par la couche basale dans les portions distales facilite la régénérescence périphérique.

Le tableau clinique en relation avec les changements pathologiques est caractérisé par: i)- une apparition insidieuse et graduelle;

Figure 3

**DIAGRAMME DES CARACTÉRISATIONS PATHOLOGIQUES
D'UNE AXONOPATHIE DISTALE D'ORIGINE TOXIQUE**

LES LIGNES EN FORME D'ECLAIR INDICENT
QUE LA TOXINE AGIT À PLUSIEURS SITES



D'APRES SCHAUMBURG, H.H. AND P.S. SPENCER DISORDERS OF
PERIPHERAL NERVES F.A. DAVIS COMPANY, 1983

ii)- une intoxication à faibles doses pendant une période prolongée peut produire des troubles infra-cliniques longtemps avant que n'apparaissent les signes et symptômes de la maladie; iii)- des effets d'abord détectés dans les membres inférieurs; iv)- des symptômes d'abord d'ordre sensoriel: sensations de picotements dans les extrémités; v)- une vitesse de conduction motrice modérément ralentie, plusieurs fibres motrices proximales demeurent intactes avec une axonopathie distale, ce qui affecte peu la vitesse de conduction nerveuse motrice; un ralentissement important accompagne toutefois une axonopathie où l'axone gonfle et se démyélinise focalement; vi)- une récupération généralement lente due à la lenteur du processus de régénérescence axonale; elle peut prendre de plusieurs mois à plusieurs années ou même ne jamais se produire.

La myélinopathie

La myélinopathie est l'affectation caractérisée par des lésions primaires de la myéline ou des cellules de Schwann qui la synthétisent. Une demyelinisation segmentaire peut être due soit à une myélinopathie primaire ou à une myélinopathie secondaire à l'axonopathie. Les myélinopathies sont plutôt d'origine héréditaire ou inflammatoire et plus rarement d'origine toxique. Selon le cas, la démyélinisation est due soit à une réaction immunologique contre la myéline du système nerveux périphérique (syndrome de Guillain-Barré), ou à une inhibition toxique de la synthèse de myéline par les cellules de Schwann (neuropathie diphtérique), ou le plus fréquemment par une attaque dirigée contre la myéline; la cellule de Schwann alors intacte peut continuer à former de la myéline.

Les caractéristiques pathologiques cardinales sont: i)- une destruction primaire de la myéline laissant généralement l'axone intact; ii)- une atteinte d'abord localisée aux noeuds de Ranvier; iii)- la destruction de plusieurs sites des nerfs périphériques mais surtout des racines rachidiennes; iv)- le maintien de la capacité de division des cellules de Schwann et de leur propriété de synthèse de myéline; v)- une remyélinisation souvent inefficace si la démyélinisation se produit de façon répétée (la gaine de myéline devenant de plus en plus mince).

Les principaux signes cliniques reliés aux caractéristiques pathologiques sont les suivants: i)- le processus de démyélinisation segmentaire apparaît très rapidement (de quelques heures à quelques mois); ii)- les premiers changements apparaissent au niveau des membres inférieurs mais pas nécessairement aux extrémités distales; les nerfs craniens sont parfois impliqués; iii)- les symptômes sont une faiblesse généralisée et une légère perte des sensations; la fonction sensorielle des nerfs à faible diamètre n'est pas affectée; iv)- il y a perte des réflexes des tendons généralisée au niveau des extrémités; v)- il y a ralentissement marqué de la vitesse de conduction; vi)- la récupération est très rapide; une remyélinisation efficace peut prendre quelques semaines seulement; vii)- le système nerveux central n'est jamais atteint.

Neurotoxines industrielles: leurs effets sur le SNP

Le n-hexane et le cétone méthyl n-butyl

A titre d'illustration, les effets bien documentés du n-hexane et du cétone méthyl n-butyl (MnBK) seront décrits brièvement. Le n-hexane et le MnBK sont souvent traités ensemble parce tous deux sont métabolisés en 2,5-hexanedione (2,5-HD): l'agent responsable des effets neurotoxiques associés à l'exposition répétée à ces substances (Abdel Rahman et al, 1976). Ces deux solvants peuvent produire une axonopathie distale chez l'homme et ceci a été démontré par la suite chez les animaux (Spencer & Schaumburg, 198). Des biopsies de nerfs et l'examen à l'autopsie du tissu nerveux ont mis en évidence des axones avec des renflements qui étaient le site d'accumulation de neurofilaments dans les portions distales du système nerveux périphérique. Les neurofilaments sont les équivalents de filaments de 10 nm (i.e. filaments intermédiaires) que l'on retrouve dans la plupart des cellules eukaryotes (Durham, 1986). Ils sont associés aux microtubules par des ponts inter-moléculaires et forment un réseau organisé lequel constitue le cytosquelette de l'axone. Les neurofilaments proviennent du corps cellulaire et sont normalement transportés lentement le long de l'axone jusqu'à l'extrémité où ils sont détruits. Des organelles s'accumulent également dans les sites d'accumulation des neurofilaments et contribuent à la destruction des fibres nerveuses distales. Ces dommages sont généralement accompagnés de démyélinisation à un degré inhabituel pour des axonopathies. Les anomalies de l'organisation des neurofilaments et l'agglomération de ceux-ci dans les portions distales des axones paraissent être certaines des premières manifestations pathologiques de type morphologique de l'action

neurotoxique des hexacarbones et des cétones. Avec la progression de la maladie, les anomalies morphologiques sont aussi présentes dans les régions proximales des fibres. Il est parfois possible d'observer les différents stades d'évolution de la neuropathie centrale périphérique le long d'une même fibre axonale à l'examen neuropathologique.

Les changements biochimiques qui accompagnent les manifestations morphologiques observées au microscope électronique ont été étudiés sur des modèles animaux in vivo et sur des cultures de fibroblastes in vitro (Durham et al, 1987). Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer les mécanismes impliqués dans les neuropathies induites par les hexacarbones. Il semblerait que ces solvants soient responsables de troubles métaboliques au niveau des axones; plus spécifiquement, Spencer et al (1979) ont suggéré que le 2,5-hexanedione inhibe la production d'énergie, ce qui entraînerait une inhibition des mécanismes de transport énergétique des protéines qui constituent les neurofilaments. Il fut démontré plus tard que l'inhibition de la production d'énergie exigerait des concentrations extrêmement élevées de toxine (Graham, 1980). Dans une publication récente, Lapadula et al (1986) ont démontré in vivo chez le rat que le 2,5-hexanedione causait la formation de ponts entre les protéines des neurofilaments ce phénomène serait à l'origine de l'agglomération des neurofilaments

Des troubles des fonctions sensorielles et motrices se développent de façon insidieuse chez les personnes exposées professionnellement aux hexacarbones. Par contre, chez les individus qui inhalent volontairement ces solvants (i.e. les «sniffers» de colle), on assiste plus souvent à une apparition de type sub-aigu d'une neuropathie motrice.

Chez les travailleurs atteints de neuropathie légère, il y a présence de quelques symptômes sensoriels limités aux extrémités. Chez des cas plus sévères, on note une perte des réflexes. La faiblesse musculaire et l'atrophie surviennent aux stades plus avancés.

La vitesse de conduction nerveuse sensorielle et motrice est le plus souvent normale ou parfois normale-lente chez les travailleurs avec des symptômes légers. Avec l'évolution de la maladie clinique, la vitesse de conduction ralentit. On a noté un ralentissement de la vitesse de conduction motrice distale disproportionnellement élevée comparativement à la perte de force musculaire distale; un tel degré de ralentissement est plutôt indicateur d'une myélinopathie et reflète sans doute la demyélinisation paranodale qui accompagne le gonflement axonal. Cette hypothèse a été confirmée à l'aide de biopsies de nerfs chez des sujets atteints de neuropathie modérée.

Les neuropathies professionnelles dues à ces solvants sont réversibles après un temps plus ou moins long selon le degré de la maladie (de 10 mois à 3 ans (Spencer & Schaumburg, 1980)). Il y a cependant un phénomène commun à tous les hexacarbones, soit: la progression de la maladie qui peut durer de un à quatre mois après un retrait de l'exposition suite à un diagnostic de neuropathie.

Le styrène

Il existe quelques preuves de la neurotoxicité du styrène; cette substance affecte et le fonctionnement du système nerveux central et celui du système nerveux périphérique. Aucune étude n'a été effectuée pour caractériser les changements morphologiques du neurone associés à la neurotoxicité du styrène comme ce fut le cas pour le n-hexane et pour le MnBK; ainsi, on ignore si ce solvant est aussi responsable de l'accumulation de neurofilaments dans les extrémités distales des axones du système nerveux périphérique. Les mécanismes biochimiques, pathologiques et neurophysiologiques de la neurotoxicité du styrène n'ont pas été étudiés de façon systématique au niveau du système nerveux périphérique. Il existe cependant des théories sur les mécanismes d'action possibles du styrène. Rosen et al (1978) ont souligné que parmi les travailleurs les plus fortement exposés, et qui avaient des signes de polyneuropathie, que cinq travailleurs sur six étaient âgés de plus de 50 ans. Pour expliquer leurs résultats, ils proposent l'existence d'une forme de synergie entre l'âge et l'exposition au styrène. L'oxyde de styrène serait responsable de la formation de radicaux libres; les radicaux libres sont des substances avec un seul électron sur l'orbite externe. Ces radicaux causeraient des dommages cellulaires (e.g. perturbations biochimiques au niveau du neurone). L'action des radicaux libres est normalement inhibée par des antioxydants et par des «nettoyeurs» (vitamine E, vitamine C ou glutathion). Ces mécanismes de réparation sont soupçonnés de décroître avec l'âge. Ainsi pourrait s'expliquer la synergie entre exposition au styrène et vieillissement. Le styrène agirait comme un agent du vieillissement précoce au niveau des neurones. Il pourrait également être

suggéré que le nombre d'années d'exposition, vraisemblablement relié à l'âge, ait pu causer une hépatotoxicité qui diminuerait les capacités de détoxification du foie.

Les mécanismes neurochimiques de la neurotoxicité du styrène au niveau du système nerveux central ont davantage été étudiés et font appel à des séries de réactions différentes. Chez le rat le styrène serait responsables de changements biochimiques qui interféreraient avec le métabolisme des protéines (Savolainen & Vainio, 1977). Chez l'homme, l'exposition au styrène semble affecter l'activité du système tubéroinfundibulaire dopaminergique (Mutti et al, 1984). Ces effets neuroendocriniens ont été décelés parmi des travailleurs exposés à plus de 50 ppm; les auteurs croient qu'il s'agit d'une réaction à une exposition aigue et récente. En effet, le niveau de la prolactine, qui servait d'indicateur de l'activité du système dopaminergique, n'était pas relié à la durée de l'exposition après avoir contrôlé pour l'effet de l'âge et de l'intensité de l'exposition.

Des études récentes ont montré que le styrène provoque des changements dans les lipides membranaires des cellules nerveuses (). Il a également été suggéré que le styrène affecterait les récepteurs de dopamine.

Ainsi les mécanismes d'action du styrène sur le système nerveux périphérique ne sont pas encore élucidés et rien ne laisse croire actuellement que ce solvant provoque dans les extrémités axonales des accumulations de neurofilaments.

CHAPITRE 4

ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES EFFETS CHRONIQUES DE L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX SOLVANTS

Études épidémiologiques des effets sur le SNP de l'exposition à des solvants industriels

Avec le développement de l'industrie chimique, un nombre grandissant de substances pouvant affecter le fonctionnement du système nerveux périphérique sont apparues. Des enquêtes épidémiologiques ont permis d'identifier les facteurs étiologiques de certaines épidémies de polyneuropathies qui se sont déclarées en milieu de travail; ce fut le cas du n-hexane (Spencer et al, 1975), du cétone méthyl n-butyl (MnBK) (Mendell et al, 1974; Allen et al, 1975; Spencer et al, 1975) et du disulfure de carbone (CS_2) (Juntunen et al, 1974).

Une épidémie souvent citée pour illustrer le rôle de l'épidémiologie dans la découverte de l'agent causal d'une pathologie est celle qui se déclara en Ohio aux États-Unis en 1973 dans une manufacture d'impression et de plastification de tissus (Allen et al, 1975). Cinq travailleurs furent atteints de polyneuropathie. Une enquête menée auprès des 1 1/5 employés de l'entreprise permit de dépister 86 cas de polyneuropathie distale dont 37 cas de polyneuropathie infra-cliniques. L'identification du facteur causal fut relativement aisée pour les raisons suivantes. i)-

une proportion élevée des employés atteints travaillaient au même département (i.e. impression); ii)- il existait une corrélation importante entre la quantité de solvants utilisés et la prévalence de sujets atteints; iii)- une relation temporelle entre l'introduction du MnBK dans les procédés et le début de l'épidémie a pu être démontrée. Le type de polyneuropathie produit était caractérisé par une réduction de la vitesse de conduction nerveuse (VCN) motrice.

Pour le n-hexane (Cianchetti et al, 1976) le MnBK (Spencer et al, 1975) et le CS₂ (Juntunen et al, 1974), les effets sur le système nerveux périphérique ont d'abord été observés chez l'homme puis confirmés par des études expérimentales sur des animaux de laboratoire (Spencer & Schaumburg, 1980). Les modèles animaux présentaient les mêmes caractéristiques cliniques. Les analyses neuropathologiques ont révélé dans le cas du n-hexane et du MnBK qu'il s'agissait d'axonopathies distales centrales-périphériques (Spencer & Schaumburg, 1975; 1977).

Pour les neurotoxines industrielles connues, les concentrations des solvants admissibles dans les lieux de travail ont été considérablement abaissées et on a assisté à la disparition de ces épidémies de polyneuropathie clinique. Néanmoins on s'aperçut que l'exposition, même à de faibles niveaux, à des solvants neurotoxiques pouvait causer des altérations du fonctionnement du système nerveux périphérique. Un certain nombre d'investigations auprès de populations de travailleurs soupçonnées à risque ont été effectuées; les méthodes de dépistage utilisées furent le plus souvent l'électroneurographie, l'électromyographie (EMG), l'examen neurologique et les questionnaires de symptômes. Ainsi, des études

épidémiologiques, surtout de type transversal, ont été menées auprès de travailleurs exposés au n-hexane (Mutti et al, 1982), au CS₂ (Seppäläinen et al, 1974), à des mélanges de solvants (Elofsson et al, 1980; Seppäläinen, 1982) et au styrène (Seppäläinen et al, 1976; Rosen et al, 1978; Lillis et al, 1978 et Triebig et al, 1985).

Les résultats publiés par les chercheurs cités plus haut seront discutés dans cette section. Ceux portant sur les groupes de travailleurs exposés au styrène feront l'objet d'une section à part.

Mutti et al (1982) ont étudié 95 travailleurs d'une manufacture de chaussures en Italie; ces travailleurs étaient exposés à une variété de solvants (principalement des hexacarbones), le n-hexane était celui dont la concentration était la plus proche de la TLV alors que les concentrations des autres solvants étaient nettement inférieures à la TLV. Ils ont mesuré la VCN motrice des nerfs médian, cubital et péronéen à l'aide de l'EMG chez des travailleurs exposés ainsi que chez un groupe de 52 témoins. La VCN des nerfs médian et péronéen était réduite de façon significative chez les travailleurs comparativement aux témoins, il y avait une relation de type dose-réponse entre l'exposition et la VCN motrice du nerf médian; une mesure de l'exposition simultanée et cumulée à plusieurs solvants fut utilisée (cette mesure est dénommée: effet hygiénique).

Parmi les travailleurs exposés, il y avait une prévalence accrue de symptômes chroniques (faiblesse dans les membres, troubles sensoriels, hypoesthésie (i.e. déficit de la sensibilité) et paresthésie (i.e. sensations anormales)).

Une diminution de la VCN est compatible soit avec une neuropathie de type axonal accompagnée de gonflement para-nodal, soit avec une démyélinisation primaire. La baisse de l'amplitude des potentiels d'action moteurs observée était le signe le plus sensible d'une atteinte du système nerveux périphérique, parce qu'elle était détectable même chez les travailleurs les moins exposés. La diminution de l'amplitude des potentiels d'action constitue un résultat à l'appui de l'hypothèse que les dommages auraient lieu au niveau de l'axone.

Dans une étude effectuée en 1974 par Seppäläinen et al, la VCN et l'activité électroencéphalographique ont été mesurées chez un groupe de 118 travailleurs exposés au CS₂ dans une manufacture de rayonne. Les résultats ont été comparés à ceux d'un groupe témoin constitué de travailleurs d'un moulin à papier. Ces auteurs ont mis en évidence une réduction significative de la VCN motrice des fibres lentes des nerfs cubital et péronéen et de la VCN motrice distale des nerfs médian et cubital ainsi qu'une réduction (mais non significative) de la VCN motrice maximale de deux nerfs de la jambe (i.e. le péronéen et le tibial). La VCN sensorielle des nerfs médian et cubital ne différait pas entre les deux groupes. Des VCNs considérées anormales par les auteurs étaient plus fréquentes parmi les sujets exposés (40% avec une VCN de moins de 40 m/sec pour les fibres lentes du nerf cubital) que parmi les sujets non exposés (14%). Les auteurs interprètent une réduction de la VCN comme un signe de neuropathie même si cette réduction se situe à l'intérieur des valeurs considérées normales cliniquement. Les deux groupes de travailleurs comparés étaient formés d'individus non sélectionnés. Ainsi des neuropathies d'origine diverse (maladies neurologiques, blessures,

diabète, etc) pouvaient prévaloir dans chacun des groupes. L'examen d'un groupe de personnes retirées depuis aussi longtemps que 10 à 15 ans après avoir travaillé dans l'industrie de la rayonne démontra que les effets sur le fonctionnement du système nerveux périphérique n'étaient pas réversibles.

Seppäläinen et al (1978) ont également étudié un groupe de travailleurs exposés à des mélanges de solvants en tant que peintres industriels d'automobiles. Les VCNs furent mesurées dans les nerfs périphériques des extrémités des membres supérieurs et inférieurs. Un léger ralentissement des VCNs motrices et sensorielles fut noté chez les travailleurs exposés en comparaison avec des travailleurs des chemins de fer non exposés (12% parmi 59 peintres automobiles avaient une VCN motrice anormalement lente et 15% avaient une VCN motrice ou sensorielle anormalement lente dans les membres supérieurs seulement). La réduction des VCNs sensorielles ou motrices étaient cependant légère. La définition des normes de référence n'était pas précisée. La proportion de travailleurs avec une VCN anormalement lente était faible et peu différente de ce à quoi on pourrait s'attendre à cause de l'effet du hasard.

Dans une étude transversale de 80 peintres au pistolet du secteur de l'automobile et du secteur industriel, plusieurs fonctions du système nerveux furent investiguées (Elofsson et al, 1980). Les solvants auxquels étaient exposés les sujets étaient des hydrocarbures aromatiques (toluène, xylène et styrène), des alcools, des cétones, des acétates et des hydrocarbures halogénés. Le fonctionnement du système nerveux périphérique

fut évalué à l'aide de l'EMG, de tests de sensibilité aux vibrations et d'examens neurologiques. Les paramètres électrophysiologiques du fonctionnement du système nerveux périphérique mesurés étaient la VCN motrice des nerfs médian et péronéen ainsi que les VCNs et l'amplitude du potentiel d'action sensoriel dans les nerfs médian, péronéen et sural. En comparaison avec deux groupes contrôles de travailleurs industriels non exposés aux solvants, des effets significatifs, mais faibles, ont été observés chez les peintres. Les différences les plus marquées consistaient en une réduction de la VCN ainsi que de l'amplitude des potentiels d'action dans les longues fibres sensorielles du nerf sural.

L'étude de fonctions neurophysiologiques chez des peintres résidentiels, cette fois, (Seppäläinen et al, 1982) n'a pas mis en évidence de différence au niveau de la VCN de six nerfs des membres supérieurs et inférieurs (i.e. nerfs médian - cubital - radial - péronéen - tibial et - sural) entre ce groupe et un groupe de travailleurs du béton sans exposition aux solvants. Trente pourcent des travailleurs du béton avaient des VCNs sensorielles anormalement basses en comparaison avec 19% chez les peintres. Même si les travailleurs du béton ne consistaient pas un groupe témoin approprié parce que ceux-ci sont sujets à des troubles de fonctionnement du système nerveux périphérique à cause des risques de blessures profondes liées à leur occupation, la faible proportion de peintres avec une VCN lente porte à croire qu'il n'y avait pas d'effets neurotoxiques sur le système nerveux périphérique. Des informations concernant les variables confondantes possibles (âge, consommation d'alcool et de drogue, et histoire médicale) ont été recueillies, mais

leur distribution étant semblable chez les deux groupes comparés, ces variables n'ont pas été prises en considération dans les analyses.

Dans les trois études présentées ici sur les mélanges de solvants les effets sur le système nerveux périphérique sont faibles ou absents. Les travaux d'Elofsson et al mettent en évidence une réduction de la VCN sensorielle dans le nerf sural seulement; l'étude de Seppäläinen et collaborateurs auprès des peintres automobile rapporte que la proportion de travailleurs avec VCN motrices et sensorielles anormalement lentes est plus élevée chez les travailleurs exposés que chez les non exposés, mais les proportions rapportées chez les travailleurs exposés sont proches de celles attribuables à la variation normale. Etant donné qu'aucune relation de type dose-réponse n'est rapportée parmi les sujets exposés on serait tenté de conclure qu'aucun effet n'a été démontré chez les peintres automobile.

Des données sur la réversibilité des effets neurotoxiques sur le système nerveux périphérique dus à l'exposition aux solvants ont été recueillies sur des patients souffrant d'empoisonnement chronique ou solvent poisoning. Dans les pays scandinaves, le solvent poisoning est reconnu comme maladie d'origine professionnelle et s'applique à des patients qui souffrent de l'une ou l'autre des maladies causées par les solvants, soit une encéphalopathie toxique, une neuropathie ou le «syndrome psycho-organique».

En Finlande chez un groupe de ces patients qui présentaient tous des symptômes de polyneuropathie, des mesures électro-physiologiques ont été

effectuées. Chez les 77 patients ainsi caractérisés, 48 avaient au moins une VCN anormalement lente. Une relation de type dose-réponse était présente entre le niveau d'exposition (jusqu'à la TLV) et le nombre de résultats anormaux. Dans une autre étude (rapportée dans Seppäläinen, 1982) Seppäläinen et Antti-Poika (1980) ont suivi pendant une moyenne de 5,9 ans des patients atteints de solvent poisoning. Chez 62% de ces patients, la VCN sensorielle et/ou motrice était légèrement réduite, et à l'électromyographie, il y avait perte d'unités motrices et/ou fibrillation, ce qui représente des signes d'axonopathie. Les VCNs motrices et sensorielles avaient tendance à s'améliorer durant le suivi des patients soustraits de l'exposition; chez certains patients, cependant, il n'y avait pas d'amélioration, et pour d'autres, il y avait détérioration; l'évolution de la fonction du système nerveux périphérique était reliée aux niveaux d'exposition passés. Les déficits de la VCN étaient plus fréquents chez les travailleurs ayant été exposés au tri- ou au perchloroéthylène ou à des mélanges de solvants contenant des hydrocarbures chlorés. Parmi ces patients la neuropathie impliquait les régions distales et proximales des nerfs sensitifs et moteurs. On peut se demander si la diversité des résultats rapportés après le retrait de l'exposition ne serait pas due à des erreurs provenant de la difficulté de reproductibilité de ces mesures.

En résumé, l'exposition à certains solvants (hexacarbones et CS_2) à des concentrations conformes aux normes peut causer des ralentissements de la VCN motrice et dans certains cas, une relation de type exposition-réaction a été observée entre les niveaux d'exposition et la proportion de travailleurs affectés. Les effets causés par les hexacarbones sont

réversibles si on en croit les résultats positifs obtenus chez des patients avec un diagnostic clinique de neuropathie. Lorsque le facteur étiologique a pu être identifié il a généralement été testé sur des modèles animaux et le type de neuropathie produit était de type axonal. Par ailleurs, une importante difficulté d'interprétation commune aux études chez des personnes exposées à des mélanges de solvants provient du fait qu'on ne connaît pas toujours les constituants des mélanges ni d'ailleurs leur concentration et leur proportion, sans compter que celles-ci peuvent varier d'un lot à un autre. Il est donc difficile et parfois même impossible d'identifier l'agent responsable des effets. Les mécanismes d'action des mélanges ne sont pas connus et on peut supposer qu'ils sont différents de ceux des hexacarbones.

Etudes épidémiologiques des effets sur le SNP de l'exposition au styrène

Quatre études épidémiologiques ont été effectuées dans autant de pays différents (Seppäläinen et al 1976, Rosen et al 1978, Lilis et al 1978 et Triebig et al 1985) (tableau 4.1).

En Finlande, 96 lamineurs de 24 usines ont été soumis à un questionnaire médical et ont subi un examen clinique et neuropsychologique (Seppäläinen et al, 1976). Les 40 sujets avec le plus de plaintes subjectives subirent un examen neurophysiologique et furent comparés à 30 contrôles non exposés à des substances neurotoxiques. La médiane d'exposition évaluée par la concentration urinaire d'acide mandélique

Tableau 4.1: Résumé des études épidémiologiques sur les effets de l'exposition au styrène sur le système nerveux périphérique

N/A: ne s'applique pas

N/M: non mesuré

Auteurs	Seppäläinen & Härkönen 1976	Lilis et al. 1978	Rosen et al. 1978	Triebig et al. 1985
Pays	Finlande	Etats-Unis	Suède	Allemagne
Population exposée (N)	Lamineurs (N=40)	Travailleurs d'usines de polymérisation et de production de monomères (N=91)	Employés dans la production - de bateaux de polyester - de résines - de polystyrène (N=33)	Employés dans la production de bateaux en polyester (N=11)
Contrôles (N)	Hommes en santé non exposés à des neurotoxines chimiques (N=30)	Travailleurs exposés à de 'faibles' niveaux; ou depuis moins de 7 ans	A. Travailleurs non exposés B. Anciens travailleurs avec séquelles de "solvent poisoning"	Les travailleurs exposés sont leur propre contrôles (N=11)
Type d'étude	Transversale	Transversale	Transversale	Longitudinale
Niveau d'exposition				
-environmental	-	"low" vs "high"	5-175 ppm	92-114 ppm
-biologique	concentration de MA en fin de quart: 850 mg/l	-	-	concentration de MA en fin de quart: 816-1224 mg/g créatinine
VCN motrice				
-médian	-	N/M	-	-
-cubital	-	-	-	N/M
-radial	N/M	18% VCN 55m/sec (N=80)	-	N/M
-péronéen	-	16,4% VCN 40m/sec (N=73)	-	N/M
-tibial postérieur	-	N/M	-	N/M
VCN sensorielle				
-médian	-	N/M	+	-
-cubital	-	N/M	+	-
-péronéen	-	N/M	+	N/M
Effets dose-réponse	NON	NON	OUI	NON
Symptômes	N/A	hypoesthésie distale; symptômes pré-narcotiques	N/A	AUCUN
Effet dose-réponse	N/A	OUI	N/A	N/A

correspondait à 851,5 mg/l³. Les VCNs motrices et sensorielles des nerfs des membres supérieurs et inférieurs furent mesurées. Il ne fut pas démontré dans cette étude que les travailleurs exposés au styrène en tant que groupe différaient d'un groupe contrôle. Neuf sujets avaient une valeur de VCN inférieure à la normale. Chez la moitié d'entre eux, cependant, une autre étiologie pouvait être invoquée, alors que chez les autres les faibles niveaux d'exposition (estimés à l'aide de la moyenne de cinq concentrations d'acide mandélique provenant d'échantillons prélevés à une semaine d'intervalle) suggéraient d'exclure le styrène comme facteur étiologique.

Aux États-Unis, Lillis et al (1978) ont dénoté de l'hypoesthésie distale chez 24 des 412 employés provenant d'usines de polymérisation et de manufacture du monomère du styrène (les personnes avec une histoire de blessure au dos, les diabétiques et les gros consommateurs d'alcool avaient été exclus). Le pourcentage des travailleurs rapportant ce symptôme augmentait avec le nombre d'années d'ancienneté. Ainsi, il était de 4,1% chez ceux ayant travaillé moins de 7 ans, de 5,4% pour ceux ayant entre 7 et 20 ans d'ancienneté et de 8,5% pour ceux ayant plus de 20 ans. Dans cette étude, la VCN sensorielle ne fut pas évaluée. La VCN motrice fut mesurée dans les nerfs radial et péronéen. Pour le nerf radial, une VCN considérée anormalement lente par les auteurs (inférieure à 55 m/sec) fut détectée chez 18% des 80 sujets testés, pour le nerf péronéen, 16,4% parmi 73 inclus dans l'étude avaient une VCN inférieure à 40m/sec. Il est difficile de juger si les seuils mentionnés sont significatifs du point

³selon un modèle de régression linéaire (Gottell et al, 1972) la concentration de M⁴ varie entre 800 et 1 000 mg/l pour une exposition durant huit heures, à une TLV de 50 ppm.

de vue clinique parce que les VCNs moyennes ont tendance à varier d'un laboratoire d'électrophysiologie à un autre; néanmoins, une VCN motrice de 55m/sec pour le nerf radial est très proche de la normale⁴ et il est peu probable qu'elle soit inférieure à une déviation standard sous la moyenne, et même si c'était le cas, un pourcentage de 13% avec une VCN moindre qu'une déviation standard sous la moyenne n'est pas supérieur à ce qu'on pourrait s'attendre à observer par simple variation naturelle. La VCN du nerf péronéen diminuait avec l'augmentation des catégories d'ancienneté définies plus haut (l'effet de l'âge n'était pas discuté), mais non avec l'intensité de l'exposition divisée en deux sous-groupes: faible et élevée (sans que soient précisés les niveaux). Il n'y avait aucune relation de type dose-réponse entre la VCN du nerf radial et la durée ni le niveau d'exposition. Le taux de prévalence d'anomalies de la VCN était supérieure au taux de prévalence de symptômes neurologiques. Cependant, le sous-groupe des sujets examinés pour la VCN (N=80 ou N=73) n'était pas nécessairement représentatif, en termes d'âge et d'ancienneté, du groupe des 412 employés interrogés sur la présence de symptômes. Ce résultat néanmoins est compatible avec ceux d'autres études de travailleurs exposés à des niveaux modérés de solvant.

Dans une étude suédoise, Rosen et al (1978) ont examiné 33 travailleurs exposés au styrène. Les résultats des examens neurophysiologiques de ces travailleurs ont été comparés à ceux de deux groupes contrôles, l'un non exposé, l'autre constitué de personnes (peintres surtout) souffrant des séquelles de solvent poisoning. Les travailleurs exposés au styrène étaient caractérisés par: i)- des

⁴ selon les standards reconnus à l'Institut neurologique de Montréal

potentiels d'action sensoriels de faible amplitude et de longue durée (de façon significative pour certains nerfs); ii)- par une tendance à un ralentissement de la VCN sensorielle; iii)- par une VCN motrice proche de la normale. Une augmentation de la durée des potentiels d'action sensoriels ainsi qu'une diminution de leur amplitude est interprétée comme une dispersion accrue de la conduction nerveuse à travers les axones et possiblement comme une réduction du nombre de fibres excitables. Après avoir divisé les travailleurs du styrène selon la durée des potentiels d'action sensoriels, des comparaisons furent effectuées sur la distribution de variables telles l'âge, l'ancienneté, les niveaux d'exposition présents (mesurés) et cumulés (estimés), et tous les paramètres de la conduction nerveuse sensorielle et motrice. Ces analyses ont révélé des différences significatives d'une part pour l'âge, la durée d'exposition cumulée et d'autre part pour tous les paramètres mesurés de la conduction sensorielle et pour quelques uns de la conduction motrice. Après avoir fait des corrections pour l'âge, les auteurs ont comparé les moyennes de certains paramètres neurographiques. Des différences significatives ont ainsi été mises en évidence pour tous les paramètres de l'activité sensorielle. En conclusion, les variables du fonctionnement du système nerveux périphérique choisies paraissent reliées entre elles et le déficit semble avoir un caractère diffus.

Dans une étude longitudinale effectuée en Allemagne, Triebig et al (1985) ont évalué, à deux ans d'intervalle, le fonctionnement du système nerveux périphérique de 11 travailleurs de manufacture de bateaux de polyester. La médiane du nombre d'années d'ancienneté était de 4 ans, les niveaux d'exposition variaient entre 92 et 114 ppm, les moyennes des

concentrations d'acide mandélique en fin du quart s'échelonnaient entre 816 et 1 224 mg/g créatinine⁵. Seules les VCNs des membres supérieurs furent mesurées. Il n'y avait pas de différence significative entre exposés et non exposés. De plus, aucune détérioration fonctionnelle ne fut observée chez les sujets exposés, deux ans après la première évaluation. Les critères de Juntunen et al (1982) furent employés pour interpréter les résultats (i.e. une diminution de la VCN de 5% dans au moins deux nerfs pour des mesures successives chez un même individu). Aucun symptôme de polyneuropathie ne fut rapporté (e.g. faiblesse musculaire, hypoesthésie ni paresthésie). Les auteurs précisent qu'aucun des sujets exposés n'était exposé à d'autres risques non professionnels de polyneuropathie (e.g. diabète, consommation de plus de 80 g d'éthanol/jour, usage de médicaments «psychoactifs»).

En conclusion, dans les deux études scandinaves qui ont évalué la VCN sensorielle en relation avec l'exposition au styrène, un ralentissement de la VCN a été observé chez les travailleurs exposés. Dans l'étude de Lillis et al, effectuée aux États-Unis, les résultats des mesures de la VCN motrice et les examens neurologiques ont permis de conclure que le styrène pouvait affecter le fonctionnement du système nerveux périphérique principalement parce que les effets observés augmentaient avec la durée d'exposition. Aucune de ces études n'était cependant concluante. Il n'a pas été démontré dans l'étude longitudinale effectuée par Triebig et al qu'il y avait une détérioration du fonctionnement du système nerveux

⁵ selon le modèle de régression de Gottell (1972), une concentration urinaire de 825 mg/g créatinine correspond à une exposition de 50 ppm pendant huit heures; cette concentration de MA sert de norme pour la surveillance biologique en vertu des recommandations de NIOSH (National Institute for Occupational Health and Safety).

périphérique sur une période de deux ans. Le nombre de travailleurs suivis était faible cependant. La réversibilité des effets observés n'a pas été investiguée.

Autres effets chroniques de l'exposition au styrène

Effets sur le système nerveux central

Un certain nombre d'études ont été effectuées dans le but d'évaluer les fonctions neurocomportementales chez des travailleurs exposés au styrène (Lindstrom et al, 1976; Harkonen et al, 1978; Gamberale, 1979; Cherry et al, 1980;1981;1983). Gamberale a rapporté que des travailleurs exposés à des concentrations ne dépassant pas 100 ppm avaient une performance au test du temps de réaction inférieure à la fin d'une journée de travail par rapport au début de la journée ce qui n'était pas le cas chez un groupe contrôle non exposé. Par ailleurs, Cherry et al (1983) n'ont pas démontré la présence d'effets aigus du styrène en comparant le score au test du temps de réaction au début et à la fin d'une journée de travail; cette étude a démontré par ailleurs que la concentration sanguine de styrène était reliée au niveau subjectif de bien-être et à la vitesse de la performance psychomotrice.

Dans le but d'évaluer les effets à plus long terme, Cherry et al (1981) ont administré des tests du temps de réaction le lundi matin, 60 heures après la fin de l'exposition. Les travailleurs du styrène avaient en moyenne un temps de réaction plus lent que les contrôles non exposés. Cette différence était due au score élevé d'un groupe de travailleurs qui

n'avaient pas complètement éliminé le principal métabolite du styrène soit: l'acide mandélique. Ces auteurs ont démontré une corrélation entre la concentration d'acide mandélique et le score au test du temps de réaction.

Ainsi, il existe des preuves que le styrène peut avoir des effets aigus sur le système nerveux central. Il s'agit essentiellement d'effets hypnotiques communs à tous les solvants. De plus, des effets sur le temps de réaction ont été rapportés quelques jours après arrêt de l'exposition en relation avec les concentrations d'acide mandélique. Malgré le peu de données existantes, les effets sur le système nerveux central semblent réversibles.

Effets sur les reins

En milieu de travail, Harkonen (1977) n'a détecté aucun changement cytologique différent de la classe I (Papanicolaou) dans 35 spécimens urinaires prélevés dans un échantillon de 95 lamineurs.

Plus récemment, Askergren et al (1981a; 1981b) ont noté que l'exposition au styrène ou à d'autres hydrocarbures aromatiques n'affectait pas le pouvoir de concentration du rein ni la filtration glomérulaire; ils ont par ailleurs suggéré, d'après les résultats des analyses de la concentration d'albumine urinaire et d'après la présence d'éléments figurés du sang dans l'urine, que l'exposition à ces solvants organiques pouvait entraîner des perturbations de la fonction rénale au niveau glomérulaire.

D'autre part, Franchini et al (1983) ayant détecté une excrétion accrue de lysozymes et de β -glucuronidase chez des sujets exposés à des solvants, dont certains au styrène, par rapport à une population non exposée, ont conclu que les travailleurs exposés étaient atteints de dysfonctionnement rénal modéré, mais de nature tubulaire.

Une étude effectuée par Viau et al (1983) a démontré une albuminurie plus élevée chez des travailleurs exposés au styrène que chez des sujets non exposés.

Il semble que l'exposition professionnelle au styrène puisse engendrer des effets légers sur le fonctionnement rénal, mais des résultats contradictoires sur les variations des indicateurs de la fonction urinaire affectés ne permettent pas de conclure si cela est dû à une atteinte au niveau des glomérules ou des tubules.

Effets sur le foie

Des études transversales ont été effectuées aux États-Unis (Lorimer et al (1976), en Suède (Axelson et al, 1978; Lundberg, 1981) et en Finlande (Vihko et al, 1982) auprès de groupes de travailleurs exposés au styrène. Dans ces quatre études, les niveaux d'exposition étaient inférieurs à 100 ppm. Les paramètres usuels de la fonction hépatique, c'est à dire les niveaux d'enzymes d'origine hépatiques dans le sérum, ont donné des résultats équivoques. On ne peut donc pas conclure à une tendance claire vers une altération du fonctionnement du foie chez les travailleurs exposés au styrène à des niveaux inférieurs à 100 ppm.

Hotz et al (1980) ont par ailleurs étudié un groupe de 57 travailleurs exposés au styrène dont l'exposition individuelle était connue, qui étaient exempts de maladies chroniques du foie et des reins et ne consommaient pas de médicaments. Ils ont mis en évidence une augmentation de l'activité enzymatique dans le plasma de la transférase hépatique (i.e. ornithine carbomoyl). Ayant révélé une relation de type exposition-réponse, les auteurs suggèrent que l'exposition au styrène au dessus de 50 ppm mais inférieure à 100 ppm peut avoir de légers effets hépatotoxiques mais sans troubles cliniques; la corrélation entre l'exposition et l'activité enzymatique était plus importante après avoir tenu compte de la consommation d'alcool. Hotz et ses collègues n'ont pu mettre en évidence d'effets d'auto-induction enzymatique; des résultats positifs auraient des conséquences sur l'interprétation du «monitoring» biologique.

Effets cancérigènes

La cancérogénicité du styrène pour l'homme a d'abord été soupçonnée suite à la découverte de l'association entre l'angiosarcome du foie et l'exposition au chlorure de vinyle, une substance qui s'apparente au styrène de par sa nature chimique. On sait également que le styrène est mutagène (IARC, 1982) et ce, sans doute par l'intermédiaire de l'oxyde de styrène (Norpp et al, 1984). Enfin, il a été démontré que le styrène peut produire des taux accrus d'aberrations chromosomiques chez des travailleurs exposés, même à de faibles concentrations du solvant (Nordensen et al, 1984).

Au moins six études de mortalité ont été effectuées chez des travailleurs employés dans la production de styrène ou de produits à base de styrène. Ces études sont revues dans un article publié par Okun et al (1985). Les résultats de ces études de mortalité par causes diverses et par cancer sont inconsistants. Trois études, dont l'une a porté sur un total de 20 138 personnes-années n'ont révélé aucun excès de mortalité par cancer (Frentzel-Beyme et al, 1978). Une des études positives a révélé un excès de mortalité par leucémie lymphatique parmi un sous-groupe de travailleurs exposés à la fois au styrène, à des solvants divers et à des colorants (Ott et al, 1980); dans ce dernier exemple, l'effet confondant de l'exposition à d'autres substances chimiques possiblement cancérogènes ne peut donc pas être exclu. Dans l'étude de Werner (1980, non publiée), un excès statistiquement significatif de mortalité par lymphome a été démontré en Angleterre parmi des travailleurs employés pour plus d'un an dans les secteurs de la production, de la polymérisation ou de la transformation du styrène; toutefois, aucune association n'existait entre la mortalité par lymphome et le temps depuis la première exposition.

Une étude effectuée pour NIOSH par Okun et al (1985) pour vérifier l'hypothèse qu'il existe une relation entre l'exposition au styrène et la leucémie ou les lymphomes, n'a pas fourni de résultats concluants. La faible puissance pour détecter un risque relatif de deux (2) pour les leucémies et les lymphomes, respectivement de 14% et de 15%, l'âge peu avancé des membres de la cohorte ainsi que le court intervalle de temps entre la date de l'étude et la date d'initiation de la cohorte, sont autant de facteurs selon les auteurs, qui font qu'on ne peut pas rejeter

complètement l'hypothèse formulée au départ. D'autres analyses devront être effectuées dans le futur sur la même cohorte.

Une étude récente (Coggon et al, 1987) a révélé les taux de mortalité standardisés pour toutes causes et pour le cancer, dans un groupe d'anciens travailleurs du plastique renforcé en Grande-Bretagne. La cohorte était constituée de 7 949 personnes, hommes et femmes, qui avaient été employés entre 1947 et 1984. Les travailleurs ont été classés selon le plus haut niveau d'exposition expérimenté et selon la durée d'exposition au styrène; il est à noter que le premier mode de classification ne donne aucune indication sur la durée de l'exposition au niveau le plus élevé. Ainsi, la période de temps passée au plus au niveau d'exposition pourrait avoir varié de quelques jours à quelques années. Cette étude n'a démontré aucun excès de mortalité due à des cancers lymphoïdes ou à des tumeurs du système hématopoïétique. Le nombre de décès était, au contraire, en deçà du nombre attendu. Les résultats contradictoires obtenus dans les études publiées antérieurement et citées plus haut pourraient s'expliquer par la difficulté à tenir compte des facteurs confondants qui sont généralement présents dans les industries chimiques et celles des plastiques. Un résultat intéressant de l'étude de Coggon et al (1987) fut un SMR de 112 pour le cancer des bronches (Bronchial carcinoma) basé sur 83 décès. Même si aucune information sur la consommation de cigarettes n'était disponible, le faible taux de décès par maladies pulmonaires suggère que la consommation de cigarette dans l'ensemble de la cohorte n'était pas particulièrement élevée. Ce résultat n'avait pas été rapporté dans les études déjà publiées. Un excès de cancer

des bronches dans cette industrie serait vraisemblablement attribuable non pas au styrène, mais plutôt à l'exposition aux fibres de verre.

En conclusion, des résultats controversés quant à l'association entre exposition au styrène et mortalité par lymphome ou par leucémie ont été rapportés. Une seule étude sur sept a révélé un excès convaincant de mortalité par lymphome. Il demeure que la cancérogénicité du styrène ne peut être exclue en raison de la faible puissance pour détecter un excès de cancer, après avoir alloué une période de latence de 20 ans dans l'étude de Coggon et al (1987).

CHAPITRE 5

OBJECTIFS ET PROTOCOLE DE L'ETUDE

Objectifs de la présente étude

Les trois principaux objectifs de cette étude sont les suivants:

- 1) Déterminer si le styrène peut affecter le fonctionnement du système nerveux périphérique.
- 2) Déterminer si les indicateurs biologiques de l'exposition au styrène contribuent à prédire les effets neurotoxiques.
- 3) Déterminer la vitesse d'apparition et de réversibilité des effets neurotoxiques sur le système nerveux périphérique.

Trois hypothèses sont implicites dans ce projet. La première est qu'il existe des effets neurotoxiques pré-cliniques pouvant être détectés chez des sujets exposés aux solvants mais ne présentant pas nécessairement de signes évidents d'intoxication. La deuxième est que les indicateurs biologiques de l'exposition représentent un meilleur estimé de l'exposition effective des travailleurs parce qu'ils tiennent compte de variations individuelles au niveau des taux d'absorption, de métabolisme et d'élimination. La troisième est que les effets varient par rapport au moment de l'exposition, c'est à dire durant une période d'exposition intense, au début d'une nouvelle période d'exposition et après un arrêt prolongé de l'exposition.

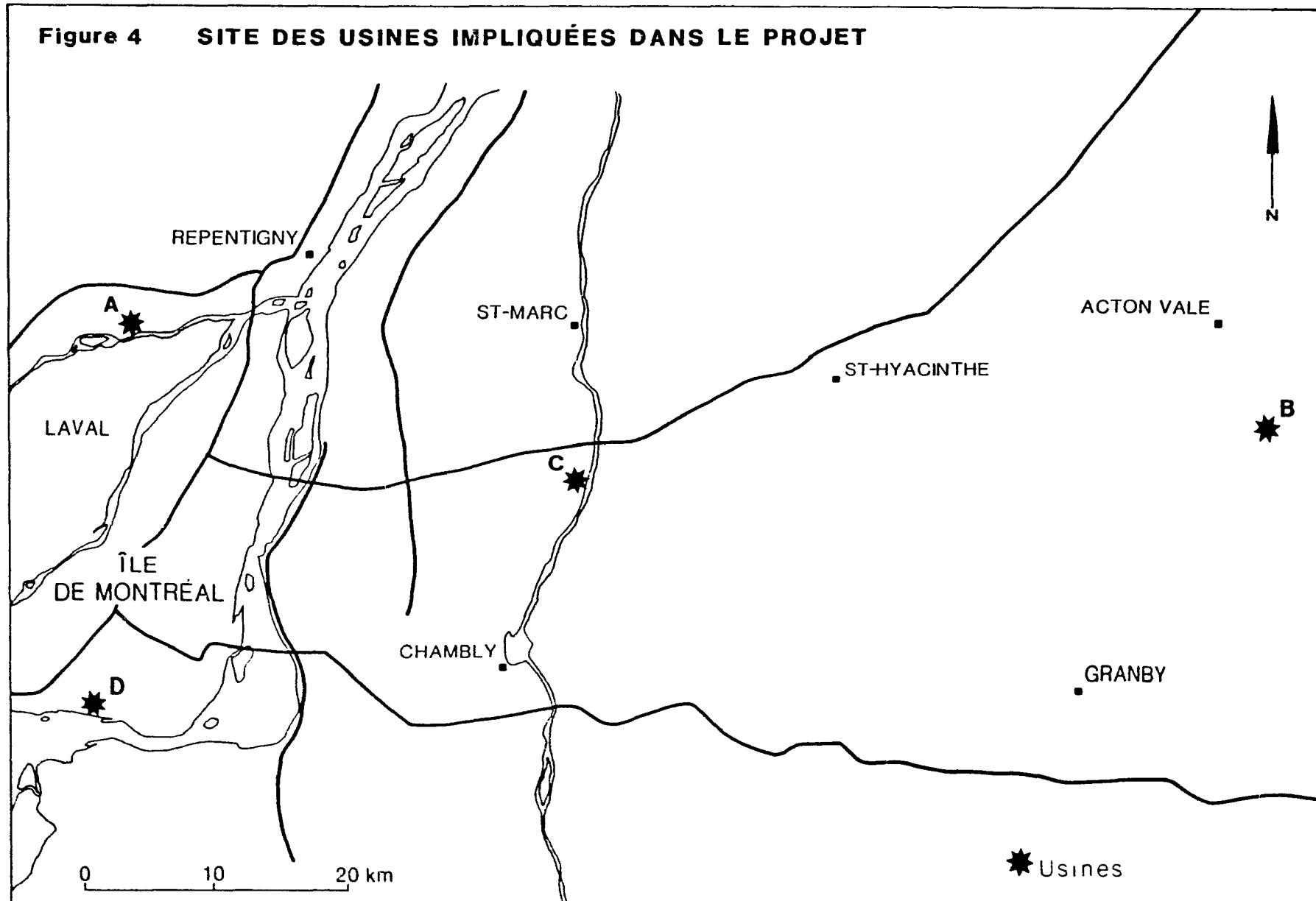
Dans cette enquête, un sous-groupe de travailleurs a été suivi après un arrêt de l'exposition dans le but d'investiguer les changements possibles du fonctionnement du système nerveux périphérique. Ceci fut possible à cause de la structure d'emploi dans certaines usines de fabrication de plastiques renforcés au Québec lesquelles font régulièrement, à chaque année, des mises à pied de quelques mois.

Critères de sélection de l'échantillon

Quatre-vingt-cinq travailleurs furent recrutés dans quatre entreprises de fabrication de plastiques renforcés dans la région de Montréal. Ces usines seront désignées dans ce mémoire, par les lettres A,B,C et D et leur localisation géographique est représentée à la figure 4.

Tous les travailleurs à l'emploi dans ces quatre usines étaient éligibles pour cette étude i)- s'ils étaient exposés au styrène et si le styrène était le seul solvant présent dans le milieu de travail ou constituait 90% ou plus d'une exposition mixte à plus d'un solvant; ii)- si leur période d'emploi pouvait être classifiée dans une des périodes d'exposition suivantes: - période d'exposition continue, période de nouvelle exposition, ou - ou période post-exposition.

Figure 4 SITE DES USINES IMPLIQUÉES DANS LE PROJET



Protocole pour le suivi des travailleurs

Dans les sections suivantes, les périodes d'exposition seront définies et les protocoles respectifs pour la collecte des données seront décrits en détail. Le choix des procédures d'échantillonnage du solvant, des instruments employés, et des tests administrés sera discuté dans le Chapitre 6. Les tests d'évaluation neuropsychologique, cependant, seront présentés exclusivement dans cette section parce qu'inclus dans les protocoles, mais ne faisant pas l'objet de cette thèse; l'analyse de la performance à ces tests a été présentée ailleurs (Cherry, 1986, non publié)

Période d'exposition continue

C'est une période durant laquelle les travailleurs auront été employés pour quatre semaines ou plus par leur présent employeur, cette période étant calculée depuis la dernière période de vacances, de mise à pied temporaire ou de réaffectation à un poste à un niveau d'exposition différent de plus de 10% du niveau estimé au poste précédent. Des travailleurs des quatre entreprises ont été recrutés durant une période d'exposition continue et ont subi des tests du fonctionnement du système nerveux selon un protocole décrit à l'annexe 5.1. Généralement, un travailleur identifié comme éligible après discussion avec son superviseur et après l'enquête d'hygiène, était invité avec cinq autres travailleurs éligibles à prendre part à une session d'information après laquelle on lui demandait de signer un formulaire de consentement. A cette occasion, le travailleur était prié de fournir un échantillon d'urine. On lui remettait

une lettre expliquant les buts du projet et décrivant la contribution demandée (annexe 5.2), un questionnaire à remplir lui-même durant la fin de semaine (annexe 5.3), et un contenant pour un échantillon d'urine à recueillir le lundi suivant avant de rentrer au travail.

Le questionnaire principal (annexe 5.3) couvrait quelques aspects d'ordre général et démographique, et portait essentiellement sur l'histoire médicale, la présence de symptômes neurologiques, l'usage de médicaments, l'histoire professionnelle, le port d'équipement protecteur au travail, l'exposition à des neurotoxines spécifiques au travail ou durant d'autres activités et enfin, sur la consommation de tabac et d'alcool.

Le lundi de la première semaine de tests, les six travailleurs devaient remettre leur échantillon d'urine à l'arrivée à l'usine et passer un test pour évaluer les fonctions neuropsychologiques (i.e. le test du temps de réaction) et un autre pour évaluer les variations d'humeur (i.e. les échelles d'analogues visuels). Le test du temps de réaction a été utilisé dans plusieurs études pour évaluer les effets de l'exposition aux solvants organiques sur le fonctionnement du système nerveux central. Il a été considéré comme le test neuropsychologique fournissant les résultats les plus consistants dans différentes conditions expérimentales selon une revue des études sur les effets de l'exposition contrôlée à différents solvants (Gamberale, 1979). L'appareil qui fut utilisé pour mesurer le temps de réaction a été développé par Wilkinson & Houghton (1982) spécifiquement pour être utilisé sur le terrain. Cet instrument est apprécié parce qu'il est facile à utiliser et de conception simple: l'appareil

est une enregistreuse à cassette qui génère un signal lumineux et enregistre sur bande magnétique le temps mis par le sujet pour appuyer sur un bouton (i.e. le temps de réaction). Les échelles d'analogues visuels permettent d'évaluer les effets aigus de l'exposition aux solvants sur la perception de l'état de bien-être par les sujets, ce test a déjà été utilisé avec des travailleurs exposés au styrène (Cherry et al, 1980). Au cours de la même journée, chaque travailleur devait se présenter à tour de rôle pour une autre série de tests d'une durée de 30 à 40 minutes. Le protocole prévoyait: le test d'évaluation du fonctionnement du système nerveux périphérique (EMG), la mesure du pli cutané, du poids et de la taille, ainsi que la vérification du questionnaire. A la fin de cette session, le travailleur était prié de se présenter le vendredi pour recevoir des contenants d'urine pour le lundi suivant.

Le lundi de la deuxième semaine, chaque sujet devait recueillir des échantillons d'urine durant une période de 24 heures depuis le lundi au réveil jusqu'au mardi avant de commencer à travailler. Il devait également porter sur son vêtement de travail un dosimètre passif à être changé à la moitié du quart de travail. Le lendemain, le travailleur remettait les échantillons d'urine récoltés chez lui et les membres de l'équipe le remerciaient pour sa participation à l'étude durant la période d'exposition continue.

Cette procédure schématisée à l'annexe 5.1 fut suivie pour la majorité des travailleurs. Cependant, à cause de certaines contraintes imposées par l'organisation du travail (e.g. changements de quart de travail), quelques modifications ont dû être apportées pour une minorité de travailleurs.

Ceux du quart de 16:00 heures à minuit ne portèrent qu'un diffuseur passif; à la fin du quart, ils devaient le retirer eux-mêmes, le refermer et le placer dans une glacière ou un réfrigérateur. Pour ces personnes, la session d'information avait lieu le vendredi avant le quart de travail plutôt qu'à la fin et l'échantillon du matin était remplacé par un échantillon prélevé vers 15:00 heures.

Pour des raisons de logistique, un certain nombre de travailleurs n'ont pas recueilli d'échantillon d'urine le matin avant l'EMG. Ces travailleurs ayant dû passer le test d'évaluation du fonctionnement du système nerveux central le deuxième lundi, c'est à dire le jour de la collecte d'urine de 24 heures, ainsi l'échantillon ponctuel requis alors d'après le protocole était remplacé par le premier échantillon de la série des échantillons pour 24 heures. Les employés recrutés au début de l'étude étaient sur-représentés dans ce groupe et n'avaient qu'un seul échantillon d'urine pré-quart, le lundi; ceci par la suite compliqua l'analyse des résultats.

Dans l'une des usines (usine C) la direction pouvait difficilement accepter de ralentir la production au mois de juin 1984 en laissant les employés passer le test EMG. Ainsi dans cette entreprise, le test du temps de réaction, l'échelle d'analogues visuels et la collecte du 24 heures d'urine eurent lieu à la fin du printemps 1984 mais les tests de la vitesse de conduction nerveuse ainsi qu'une autre collecte de 24 heures d'urine se déroulèrent à l'automne suivant. Ces changements dans le protocole n'eurent pas d'implications sérieuses pour l'étude; cependant à l'usine C, deux travailleurs qui avaient participé à la première série

de mesures quittèrent leur emploi avant l'évaluation des fonctions du système nerveux périphérique.

Période de nouvelle exposition

Les travailleurs de l'usine B ont été suivis de manière intensive durant huit jours dès leur retour des vacances d'été d'une durée de trois ou quatre semaines en juillet 1984. Durant cette période de nouvelle exposition, chaque travailleur devait collecter ses urines durant 24 heures les lundi, mercredi et vendredi de la première semaine et le lundi de la semaine suivante. Pendant ces quatre journées, les travailleurs devaient également porter des diffuseurs passifs durant tout le quart de travail. Le protocole suivi à cette étape est décrit à l'annexe 5.4. L'horaire du test du temps de réaction et du test d'analogues visuels est précisé ainsi que la procédure pour les quatre collectes d'urine de 24 heures.

L'information présentée ici concernant la période d'exposition nouvelle provient uniquement de l'étude d'un échantillon de 34 travailleurs à l'usine B parmi lesquels sept ont abandonné après une semaine de participation intensive aux tests à leur retour de vacances. Les résultats qui seront discutés dans cette thèse relatifs à cette période portent uniquement sur le mode d'élimination de l'acide mandélique (Chapitre 8).

Période de mise à pied ou de réaffectation à un poste sans exposition

A l'usine B, un groupe de travailleurs fut mis à pied ou réaffecté à un poste sans exposition. Avant de reprendre leur emploi régulier, ou 90 jours après leur dernière exposition (le temps le plus court des deux), ces travailleurs subirent une deuxième série de mesures de la vitesse de conduction nerveuse. Le protocole détaillé pour cette période est présenté à l'annexe 5.5.

Pour la période de mise à pied ou de réaffectation à un poste sans exposition, l'échantillon se limita à 12 personnes de l'usine B qui avaient quitté temporairement leur emploi régulier à la fin de l'automne 1984.

Le protocole de l'étude impliquait que chaque sujet serait son propre contrôle et que des comparaisons intra-sujets pour différentes périodes d'exposition seraient effectuées. Un groupe de référence externe ne fut pas utilisé.

CHAPITRE 6

MÉTHODES

Cette section comporte la description des instruments utilisés pour la collecte des données sur le fonctionnement du système nerveux périphérique, l'exposition environnementale et biologique, les facteurs confondants possibles et d'autres facteurs de risque neurotoxiques. Le choix des mesures des effets sur le système nerveux périphérique ainsi que celui des variables de l'exposition y est discuté. Les protocoles développés pour recueillir l'information de façon standardisée et les méthodes qui ont servi à construire divers indices à partir des données brutes sont présentés.

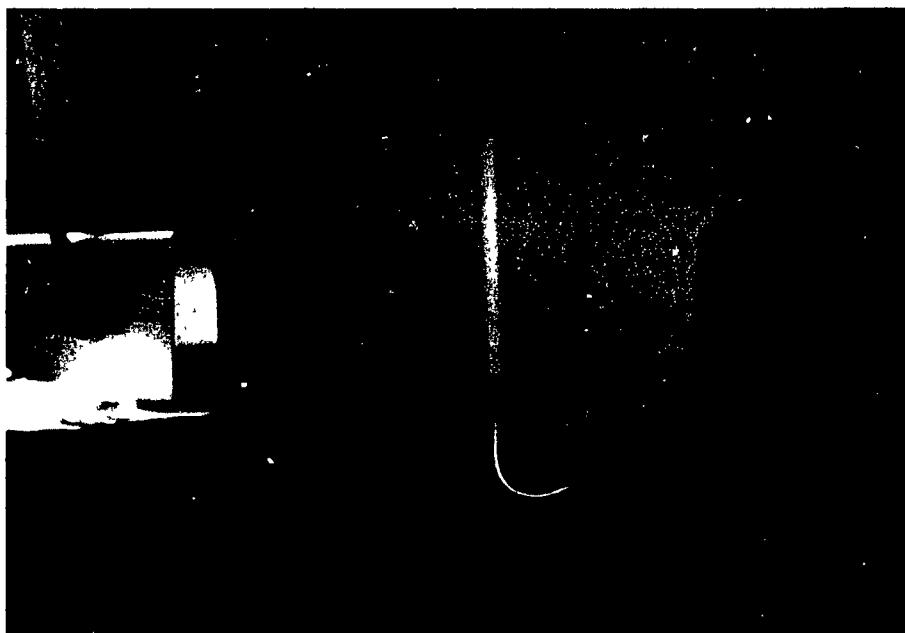
Mesures des effets sur le système nerveux périphérique

Les effets sur le système nerveux périphérique furent évalués par électroneurographie et à l'aide d'un questionnaire de symptômes neurologiques.

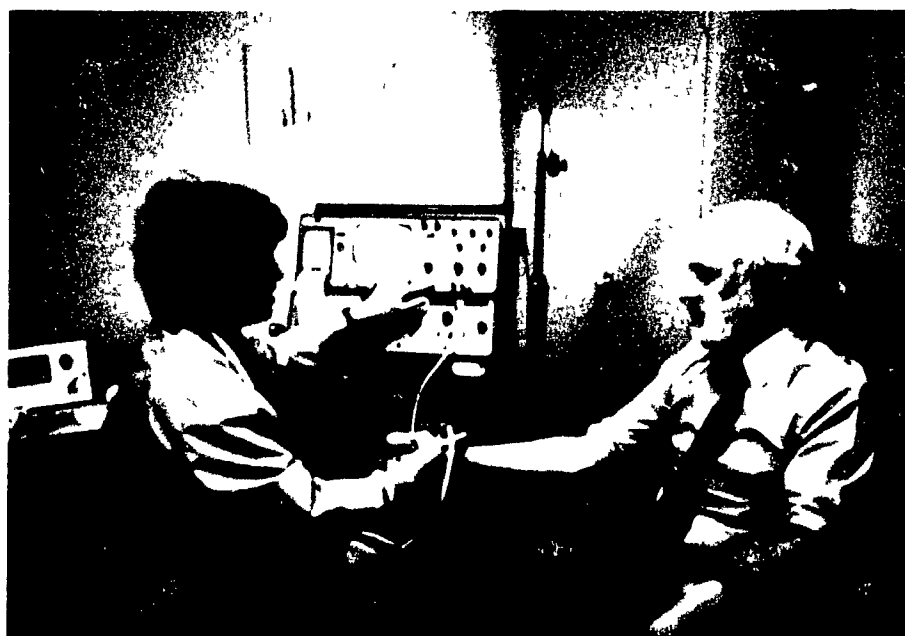
Electroneurographie

Un électromyographe portatif TECA TD-20 (photo 4) a été utilisé pour mesurer la vitesse de conduction nerveuse, l'amplitude de la

METHODES D'ENREGISTREMENT DE LA VITESSE DE CONDUCTION NERVEUSE



4. Electromyographe TECA TD-20



5. Séance d'enregistrement

réponse musculaire évoquée et l'amplitude du potentiel d'action nerveux. Les enregistrements ont été effectués sur les lieux de travail. Afin d'obtenir une évaluation complète du fonctionnement de la conduction nerveuse, les composantes motrices et sensorielles ont été mesurées pour deux nerfs mixtes du bras: le médian et le cubital; le protocole incluait également la mesure de la conduction nerveuse du nerf sensoriel saphène externe à cause de l'atteinte généralement d'abord localisée aux membres inférieurs dans les cas rapportés d'intoxication en milieu industriel.

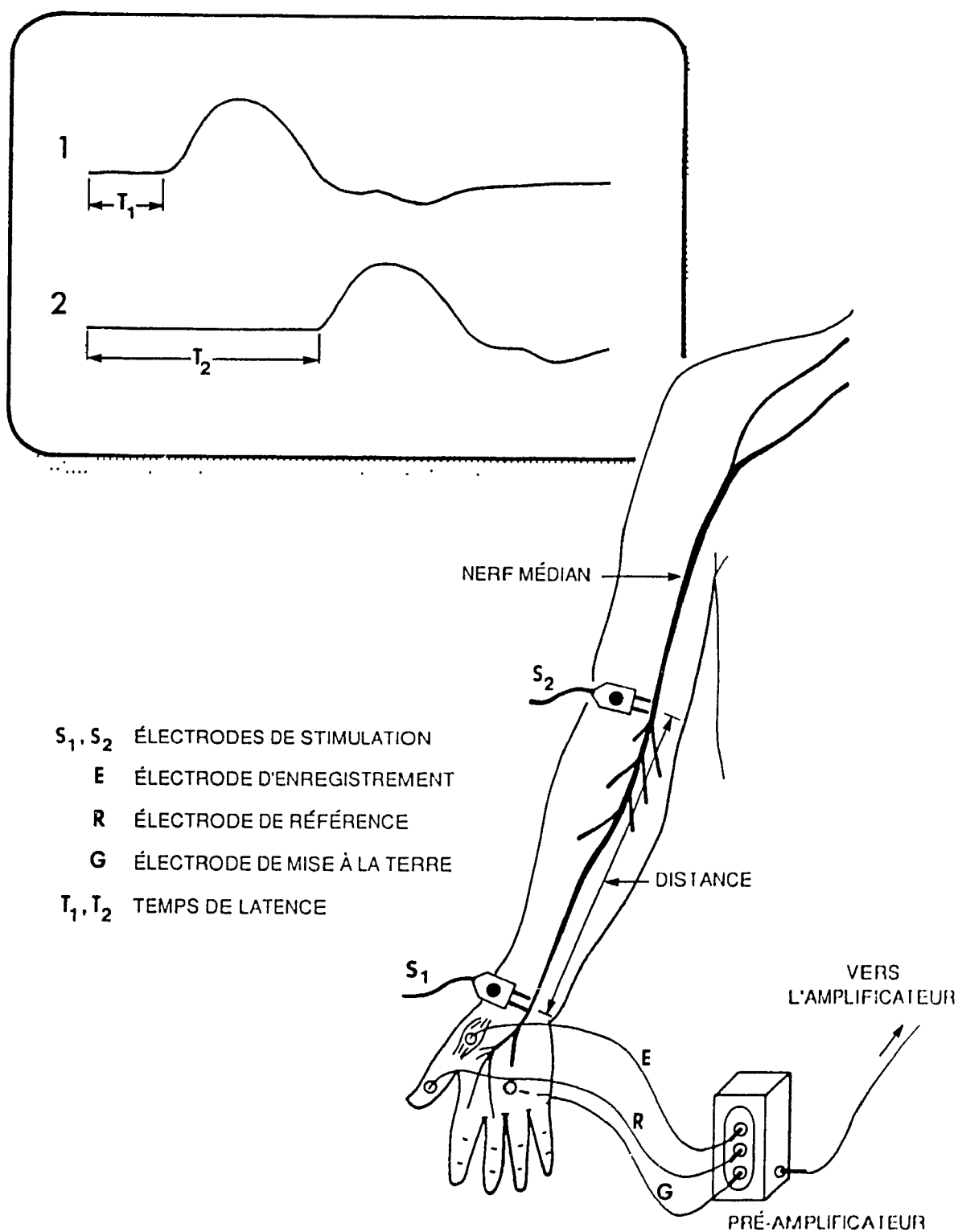
Les électromyographies (EMG) étaient enregistrées dans un local mis à la disposition de l'équipe de recherche dans trois des usines. A la demande des dirigeants de l'entreprise C, les enregistrements eurent lieu cinq mois après la première partie de l'enquête, dans une salle louée. La séance d'enregistrement durait environ 45 minutes pendant laquelle le sujet prenait place dans un fauteuil confortable (photo 5). La température de la peau sur l'avant bras était mesurée au début et à la fin; si la température était inférieure à 30°C le membre était réchauffé à l'aide d'un coussin électrique.

Les vitesses de conduction nerveuse ont été évaluées en suivant un protocole standardisé au laboratoire de l'Unité de recherche neuro-comportementale de l'Ecole de santé au travail de l'Université McGill par I. Lessard et l'auteur, selon les méthodes décrites par Seppäläinen et al (1972).

Pour la mesure de la vitesse de conduction motrice (VCNm, figure 5), une électrode de stimulation couplée à l'électromyographe envoie un signal sur le tracé au moment de la stimulation. Le nerf est stimulé à l'aide

Figure 5

MESURE DE LA VITESSE DE CONDUCTION NERVEUSE
DANS LA COMPOSANTE MOTRICE DU NERF MÉDIAN



d'une électrode de surface bipolaire (TECA L 9523-1). La stimulation des nerfs médian et cubital se fait à deux sites différents soit au niveau du poignet et au niveau du coude du bras dominant. La réponse évoquée dans le muscle est enregistrée à l'aide d'électrodes de surface appliquées sur le muscle au niveau de la plaque motrice (sur l'éminence thénar pour le nerf médian et sur l'éminence hypothénar pour le cubital). Les réponses sont amplifiées avec l'électromyographe. L'électrode de référence est appliquée sur le tendon du doigt correspondant et l'électrode de mise à la terre sur le dos de la main. La vitesse de conduction nerveuse motrice (VCNm) est calculée en divisant la distance (d) entre les points de stimulation par la différence des deux latences ($\delta T = T_2 - T_1$) mesurées entre l'artéfact de stimulation et le début de la composante négative de la réponse

$$VCNm = \frac{d}{\delta T} \quad (\text{figure 5})$$

L'intensité de la stimulation (entre 150 et 300 Volts) doit être supramaximale; la durée de stimulation est de 0,1 sec. La réponse obtenue est filtrée entre 2 Hz et 10 KHz.

Les vitesses de conduction nerveuse distale sensorielle (VCNs) ont été mesurées de façon orthodromique (i.e. dans le sens de l'influx nerveux) à l'aide d'électrodes de surface. Pour les nerfs du bras, les stimulations se font avec des électrodes en forme d'anneaux glissées dans l'index ou l'auriculaire, respectivement pour l'étude des nerfs médian ou cubital. Les potentiels nerveux sont enregistrés à l'aide d'électrodes de surfaces appliquées sur les nerfs correspondants au niveau du poignet. Une série de réponses (i.e. 5 à 10) filtrées entre 20 Hz et 2 KHz, sont amplifiées

et la moyenne calculée automatiquement par un ordinateur analog-digital. Les VCNs sont calculées en divisant par la latence (T) entre l'artéfact de stimulation et le pic de la composante négative de la réponse la distance (d) entre les électrodes de stimulation et d'enregistrement.

$$\text{VCNs} = \frac{d}{T}$$

Pour le nerf saphène externe, la stimulation est appliquée sous la malléole osseuse externe et l'électrode d'enregistrement est placée à environ 14 cm au dessus de la malléole. Durant l'enregistrement, la jambe posée sur une chaise est maintenue à l'horizontale.

La résistance de la peau aux sites d'enregistrement et de stimulation est abaissée grâce à un nettoyage avec une solution d'alcool (70%). Une crème conductrice est ensuite appliquée pour faciliter le contact.

Questionnaire de symptômes

Un questionnaire en 27 points sur la présence de symptômes neurologiques ressentis au cours des 30 jours précédant l'administration du questionnaire a été traduit de l'anglais (annexe 6.1) La version anglaise (Baker, 1982) avait été adaptée d'un questionnaire développé en Suède par Hogstedt et al (1980) pour évaluer les effets sur le système nerveux central et périphérique des solvants industriels chez les travailleurs exposés. Pour fins d'analyse, les symptômes ont été regroupés en cinq catégories: les symptômes -neurologiques en général, -psychologiques, -de performance, -du système nerveux périphérique et -divers.

Mesures environnementales de l'exposition

L'évaluation de l'exposition environnementale provient principalement de trois sources: i)- des résultats d'une enquête d'hygiène; ii)- des échantillonnages individuels; et iii)- d'un questionnaire sur l'histoire professionnelle.

Enquêtes d'hygiène

Dans chacune des entreprises, une enquête d'hygiène a été menée quelques semaines avant l'évaluation des effets neurotoxiques. Des prélèvements statiques et des prélèvements personnels ont été effectués. En postes statiques les échantillons ont été prélevés à l'aide de tubes de charbon activé couplés à des pompes de marque Gillian par un tube de Tygon. Les tubes de charbon contenaient environ 150 mg de charbon activé divisé en une section avant de 100 mg et une section arrière de 50 mg; ces sections étant séparées par une portion de 2 mm de mousse d'uréthane. Le débit utilisé pour échantillonner fut de 30 cc/min. Ces tubes de charbon furent analysés par les laboratoires de l'IRSST (Institut de recherche en santé et sécurité du travail du Québec). La méthode utilisée pour l'analyse de la teneur en styrène consiste à désorber le styrène avec du disulfure de carbone avant de procéder à la chromatographie en phase gazeuse (méthode analytique de l'IRSST no. 31-1). La méthode analytique a été validée pour des concentrations de styrène variant de 5 à 2 000 mg/m³ dans un volume de 5 litres d'air.

Les prélèvements personnels ont été effectués près de la zone respiratoire de chaque travailleur à l'aide de dosimètres passifs de

marque 3M. Ces moniteurs captent le styrène par simple phénomène de diffusion. Les analyses de la teneur en styrène des dosimètres ont également été effectuées par les laboratoires de l'IRSST à l'aide de la méthode décrite plus haut.

Le but de la première enquête fut de déterminer quels seraient les sujets éligibles en termes d'exposition (voir définition au Chapitre 5).

Aux termes de l'étude sur le terrain, une autre enquête d'hygiène, n'utilisant que des diffuseurs passifs, fut effectuée. Le but de cette seconde enquête était de vérifier s'il y avait eu des changements importants des niveaux d'exposition comparativement à ceux mesurés au début de l'étude. Un des rapports d'enquête d'hygiène est présenté en annexe à titre d'exemple, les autres rapports sont disponibles sur demande (annexe 6.2).

Les résultats de ces échantillonnages ont été fournis en mg/m^3 . Pour chaque échantillonnage, l'exposition quotidienne a été exprimée en ppm (parties par million) et pondérée pour huit heures d'exposition pour fins de comparaison.

Tous les résultats ainsi obtenus ont été utilisés pour estimer le niveau d'exposition moyen pour chaque poste de travail dans chacune des quatre entreprises participantes.

Echantillonnage individuel

Les travailleurs éligibles furent invités au cours de l'étude proprement dite à porter un dosimètre à diffusion passive pour au moins quatre heures mais le plus souvent durant deux périodes de quatre heures soit un quart de travail complet. Cette procédure a permis d'évaluer l'exposition spécifique pour chaque participant.

L'usage de ces procédures d'échantillonnage s'est avéré utile et fiable dans des études antérieures où des mesures de l'exposition professionnelle au styrène ont été effectuées (Cherry et al, 1980; Guillemain et al, 1982). La masse de styrène absorbée, analysée par les laboratoires de l'IRSST, a été exprimée en mg.

Les mesures de l'exposition ainsi obtenues permettent de révéler des différences inter-individuelles importantes. Ces mesures ont été effectuées le jour de la collecte du 24 heures d'urine dont la procédure et la justification seront présentées plus loin dans ce Chapitre; ces mesures individuelles seront fréquemment utilisées comme variable de l'exposition environnementale.

Cette variable ne reflète que l'exposition d'une seule journée; ainsi on pourrait s'attendre à ce que l'exposition estimée par poste de travail à partir des enquêtes d'hygiène corresponde davantage à l'exposition courante d'un travailleur assigné à un poste donné.

Questionnaire sur l'histoire professionnelle

Ce questionnaire faisait partie du questionnaire principal (annexe 5.3) remis aux employés lors de la session d'information et rempli à la maison durant la fin de semaine; le questionnaire était vérifié par un membre de l'équipe et complété si nécessaire durant l'administration du test EMG. Pour l'usine C, un questionnaire additionnel fut utilisé (annexe 6.3) pour couvrir l'histoire professionnelle durant les cinq mois d'intervalle entre la date du questionnaire général et l'EMG. Chaque poste occupé entre le moment des évaluations des fonctions du système nerveux et le mois de juillet⁶ précédent fut enregistré et utilisé pour calculer un indice d'exposition pondéré par le temps pour l'exposition récente: (I_{σ})

$$I_{\sigma} = \sum_{i=1}^n (E_i \times M_i)$$

E_i étant l'exposition moyenne par poste estimée d'après les enquêtes d'hygiène et M_i le nombre de mois passés à chaque poste i .

Un premier estimé (grossier) de l'exposition totale (I_{α}) fut obtenu en multipliant l'exposition mensuelle moyenne obtenue à partir de I_{σ} par le nombre total de mois avec l'entreprise (M_t).

$$I_{\alpha} = (I_{\sigma}/M_t) \times M_t$$

⁶ le mois de juillet correspond au dernier arrêt de travail de deux, trois ou quatre semaines, selon la compagnie

Cet indice quoique reflétant assez bien l'exposition chez les employés avec relativement peu d'ancienneté, n'est pas satisfaisant pour ceux ayant une longue expérience de travail à la même compagnie et susceptibles d'avoir tenu des postes à niveau d'exposition différent. A l'aide d'un questionnaire administré lors de la remise des résultats individuels et collectifs aux employés (annexes 6.4 et 6.5), des informations furent recueillies qui permirent de calculer un indice d'exposition à long terme (I_{ch})

$$I_{\text{ch}} = \sum_{i=1}^n (E_i \times A_i \times p_i)$$

A_i étant le nombre d'années passées au poste i et p_i , la proportion de temps passée à chaque poste i . Même si I_{ch} est plus précis que I_{a} , il reste qu'il ne tient pas compte des variations d'exposition par poste dans le temps (e.g. sur une période de 20 ans), parce que E_i fut estimé à partir d'une seule enquête d'hygiène effectuée pour la présente recherche.

Mesures biologiques de l'exposition

Durant la période d'exposition continue, des échantillons d'urine ont été recueillis lors d'une collecte de 24 heures d'urine du lundi au mardi et de plus, des échantillons ponctuels devaient être fournis un autre lundi avant le quart de travail ainsi qu'un vendredi ou deux à la fin du quart. Durant la période de nouvelle exposition, des échantillonnages d'urine de 24 heures ont été effectués à quatre reprises.

Collecte d'urine de 24 heures

Procédure pour la collecte d'urine de 24 heures. Pour déterminer le taux d'excrétion (constante d'excrétion) selon la méthode classique, on doit recueillir le volume total d'urine excrété en 24 heures; idéalement, les échantillons d'urine sont fournis à intervalle régulier (e.g. à toutes les deux heures) et la quantité totale de métabolites éliminée est mesurée. Dans une étude effectuée sur le terrain, il est difficile de contrôler à ce point la collecte d'urine et d'autre part, si les sujets ne se conforment pas au protocole, des erreurs peuvent subvenir dans l'évaluation du volume total. La procédure qui fut adoptée dans cette étude est la suivante:

Une rencontre avec un groupe de six travailleurs avait lieu le vendredi en fin d'après midi. La procédure pour la collecte d'urine était expliquée et un échantillon ponctuel demandé. Un contenant était remis à chacun pour recueillir un échantillon au réveil le lundi suivant (ou avant le quart pour les employés du soir). A leur arrivée au travail le lundi, les travailleurs remettaient leur premier échantillon à un membre de l'équipe qui était sur place; un contenant lui était remis pour l'échantillon suivant et ainsi de suite jusqu'à la fin du quart. Avant leur départ de l'usine, les six employés recevaient quelques contenants vides pour continuer la collecte jusqu'au lendemain. Dès leur réception, les échantillons remis étaient placés au réfrigérateur ou dans une glacière portative.

Les échantillons étaient identifiés par un code pour respecter la confidentialité et pour que les analyses soient faites à l'aveugle.

Justification de la collecte d'urine de 24 heures. Le choix du moment opportun pour recueillir un échantillon unique pour caractériser l'exposition biologique semble problématique au niveau d'une population d'individus dans leur milieu de travail en raison des variations éventuelles des niveaux d'exposition au cours d'une journée de travail. Ainsi, une collecte d'urine de 24 heures fut effectuée pour chaque travailleur afin d'obtenir des données sur la cinétique d'excrétion de l'acide mandélique.

Un échantillon d'urine ponctuel était prélevé le vendredi précédant la collecte de 24 heures dans le but d'avoir un estimé grossier de l'accumulation d'acide mandélique aux termes de la semaine de travail.

Analyses des échantillons d'urine

Dans cette étude, l'acide mandélique est exprimée comme une concentration en mg/litre. Afin de tenir compte des variations de la dilution de l'urine sur une période de 24 heures, la concentration d'acide mandélique est exprimée en fonction de l'excrétion de créatinine dans chaque échantillon.

Les analyses des échantillons d'urine ont été effectuées aux laboratoires de l'IRSST. Les échantillons étaient livrés dans des contenants conçus pour le transport d'échantillons biologiques. Ils étaient

congelés aussitôt que possible. Les concentrations des métabolites du styrène: l'acide mandélique et l'acide phénylglyoxylique, ainsi que celle de la créatinine, furent déterminées dans chaque spécimen en mg/l. Les métabolites MA et PGA furent extraits de l'urine par passage sur colonne «Clin Elut» et séparés par chromatographie liquide à haute performance en utilisant un gradient d'acétonitrile d'après les méthodes analytiques de l'IRSST nos 106-1 et 108-1. La créatinine fut dosée par la méthode de Jaffé (méthode analytique de l'IRSST no 163-1). Les résultats furent exprimés de trois façons: en mg/litre, corrigés pour la densité et corrigés pour la créatinine. Des volumes d'urine de moins de 15 ml ne pouvaient être utilisés pour les analyses. Lorsque le contenu en créatinine était inférieur à 0,3 g, la concentration des métabolites n'a pas été exprimée en fonction de la créatinine pour éviter une surestimation. Les limites de détection pour la créatinine, pour l'acide mandélique et l'acide phénylglyoxylique dans l'urine étaient respectivement de 0,05 mg/l, 150 mg/l et 35 mg/l.

Pour les échantillons dont la concentration de métabolites était sous la limite de détection une valeur a été estimée pour le niveau dit «non détecté» selon une méthode décrite à l'annexe 6.6.

Estimation des paramètres d'excrétion des métabolites

Choix des paramètres. Quatre paramètres dérivés de la courbe d'excrétion de l'acide mandélique ont été choisis comme indicateurs biologiques de l'exposition: i) -la pente descendante de la courbe d'excrétion comme approximation de la constante d'excrétion); ii)- la concentration maximale

de métabolite excrété (exprimée en log) comme reflet de la bioaccumulation du solvant; iii)- le temps au moment de l'excrétion maximale par rapport au temps au début de l'exposition comme indication du temps requis pour atteindre la bioaccumulation maximale; iv)- l'aire sous la courbe d'excrétion comme estimé de la quantité totale excrétée en 24 heures. Les méthodes qui ont permis de dériver ces paramètres sont maintenant décrites en détail.

Pour chaque sujet, les échantillons d'urine furent ordonnés et une courbe d'excrétion fut obtenue en portant sur graphique le logarithme de la concentration d'acide mandélique en fonction de l'heure où les échantillons furent produits (figure 6). A l'aide d'un programme informatique élaboré par D. Cyr, l'échantillon contenant la concentration maximale d'acide mandélique corrigée pour la créatinine fut identifié. Le temps correspondant fut défini comme étant la demi-somme des heures enregistrées sur cet échantillon et sur le précédant; ce temps fut alors désigné: temps zéro (0). La concentration maximale d'acide mandélique ainsi que les concentrations des échantillons subséquents furent portés sur graphique semi-logarithmique en fonction du temps d'excrétion estimé (figure 7) Une ligne de régression fut tracée par ces points afin d'estimer le temps auquel la concentration d'acide mandélique passe sous la limite de détection. Ces données permirent d'estimer la pente de la ligne de régression qui fut utilisée comme estimé de la constante d'élimination après que la bioaccumulation ait atteint un maximum. Ces valeurs ainsi que le logarithme de la concentration maximale et le temps pour l'excrétion maximale ont servi à calculer la surface sous la courbe à la droite du maximum (figure 8). De manière semblable, la surface fut évaluée à la gauche du maximum à partir du début du quart.

Figure 6

COURBE D'EXCRETION DE MA (24 heures)

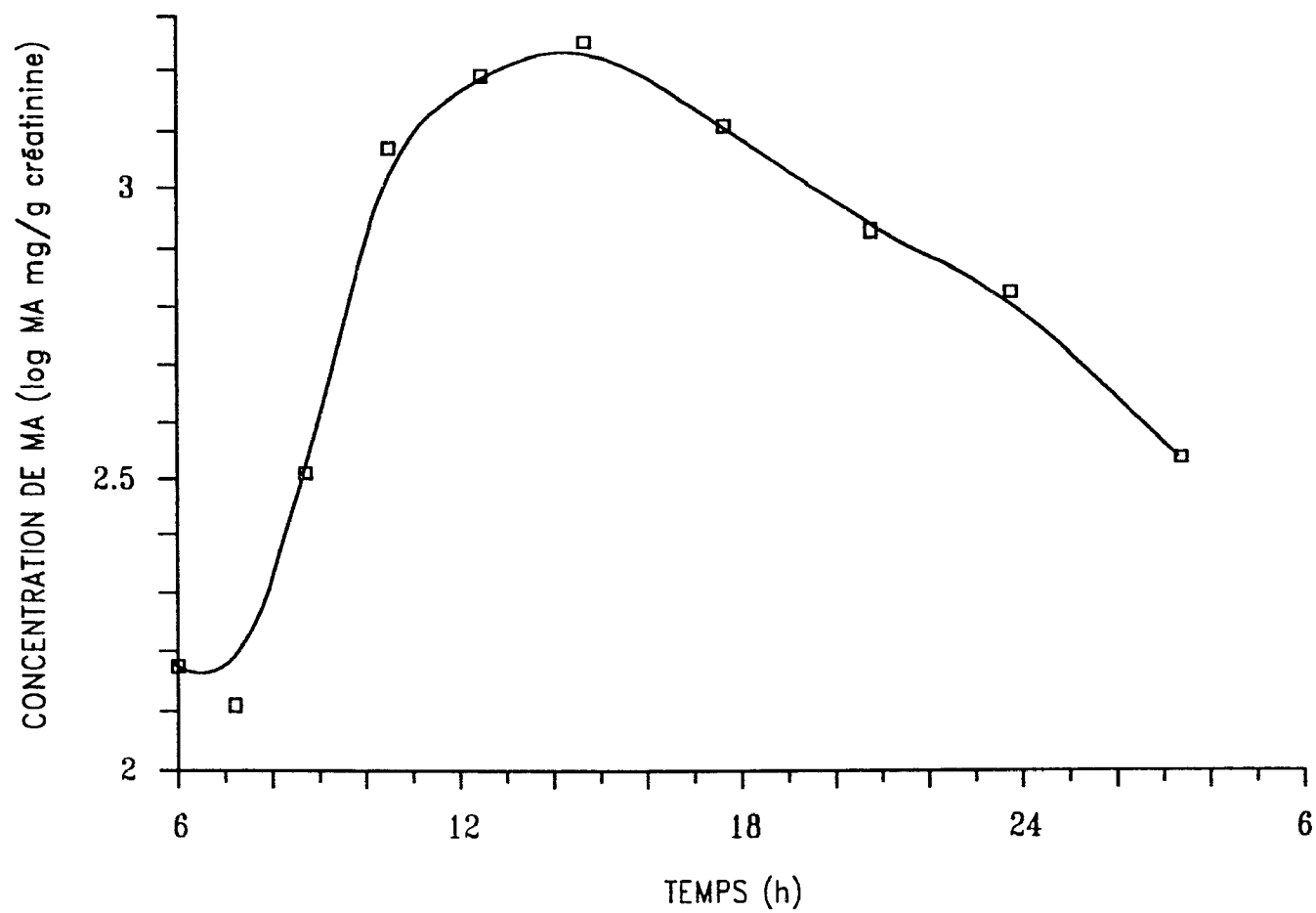


Figure 7
APPROXIMATION DE LA CONSTANCE
D'EXCRETION DE MA

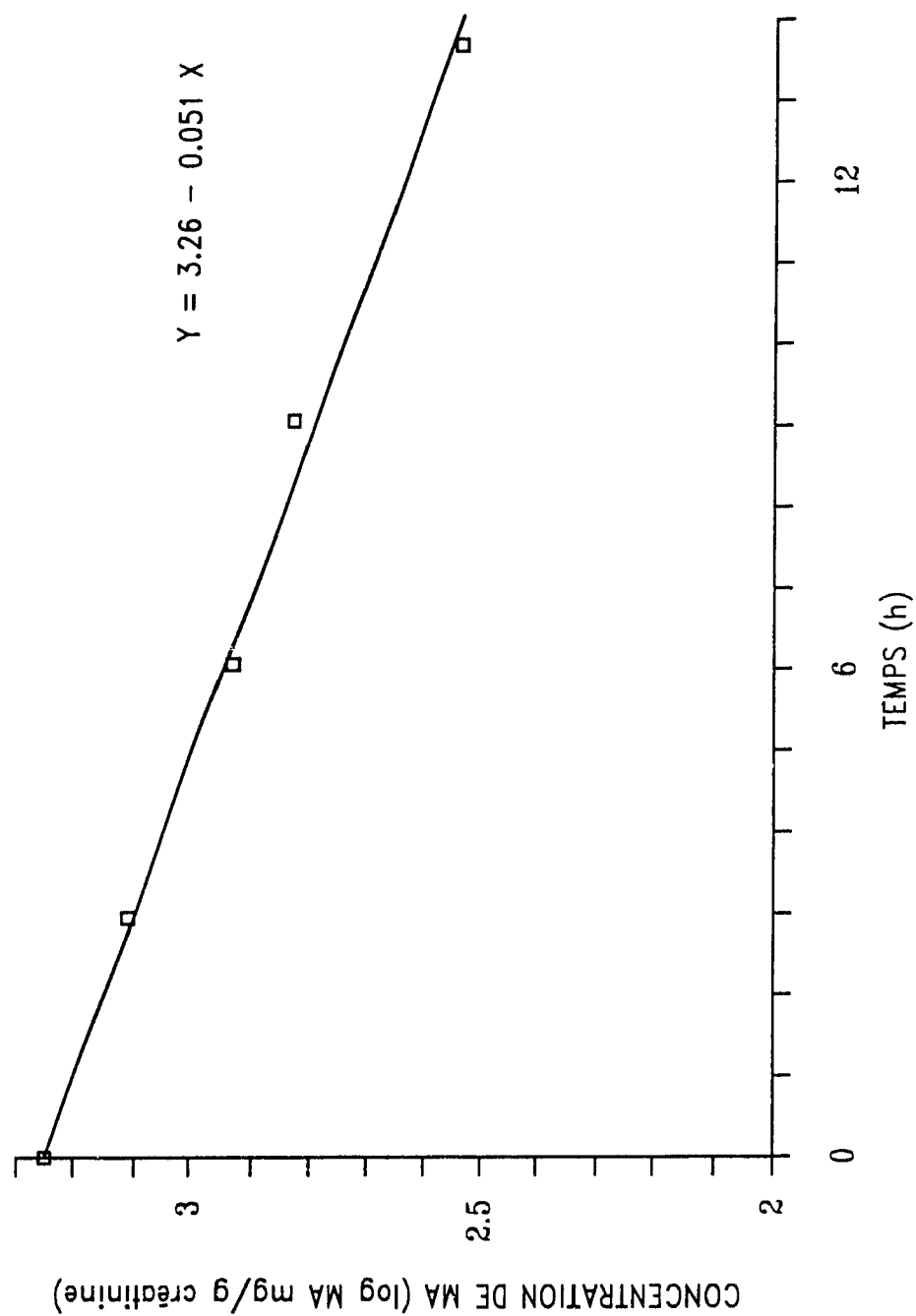
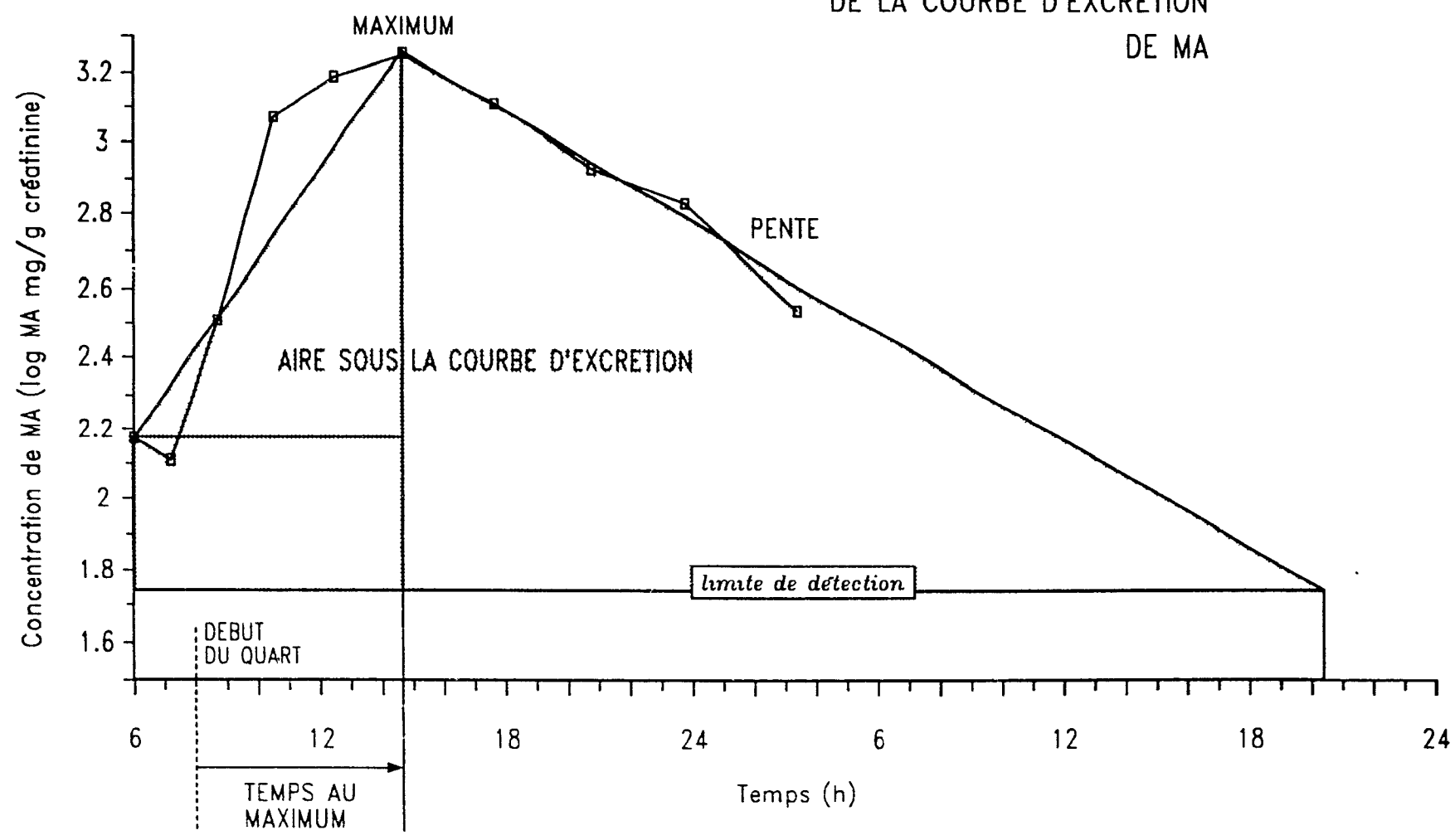


Figure 8

INDICATEURS BIOLOGIQUES DERIVES
DE LA COURBE D'EXCRETION
DE MA



Echantillons d'urine ponctuels

Durant les trois périodes d'exposition définies au Chapitre 5, des échantillons d'urine ponctuels furent prélevés: i)- le lundi avant le quart de travail pour déterminer si les travailleurs éliminaient encore de l'acide mandélique après deux jours sans exposition; ii)- le vendredi après le quart pour évaluer la quantité de solvant accumulé afin d'avoir un estimé grossier du niveau d'exposition durant la semaine précédant l'échantillonnage du lundi. La quantité d'acide mandélique (en mg/g créatinine) dans l'échantillon d'urine prélevé le lundi avant le quart constitue le cinquième paramètre de l'exposition biologique (ou indicateur biologique de l'exposition)

Les échantillons furent analysés tel que décrit dans la section précédente.

Durant la collecte d'urine de 24 heures, les participants n'étaient pas tenus de fournir des spécimens d'urine à des heures pré-déterminées, et en particulier, à la fin du quart. On désigna comme échantillon de fin du quart un échantillon prélevé entre une heure avant ou deux heures après la fin du quart.

Mesures des facteurs pouvant affecter la relation entre exposition environnementale et indicateurs biologiques.

Estimation des dépôts de graisse

Le poids et la taille furent mesurés et l'indice Quetelet calculé [i.e. $(\text{poids}/\text{taille}^2) \times 100$]. D'autre part, l'épaisseur du pli cutané du bras fut mesurée derrière le triceps à l'aide de pinces (Skinfold Caliper Holtain). L'apprentissage de la technique de mesure du pli cutané eut lieu à l'Université de Montréal par l'intermédiaire d'un agent de recherche du groupe de Dr De Mirjian.

Evaluation de la demande physique reliée aux différents postes de travail

L'évaluation subjective de la demande physique a été faite de façon indépendante par trois personnes familières avec les postes de travail dont il est question dans cette étude. Un score a été attribué sur une échelle de 1 à 9 pour l'effort physique associé à chacun des postes indépendamment pour les quatre entreprises en opération. La grille d'évaluation de l'effort physique est présenté dans l'annexe 6.7.

Evaluation de la consommation d'alcool

Les informations concernant les habitudes de vie recueillies dans le questionnaire principal (annexe 5.3) ont permis d'évaluer d'une part la consommation d'alcool hebdomadaire, et d'autre part la consommation d'alcool à long terme. Un indice de la consommation d'alcool à long terme a été construit à partir du nombre de verres/ou de bouteilles de bière

(b), de vin (v) et/ou d'alcool (a) consommés par semaine et le nombre d'années pendant lesquelles le sujet rapportait avoir consommé cette quantité de chacun des trois types de boissons (t_1 , t_2 , t_3):

$$I_{ak} = bt_1 + vt_2 + at_3$$

Des détails sur la consommation d'alcool dans les 24 heures précédant la journée des tests d'évaluation du fonctionnement du système nerveux central et du système nerveux périphérique étaient fournis dans le court questionnaire portant sur les habitudes personnelles qui auraient pu altérer la vigilance et l'état d'éveil des sujets et affecter la performance au test du temps de réaction (annexe 6.8).

Questionnaire sur le port d'équipement de protection

Dans la section du questionnaire portant sur l'histoire professionnelle (annexe 5.3), des informations ont été recueillies sur la proportion du temps durant laquelle les sujets pratiquaient le port du masque et/ou des gants et ce, pour les différents postes occupés depuis le mois de juillet précédant la date du questionnaire.

Informations sur les autres facteurs de risques neurotoxiques

Le questionnaire comportait une section sur les antécédants médicaux (annexe 5.3) afin d'établir si le sujet souffrait de problèmes de santé qui auraient pu être à l'origine de troubles au niveau du système nerveux périphérique (e.g. diabète).

Le questionnaire portait également sur l'exposition possible à d'autres neurotoxines pour une durée prolongée (tous les jours ouvrables pendant 1 mois) soit dans l'exercice d'un emploi parallèle à temps partiel ou antérieur au présent emploi, soit dans la pratique d'un hobby (annexe 5.3). L'exposition à d'autres neurotoxines était évaluée de façon indirecte pour les autres emplois en demandant de préciser le type d'entreprise et le poste occupé; de plus il y avait des questions précises sur l'exposition à certaines substances neurotoxiques (e.g. colles, plomb, mercure) dans le cadre d'un autre emploi ou d'un hobby.

Les questions sur les antécédants médicaux ont également permis d'exclure les sujets auprès desquels il aurait été contre-indiqué d'effectuer l'électroneurographie (e.g. sujets épileptiques).

Analyses statistiques

Le but des analyses statistiques est de déterminer si l'exposition professionnelle au styrène est associée de façon significative au fonctionnement du système nerveux périphérique et éventuellement de mettre en évidence une relation de type «dose-réponse». Une des questions importantes est de déterminer le rôle relatif des variables de l'exposition environnementale et de celles de l'exposition effective, comme facteurs de prédiction d'une atteinte au système nerveux périphérique. De l'information sur plusieurs caractéristiques personnelles ont été recueillies; il a été tenu compte dans les analyses multivariées des variables confondantes possibles (i.e. âge) et des variables qui pourraient avoir un effet sur l'absorption du styrène et qui de surcroît

pourraient être confondantes dans les relations entre les variables indépendantes et les effets escomptés (i.e. dépense énergétique).

Les statistiques sommaires ainsi qu'une partie des analyses ont été effectuées avec les programmes statistiques de SPSS^{*} en opération sur l'ordinateur AMDAHL V7A du centre d'informatique de l'Université McGill; les analyses de régression logistique ont été réalisées grâce au programme statistique GLIM (General Interactive Modeling system, release 3.77) sur micro-ordinateur personnel XT de IBM.

Dans les premières séries d'analyse, les principales variables dépendantes sont exprimées par des variables continues, soit les vitesses de conduction nerveuse sensorielle et motrice de trois nerfs. La proportion de travailleurs avec symptômes neurologiques constitue une autre variable dépendante. Les variables indépendantes de l'exposition environnementale sont: 1) la moyenne d'exposition par poste, pondérée pour huit heures, et 2) la masse de styrène absorbée sur dosimètre en μg . Les variables de l'exposition biologique sont les paramètres dérivés des courbes d'excrétion d'acide mandélique en 24 heures et les résultats des analyses d'urine des échantillonnages ponctuels; toutes ces variables indépendantes sont continues sauf la dernière mentionnée qui est dichotomique (présence d'acide mandélique: 1 / absence: 0). Les relations entre ces variables sont décrites par des tableaux de distribution de fréquence ou de moyennes d'une variable par rapport à des catégories définies d'une autre variable. Certains des tableaux de distribution de fréquence ont servi à montrer la concordance ou non entre deux variables décrivant des aspects différents d'une même caractéristique (i.e.

épaisseur du pli cutané et indice de Quetelet) et à illustrer comment se répartissent les sujets en fonction des catégories d'exposition environnementale et de leurs caractéristiques ou habitudes personnelles.

Pour répondre à la question portant sur les relations entre variables de l'exposition environnementale et exposition biologique, et de l'effet des facteurs pouvant modifier cette relation, des analyses de corrélation de Pearson ont été effectuées. Des coefficients de corrélation partiels ont été calculés pour décrire la relation entre paramètres de l'exposition biologiques et facteurs pouvant affecter l'absorption de styrène en tenant compte de l'effet causé par l'une ou l'autre variable de l'exposition environnementale. La procédure PARTIAL CORR de SPSS¹ calcule une matrice de coefficients de corrélation de Pearson entre deux variables paires en tenant compte d'un ou de plusieurs autres facteurs. Etant donné que le sens des relations fut spécifié dans des hypothèses a priori, le niveau de signification pour chaque coefficient de corrélation partielle est basé sur un test unilatéral. Le niveau de signification choisi fut tel que $p < 0,05$.

A l'aide de la procédure BREAKDOWN de SPSS¹, une série de moyennes et de variances ont été calculées pour chacun des paramètres de l'exposition biologique (ici considérée comme variable dépendante) selon des sous-groupes de paires de variables indépendantes comprenant une variable de l'exposition environnementale et un facteur pouvant affecter l'absorption du styrène. Des analyses de variance ont été effectuées entre la variable dépendante et une seule variable indépendante, la deuxième dimension étant ignorée dans cette procédure.

Par l'intermédiaire de la sous-commande case-wise de la procédure REGRESSION de SPSS¹ on peut obtenir des valeurs résiduelles standardisées. Dans une analyse de régression simple de la VCN par l'âge, cette spécification a fourni l'écart entre la VCN normale pour l'âge et la VCN observée; la comparaison des valeurs résiduelles à la déviation standard a permis de définir une nouvelle variable dépendante dichotomique, soit la présence ou non d'un déficit de la VCN (1/0) (cette variable est décrite en détail plus haut dans le Chapitre 9).

Les analyses de régression logistique ont été effectuées avec les programmes statistiques de GLIM. L'intérêt d'utiliser l'analyse de régression logistique est double: le premier est d'estimer les effets d'un facteur de risque sur un facteur dépendant dichotomique et ces effets sont alors estimés par l'odds ratio qui est l'exponentiel du coefficient γ dans l'équation:

$$Y = \ln \frac{P(R,X)}{1-P(R,X)} = \alpha + \gamma R + \beta X$$

le deuxième intérêt de la régression logistique est de déterminer la probabilité (P) qu'un sujet soit atteint de la condition étudiée, étant donné la valeur du facteur de risque (R) et de la variable confondante (X), soit P(R,X); les facteurs indépendants peuvent être numériques ou catégoriques. L'analyse de régression logistique permet également d'ajuster pour un ou plusieurs facteurs confondants et de tester s'il y a des phénomènes d'interaction entre variables indépendantes catégorisées (Anderson et al, 1982). La méthode pour estimer les paramètres du modèle

proposé est l'estimation par maximum likelihood (MLE) (Nelder and Wedderburn, 1972). Les modèles postulés sont linéaires sur une échelle logarithmique. Pour tester si l'addition d'un terme à un modèle simple est utile, GLIM utilise la statistique D ou déviance ($D_{(1,2)}$) 2: pour le modèle sous investigation et 1: pour pour le modèle complet. La différence entre deux déviations exprime l'effet de l'addition d'une variable à un modèle plus simple. Cette différence a approximativement la distribution du χ^2 avec $(t_2 - t_1)$ degrés de liberté, t_1 étant le nombre de paramètres indépendants estimés avec le modèle 1 (GLIM, release 3.77). La distribution est exacte si l'erreur a une distribution normale.

CHAPITRE 7

RÉSULTATS I: STATISTIQUES SOMMAIRES DES VARIABLES MESURÉES

Cette section débute avec une description générale de l'échantillon des travailleurs à l'étude. Suit une présentation de quelques statistiques sommaires et de tableaux de distribution de fréquence pour les variables de l'exposition environnementale et biologique, pour les effets mesurés sur le système nerveux périphérique, et enfin pour les variables pouvant modifier les relations entre exposition environnementale et indicateurs biologiques et celles entre variables de l'exposition et effets sur le système nerveux périphérique.

Description de l'échantillon des travailleurs

Parmi les 85 travailleurs recrutés dans les quatre usines, six furent exclus d'emblée parce que leur exposition était trop faible pour justifier leur participation (e.g. travail du bois dans une aire définie de l'usine), deux autres furent exclus au hasard parmi un groupe de travailleurs à très faible exposition de manière à ne conserver que 20% des travailleurs dans le groupe exposé à moins de 10 ppm. Deux travailleurs qui n'avaient complété qu'une partie de la série de tests prévus furent également exclus de l'étude.

L'échantillon étudié comprend 75 travailleurs, 10 de l'usine A, 35 de l'usine B, 16 de l'usine C et 14 de l'usine D. Trois personnes ont dû être exclues de certaines analyses parce qu'il s'est avéré qu'elles ne satisfaisaient pas à l'un des critères d'inclusion, soit avoir été employé de manière continue pour au moins quatre semaines au moment de l'administration des tests. Quatre travailleurs n'ont pas subi la série complète des tests inclus dans le protocole: deux employés de l'usine C quittèrent la compagnie avant le test EMG; et enfin, deux travailleurs ayant accepté de participer à l'étude refusèrent de se soumettre à l'EMG. Il manquait également quelques données concernant l'exposition biologique pour les raisons suivantes: i)- des travailleurs n'ont pas fourni d'échantillon d'urine au début ou à la fin du quart; ii)- certaines concentrations d'acide mandélique n'ont pu être exprimées relativement à la concentration de créatinine en raison de la trop grande dilution des échantillons d'urine. Les analyses statistiques ont toutefois pu être effectuées avec une base de données relativement complète, l'échantillon variant entre 68 et 75 dépendant de la (des) variable(s) à l'étude.

La majorité des travailleurs inclus pour la période d'exposition continue étaient jeunes, 76% d'entre eux ayant moins de 35 ans et la moyenne d'âge étant de 29,1 ans. Le groupe comprenait cinq femmes.

Mesures environnementales de l'exposition

Enquêtes d'hygiène

Les résultats des enquêtes d'hygiène effectuées à plusieurs reprises (de trois à six fois dépendant des usines) ont été utilisés d'une part pour fournir les données environnementales nécessaires pour identifier les travailleurs éligibles et d'autre part calculer des moyennes de l'exposition pondérée pour huit heures, par poste et par usine. La distribution des travailleurs par catégorie d'exposition par usine est présentée au tableau 7.1. Les travailleurs pris dans leur ensemble étaient assez uniformément répartis d'une catégorie à l'autre. Ce n'était cependant pas le cas au niveau de chaque usine prise séparément. La majorité des travailleurs de l'usine A occupaient des postes avec une très forte exposition alors que la majorité de ceux de l'usine D occupaient des postes à faible exposition. Ces différences étaient prévisibles en raison des variations des conditions de ventilation, des procédés de travail et du type de production. L'usine A était la seule à employer l'enroulement filamenteux¹. A l'usine B, une proportion égale de travailleurs se trouvaient de façon régulière soit à moins de 20 ppm, soit entre 50 et 100 ppm et ce, à cause de la nature de leur poste de travail (finition, et production de pièces de fibre de verre, respectivement). Les travailleurs de l'usine C occupaient en majorité des postes à forte ou à très forte exposition (e.g. opérateur de fusil gel coat et rouleur). A l'usine D, une partie des employés réguliers avaient été mis à pied avant le début de la présente étude, ce qui avait entraîné un ralentissement de la production

¹ voir Chapitre 1 pour la description des procédés

Tableau 7.1: Distribution du niveau d'exposition estimé par enquêtes d'hygiène dans les quatre usines

Valeur estimée de l'exposition par poste	Usines				Total
	A	B	C	D	
≤ 20 ppm	-	34,3%	6,3%	14,3%	20,0%
21-50 ppm	-	11,4%	12,5%	78,6%	22,7%
51-100 ppm	20,0%	34,3%	37,5%	7,1%	28,0%
> 100 ppm	80,0%	20,0%	43,8%	-	29,3%
Total	100%	100%	100%	100%	100%
N	10	35	16	14	75

et la fermeture du département de moulage par contact; par ailleurs, cette compagnie venait de moderniser l'équipement de production et le système de ventilation, de telle sorte que l'arrosage des pièces se faisait mécaniquement sous une hotte.

Un rapport des résultats des enquêtes d'hygiène pour chaque usine a été rédigé par Sylvie Mallette et remis à la direction et aux représentants des employés. Le rapport de l'enquête d'hygiène de l'une des usines est inclus en annexe (annexe 6.2). Les quatre rapports ont été rédigés de façon similaire et aucun motif particulier n'a justifié le choix du rapport de l'enquête effectuée à l'usine C, si ce n'est que les procédés employés dans cette usine se retrouvaient dans les quatre autres.

Echantillonnage individuel

Comme mentionné précédemment, le styrène absorbé sur dosimètre passif reflète de façon spécifique la quantité de styrène à laquelle est exposé un travailleur durant un quart de travail complet. Le tableau 7.2 indique la relation entre cette mesure de l'exposition personnelle et l'exposition estimée par poste d'après les enquêtes d'hygiène. L'effectif des travailleurs pour lesquels des données étaient disponibles était de 74. Il y avait une bonne correspondance pour trois des niveaux d'exposition. Par contre les travailleurs occupant les postes dont la valeur estimée de l'exposition moyenne selon les enquêtes d'hygiène se trouvait entre 50 et 100 ppm, avaient une exposition journalière (selon les mesures sur dosimètres) dont l'intensité

Tableau 7.2: Relation entre le styrène ambiant absorbé par dosimètre en une journée et la valeur estimée de l'exposition par poste selon les enquêtes d'hygiène

Styrène absorbé par dosimètre	Valeur estimée de l'exposition par poste				Total
	≤20 ppm	21-50	51-100	>100 ppm	
< 1000 µg	87,5%	20,0%	4,6%	-	24,3%
1000-2999 µg	12,5%	80,0%	31,8%	4,8%	29,7%
3000-4999 µg	-	-	27,3%	-	8,1%
≥ 5000 µg	-	-	36,4%	95,2%	37,8%
Total	100%	100%	100%	100%	100%
N	16	15	22	21	74

s'étalait sur les trois niveaux d'exposition supérieurs à 1 000 μg soit: de 1 000 à 2 999 μg , de 3 000 à 4 999 μg , et de 5 000 μg et plus.

Exposition à long terme

Une série de tableaux de distribution de l'exposition courante en fonction de l'indice d'exposition cumulée (I_{ek}) d'une part, et du nombre d'années d'exposition d'autre part, sont présentés ici (tableaux 7.3 à 7.6²). Les employés avec un niveau d'exposition élevé selon la mesure du dosimètre ou selon la valeur estimée par enquête d'hygiène, soit entre 3 000 et 4 000 μg et entre 50 et 100 ppm, respectivement (tableaux 7.3 et 7.4) étaient majoritairement dans le groupe où l'indice d'exposition cumulée exprimé en ppm x années était le plus élevé. Ceci s'explique en grande partie à cause du nombre élevé d'années d'exposition pour les travailleurs exposés entre 3 000 et 4 999 μg selon la mesure sur dosimètre (tableau 7.6). La majorité des travailleurs avec exposition courante très élevée selon l'enquête d'hygiène (i.e. > 100 ppm, tableau 7.4) se trouvaient dans la catégorie de l'indice I_{ek} qui correspond à une exposition cumulée entre 600 et 2 000 ppm x années.

L'exposition cumulée et le nombre d'années d'exposition variaient d'une usine à l'autre (tableaux 7.7 et 7.8). Les employés de l'usine D avaient en majorité le plus faible indice d'exposition et un an d'exposition. Ceux de l'usine C se situaient principalement dans le niveau de l'indice d'exposition qui représente de 150 à 600 ppm x années et avaient été

² Le tableau 7.5 a été placé en annexe (annexe 7.1)

Tableau 7.3: Relation entre la masse de styrène absorbée par dosimètre
durant une journée et l'exposition cumulée estimée

Styrène absorbé par dosimètre	Valeur estimée de l'exposition cumulée (ppm x années)				Total	N
	0-50	51-150	151-600	601-2000		
< 1000 µg	41,2%	35,3%	23,5%	-	100%	17
1000-2999 µg	42,1%	15,8%	31,6%	10,5%	100%	19
3000-4999 µg	-	22,2%	11,1%	66,7%	100%	9
≥ 5000 µg	13,8%	20,7%	27,6%	37,9%	100%	29
Total	23,0%	25,7%	12,2%	39,2%	100%	74

Tableau 7.4: Relation entre la valeur estimée de l'exposition par poste et l'exposition cumulée estimée

Valeur estimée de l'exposition par poste	Valeur estimée de l'exposition cumulée (ppm x années)				Total	N
	0-50	51-150	151-600	601-2000		
≤ 20 ppm	31,3 %	37,5 %	31,3 %	-	100 %	16
21-50 ppm	56,3 %	6,3 %	25,0 %	12,5 %	100 %	16
51-100 ppm	9,1 %	27,3 %	13,6 %	50,0 %	100 %	22
≥ 100 ppm	14,3 %	19,0 %	38,1 %	28,6 %	100 %	21
Total	25,3 %	22,7 %	26,7 %	25,3 %	100 %	75

Tableau 7.6: Relation entre la masse de styrène absorbée par dosimètre et le nombre d'années d'exposition

Styrène absorbé par dosimètre	Nombre d'années d'exposition				Total	N
	≤1,0	1,1-1,5	1,6-5,0	5,1-21		
< 1000 µg	58,8%	11,8%	23,5%	5,9%	100%	17
1000-2999 µg	10,5%	42,1%	26,3%	21,1%	100%	19
3000-4999 µg	-	-	33,3%	66,7%	100%	9
≥ 5000 µg	6,9%	20,7%	34,5%	37,9%	100%	29
Total	23,0%	25,7%	12,2%	39,2%	100%	74

Tableau 7.7: Distribution de l'exposition cumulée estimée par usine

Exposition cumulée estimée (ppm x années)	Usines				Total
	A	B	C	D	
0-50	30,0%	8,6%	18,8%	71,4%	25,3%
51-150	30,0%	17,1%	31,3%	21,4%	22,7%
151-600	20,0%	25,7%	50,0%	7,1%	26,7%
601-2000	20,0%	48,6%	-	-	25,3%
Total	100%	100%	100%	100%	100%
N	10	35	16	14	75

Tableau 7.8: Distribution du nombre d'années d'exposition par usine

Nombre d'années d'exposition	Usines				Total
	A	B	C	D	
< 1	20,0%	25,7%	-	21,4%	18,7 %
1	40,0%	-	31,3%	50,0%	21,3%
1, 1-5	20,0%	17,1%	62,5%	28,6%	29,3%
5, 1-21	20,0%	57,1%	6,3%	-	30,7%
Total	100%	100%	100%	100%	100%
N	10	35	16	14	75

exposés de façon substantielle au styrène entre un et cinq ans. A l'usine B, le groupe le plus important des travailleurs (48,6%) était dans la plus haute catégorie de l'indice d'exposition cumulée ayant accumulé de 600 à 2 000 ppm x années et comptait de 5 à 21 ans d'ancienneté.

Mesures biologiques de l'exposition

Courbes d'excrétion d'acide mandélique

Durant la période d'exposition continue, les urines de 24 heures furent recueillies par 74 travailleurs (un employé de l'usine B était absent le jour désigné pour la collecte de 24 heures); les participants avaient jusqu'à 15 échantillons chacun. Les valeurs moyennes des paramètres d'excrétion des métabolites en fonction du niveau d'exposition journalière apparaissent au tableau 7.9 pour 70 travailleurs. Il manque quatre travailleurs de l'usine A pour lesquels le dosage de l'exposition environnementale avait eu lieu quelques jours avant la collecte d'urine. L'aire sous la courbe d'excrétion, la concentration maximale d'acide mandélique et la pente décroissante de la courbe d'excrétion ne furent pas estimés lorsqu'aucune concentration d'acide mandélique ne se trouvait au-dessus de la limite de détection chez un même travailleur. De plus la pente ne fut pas estimée pour deux travailleurs chez qui le dernier échantillon prélevé contenait la concentration maximale d'acide mandélique.

Tableau 7.9: Valeurs moyennes de la concentration maximale de MA, de l'aire sous la courbe d'excrétion et de la pente décroissante de la courbe d'excrétion par masse de styrène absorbée sur dosimètre

Styrène absorbé par dosimètre (µg)	Log Maximum			Aire			Pente		
	moyenne*	SD	N	moyenne**	SD	N	moyenne***	SD	N
< 1000 µg	2,03	0,41	18	3,84	5,15	18	-0,10	0,05	12
1000-2999 µg	2,59	0,20	21	9,33	7,45	21	-0,09	0,05	19
3000-4999 µg	2,86	0,13	7	15,59	5,85	7	-0,08	0,02	7
≥ 5000 µg	3,15	0,30	24	28,54	12,23	24	-0,06	0,02	24
Général	2,67	0,52	70	15,31	13,40	70	-0,08	0,04	62

* unité: mg/g créatinine

** unité: (mg/g créatinine) x heure

*** log (mg/g créatinine)/heure

Concentration d'acide mandélique dans les échantillons de fin de quart

Les concentrations moyennes d'acide mandélique exprimées en mg/g de créatinine dans les échantillons pontuels de fin de quart augmentaient avec la valeur de l'exposition estimée d'après les enquêtes d'hygiène (tableau 7.10).

Mesures des effets sur le système nerveux périphérique

Électromyographie

Soixante-et-onze travailleurs ont passé le test EMG. Comme mentionné au Chapitre 5, deux sujets avaient quitté leur emploi au moment du test et deux autres avaient refusé de participer à ce test. Pour toutes les analyses qui porteront sur les VCNs, trois des travailleurs pour lesquels les VCNs avaient été enregistrées furent exclus a posteriori parce que l'examen de leur histoire professionnelle avait démontré qu'ils étaient employés à la présente compagnie depuis moins d'un mois.

Les valeurs des VCNs moyennes des nerfs mixtes médian et cubital et du nerf sensoriel saphène sont présentées au tableau 7.11 pour 68 travailleurs. Les VCN sensorielles des nerfs cubital et saphène n'ont pu être calculées respectivement pour un et deux sujets. En effet les réponses enregistrées sur l'EMG ne pouvaient être interprétées sans équivoque.

Tableau 7.10: Concentrations moyennes de MA en fin de quart
par valeur estimée de l'exposition par poste

Valeur estimée de l'exposition par poste	Concentration de MA en fin de quart		Total
	moyenne*	SD	
≤ 20 ppm	150,27	137,03	14
21-50 ppm	319,33	166,90	9
51-100 ppm	418,43	646,62	21
≥ 100 ppm	1679,38	1285,52	18

* unités: mg/g créatinine

Tableau 7.11: Valeurs moyennes des vitesses de conduction nerveuse des nerfs médian, cubital et saphène externe

Nerf	Vitesse de conduction nerveuse		N*
	moyenne	SD	
Vitesse de conduction nerveuse motrice			
médian	56,2	3,92	68
cubital	56,0	5,03	68
Vitesse de conduction nerveuse sensorielle			
médian	44,5	4,68	68
cubital	44,8	4,91	67
saphène	41,4	3,70	66

*Note: 3 travailleurs, employés depuis moins d'un mois au moment des enregistrements EMG, ont été exclus (voir texte).

Symptômes neurologiques

La proportion de l'échantillon au complet (i.e. 75 employés) avec réponse affirmative pour chaque question du questionnaire de symptômes apparaît en face de chacune des questions au tableau 7.12. Les quatre symptômes d'atteintes au système nerveux périphérique sont marqués d'une astérix (*). La proportion de travailleurs donnant une réponse affirmative pour ces symptômes s'échelonne entre 8 et 14%.

Facteurs pouvant affecter la relation entre exposition environnementale et indicateurs biologiques

Estimés des dépôts de graisse

Le tableau 7.13 donne la distribution de l'épaisseur du pli cutané par catégorie de l'indice de la masse corporelle, représenté ici par l'indice de Quetelet. Nous possédons des données exactes sur le poids et la taille pour 65 individus. La majorité des sujets avec faible indice de Quetelet avaient un pli cutané mince derrière le triceps (61,9%) La majorité de ceux ayant un indice élevé avaient un pli cutané épais (61,1%).

Dans les analyses qui vont suivre sur l'influence des dépôts de graisse sur l'absorption du styrène, l'épaisseur du pli cutané et l'indice de Quetelet seront tous deux utilisés comme estimés des dépôts de tissus adipeux.

Tableau 7.12: Proportion de l'échantillon avec réponse affirmative pour chaque question du questionnaire de symptômes. (N = 75)

Répondez 'OUI' seulement si vous avez ressenti le symptôme durant les 30 dernières jours.

1.	Vous êtes-vous fatigué plus facilement que normalement pour la quantité d'activités que vous avez faites?	33%
2.	Vous êtes-vous senti souvent la tête qui tourne ou étourdi?	25%
3.	Avez-vous eu du mal à vous concentrer?	19%
4.	Vous êtes-vous senti confus (mêlé)?	13%
5.	Avez-vous eu des problèmes de mémoire?	19%
6.	Vos parents ou vos amis vous ont-ils dit que vous aviez des problèmes de mémoire?	14%
7.	Vous êtes-vous senti souvent irritable sans raison particulière?	26%
8.	Vous êtes-vous senti déprimé sans raison particulière?	18%
9.	Avez-vous eu mal à la tête plus qu'une fois par semaine?	24%
10.	Est-ce que vous avez dormi plus que vous en aviez l'habitude?	13%
11.	Avez-vous eu du mal à trouver le sommeil?	29%
12.	Avez-vous eu des problèmes de coordination ou des pertes d'équilibre?	7%
13.	Avez-vous remarqué un changement dans votre démarche?	3%
14.*	Avez-vous perdu de la force dans les bras ou dans les mains?	8%
15.*	Avez-vous perdu de la force dans les jambes ou dans les pieds?	10%
16.	Avez-vous eu de la difficulté à boutonner ou à déboutonner vos vêtements?	1%
17.*	Avez-vous eu des engourdissements, des picotements ou des 'fourmis' dans les mains?	14%
18.*	Avez-vous eu des engourdissements, des picotements ou des 'fourmis' dans les orteils?	13%
19.	Avez-vous eu des nausées sans que ce soit causé par quelque chose que vous ayez bu ou mangé?	13%
20.	Vous êtes-vous parfois senti ivre sans avoir bu d'alcool?	17%
21.	Avez-vous eu à prendre des notes pour retenir des choses?	22%
22.	Deviez-vous retourner vérifier des actions déjà posées, ayant oublié que c'était fait (ex: fermer un rond de poêle ou fermer une porte à clé)?	40%
23.	En général, avez-vous eu plus de difficulté à comprendre le sens des journaux, revues ou livres que vous avez lus?	4%
24.	Votre appétit sexuel vous a-t-il semblé plus faible que ce que vous considérez comme normal?	10%
25.	Avez-vous eu des palpitations au coeur même quand vous ne faisiez pas d'effort physique?	14%
26.	A l'occasion, avez-vous ressenti une sensation d'oppression dans votre poitrine?	17%
27.	Est-ce que vous avez parfois transpiré sans raison particulière (même sans faire d'exercice)?	18%

* symptômes d'atteintes au SNP

Tableau 7.13: Distribution de l'épaisseur du pli cutané par indice de la masse corporelle

Epaisseur du pli cutané	Indice de la masse corporelle*			N
	Faible (>0,25 ≤0,32)	Moyen (>0,32 ≤0,37)	Elevé (>0,37 ≤0,52)	
Mince (4,0 - 7,5 mm)	61,9%	23,1%	11,1%	21
Moyen (7,6 - 11,0 mm)	19,0%	46,2%	27,8%	21
Epais (11,1 - 30,0 mm)	19,0%	30,8%	61,1%	23
Total	100%	100%	100%	
N	21	26	18	65

*Indice de la masse corporelle:

Indice de Quetelet = (poids / taille²) x 100

Unités: (livres / pouces²) x 100

Estimation de la demande physique reliée aux différents postes de travail

Une évaluation subjective de l'effort physique exigé par poste de travail a été effectuée indépendamment par trois personnes sur une échelle de 1 à 9. Les scores des deux membres de l'équipe de recherche soit Sylvie Mallette, hygiéniste industrielle et Denyse Gautrin étaient sensiblement les mêmes, comme ceux d'ailleurs d'un consultant dans le secteur des plastiques renforcés au Québec, familier avec les procédés utilisés dans chacune des usines participantes. Les trois observateurs n'étaient pas informés, au moment de leur évaluation, de l'état de fonctionnement du système nerveux périphérique des travailleurs occupant les postes considérés. Les niveaux d'exigence physique reliés aux postes de travail dans chacune des usines prises séparément ont été regroupés en trois catégories (faible, modérée, élevée) et la distribution de ces catégories par la valeur estimée de l'exposition par poste selon les enquêtes d'hygiène est illustrée au tableau 7.14. La plupart des employés avec un faible niveau d'exposition occupaient des postes peu exigeants physiquement. Par ailleurs, les employés avec exposition élevée (i.e. 50-100 ppm) et très élevée (i.e. > 100 ppm) se partageaient entre une charge de travail modérée et élevée, un pourcentage légèrement plus élevé des travailleurs très fortement exposés ayant une charge de travail modérée. De façon générale néanmoins, aux postes les plus exposés correspondaient les plus grandes exigences physiques et inversement.

La forte corrélation entre l'effort physique lié à la charge de travail et le niveau d'exposition laisse supposer qu'il est peu probable que la variable concomitante considérée ici modifie le sens de la relation entre exposition environnementale et exposition biologique. La variable

Tableau 7.14: Distribution de l'exigence physique reliée au poste de travail par valeur estimée de l'exposition par poste selon les enquêtes d'hygiène

Exigence physique de la tâche	Valeur estimée de l'exposition par poste				Total
	20 ppm	21-50 ppm	51-100 ppm	100 ppm	
Faible (≤ 3)*	66,7%	35,3%	9,5%	-	24,0%
Modérée (4 - 5)	33,3%	41,2%	47,6%	54,5%	45,3%
Elevée (6 - 9)	-	23,5%	42,9%	45,5%	30,7%
Total	100%	100%	100%	100%	100%
N	15	17	21	22	75

* évaluation subjective sur une échelle de 1 à 9

concomitante pourrait néanmoins affecter la nature de cette relation et aurait pour effet d'augmenter l'exposition effective par rapport à la valeur attendue si un modèle univarié, ne tenant compte que de la variable «exposition environnementale», était considéré.

Évaluation de la consommation d'alcool

Le tableau 7.15 décrit la consommation courante d'alcool et la consommation d'alcool dans les dernières 24 heures. Près de la moitié des travailleurs avaient consommé de l'alcool la veille des tests neurophysiologiques et parmi ceux-ci, 38% de ces travailleurs consommaient de façon courante 15 verres d'alcool ou plus par semaine. Un peu moins du tiers (23%) des sujets étaient de «gros buveurs» et consommaient 15 verres ou plus par semaine.

Port d'équipement protecteur

La distribution des travailleurs portant un masque protecteur par la valeur estimée de l'exposition par poste (tableau 7.16) indique que la majorité des travailleurs ne portaient jamais de masque (58,3%). Un résultat étonnant à prime abord est que 25,0% des travailleurs exposés à moins de 20 ppm portaient un masque tout le temps alors que la proportion de travailleurs exposés entre 50 et 100 ppm qui en portaient tout le temps n'était que de 11%. Une explication possible serait le fait que la plupart des postes à exposition négligeable étaient des postes de finition avec opérations de sablage et exposition à des poussières de fibre de verre ou de plastique. Parmi les employés affectés à des postes à très forte

Tableau 7.15: Distribution des travailleurs selon la consommation courante d'alcool et la consommation durant les dernières 24 heures

Consommation courante d'alcool (no. de verres/sem.)	Consommation d'alcool dans les dernières 24 heures		Total
	OUI	NON	
< 5	N	8	21
5 - 15	N	13	16
15+	N	13	4
N	34	41	75

Tableau 7.16: Distribution des travailleurs portant un masque par valeur estimée de l'exposition par poste

Valeur estimée de l'exposition par poste (ppm)	Port du masque					Total	N
	jamaïs	à l'occasion	la 1/2 du temps	presque tout le temps	tout le temps		
0-20	75,0%	-	-	-	25,0%	100%	16
21-50	63,2%	21,1%	5,3%	5,3%	5,3%	100%	19
51-100	55,6%	11,1%	11,1%	11,1%	11,1%	100%	9
≥ 100	46,4%	10,7%	3,6%	7,1%	32,1%	100%	28
Total	58,3%	11,1%	4,2%	5,6%	20,8%	100%	72

exposition (i.e. > 100 ppm), 32,1% portaient un masque tout le temps alors que 46,4% n'en portaient jamais. Les types de masque étaient très variés: masques de papier (même pour les postes avec exposition au styrène), masques avec cartouche de carbone et masques à air frais.

Moins de la moitié des travailleurs soit 44,4% et 46,4% exposés respectivement entre 50 et 100 ppm et à plus de 100 ppm portaient toujours des gants au travail (tableau 7.17). La nature des gants variait beaucoup au point de vue efficacité escomptée; certains employés portaient des gants de caoutchouc pour usage ménager et d'autres des gants de tissu.

Il serait intéressant en principe de vérifier si la relation entre variables de l'exposition environnementale et indicateurs biologiques varie en fonction du port d'équipement protecteur, mais l'hétérogénéité des masques et des gants limiterait l'interprétation possible de ces résultats. Des analyses effectuées à cet effet sont tout de même présentées à l'annexe 7.2.

Tableau 7.17: Distribution des travailleurs portant des gants par valeur estimée de l'exposition par poste

Valeur estimée de l'exposition par poste (ppm)	Port des gants					Total	N
	jamais	à l'occasion	la 1/2 du temps	presque tout le temps	tout le temps		
< 20 ppm	58,8%	5,9%	-	5,9%	29,9%	100%	17
21-50 ppm	57,9%	15,8%	5,3%	-	21,1%	100%	19
51-100 ppm	22,2%	22,2%	11,1%	-	44,4%	100%	9
> 100 ppm	28,6%	10,7%	-	14,3%	46,4%	100%	28
Total	42,5%	12,3%	2,7%	6,8%	35,6%	100%	73

CHAPITRE 8

RÉSULTATS II: RELATION ENTRE MESURES ENVIRONNEMENTALES ET MESURES BIOLOGIQUES DE L'EXPOSITION

L'information qui a été recueillie durant la période d'exposition continue et durant la période d'exposition nouvelle a été utilisée pour déterminer d'une part les relations entre exposition environnementale et indicateurs biologiques et d'autre part pour analyser les effets de facteurs susceptibles d'affecter ces relations.

Relations mesures environnementales - mesures biologiques: durant la période d'exposition continue

Des coefficients de corrélation entre mesures environnementales de l'exposition et mesures biologiques sont présentées au tableau 8.1. Dans la moitié supérieure du tableau les coefficients de corrélation obtenus entre la masse de styrène absorbée sur dosimètre passif au cours des échantillonnages personnels et les indicateurs biologiques dérivés des courbes d'excrétion de l'acide mandélique et de l'échantillon ponctuel du lundi sont présentés. Comme déjà mentionné au Chapitre 7, la concentration maximale d'acide mandélique et l'aire sous la courbe d'excrétion de ce métabolite augmentent avec l'exposition de façon significative. Les coefficients de corrélation sont respectivement $r=0,65$ et $r=0,68$ ($p<0,001$), la pente descendante de la courbe d'excrétion devient moins forte à mesure que l'exposition augmente $r=-0,31$, $p<0,01$) et enfin la

Tableau 8.1: Coefficients de corrélation entre indicateurs biologiques et masse de styrène absorbée sur diffuseur passif

Masse absorbée le jour de la collecte d'urine de 24 heures				
Aire sous la courbe d'excrétion	Concentration maximale (logarithme)	Temps pour l'excrétion maximale	Pente de la courbe d'excrétion	Présence de MA avant le quart du lundi
$r = 0,65^{***}$	$r = 0,68^{***}$	$r = 0,11$	$r = 40,31^{**}$	$r = 0,39^{***}$
$N = 70$	$N = 70$	$N = 61$	$N = 62$	$N = 69$
Concentration des métabolites dans des échantillons ponctuels				
Fin de quart: lundi		Avant le quart: mardi		
MA		MA		
$r = 0,27^{***}$		$r = 0,58^{***}$		
$N = 57$		$N = 63$		

*p < .05

**p < .01

***p < .001

probabilité que l'acide mandélique soit détecté dans un échantillon ponctuel avant le quart du lundi est d'autant plus grande que l'exposition est élevée ($r=0,39$, $p<0,001$). Dans la moitié inférieure du même tableau (tableau 8.1), on peut constater que les concentrations en acide mandélique des échantillons d'urine prélevés en fin de quart le lundi et avant le quart le mardi matin sont très fortement reliées à l'exposition ($r=0,87$ et $r=0,58$, $p<0,001$). Les coefficients présentés ici ont été calculés avec les concentrations du métabolite exprimées en mg/g de créatinine de préférence aux concentrations de métabolite exprimées en mg/l. La corrélation entre cette dernière mesure de la concentration d'acide mandélique et les variables de l'exposition environnementale est plus forte que la corrélation avec les autres mesures, mais de façon marginale seulement. Cette faible différence n'était pas suffisante pour renoncer à utiliser la concentration corrigée pour la créatinine dans les analyses statistiques. En effet, cette mesure est généralement considérée comme la plus fiable parce qu'elle tient compte de la variation de la diurèse. Pour répondre à un intérêt particulier des collaborateurs du projet en hygiène du travail, un protocole a été établi pour recueillir des données afin d'identifier lequel des paramètres de l'élimination du styrène (i.e. MA, PGA ou le rapport MA/PGA) est le plus fortement relié à l'exposition et afin de déterminer l'unité de mesure avec laquelle la corrélation est la plus élevée. Les résultats de cette étude sont présentés dans l'annexe 7.2.

Ce n'est que dans le chapitre suivant que seront évalués les indicateurs biologiques comme prédicteurs des risques neurotoxiques. Il est possible que les indicateurs les mieux corrélés aux variables de

l'exposition environnementale ne soient pas les meilleurs facteurs de prédiction d'atteintes au système nerveux périphérique.

Facteurs affectant la relation entre mesures environnementales et mesures biologiques

Effets dus aux variations dans le protocole d'échantillonnage environnemental

Parmi les 75 travailleurs qui constituaient l'échantillon principal, 52 avaient des données environnementales complètes et recueillies selon le protocole original. Pour ce groupe de travailleurs, un moniteur passif était porté à partir du début du quart de travail jusqu'au repas du midi puis un autre durant l'après midi. Pour les autres travailleurs qui étaient affectés au quart du soir, un seul dosimètre a été porté soit pour la première moitié du quart soit pour le quart au complet; dans ce dernier cas, l'usage d'un dosimètre avec section arrière avait permis de vérifier qu'il n'y avait pas saturation. Comme mentionné au Chapitre 7, aucune donnée sur l'exposition environnementale n'a été obtenue la journée de la collecte d'urine de 24 heures pour quatre travailleurs de l'usine A. Pour ces quatre travailleurs, des données environnementales de journées différentes ont été utilisées.

Les corrélations entre exposition environnementale et certains indicateurs biologiques apparaissent au tableau 8.2. Quelle que soit la procédure d'échantillonnage utilisée le jour de la collecte de 24 heures, la valeur de ces coefficients semble assez stable. Ce résultat n'est pas surprenant si on se réfère aux analyses de corrélation

Tableau 8.2: Coefficients de corrélation entre les indicateurs biologiques et l'exposition environnementale selon différents protocoles d'échantillonnage

		Aire sous la courbe d'excretion	Concentration maximale (log)	Temps pour l'excrétion maximale	Pente de la courbe d'excrétion	MA en fin de quart (mg/g créatinine)
1. 2 badges de 4 heures le jour de la collecte de 24 heures						
masse absorbée sur dosimètre	r N	0,62*** 52	0,66*** 52	0,16 44	-0,24 45	0,70*** 41
2. 1 badge de 8 heures et 2 badges de 4 heures le jour de la collecte de 24 heures						
masse absorbée sur dosimètre	r N	0,67*** 60	0,69*** 60	0,11 51	-0,29* 52	0,74*** 48
3. 1 badge x 8 heures, 1 badge x 4 heures, 2 badges de 4 heures le jour de la collecte de 24 heures						
masse absorbée sur dosimètre	r N	0,65*** 70	0,68*** 70	0,11 61	-0,31** 62	0,72*** 58
4. badges le jour de la collecte de 24 heures ou autre						
masse absorbée sur dosimètre	r N	0,64*** 74	0,68*** 74	0,12 65	-0,17 66	0,67*** 62

*p < 0,05

**p < 0,01

***p < 0,001

effectuées pour le groupe de 52 travailleurs séparément pour le matin et pour l'après-midi et qui ont montré que l'exposition durant les deux demi-journées ou le quart complet est tout aussi bien reliée aux mesures biologiques (annexe 7.2). Même s'il a peut-être existé des variations dans les niveaux d'exposition entre la journée où ont été effectués les échantillonnages environnementaux et la journée de la collecte d'urine pour quatre travailleurs du groupe, ceci ne semble pas affecter la relation entre la mesure d'exposition disponible et l'aire sous la courbe d'excrétion ou le logarithme de la concentration maximale d'acide mandélique. Cependant, ce n'est pas le cas pour la relation avec la pente de la courbe d'excrétion ni avec la concentration d'acide mandélique à la fin du quart. Ces deux derniers indicateurs semblent plus sensibles à des variations de styrène ambiant; ce résultat n'est pas étonnant étant donnée la forte corrélation entre exposition environnementale et concentration urinaire d'acide mandélique en fin de quart (i.e. $r=0,87$, $p<0.001$, tableau 8.1). Par ailleurs, ce dernier paramètre est relié à la pente décroissante de la courbe d'excrétion. On ne s'attendait pas nécessairement à ce qu'il y ait correspondance des corrélations et les résultats obtenus pour les deux premiers paramètres de l'exposition biologique sont peut-être dus aux valeurs enregistrées pour un ou deux travailleurs. Les analyses qui vont suivre porteront sur le groupe de 70 travailleurs pour lesquels les échantillonnages environnementaux et biologiques ont été effectués le même jour. Les relations entre indicateurs biologiques et divers facteurs seront étudiées en tenant compte de l'exposition environnementale.

Effets dus à d'autres facteurs

Les cinq indicateurs biologiques choisis, soit l'aire sous la courbe d'excrétion d'acide mandélique, le logarithme de la concentration maximale d'acide mandélique, le temps entre le début du quart de travail et le temps estimé à l'excrétion maximale, la pente décroissante de la courbe d'excrétion et enfin la présence d'acide mandélique dans un échantillon prélevé le lundi avant le quart furent examinés en relation avec les six facteurs reconnus, d'après la littérature, comme pouvant affecter le mode d'absorption et d'élimination du styrène (c.f. Chapitre 2). Ces facteurs sont: i)- l'exposition cumulée; ii)- la consommation d'alcool; iii)- l'estimé des dépôts graisseux; iv)- l'exigence physique reliée à la tâche de travail; v)- la fréquence du port du masque; et vi)- la fréquence du port des gants.

En ce qui concerne la mesure environnementale, le choix le plus approprié pour les quatre premiers indicateurs biologiques cités fut la masse de styrène absorbée le jour de la collecte d'urine de 24 heures; par ailleurs, pour le cinquième indicateur, la présence d'acide mandélique dans l'urine du lundi matin, qui devrait en principe refléter les niveaux d'exposition au cours de la semaine précédente, la mesure choisie fut la valeur estimée de l'exposition courante par poste d'après les enquêtes d'hygiène. Les résultats de ces analyses sont résumés au tableau 8.3.

Dans ce tableau, sont illustrées les relations entre chaque indicateur biologique et chaque facteur mentionné plus haut. Les effets possibles de ces facteurs ont été discutés au Chapitre 2. Dans le contexte de cette

Tableau 8.3: Coefficients de corrélation entre les facteurs confondants possibles et les indicateurs biologiques après avoir tenu compte de la masse absorbée sur dosimètre

		Aire sous la courbe d'excrétion	Concentration maximale (log)	Temps pour l'excrétion maximale	Pente	Présence de MA le lundi avant le quart de travail (1)
Exposition cumulée	r N	0,24* 70	0,31** 70	0,06 61	-0,21 62	0,26* 66
Consommation courante d'alcool	r N	-0,11 70	-0,13 70	-0,01 61	-0,01 62	-0,06 66
Consommation d'alcool estimée pour toute la vie	r N	0,12 67	0,05 67	0,03 58	-0,07 59	0,22* 66
Pla cutané	r N	-0,33** 66	-0,22* 66	0,36* 57	0,06 58	-0,17 66
Indice de Quetelet	r N	-0,36** 65	-0,26* 65	-0,13 56	-0,07 57	-0,14 61
Exigence physique de la tâche	r N	0,12 70	0,29** 70	-0,06 61	-0,14 62	0,02 66
Port du masque (valeur élevée = fréquent)	r N	-0,21* 68	-0,17 68	-0,23* 59	0,11 60	0,01 64
Port des gants	r N	0,03 68	-0,02 68	0,14 59	-0,06 60	0,14 66

(1) échantillon prélevé le jour de l'EMG

étude, des hypothèses a priori ont été formulées quant au sens du changement attendu au niveau de la relation entre les variables de l'exposition environnementale et des indicateurs biologiques spécifiques, et quant à la façon dont le processus d'élimination serait affecté. Par exemple, on supposait au départ que la fréquence du port du masque et des gants serait associée à une diminution de la quantité de styrène absorbée et donc à une réduction de la concentration maximale d'acide mandélique et de l'aire sous la courbe d'excrétion après avoir tenu compte de l'exposition environnementale. L'exigence physique était supposée être associée à une plus grande absorption du solvant et ainsi faire augmenter la concentration maximale ainsi que l'aire sous la courbe d'excrétion et possiblement la probabilité de détecter de l'acide mandélique dans l'urine du lundi avant le quart. On s'attendait par ailleurs à ce que l'épaisseur du pli cutané et l'indice de Quetelet, reflets de la masse de tissus adipeux disponibles pour stocker le styrène, soient associés à une durée plus longue pour atteindre le temps estimé à l'excrétion maximale et à un plus grand laps de temps pour l'élimination complète du métabolite. On a fait l'hypothèse que la consommation courante d'alcool pourrait refléter le niveau d'interférence avec le taux du métabolisme durant une semaine et que les employés ayant une forte consommation d'alcool seraient les plus susceptibles d'excréter de l'acide mandélique le lundi matin. De façon similaire, les travailleurs ayant un indice élevé de consommation d'alcool à long terme pourraient, à cause de l'hépatotoxicité de l'alcool, être plus lents à éliminer le solvant.

Les effets de l'exposition cumulée au styrène

Originellement, l'étude n'avait pas été conçue pour étudier les effets de l'exposition à long terme. A l'aide du questionnaire principal administré durant l'étude (annexe 6.2), il fut possible d'obtenir des informations détaillées sur les postes occupés pendant les derniers mois depuis le dernier arrêt prolongé (11 mois au maximum) et sur le nombre d'années d'ancienneté avec l'employeur actuel. Ces données ne permettaient de calculer qu'un indice très approximatif de l'exposition totale au styrène (I_{σ} , Chapitre 6). Des analyses préliminaires effectuées avec cet indice grossier de l'exposition totale n'avaient suggéré qu'une faible relation entre cet indice et les indicateurs biologiques. Les corrélations étaient cependant significatives avec la concentration maximale d'acide mandélique ($r=0,30$, $p<0,0001$) et avec la probabilité de détecter de l'acide mandélique dans un échantillon d'urine le lundi avant le quart ($r=0,29$, $p<0,01$) (Cherry, non publié, 1986). Ce résultat important méritait d'être confirmé par des analyses additionnelles utilisant des renseignements plus détaillés sur l'histoire professionnelle. A l'aide d'un court questionnaire (annexe 6.4) administré le jour de la remise aux employes des résultats collectifs et individuels tirés de la présente étude, des informations furent obtenues sur la nature et la durée des différents postes occupés depuis le début de l'embauche à la présente entreprise.

L'examen des coefficients de corrélation partiels présentés au tableau 8.3 indique qu'ils sont significatifs (avec un test unilatéral) pour les indicateurs biologiques suivants: i)- la probabilité de détecter de

l'acide mandélique dans l'urine du lundi matin; ii)- l'aire sous la courbe d'excrétion; et iii)- la concentration maximale d'acide mandélique. La corrélation positive entre la probabilité de détecter de l'acide mandélique dans un échantillon ponctuel d'urine avant le quart du lundi et l'exposition cumulée en tenant compte de l'exposition actuelle suggère une accumulation d'acide mandélique durant la semaine de travail et une élimination plus lente pour les travailleurs ayant un indice élevé d'exposition cumulée. Cette relation est illustrée plus en détail au tableau 8.4. On peut constater que parmi les travailleurs présentement exposés à moins de 100 ppm et ayant une exposition cumulée de moins de 5 ans à 100 ppm (ou l'équivalent) seulement 7% (2/38) avaient de l'acide mandélique dans l'urine le matin où les tests électromyographiques eurent lieu. Parmi ceux actuellement exposés à plus de 100 ppm, 45% avaient de l'acide mandélique dans les urines le lundi. La probabilité plus élevée de détecter de l'acide mandélique chez les travailleurs ayant été exposés à 100 ppm pendant plus de cinq ans se retrouve même à des niveaux d'exposition courante de moins de 100 ppm (i.e. entre 51 et 100 ppm). Ces résultats suggèrent que le styrène pourrait avoir des effets hépatotoxiques suite à des expositions pendant une période prolongée. Ainsi, des analyses de l'interaction possible entre exposition courante et exposition à long terme seront présentées dans le Chapitre 9.

L'augmentation de l'aire sous la courbe d'excrétion en fonction de l'exposition cumulée (I_{cu}) (tableau 8.5) n'est pas évidente à tous les niveaux de l'exposition cumulée, du moins pas parmi les travailleurs fortement exposés au moment de l'étude. L'augmentation de l'exposition

Tableau 8.4: Proportion des travailleurs avec MA détecté avant le quart du lundi par niveau d'exposition courant et cumulé

Exposition cumulée estimée (ppm x années)	Niveau d'exposition selon les enquêtes d'hygiène				Total
	≤20 ppm	21-50 ppm	51-100 ppm	>100 ppm	
≤30	0% N = 4	14% N = 7	0% N = 2	100% N = 2	20% N = 15
31-100	0% N = 6	0% N = 2	33% N = 3	33% N = 3	14% N = 14
101-500	20% N = 5	0% N = 3	0% N = 4	29% N = 7	16% N = 19
≥500	0% N = 1	25% N = 4	31% N = 13	50% N = 8	35% N = 26
Total	6% N = 16	13% N = 16	23% N = 22	45% N = 20	23% N = 74

Tableau 8.5: Aire* moyenne sous la courbe d'excrétion de MA par masse de styrène absorbée et par exposition cumulée estimée

Masse de styrène absorbée (µg)		Exposition cumulée estimée (ppm x années)				Total
		≤ 50	51-150	151-600	≥ 600	
< 1000µg	moyenne	6,3	1,7	3,06	-	3,8
	SD	7,4	1,4	3,3	-	5,2
	N	7	6	5	-	18
1000-2999µg	moyenne	11,3	9,0	8,2	12,5	9,9
	SD	10,8	5,5	4,7	3,1	7,4
	N	8	4	7	2	21
3000-4999µg	moyenne	-	9,4	-	16,6	15,6
	SD	-	0	-	5,7	5,9
	N	-	1	-	5	7
≥ 5000µg	moyenne	34,4	37,6	23,9	25,3	28,5
	SD	14,7	11,0	12,8	10,4	12,2
	N	4	4	5	11	24
Total	moyenne	14,3	13,7	11,3	21,2	15,3
	SD	14,8	16,3	11,3	9,7	13,4
	N	19	15	17	19	70

* unité: (mg/g créatinine) x heure

cumulée chez le groupe de travailleurs exposés à plus de 5 000 μg au moment de l'étude, est accompagnée d'une diminution de l'aire sous la courbe d'excrétion de l'acide mandélique. Ces résultats sont basés sur un très petit nombre mais suggèrent qu'une hépatotoxicité éventuelle due à l'exposition à long terme serait plus manifeste chez les travailleurs présentement exposés à des concentrations de styrène au delà des limites permises de 100 ppm.

Lorsqu'on regarde plus en détail la relation entre le logarithme de la concentration maximale d'acide mandélique excrétée et l'exposition cumulée, par niveau d'exposition courante (tableau 8.6), il ne semble pas y avoir de profil de variation de la concentration maximale avec l'augmentation de l'exposition cumulée.

A la lumière des résultats présentés dans cette section, il faudra tenir compte de l'exposition cumulée (I_{cl}) lorsque les relations entre des paramètres biologiques de l'exposition tels la probabilité de détecter de l'acide mandélique le lundi et l'aire sous la courbe d'excrétion et les effets sur le système nerveux périphérique seront examinés.

La consommation d'alcool

Les travailleurs avec une plus forte consommation d'alcool courante ont tendance à avoir une plus petite aire sous la courbe d'excrétion et une concentration maximale plus faible, mais ceci n'est pas significatif avec un test unilatéral (tableau 8.3). La consommation d'alcool à long terme est peu reliée aux indicateurs biologiques dérivés de la courbe

Tableau 8.6: Concentration maximale de MA moyenne par masse de styrène absorbée et par exposition cumulée estimée

Masse de styrène absorbée (µg)		Exposition cumulée estimée (ppm x années)				Total
		≤50	51-150	151-600	≥600	
< 1000 µg	moyenne	2,1	2,0	2,0	-	2,0
	SD	0,4	0,4	0,5	-	0,4
	N	7	6	5	-	18
1000-2999 µg	moyenne	2,6	2,5	2,6	2,7	2,6
	SD	0,2	0,3	0,2	0,0	0,2
	N	8	4	7	2	21
3000-4999 µg	moyenne	-	2,9	-	2,9	2,9
	SD	-	0,0	-	0,1	0,1
	N	-	1	-	6	7
≥ 5000 µg	moyenne	3,2	3,4	3,3	3,0	3,1
	SD	0,3	0,2	0,4	0,3	0,3
	N	4	4	5	11	24
Total	moyenne	2,5	2,6	2,6	2,9	2,7
	SD	0,5	0,6	0,6	0,3	0,5
	N	19	15	17	19	70

d'excrétion de l'acide mandélique en 24 heures. Par contre une consommation d'alcool élevée est associée à une plus grande probabilité de détecter de l'acide mandélique dans l'urine, un lundi matin³ ($r=0,22$, $p<0,05$).

Dépôts de graisse

Les employés ayant plus de dépôts de graisse, tel que le reflètent les valeurs élevées du pli cutané et de l'indice de Quetelet, mettaient plus de temps à atteindre le point d'excrétion maximale et avaient une aire sous la courbe d'excrétion ainsi qu'une concentration maximale d'acide mandélique significativement plus faibles que les individus ayant de faibles dépôts graisseux.

A tous les niveaux d'exposition, l'aire sous la courbe d'excrétion diminue régulièrement avec l'augmentation des dépôts graisseux estimés par l'indice de Quetelet (tableau 8.7) et par l'épaisseur du pli cutané (tableau 8.8). La réduction de l'aire est substantielle et atteint même 50% si on compare les travailleurs exposés à plus de 5 000 μg et ceux exposés à moins de 1 000 μg (tableau 8.7).

Bien que la diminution moyenne de la concentration maximale d'acide mandélique soit faible (i.e. 7,5%), elle se fait régulièrement avec l'augmentation des estimés des dépôts de graisse quel que soit le niveau d'exposition courante (tableaux 8.9 et 8.10).

³ le jour du test EMG

Tableau 8.7: Aire* moyenne sous la courbe d'excrétion de MA par masse de styrène absorbée par indice de Quetelet

Masse de styrène absorbée (µg)		Indice de Quetelet			Total
		Faible (≤0,32)	Moyen (>0,32 ≤0,37)	Elevé (>0,37)	
<1000µg	moyenne	5,9	3,8	1,3	3,8
	SD	8,1	3,0	1,8	5,2
	N	6	7	5	18
1000-2999µg	moyenne	12,1	8,9	8,6	9,6
	SD	13,9	4,1	4,7	7,5
	N	5	8	7	20
3000-4999µg	moyenne	21,0	13,4	17,3	15,6
	SD	6,9	4,4	11,8	5,9
	N	2	5	6	7
≥ 5000µg	moyenne	34,8	28,0	17,3	27,5
	SD	13,1	7,1	11,8	13,2
	N	8	5	6	19
Total	moyenne	19,8	12,2	9,5	14,0
	SD	16,8	9,8	9,5	13,0
	N	21	25	18	64

Tableau 8.8: Aire* sous la courbe d'excrétion de MA par masse de styrène absorbée et par épaisseur du pli cutané

Masse de styrène absorbée (µg)		Pli-cutané (mm)			Total
		Mince (4,0-7,5)	Moyen (7,6-11,0)	Epais (11,1-30,0)	
< 1000µg	moyenne	6,7	0,9	3,4	3,8
	SD	7,7	1,3	3,0	5,2
	N	6	5	7	18
1000-2999µg	moyenne	15,0	9,1	8,5	9,9
	SD	14,2	4,6	5,4	7,4
	N	4	8	9	21
3000-4999µg	moyenne	18,1	13,1	15,3	15,6
	SD	6,9	6,0	0,0	5,9
	N	3	3	1	7
≥ 5000µg	moyenne	31,7	29,7	19,5	27,4
	SD	13,8	11,9	10,7	12,9
	N	8	6	6	20
Total	moyenne	19,4	13,4	10,1	14,2
	SD	15,1	12,8	8,9	12,9
	N	21	22	23	66

* unité: (mg/g créatinine) x heure

Tableau 8.9: Concentration maximale* de MA moyenne par masse de styrène absorbée sur dosimètre par indice de Quetelet

Masse de styrène absorbée (µg)		Indice de Quetelet			Total
		Faible (≤0,32)	Moyen (>0,32 ≤0,37)	Elevé (>0,37)	
< 1000µg	moyenne	2,1	2,2	1,7	2,0
	SD	0,5	0,2	0,4	0,4
	N	6	7	5	18
1000-2999µg	moyenne	2,5	2,5	2,6	2,6
	SD	0,3	0,2	0,2	0,2
	N	5	8	7	20
3000-4999µg	moyenne	3,0	2,8	-	2,9
	SD	0,3	0,0	-	0,1
	N	2	5	-	7
≥ 5000µg	moyenne	3,2	3,1	3,0	3,1
	SD	0,2	0,3	0,4	0,3
	N	8	5	6	19
Total	moyenne	2,7	2,6	2,5	2,6
	SD	0,6	0,4	0,6	0,5
	N	21	25	18	64

*unité: log (mg/g créatinine)

Tableau 8.10: Concentration maximale moyenne de MA* par masse de styrène absorbée et par épaisseur du pli cutané

Masse de styrène absorbée (µg)		Pli cutané (mm)			Total
		Mince (4,0-7,5)	Moyen (7,6-11,0)	Epais (11,1-31,0)	
≤1000 µg	moyenne	2,2	1,9	2,0	2,0
	SD	0,4	0,4	0,4	0,4
	N	6	5	7	18
1000-2999 µg	moyenne	2,5	2,6	2,6	2,6
	SD	0,0	0,2	0,2	0,2
	N	4	8	9	21
3000-4999 µg	moyenne	2,9	2,9	2,8	2,9
	SD	0,2	0,0	0,0	0,1
	N	3	3	1	7
≥5000 µg	moyenne	3,2	3,2	3,0	3,1
	SD	0,2	0,3	0,4	0,3
	N	8	6	6	20
Total	moyenne	2,74	2,6	2,5	2,6
	SD	0,5	0,5	0,5	0,5
	N	21	22	23	66

*unité: log (mg/g créatinine)

Le temps à l'excrétion maximale est significativement plus élevé pour les personnes avec une masse de tissus adipeux importante estimée par l'épaisseur du pli cutané ($r=0,36$, $p<0,01$, tableau 8.3). Cette relation est illustrée plus en détail au tableau 8.11. Elle est confirmée à tous les niveaux d'exposition sauf pour les travailleurs exposés à plus de 5 000 μg pour lesquels le temps à l'excrétion maximale est plus long que la moyenne mais ne semble pas être fonction de l'épaisseur du pli cutané. Conformément à l'hypothèse formulée au départ d'après la littérature, le styrène semble de toute évidence distribué et stocké dans un compartiment secondaire soit le tissu adipeux. Ceci retarde l'excrétion maximale et n'entraîne qu'une élimination partielle, durant une période de 24 heures, de la quantité totale de solvant absorbé. La mesure des dépôts graisseux ne pourra donc être ignorée dans l'analyse des effets neurotoxiques.

Exigence physique reliée aux différents postes.

Conformément à l'hypothèse formulée au départ, les travailleurs ayant une charge de travail plus élevée avaient absorbé une plus grande quantité de styrène tel que l'indique la concentration maximale d'acide mandelique excrétée. Ce résultat a été obtenu après avoir tenu compte de l'exposition environnementale. A l'inspection des résultats par niveau d'exposition (tableau 8.12), on se rend compte que c'est uniquement aux niveaux les moins élevés que l'augmentation de l'exigence physique est accompagnée d'une absorption de styrène marginalement plus importante. Deux travailleurs seulement, dans le groupe des moins exposés, avaient un poste exigeant une dépense physique élevée. On ne s'attend pas à ce que

Tableau 8.11: Temps pour l'excrétion maximale de MA par masse de styrène absorbée et par épaisseur du pli cutané

Masse de styrène absorbée (µg)		Pli cutané (mm)			Total
		Mince (4,0-7,5)	Moyen (7,6-11,0)	Epais (11,1-30,0)	
≤1000 µg	moyenne	4,8	0,4	9,5	6,5
	SD	2,0	0,0	2,9	3,8
	N	5	1	5	11
1000-2999 µg	moyenne	5,8	7,5	7,6	7,2
	SD	1,6	1,8	3,1	2,4
	N	4	7	8	19
3000-4999 µg	moyenne	5,8	6,5	6,3	6,2
	SD	1,0	2,5	0,0	1,7
	N	3	3	1	7
≥5000 µg	moyenne	7,6	7,5	7,1	7,4
	SD	1,7	2,4	1,7	1,9
	N	8	6	6	20
Total	moyenne	6,3	6,9	7,8	7,0
	SD	2,0	2,6	2,7	2,5
	N	20	17	20	57

Tableau 8.12: Concentration maximale de MA moyenne par masse de styrène absorbée sur dosimètre par niveau de dépense physique

Masse de styrène absorbée (µg)		Dépense physique			Total
		Légère	Moyenne	Elevée	
<1000 µg	moyenne	1,9	2,1	2,4	2,0
	SD	0,4	0,4	0,1	0,4
	N	11	5	2	18
1000-2999 µg	moyenne	2,5	2,6	2,6	2,6
	SD	0,1	0,2	0,1	0,2
	N	5	12	4	21
3000-4999 µg	moyenne	-	3,0	2,8	2,9
	SD	-	0,2	0,0	0,1
	N	-	2	5	7
>5000 µg	moyenne	3,3	3,3	3,0	3,1
	SD	0,4	0,2	0,3	0,3
	N	2	10	12	24
Total	moyenne	2,2	2,8	2,9	2,7
	SD	0,6	0,5	0,3	0,5
	N	18	29	23	70

Tableau 4.1: Résumé des études épidémiologiques sur les effets de l'exposition au styrène sur le système nerveux périphérique

N/A: ne s'applique pas

N/M: non mesuré

Auteurs	Seppäläinen & Harkonen 1976	Lilis et al. 1978	Rosen et al. 1978	Triebig et al. 1985
Pays	Finlande	Etats-Unis	Suède	Allemagne
Population exposée (N)	Lamineurs (N=40)	Travailleurs d'usines de polymérisation et de production de monomères (N=91)	Employés dans la production - de bateaux de polyester - de résines citerne - de polystyrène (N=33)	Employés dans la production de bateaux en polyester (N=11)
Contrôles (N)	Hommes en santé non exposés à des neurotoxines chimiques (N=30)	Travailleurs exposés à de "faibles" niveaux; ou depuis moins de 7 ans	A. Travailleurs non exposés B. Anciens travailleurs avec séquelles de "solvent poisoning"	Les travailleurs exposés sont leur propre contrôles (N=11)
Type d'étude	Transversale	Transversale	Transversale	Longitudinale
Niveau d'exposition				
-environnemental	-	"low" vs "high"	5-175 ppm	92-114 ppm
-biologique	concentration de MA en fin de quart: 850 mg/l	-	-	concentration de MA en fin de quart: 816-1224 mg/g créatinine
VCN motrice				
-médian	-	N/M	-	-
-cubital	-	-	-	N/M
-radial	N/M	18% VCN 55m/sec (N=80)	-	N/M
-péronéen	-	16,4% VCN 40m/sec (N=73)	-	N/M
-tibial postérieur	-	N/M	-	N/M
VCN sensorielle				
-médian	-	N/M	+	-
-cubital	-	N/M	+	-
-péronéen	-	N/M	+	N/M
Effets dose-réponse	NON	NON	OUI	NON
Symptômes	N/A	hypoesthésie distale; symptômes pré-narcotiques	N/A	AUCUN
Effet dose-réponse	N/A	OUI	N/A	N/A

correspondait à 851,5 mg/l³. Les VCNs motrices et sensorielles des nerfs des membres supérieurs et inférieurs furent mesurées. Il ne fut pas démontré dans cette étude que les travailleurs exposés au styrène en tant que groupe différaient d'un groupe contrôle. Neuf sujets avaient une valeur de VCN inférieure à la normale. Chez la moitié d'entre eux, cependant, une autre étiologie pouvait être invoquée, alors que chez les autres les faibles niveaux d'exposition (estimés à l'aide de la moyenne de cinq concentrations d'acide mandélique provenant d'échantillons prélevés à une semaine d'intervalle) suggéraient d'exclure le styrène comme facteur étiologique.

Aux États-Unis, Lillis et al (1978) ont dénoté de l'hypoesthésie distale chez 24 des 412 employés provenant d'usines de polymérisation et de manufacture du monomère du styrène (les personnes avec une histoire de blessure au dos, les diabétiques et les gros consommateurs d'alcool avaient été exclus). Le pourcentage des travailleurs rapportant ce symptôme augmentait avec le nombre d'années d'ancienneté. Ainsi, il était de 4,1% chez ceux ayant travaillé moins de 7 ans, de 5,4% pour ceux ayant entre 7 et 20 ans d'ancienneté et de 8,5% pour ceux ayant plus de 20 ans. Dans cette étude, la VCN sensorielle ne fut pas évaluée. La VCN motrice fut mesurée dans les nerfs radial et péronéen. Pour le nerf radial, une VCN considérée anormalement lente par les auteurs (inférieure à 55 m/sec) fut détectée chez 18% des 80 sujets testés, pour le nerf péronéen, 16,4% parmi 73 inclus dans l'étude avaient une VCN inférieure à 40m/sec. Il est difficile de juger si les seuils mentionnés sont significatifs du point

³selon un modèle de régression linéaire (Gottell et al, 1972) la concentration de M^a varie entre 800 et 1 000 mg/l pour une exposition durant huit heures, à une TLV de 50 ppm.

de vue clinique parce que les VCNs moyennes ont tendance à varier d'un laboratoire d'électrophysiologie à un autre; néanmoins, une VCN motrice de 55m/sec pour le nerf radial est très proche de la normale⁴ et il est peu probable qu'elle soit inférieure à une déviation standard sous la moyenne, et même si c'était le cas, un pourcentage de 13% avec une VCN moindre qu'une déviation standard sous la moyenne n'est pas supérieur à ce qu'on pourrait s'attendre à observer par simple variation naturelle. La VCN du nerf péronéen diminuait avec l'augmentation des catégories d'ancienneté définies plus haut (l'effet de l'âge n'était pas discuté), mais non avec l'intensité de l'exposition divisée en deux sous-groupes: faible et élevée (sans que soient précisés les niveaux). Il n'y avait aucune relation de type dose-réponse entre la VCN du nerf radial et la durée ni le niveau d'exposition. Le taux de prévalence d'anomalies de la VCN était supérieure au taux de prévalence de symptômes neurologiques. Cependant, le sous-groupe des sujets examinés pour la VCN (N=80 ou N=73) n'était pas nécessairement représentatif, en termes d'âge et d'ancienneté, du groupe des 412 employés interrogés sur la présence de symptômes. Ce résultat néanmoins est compatible avec ceux d'autres études de travailleurs exposés à des niveaux modérés de solvant.

Dans une étude suédoise, Rosen et al (1978) ont examiné 33 travailleurs exposés au styrène. Les résultats des examens neurophysiologiques de ces travailleurs ont été comparés à ceux de deux groupes contrôles, l'un non exposé, l'autre constitué de personnes (peintres surtout) souffrant des séquelles de solvent poisoning. Les travailleurs exposés au styrène étaient caractérisés par: i)- des

⁴ selon les standards reconnus à l'Institut neurologique de Montréal

potentiels d'action sensoriels de faible amplitude et de longue durée (de façon significative pour certains nerfs); ii)- par une tendance à un ralentissement de la VCN sensorielle; iii)- par une VCN motrice proche de la normale. Une augmentation de la durée des potentiels d'action sensoriels ainsi qu'une diminution de leur amplitude est interprétée comme une dispersion accrue de la conduction nerveuse à travers les axones et possiblement comme une réduction du nombre de fibres excitables. Après avoir divisé les travailleurs du styrène selon la durée des potentiels d'action sensoriels, des comparaisons furent effectuées sur la distribution de variables telles l'âge, l'ancienneté, les niveaux d'exposition présents (mesurés) et cumulés (estimés), et tous les paramètres de la conduction nerveuse sensorielle et motrice. Ces analyses ont révélé des différences significatives d'une part pour l'âge, la durée d'exposition cumulée et d'autre part pour tous les paramètres mesurés de la conduction sensorielle et pour quelques uns de la conduction motrice. Après avoir fait des corrections pour l'âge, les auteurs ont comparé les moyennes de certains paramètres neurographiques. Des différences significatives ont ainsi été mises en évidence pour tous les paramètres de l'activité sensorielle. En conclusion, les variables du fonctionnement du système nerveux périphérique choisies paraissent reliées entre elles et le déficit semble avoir un caractère diffus.

Dans une étude longitudinale effectuée en Allemagne, Triebig et al (1985) ont évalué, à deux ans d'intervalle, le fonctionnement du système nerveux périphérique de 11 travailleurs de manufacture de bateaux de polyester. La médiane du nombre d'années d'ancienneté était de 4 ans, les niveaux d'exposition variaient entre 92 et 114 ppm, les moyennes des

1 concentrations d'acide mandélique en fin du quart s'échelonnaient entre 816 et 1 224 mg/g créatinine⁵. Seules les VCNs des membres supérieurs furent mesurées. Il n'y avait pas de différence significative entre exposés et non exposés. De plus, aucune détérioration fonctionnelle ne fut observée chez les sujets exposés, deux ans après la première évaluation. Les critères de Juntunen et al (1982) furent employés pour interpréter les résultats (i.e. une diminution de la VCN de 5% dans au moins deux nerfs pour des mesures successives chez un même individu). Aucun symptôme de polyneuropathie ne fut rapporté (e.g. faiblesse musculaire, hypoesthésie ni paresthésie). Les auteurs précisent qu'aucun des sujets exposés n'était exposé à d'autres risques non professionnels de polyneuropathie (e.g. diabète, consommation de plus de 80 g d'éthanol/jour, usage de médicaments «psychoactifs»).

En conclusion, dans les deux études scandinaves qui ont évalué la VCN sensorielle en relation avec l'exposition au styrène, un ralentissement de la VCN a été observé chez les travailleurs exposés. Dans l'étude de Lillis et al, effectuée aux États-Unis, les résultats des mesures de la VCN motrice et les examens neurologiques ont permis de conclure que le styrène pouvait affecter le fonctionnement du système nerveux périphérique principalement parce que les effets observés augmentaient avec la durée d'exposition. Aucune de ces études n'était cependant concluante. Il n'a pas été démontré dans l'étude longitudinale effectuée par Triebig et al qu'il y avait une détérioration du fonctionnement du système nerveux

⁵ selon le modèle de régression de Gottell (1972), une concentration urinaire de 825 mg/g créatinine correspond à une exposition de 50 ppm pendant huit heures; cette concentration de MA sert de norme pour la surveillance biologique en vertu des recommandations de NIOSH (National Institute for Occupational Health and Safety).

périphérique sur une période de deux ans. Le nombre de travailleurs suivis était faible cependant. La réversibilité des effets observés n'a pas été investiguée.

Autres effets chroniques de l'exposition au styrène

Effets sur le système nerveux central

Un certain nombre d'études ont été effectuées dans le but d'évaluer les fonctions neurocomportementales chez des travailleurs exposés au styrène (Lindstrom et al 1976; Harkonen et al, 1978; Gamberale, 1979; Cherry et al, 1980;1981;1983). Gamberale a rapporté que des travailleurs exposés à des concentrations ne dépassant pas 100 ppm avaient une performance au test du temps de réaction inférieure à la fin d'une journée de travail par rapport au début de la journée ce qui n'était pas le cas chez un groupe contrôle non exposé. Par ailleurs, Cherry et al (1983) n'ont pas démontré la présence d'effets aigus du styrène en comparant le score au test du temps de réaction au début et à la fin d'une journée de travail; cette étude a démontré par ailleurs que la concentration sanguine de styrène était reliée au niveau subjectif de bien-être et à la vitesse de la performance psychomotrice.

Dans le but d'évaluer les effets à plus long terme, Cherry et al (1981) ont administré des tests du temps de réaction le lundi matin, 60 heures après la fin de l'exposition. Les travailleurs du styrène avaient en moyenne un temps de réaction plus lent que les contrôles non exposés. Cette différence était due au score élevé d'un groupe de travailleurs qui

n'avaient pas complètement éliminé le principal métabolite du styrène soit: l'acide mandélique. Ces auteurs ont démontré une corrélation entre la concentration d'acide mandélique et le score au test du temps de réaction.

Ainsi, il existe des preuves que le styrène peut avoir des effets aigus sur le système nerveux central. Il s'agit essentiellement d'effets hypnotiques communs à tous les solvants. De plus, des effets sur le temps de réaction ont été rapportés quelques jours après arrêt de l'exposition en relation avec les concentrations d'acide mandélique. Malgré le peu de données existantes, les effets sur le système nerveux central semblent réversibles.

Effets sur les reins

En milieu de travail, Harkonen (1977) n'a détecté aucun changement cytologique différent de la classe I (Papanicolaou) dans 35 spécimens urinaires prélevés dans un échantillon de 95 lamineurs.

Plus récemment, Askergren et al (1981a; 1981b) ont noté que l'exposition au styrène ou à d'autres hydrocarbures aromatiques n'affectait pas le pouvoir de concentration du rein ni la filtration glomérulaire; ils ont par ailleurs suggéré, d'après les résultats des analyses de la concentration d'albumine urinaire et d'après la présence d'éléments figurés du sang dans l'urine, que l'exposition à ces solvants organiques pouvait entraîner des perturbations de la fonction rénale au niveau glomérulaire.

D'autre part, Franchini et al (1983) ayant détecté une excrétion accrue de lysozymes et de β -glucuronidase chez des sujets exposés à des solvants, dont certains au styrène, par rapport à une population non exposée, ont conclu que les travailleurs exposés étaient atteints de dysfonctionnement rénal modéré, mais de nature tubulaire.

Une étude effectuée par Viau et al (1983) a démontré une albuminurie plus élevée chez des travailleurs exposés au styrène que chez des sujets non exposés.

Il semble que l'exposition professionnelle au styrène puisse engendrer des effets légers sur le fonctionnement rénal, mais des résultats contradictoires sur les variations des indicateurs de la fonction urinaire affectés ne permettent pas de conclure si cela est dû à une atteinte au niveau des glomérules ou des tubules.

Effets sur le foie

Des études transversales ont été effectuées aux États-Unis (Lorimer et al (1976), en Suède (Axelson et al, 1978; Lundberg, 1981) et en Finlande (Vihko et al, 1982) auprès de groupes de travailleurs exposés au styrène. Dans ces quatre études, les niveaux d'exposition étaient inférieurs à 100 ppm. Les paramètres usuels de la fonction hépatique, c'est à dire les niveaux d'enzymes d'origine hépatiques dans le sérum, ont donné des résultats équivoques. On ne peut donc pas conclure à une tendance claire vers une altération du fonctionnement du foie chez les travailleurs exposés au styrène à des niveaux inférieurs à 100 ppm.

Hotz et al (1980) ont par ailleurs étudié un groupe de 57 travailleurs exposés au styrène dont l'exposition individuelle était connue, qui étaient exempts de maladies chroniques du foie et des reins et ne consommaient pas de médicaments. Ils ont mis en évidence une augmentation de l'activité enzymatique dans le plasma de la transférase hépatique (i.e. ornithine carbomoyl). Ayant révélé une relation de type exposition-réponse, les auteurs suggèrent que l'exposition au styrène au dessus de 50 ppm mais inférieure à 100 ppm peut avoir de légers effets hépatotoxiques mais sans troubles cliniques; la corrélation entre l'exposition et l'activité enzymatique était plus importante après avoir tenu compte de la consommation d'alcool. Hotz et ses collègues n'ont pu mettre en évidence d'effets d'auto-induction enzymatique; des résultats positifs auraient des conséquences sur l'interprétation du «monitoring» biologique.

Effets cancérigènes

La cancérogénicité du styrène pour l'homme a d'abord été soupçonnée suite à la découverte de l'association entre l'angiosarcome du foie et l'exposition au chlorure de vinyle, une substance qui s'apparente au styrène de par sa nature chimique. On sait également que le styrène est mutagène (IARC, 1982) et ce, sans doute par l'intermédiaire de l'oxyde de styrène (Norpp et al, 1984). Enfin, il a été démontré que le styrène peut produire des taux accrus d'aberrations chromosomiques chez des travailleurs exposés, même à de faibles concentrations du solvant (Nordensen et al, 1984).

Au moins six études de mortalité ont été effectuées chez des travailleurs employés dans la production de styrène ou de produits à base de styrène. Ces études sont revues dans un article publié par Okun et al (1985). Les résultats de ces études de mortalité par causes diverses et par cancer sont inconsistants. Trois études, dont l'une a porté sur un total de 20 138 personnes-années n'ont révélé aucun excès de mortalité par cancer (Frentzel-Beyme et al, 1978). Une des études positives a révélé un excès de mortalité par leucémie lymphatique parmi un sous-groupe de travailleurs exposés à la fois au styrène, à des solvants divers et à des colorants (Ott et al, 1980); dans ce dernier exemple, l'effet confondant de l'exposition à d'autres substances chimiques possiblement cancérogènes ne peut donc pas être exclu. Dans l'étude de Werner (1980, non publiée), un excès statistiquement significatif de mortalité par lymphome a été démontré en Angleterre parmi des travailleurs employés pour plus d'un an dans les secteurs de la production, de la polymérisation ou de la transformation du styrène, toutefois, aucune association n'existait entre la mortalité par lymphome et le temps depuis la première exposition.

Une étude effectuée pour NIOSH par Okun et al (1985) pour vérifier l'hypothèse qu'il existe une relation entre l'exposition au styrène et la leucémie ou les lymphomes, n'a pas fourni de résultats concluants. La faible puissance pour détecter un risque relatif de deux (2) pour les leucémies et les lymphomes, respectivement de 14% et de 15%, l'âge peu avancé des membres de la cohorte ainsi que le court intervalle de temps entre la date de l'étude et la date d'initiation de la cohorte, sont autant de facteurs selon les auteurs, qui font qu'on ne peut pas rejeter

complètement l'hypothèse formulée au départ. D'autres analyses devront être effectuées dans le futur sur la même cohorte.

Une étude récente (Coggon et al, 1987) a révélé les taux de mortalité standardisés pour toutes causes et pour le cancer, dans un groupe d'anciens travailleurs du plastique renforcé en Grande-Bretagne. La cohorte était constituée de 7 949 personnes, hommes et femmes, qui avaient été employés entre 1947 et 1984. Les travailleurs ont été classés selon le plus haut niveau d'exposition expérimenté et selon la durée d'exposition au styrène; il est à noter que le premier mode de classification ne donne aucune indication sur la durée de l'exposition au niveau le plus élevé. Ainsi, la période de temps passée au plus au niveau d'exposition pourrait avoir varié de quelques jours à quelques années. Cette étude n'a démontré aucun excès de mortalité due à des cancers lymphoïdes ou à des tumeurs du système hématopoïétique. Le nombre de décès était, au contraire, en deçà du nombre attendu. Les résultats contradictoires obtenus dans les études publiées antérieurement et citées plus haut pourraient s'expliquer par la difficulté à tenir compte des facteurs confondants qui sont généralement présents dans les industries chimiques et celles des plastiques. Un résultat intéressant de l'étude de Coggon et al (1987) fut un SMR de 112 pour le cancer des bronches (Bronchial carcinoma) basé sur 83 décès. Même si aucune information sur la consommation de cigarettes n'était disponible, le faible taux de décès par maladies pulmonaires suggère que la consommation de cigarette dans l'ensemble de la cohorte n'était pas particulièrement élevée. Ce résultat n'avait pas été rapporté dans les études déjà publiées. Un excès de cancer

des bronches dans cette industrie serait vraisemblablement attribuable non pas au styrène, mais plutôt à l'exposition aux fibres de verre.

En conclusion, des résultats controversés quant à l'association entre exposition au styrène et mortalité par lymphome ou par leucémie ont été rapportés. Une seule étude sur sept a révélé un excès convaincant de mortalité par lymphome. Il demeure que la cancérogénicité du styrène ne peut être exclue en raison de la faible puissance pour détecter un excès de cancer, après avoir alloué une période de latence de 20 ans dans l'étude de Coggon et al (1987).

CHAPITRE 5

OBJECTIFS ET PROTOCOLE DE L'ETUDE

Objectifs de la présente étude

Les trois principaux objectifs de cette étude sont les suivants:

- 1) Déterminer si le styrène peut affecter le fonctionnement du système nerveux périphérique.
- 2) Déterminer si les indicateurs biologiques de l'exposition au styrène contribuent à prédire les effets neurotoxiques.
- 3) Déterminer la vitesse d'apparition et de réversibilité des effets neurotoxiques sur le système nerveux périphérique.

Trois hypothèses sont implicites dans ce projet. La première est qu'il existe des effets neurotoxiques pré-cliniques pouvant être détectés chez des sujets exposés aux solvants mais ne présentant pas nécessairement de signes évidents d'intoxication. La deuxième est que les indicateurs biologiques de l'exposition représentent un meilleur estimé de l'exposition effective des travailleurs parce qu'ils tiennent compte de variations individuelles au niveau des taux d'absorption, de métabolisme et d'élimination. La troisième est que les effets varient par rapport au moment de l'exposition, c'est à dire durant une période d'exposition intense, au début d'une nouvelle période d'exposition et après un arrêt prolongé de l'exposition.

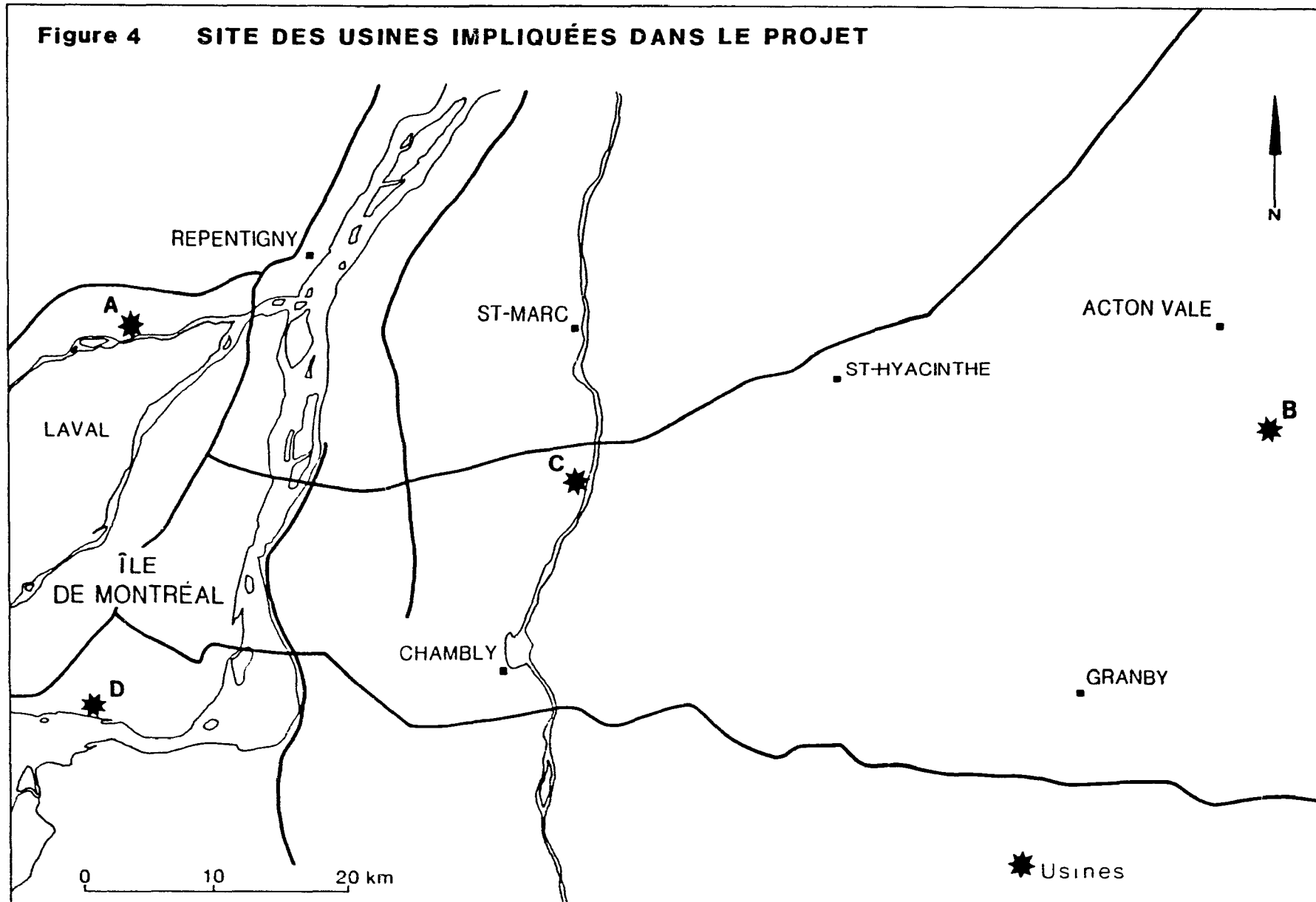
Dans cette enquête, un sous-groupe de travailleurs a été suivi après un arrêt de l'exposition dans le but d'investiguer les changements possibles du fonctionnement du système nerveux périphérique. Ceci fut possible à cause de la structure d'emploi dans certaines usines de fabrication de plastiques renforcés au Québec lesquelles font régulièrement, à chaque année, des mises à pied de quelques mois.

Critères de sélection de l'échantillon

Quatre-vingt-cinq travailleurs furent recrutés dans quatre entreprises de fabrication de plastiques renforcés dans la région de Montréal. Ces usines seront désignées dans ce mémoire, par les lettres A,B,C et D et leur localisation géographique est représentée à la figure 4.

Tous les travailleurs à l'emploi dans ces quatre usines étaient éligibles pour cette étude i)- s'ils étaient exposés au styrène et si le styrène était le seul solvant présent dans le milieu de travail ou constituait 90% ou plus d'une exposition mixte à plus d'un solvant; ii)- si leur période d'emploi pouvait être classifiée dans une des périodes d'exposition suivantes: - période d'exposition continue, période de nouvelle exposition, ou - ou période post-exposition.

Figure 4 SITE DES USINES IMPLIQUÉES DANS LE PROJET



Protocole pour le suivi des travailleurs

Dans les sections suivantes, les périodes d'exposition seront définies et les protocoles respectifs pour la collecte des données seront décrits en détail. Le choix des procédures d'échantillonnage du solvant, des instruments employés, et des tests administrés sera discuté dans le Chapitre 6. Les tests d'évaluation neuropsychologique, cependant, seront présentés exclusivement dans cette section parce qu'inclus dans les protocoles, mais ne faisant pas l'objet de cette thèse; l'analyse de la performance à ces tests a été présentée ailleurs (Cherry, 1986, non publié)

Période d'exposition continue

C'est une période durant laquelle les travailleurs auront été employés pour quatre semaines ou plus par leur présent employeur, cette période étant calculée depuis la dernière période de vacances, de mise à pied temporaire ou de réaffectation à un poste à un niveau d'exposition différent de plus de 10% du niveau estimé au poste précédent. Des travailleurs des quatre entreprises ont été recrutés durant une période d'exposition continue et ont subi des tests du fonctionnement du système nerveux selon un protocole décrit à l'annexe 5.1. Généralement, un travailleur identifié comme éligible après discussion avec son superviseur et après l'enquête d'hygiène, était invité avec cinq autres travailleurs éligibles à prendre part à une session d'information après laquelle on lui demandait de signer un formulaire de consentement. A cette occasion, le travailleur était prié de fournir un échantillon d'urine. On lui remettait

une lettre expliquant les buts du projet et décrivant la contribution demandée (annexe 5.2), un questionnaire à remplir lui-même durant la fin de semaine (annexe 5.3), et un contenant pour un échantillon d'urine à recueillir le lundi suivant avant de rentrer au travail.

Le questionnaire principal (annexe 5.3) couvrait quelques aspects d'ordre général et démographique, et portait essentiellement sur l'histoire médicale, la présence de symptômes neurologiques, l'usage de médicaments, l'histoire professionnelle, le port d'équipement protecteur au travail, l'exposition à des neurotoxines spécifiques au travail ou durant d'autres activités et enfin, sur la consommation de tabac et d'alcool.

Le lundi de la première semaine de tests, les six travailleurs devaient remettre leur échantillon d'urine à l'arrivée à l'usine et passer un test pour évaluer les fonctions neuropsychologiques (i.e. le test du temps de réaction) et un autre pour évaluer les variations d'humeur (i.e. les échelles d'analogues visuels). Le test du temps de réaction a été utilisé dans plusieurs études pour évaluer les effets de l'exposition aux solvants organiques sur le fonctionnement du système nerveux central. Il a été considéré comme le test neuropsychologique fournissant les résultats les plus consistants dans différentes conditions expérimentales selon une revue des études sur les effets de l'exposition contrôlée à différents solvants (Gamberale, 1979). L'appareil qui fut utilisé pour mesurer le temps de réaction a été développé par Wilkinson & Houghton (1982) spécifiquement pour être utilisé sur le terrain. Cet instrument est apprécié parce qu'il est facile à utiliser et de conception simple: l'appareil

est une enregistreuse à cassette qui génère un signal lumineux et enregistre sur bande magnétique le temps mis par le sujet pour appuyer sur un bouton (i.e. le temps de réaction). Les échelles d'analogues visuels permettent d'évaluer les effets aigus de l'exposition aux solvants sur la perception de l'état de bien-être par les sujets, ce test a déjà été utilisé avec des travailleurs exposés au styrène (Cherry et al, 1980). Au cours de la même journée, chaque travailleur devait se présenter à tour de rôle pour une autre série de tests d'une durée de 30 à 40 minutes. Le protocole prévoyait: le test d'évaluation du fonctionnement du système nerveux périphérique (EMG), la mesure du pli cutané, du poids et de la taille, ainsi que la vérification du questionnaire. A la fin de cette session, le travailleur était prié de se présenter le vendredi pour recevoir des contenants d'urine pour le lundi suivant.

Le lundi de la deuxième semaine, chaque sujet devait recueillir des échantillons d'urine durant une période de 24 heures depuis le lundi au réveil jusqu'au mardi avant de commencer à travailler. Il devait également porter sur son vêtement de travail un dosimètre passif à être changé à la moitié du quart de travail. Le lendemain, le travailleur remettait les échantillons d'urine récoltés chez lui et les membres de l'équipe le remerciaient pour sa participation à l'étude durant la période d'exposition continue.

Cette procédure schématisée à l'annexe 5.1 fut suivie pour la majorité des travailleurs. Cependant, à cause de certaines contraintes imposées par l'organisation du travail (e.g. changements de quart de travail), quelques modifications ont dû être apportées pour une minorité de travailleurs.

Ceux du quart de 16:00 heures à minuit ne portèrent qu'un diffuseur passif; à la fin du quart, ils devaient le retirer eux-mêmes, le refermer et le placer dans une glacière ou un réfrigérateur. Pour ces personnes, la session d'information avait lieu le vendredi avant le quart de travail plutôt qu'à la fin et l'échantillon du matin était remplacé par un échantillon prélevé vers 15:00 heures.

Pour des raisons de logistique, un certain nombre de travailleurs n'ont pas recueilli d'échantillon d'urine le matin avant l'EMG. Ces travailleurs ayant dû passer le test d'évaluation du fonctionnement du système nerveux central le deuxième lundi, c'est à dire le jour de la collecte d'urine de 24 heures, ainsi l'échantillon ponctuel requis alors d'après le protocole était remplacé par le premier échantillon de la série des échantillons pour 24 heures. Les employés recrutés au début de l'étude étaient sur-représentés dans ce groupe et n'avaient qu'un seul échantillon d'urine pré-quart, le lundi; ceci par la suite compliqua l'analyse des résultats.

Dans l'une des usines (usine C) la direction pouvait difficilement accepter de ralentir la production au mois de juin 1984 en laissant les employés passer le test EMG. Ainsi dans cette entreprise, le test du temps de réaction, l'échelle d'analogues visuels et la collecte du 24 heures d'urine eurent lieu à la fin du printemps 1984 mais les tests de la vitesse de conduction nerveuse ainsi qu'une autre collecte de 24 heures d'urine se déroulèrent à l'automne suivant. Ces changements dans le protocole n'eurent pas d'implications sérieuses pour l'étude; cependant à l'usine C, deux travailleurs qui avaient participé à la première série

de mesures quittèrent leur emploi avant l'évaluation des fonctions du système nerveux périphérique.

Période de nouvelle exposition

Les travailleurs de l'usine B ont été suivis de manière intensive durant huit jours dès leur retour des vacances d'été d'une durée de trois ou quatre semaines en juillet 1984. Durant cette période de nouvelle exposition, chaque travailleur devait collecter ses urines durant 24 heures les lundi, mercredi et vendredi de la première semaine et le lundi de la semaine suivante. Pendant ces quatre journées, les travailleurs devaient également porter des diffuseurs passifs durant tout le quart de travail. Le protocole suivi à cette étape est décrit à l'annexe 5.4. L'horaire du test du temps de réaction et du test d'analogues visuels est précisé ainsi que la procédure pour les quatre collectes d'urine de 24 heures.

L'information présentée ici concernant la période d'exposition nouvelle provient uniquement de l'étude d'un échantillon de 34 travailleurs à l'usine B parmi lesquels sept ont abandonné après une semaine de participation intensive aux tests à leur retour de vacances. Les résultats qui seront discutés dans cette thèse relatifs à cette période portent uniquement sur le mode d'élimination de l'acide mandélique (Chapitre 8).

Période de mise à pied ou de réaffectation à un poste sans exposition

A l'usine B, un groupe de travailleurs fut mis à pied ou réaffecté à un poste sans exposition. Avant de reprendre leur emploi régulier, ou 90 jours après leur dernière exposition (le temps le plus court des deux), ces travailleurs subirent une deuxième série de mesures de la vitesse de conduction nerveuse. Le protocole détaillé pour cette période est présenté à l'annexe 5.5.

Pour la période de mise à pied ou de réaffectation à un poste sans exposition, l'échantillon se limita à 12 personnes de l'usine B qui avaient quitté temporairement leur emploi régulier à la fin de l'automne 1984.

Le protocole de l'étude impliquait que chaque sujet serait son propre contrôle et que des comparaisons intra-sujets pour différentes périodes d'exposition seraient effectuées. Un groupe de référence externe ne fut pas utilisé.

CHAPITRE 6

MÉTHODES

Cette section comporte la description des instruments utilisés pour la collecte des données sur le fonctionnement du système nerveux périphérique, l'exposition environnementale et biologique, les facteurs confondants possibles et d'autres facteurs de risque neurotoxiques. Le choix des mesures des effets sur le système nerveux périphérique ainsi que celui des variables de l'exposition y est discuté. Les protocoles développés pour recueillir l'information de façon standardisée et les méthodes qui ont servi à construire divers indices à partir des données brutes sont présentés.

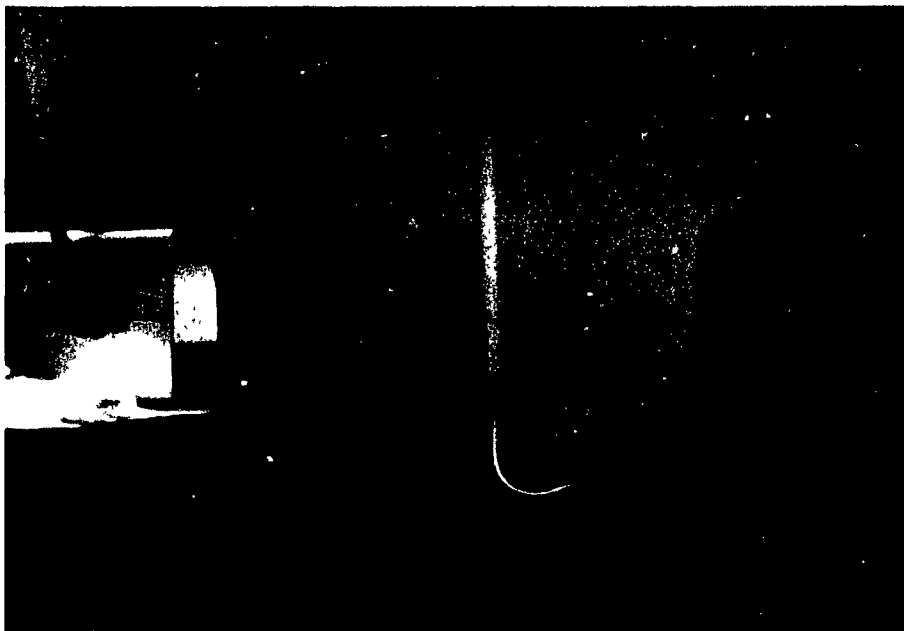
Mesures des effets sur le système nerveux périphérique

Les effets sur le système nerveux périphérique furent évalués par électroneurographie et à l'aide d'un questionnaire de symptômes neurologiques.

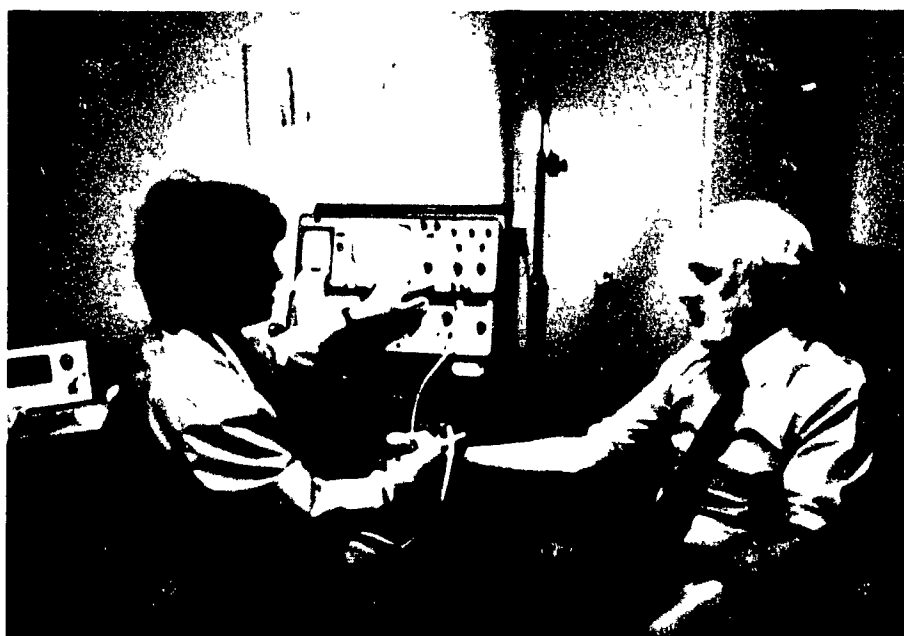
Electroneurographie

Un électromyographe portatif TECA TD-20 (photo 4) a été utilisé pour mesurer la vitesse de conduction nerveuse, l'amplitude de la

METHODES D'ENREGISTREMENT DE LA VITESSE DE CONDUCTION NERVEUSE



4. Electromyographe TECA TD-20



5. Séance d'enregistrement

réponse musculaire évoquée et l'amplitude du potentiel d'action nerveux. Les enregistrements ont été effectués sur les lieux de travail. Afin d'obtenir une évaluation complète du fonctionnement de la conduction nerveuse, les composantes motrices et sensorielles ont été mesurées pour deux nerfs mixtes du bras: le médian et le cubital; le protocole incluait également la mesure de la conduction nerveuse du nerf sensoriel saphène externe à cause de l'atteinte généralement d'abord localisée aux membres inférieurs dans les cas rapportés d'intoxication en milieu industriel.

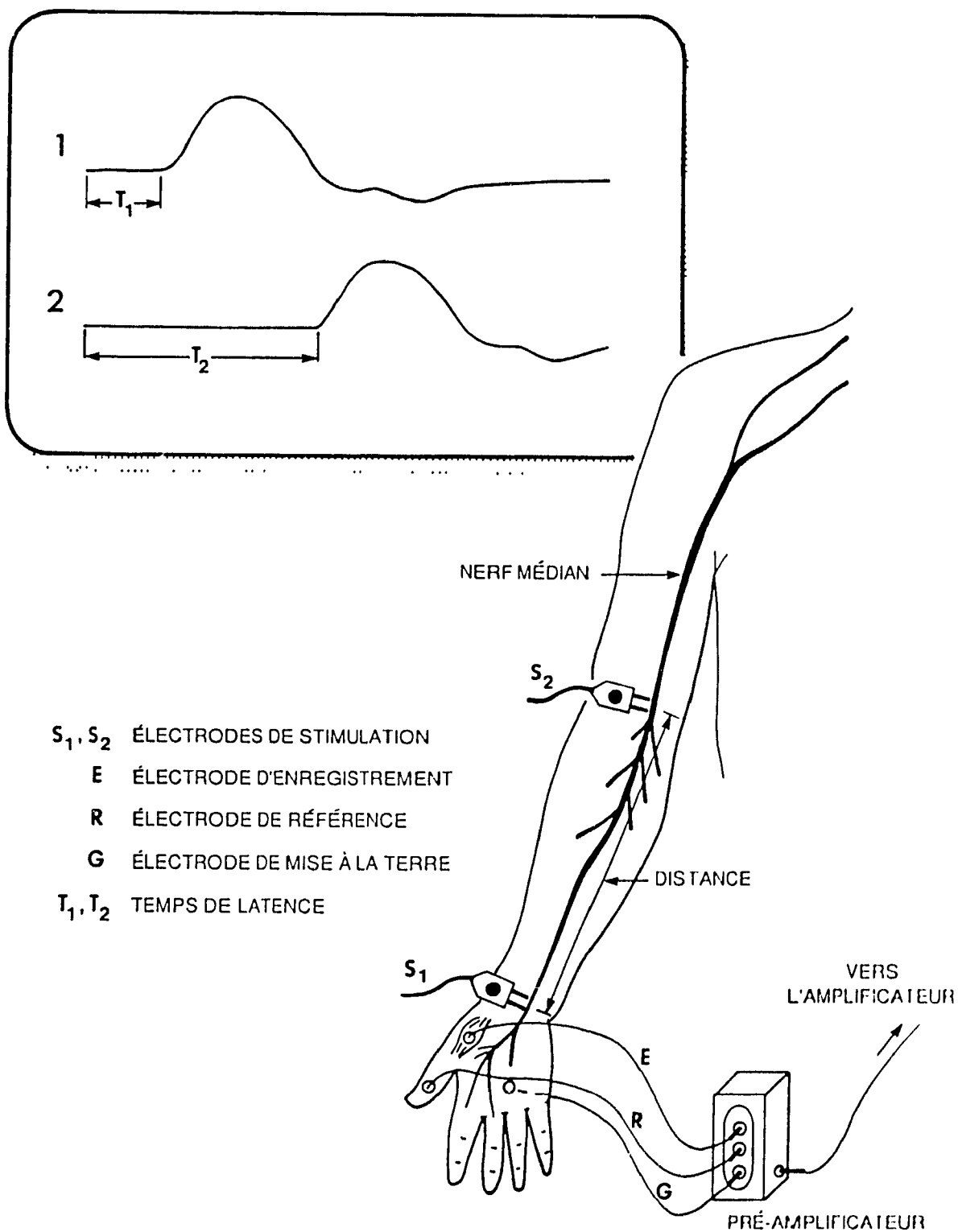
Les électromyographies (EMG) étaient enregistrées dans un local mis à la disposition de l'équipe de recherche dans trois des usines. A la demande des dirigeants de l'entreprise C, les enregistrements eurent lieu cinq mois après la première partie de l'enquête, dans une salle louée. La séance d'enregistrement durait environ 45 minutes pendant laquelle le sujet prenait place dans un fauteuil confortable (photo 5). La température de la peau sur l'avant bras était mesurée au début et à la fin; si la température était inférieure à 30°C le membre était réchauffé à l'aide d'un coussin électrique.

Les vitesses de conduction nerveuse ont été évaluées en suivant un protocole standardisé au laboratoire de l'Unité de recherche neuro-comportementale de l'Ecole de santé au travail de l'Université McGill par I. Lessard et l'auteur, selon les méthodes décrites par Seppäläinen et al (1972).

Pour la mesure de la vitesse de conduction motrice (VCNm, figure 5), une électrode de stimulation couplée à l'électromyographe envoie un signal sur le tracé au moment de la stimulation. Le nerf est stimulé à l'aide

Figure 5

MESURE DE LA VITESSE DE CONDUCTION NERVEUSE
DANS LA COMPOSANTE MOTRICE DU NERF MÉDIAN



d'une électrode de surface bipolaire (TECA L 9523-1). La stimulation des nerfs médian et cubital se fait à deux sites différents soit au niveau du poignet et au niveau du coude du bras dominant. La réponse évoquée dans le muscle est enregistrée à l'aide d'électrodes de surface appliquées sur le muscle au niveau de la plaque motrice (sur l'éminence thénar pour le nerf médian et sur l'éminence hypothénar pour le cubital). Les réponses sont amplifiées avec l'électromyographe. L'électrode de référence est appliquée sur le tendon du doigt correspondant et l'électrode de mise à la terre sur le dos de la main. La vitesse de conduction nerveuse motrice (VCNm) est calculée en divisant la distance (d) entre les points de stimulation par la différence des deux latences ($\delta T = T_2 - T_1$) mesurées entre l'artéfact de stimulation et le début de la composante négative de la réponse

$$VCNm = \frac{d}{\delta T} \quad (\text{figure 5})$$

L'intensité de la stimulation (entre 150 et 300 Volts) doit être supramaximale; la durée de stimulation est de 0,1 sec. La réponse obtenue est filtrée entre 2 Hz et 10 KHz.

Les vitesses de conduction nerveuse distale sensorielle (VCNs) ont été mesurées de façon orthodromique (i.e. dans le sens de l'influx nerveux) à l'aide d'électrodes de surface. Pour les nerfs du bras, les stimulations se font avec des électrodes en forme d'anneaux glissées dans l'index ou l'auriculaire, respectivement pour l'étude des nerfs médian ou cubital. Les potentiels nerveux sont enregistrés à l'aide d'électrodes de surfaces appliquées sur les nerfs correspondants au niveau du poignet. Une série de réponses (i.e. 5 à 10) filtrées entre 20 Hz et 2 KHz, sont amplifiées

et la moyenne calculée automatiquement par un ordinateur analog-digital. Les VCNs sont calculées en divisant par la latence (T) entre l'artéfact de stimulation et le pic de la composante négative de la réponse la distance (d) entre les électrodes de stimulation et d'enregistrement.

$$\text{VCNs} = \frac{d}{T}$$

Pour le nerf saphène externe, la stimulation est appliquée sous la malléole osseuse externe et l'électrode d'enregistrement est placée à environ 14 cm au dessus de la malléole. Durant l'enregistrement, la jambe posée sur une chaise est maintenue à l'horizontale.

La résistance de la peau aux sites d'enregistrement et de stimulation est abaissée grâce à un nettoyage avec une solution d'alcool (70%). Une crème conductrice est ensuite appliquée pour faciliter le contact.

Questionnaire de symptômes

Un questionnaire en 27 points sur la présence de symptômes neurologiques ressentis au cours des 30 jours précédant l'administration du questionnaire a été traduit de l'anglais (annexe 6.1) La version anglaise (Baker, 1982) avait été adaptée d'un questionnaire développé en Suède par Hogstedt et al (1980) pour évaluer les effets sur le système nerveux central et périphérique des solvants industriels chez les travailleurs exposés. Pour fins d'analyse, les symptômes ont été regroupés en cinq catégories: les symptômes -neurologiques en général, -psychologiques, -de performance, -du système nerveux périphérique et -divers.

Mesures environnementales de l'exposition

L'évaluation de l'exposition environnementale provient principalement de trois sources: i)- des résultats d'une enquête d'hygiène; ii)- des échantillonnages individuels; et iii)- d'un questionnaire sur l'histoire professionnelle.

Enquêtes d'hygiène

Dans chacune des entreprises, une enquête d'hygiène a été menée quelques semaines avant l'évaluation des effets neurotoxiques. Des prélèvements statiques et des prélèvements personnels ont été effectués. En postes statiques les échantillons ont été prélevés à l'aide de tubes de charbon activé couplés à des pompes de marque Gillian par un tube de Tygon. Les tubes de charbon contenaient environ 150 mg de charbon activé divisé en une section avant de 100 mg et une section arrière de 50 mg; ces sections étant séparées par une portion de 2 mm de mousse d'uréthane. Le débit utilisé pour échantillonner fut de 30 cc/min. Ces tubes de charbon furent analysés par les laboratoires de l'IRSST (Institut de recherche en santé et sécurité du travail du Québec). La méthode utilisée pour l'analyse de la teneur en styrène consiste à désorber le styrène avec du disulfure de carbone avant de procéder à la chromatographie en phase gazeuse (méthode analytique de l'IRSST no. 31-1). La méthode analytique a été validée pour des concentrations de styrène variant de 5 à 2 000 mg/m³ dans un volume de 5 litres d'air.

Les prélèvements personnels ont été effectués près de la zone respiratoire de chaque travailleur à l'aide de dosimètres passifs de

marque 3M. Ces moniteurs captent le styrène par simple phénomène de diffusion. Les analyses de la teneur en styrène des dosimètres ont également été effectuées par les laboratoires de l'IRSST à l'aide de la méthode décrite plus haut.

Le but de la première enquête fut de déterminer quels seraient les sujets éligibles en termes d'exposition (voir définition au Chapitre 5).

Aux termes de l'étude sur le terrain, une autre enquête d'hygiène, n'utilisant que des diffuseurs passifs, fut effectuée. Le but de cette seconde enquête était de vérifier s'il y avait eu des changements importants des niveaux d'exposition comparativement à ceux mesurés au début de l'étude. Un des rapports d'enquête d'hygiène est présenté en annexe à titre d'exemple, les autres rapports sont disponibles sur demande (annexe 6.2).

Les résultats de ces échantillonnages ont été fournis en mg/m^3 . Pour chaque échantillonnage, l'exposition quotidienne a été exprimée en ppm (parties par million) et pondérée pour huit heures d'exposition pour fins de comparaison.

Tous les résultats ainsi obtenus ont été utilisés pour estimer le niveau d'exposition moyen pour chaque poste de travail dans chacune des quatre entreprises participantes.

Echantillonnage individuel

Les travailleurs éligibles furent invités au cours de l'étude proprement dite à porter un dosimètre à diffusion passive pour au moins quatre heures mais le plus souvent durant deux périodes de quatre heures soit un quart de travail complet. Cette procédure a permis d'évaluer l'exposition spécifique pour chaque participant.

L'usage de ces procédures d'échantillonnage s'est avéré utile et fiable dans des études antérieures où des mesures de l'exposition professionnelle au styrène ont été effectuées (Cherry et al, 1980; Guillemain et al, 1982). La masse de styrène absorbée, analysée par les laboratoires de l'IRSST, a été exprimée en mg.

Les mesures de l'exposition ainsi obtenues permettent de révéler des différences inter-individuelles importantes. Ces mesures ont été effectuées le jour de la collecte du 24 heures d'urine dont la procédure et la justification seront présentées plus loin dans ce Chapitre; ces mesures individuelles seront fréquemment utilisées comme variable de l'exposition environnementale.

Cette variable ne reflète que l'exposition d'une seule journée; ainsi on pourrait s'attendre à ce que l'exposition estimée par poste de travail à partir des enquêtes d'hygiène corresponde davantage à l'exposition courante d'un travailleur assigné à un poste donné.

Questionnaire sur l'histoire professionnelle

Ce questionnaire faisait partie du questionnaire principal (annexe 5.3) remis aux employés lors de la session d'information et rempli à la maison durant la fin de semaine; le questionnaire était vérifié par un membre de l'équipe et complété si nécessaire durant l'administration du test EMG. Pour l'usine C, un questionnaire additionnel fut utilisé (annexe 6.3) pour couvrir l'histoire professionnelle durant les cinq mois d'intervalle entre la date du questionnaire général et l'EMG. Chaque poste occupé entre le moment des évaluations des fonctions du système nerveux et le mois de juillet⁶ précédent fut enregistré et utilisé pour calculer un indice d'exposition pondéré par le temps pour l'exposition récente: (I_{α})

$$I_{\alpha} = \sum_{i=1}^n (E_i \times M_i)$$

E_i étant l'exposition moyenne par poste estimée d'après les enquêtes d'hygiène et M_i le nombre de mois passés à chaque poste i .

Un premier estimé (grossier) de l'exposition totale (I_{α}) fut obtenu en multipliant l'exposition mensuelle moyenne obtenue à partir de I_{α} par le nombre total de mois avec l'entreprise (M_1).

$$I_{\alpha} = (I_{\alpha}/M_1) \times M_1$$

⁶ le mois de juillet correspond au dernier arrêt de travail de deux, trois ou quatre semaines, selon la compagnie

Cet indice quoique reflétant assez bien l'exposition chez les employés avec relativement peu d'ancienneté, n'est pas satisfaisant pour ceux ayant une longue expérience de travail à la même compagnie et susceptibles d'avoir tenu des postes à niveau d'exposition différent. A l'aide d'un questionnaire administré lors de la remise des résultats individuels et collectifs aux employés (annexes 6.4 et 6.5), des informations furent recueillies qui permirent de calculer un indice d'exposition à long terme (I_{alt})

$$I_{\text{alt}} = \sum_{i=1}^n (E_i \times A_i \times p_i)$$

A_i étant le nombre d'années passées au poste i et p_i , la proportion de temps passée à chaque poste i . Même si I_{alt} est plus précis que I_{a} , il reste qu'il ne tient pas compte des variations d'exposition par poste dans le temps (e.g. sur une période de 20 ans), parce que E_i fut estimé à partir d'une seule enquête d'hygiène effectuée pour la présente recherche.

Mesures biologiques de l'exposition

Durant la période d'exposition continue, des échantillons d'urine ont été recueillis lors d'une collecte de 24 heures d'urine du lundi au mardi et de plus, des échantillons ponctuels devaient être fournis un autre lundi avant le quart de travail ainsi qu'un vendredi ou deux à la fin du quart. Durant la période de nouvelle exposition, des échantillonnages d'urine de 24 heures ont été effectués à quatre reprises.

Collecte d'urine de 24 heures

Procédure pour la collecte d'urine de 24 heures. Pour déterminer le taux d'excrétion (constante d'excrétion) selon la méthode classique, on doit recueillir le volume total d'urine excrété en 24 heures; idéalement, les échantillons d'urine sont fournis à intervalle régulier (e.g. à toutes les deux heures) et la quantité totale de métabolites éliminée est mesurée. Dans une étude effectuée sur le terrain, il est difficile de contrôler à ce point la collecte d'urine et d'autre part, si les sujets ne se conforment pas au protocole, des erreurs peuvent subvenir dans l'évaluation du volume total. La procédure qui fut adoptée dans cette étude est la suivante:

Une rencontre avec un groupe de six travailleurs avait lieu le vendredi en fin d'après midi. La procédure pour la collecte d'urine était expliquée et un échantillon ponctuel demandé. Un contenant était remis à chacun pour recueillir un échantillon au réveil le lundi suivant (ou avant le quart pour les employés du soir). A leur arrivée au travail le lundi, les travailleurs remettaient leur premier échantillon à un membre de l'équipe qui était sur place; un contenant lui était remis pour l'échantillon suivant et ainsi de suite jusqu'à la fin du quart. Avant leur départ de l'usine, les six employés recevaient quelques contenants vides pour continuer la collecte jusqu'au lendemain. Dès leur réception, les échantillons remis étaient placés au réfrigérateur ou dans une glacière portative.

Les échantillons étaient identifiés par un code pour respecter la confidentialité et pour que les analyses soient faites à l'aveugle.

Justification de la collecte d'urine de 24 heures. Le choix du moment opportun pour recueillir un échantillon unique pour caractériser l'exposition biologique semble problématique au niveau d'une population d'individus dans leur milieu de travail en raison des variations éventuelles des niveaux d'exposition au cours d'une journée de travail. Ainsi, une collecte d'urine de 24 heures fut effectuée pour chaque travailleur afin d'obtenir des données sur la cinétique d'excrétion de l'acide mandélique.

Un échantillon d'urine ponctuel était prélevé le vendredi précédant la collecte de 24 heures dans le but d'avoir un estimé grossier de l'accumulation d'acide mandélique aux termes de la semaine de travail.

Analyses des échantillons d'urine

Dans cette étude, l'acide mandélique est exprimée comme une concentration en mg/litre. Afin de tenir compte des variations de la dilution de l'urine sur une période de 24 heures, la concentration d'acide mandélique est exprimée en fonction de l'excrétion de créatinine dans chaque échantillon.

Les analyses des échantillons d'urine ont été effectuées aux laboratoires de l'IRSST. Les échantillons étaient livrés dans des contenants conçus pour le transport d'échantillons biologiques. Ils étaient

congelés aussitôt que possible. Les concentrations des métabolites du styrène: l'acide mandélique et l'acide phénylglyoxylique, ainsi que celle de la créatinine, furent déterminées dans chaque spécimen en mg/l. Les métabolites MA et PGA furent extraits de l'urine par passage sur colonne «Clin Elut» et séparés par chromatographie liquide à haute performance en utilisant un gradient d'acétonitrile d'après les méthodes analytiques de l'IRSST nos 106-1 et 108-1. La créatinine fut dosée par la méthode de Jaffé (méthode analytique de l'IRSST no 163-1). Les résultats furent exprimés de trois façons: en mg/litre, corrigés pour la densité et corrigés pour la créatinine. Des volumes d'urine de moins de 15 ml ne pouvaient être utilisés pour les analyses. Lorsque le contenu en créatinine était inférieur à 0,3 g, la concentration des métabolites n'a pas été exprimée en fonction de la créatinine pour éviter une surestimation. Les limites de détection pour la créatinine, pour l'acide mandélique et l'acide phénylglyoxylique dans l'urine étaient respectivement de 0,05 mg/l, 150 mg/l et 35 mg/l.

Pour les échantillons dont la concentration de métabolites était sous la limite de détection une valeur a été estimée pour le niveau dit «non détecté» selon une méthode décrite à l'annexe 6.6.

Estimation des paramètres d'excrétion des métabolites

Choix des paramètres. Quatre paramètres dérivés de la courbe d'excrétion de l'acide mandélique ont été choisis comme indicateurs biologiques de l'exposition: i) -la pente descendante de la courbe d'excrétion comme approximation de la constante d'excrétion); ii)- la concentration maximale

de métabolite excrété (exprimée en log) comme reflet de la bioaccumulation du solvant; iii)- le temps au moment de l'excrétion maximale par rapport au temps au début de l'exposition comme indication du temps requis pour atteindre la bioaccumulation maximale; iv)- l'aire sous la courbe d'excrétion comme estimé de la quantité totale excrétée en 24 heures. Les méthodes qui ont permis de dériver ces paramètres sont maintenant décrites en détail.

Pour chaque sujet, les échantillons d'urine furent ordonnés et une courbe d'excrétion fut obtenue en portant sur graphique le logarithme de la concentration d'acide mandélique en fonction de l'heure où les échantillons furent produits (figure 6). A l'aide d'un programme informatique élaboré par D. Cyr, l'échantillon contenant la concentration maximale d'acide mandélique corrigée pour la créatinine fut identifié. Le temps correspondant fut défini comme étant la demi-somme des heures enregistrées sur cet échantillon et sur le précédant; ce temps fut alors désigné: temps zéro (0). La concentration maximale d'acide mandélique ainsi que les concentrations des échantillons subséquents furent portés sur graphique semi-logarithmique en fonction du temps d'excrétion estimé (figure 7). Une ligne de régression fut tracée par ces points afin d'estimer le temps auquel la concentration d'acide mandélique passe sous la limite de détection. Ces données permirent d'estimer la pente de la ligne de régression qui fut utilisée comme estimé de la constante d'élimination après que la bioaccumulation ait atteint un maximum. Ces valeurs ainsi que le logarithme de la concentration maximale et le temps pour l'excrétion maximale ont servi à calculer la surface sous la courbe à la droite du maximum (figure 8). De manière semblable, la surface fut évaluée à la gauche du maximum à partir du début du quart.

COURBE D'EXCRETION DE MA
(24 heures)

Figure 6

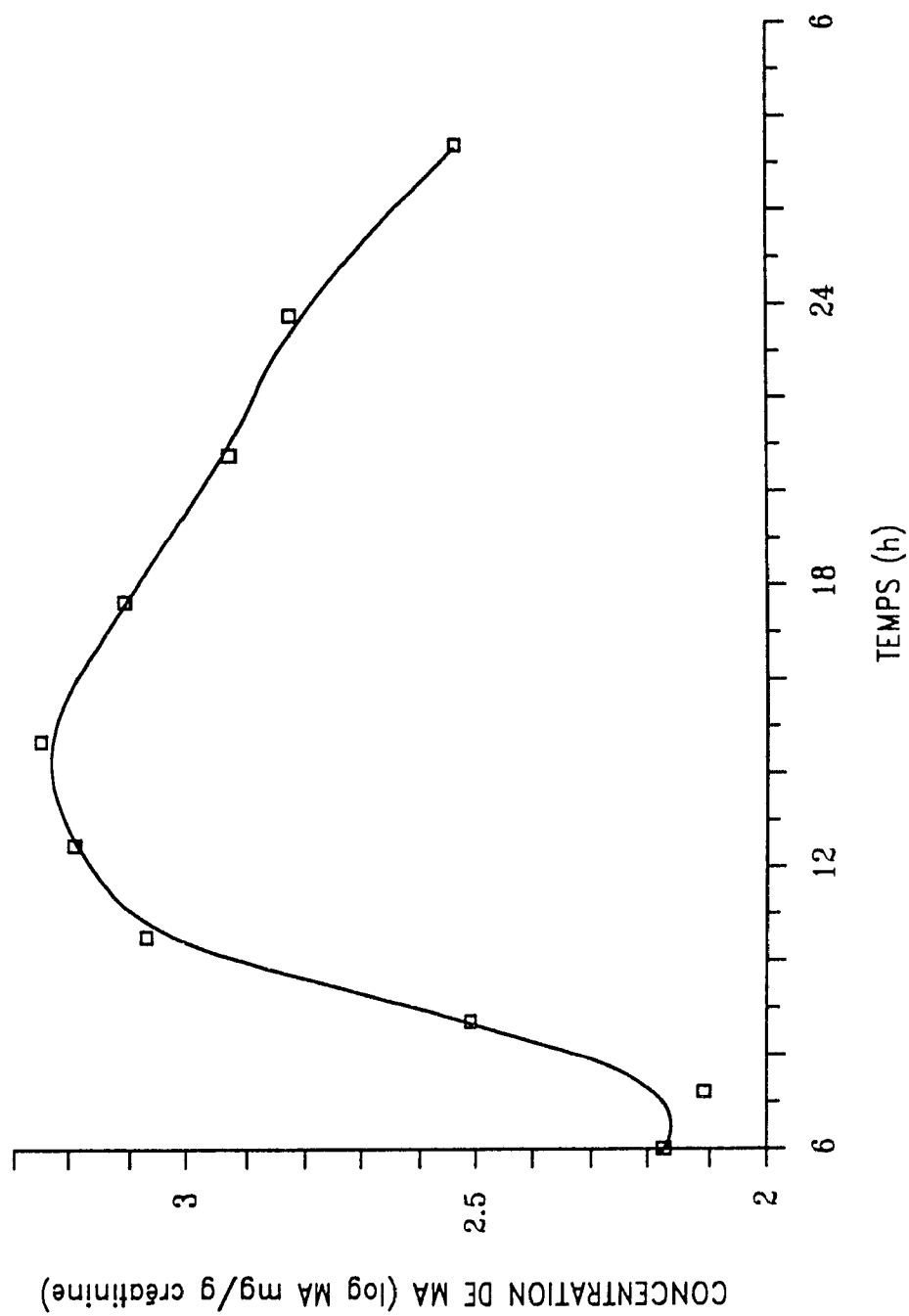


Figure 7
APPROXIMATION DE LA CONSTANCE
D'EXCRETION DE MA

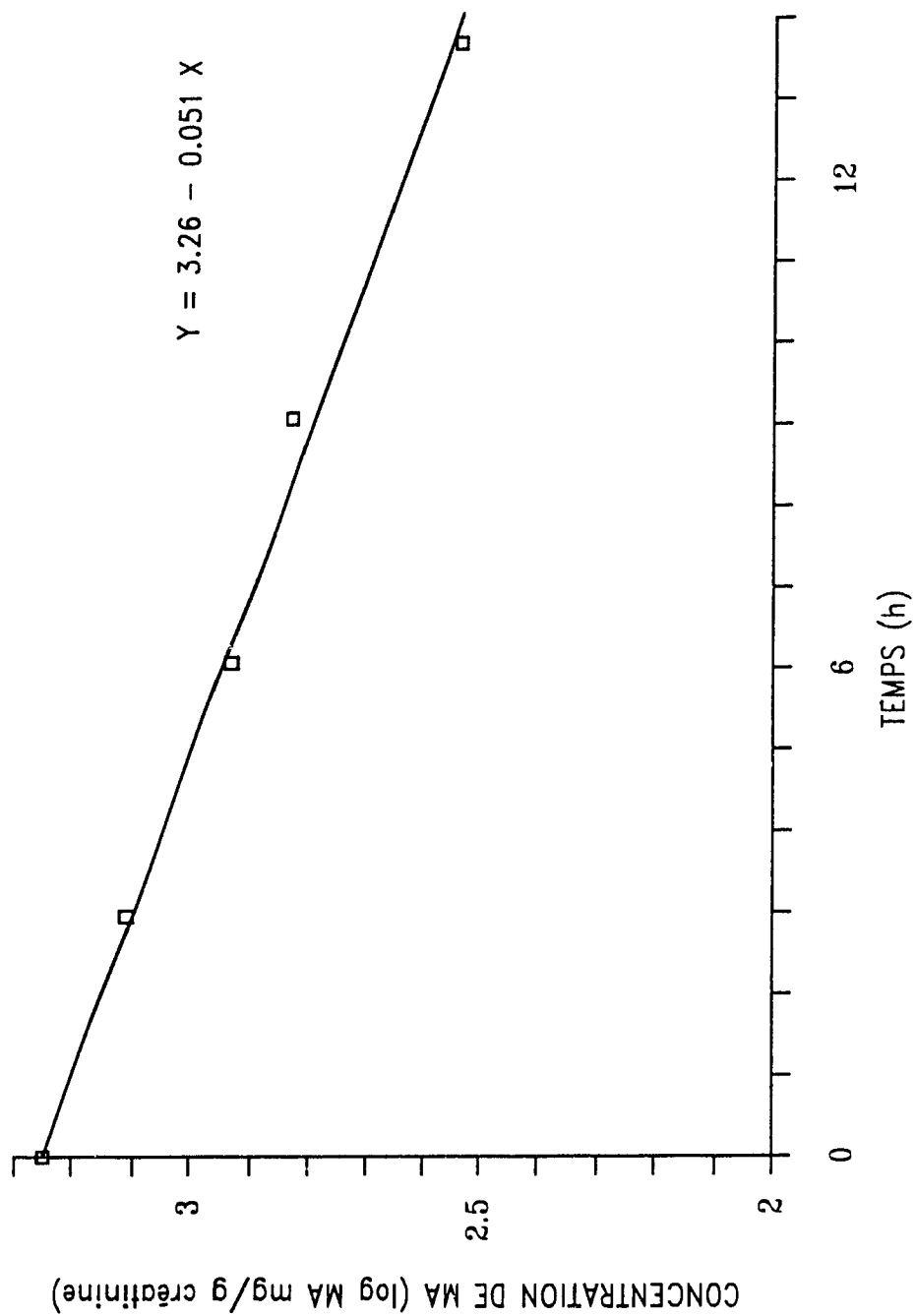
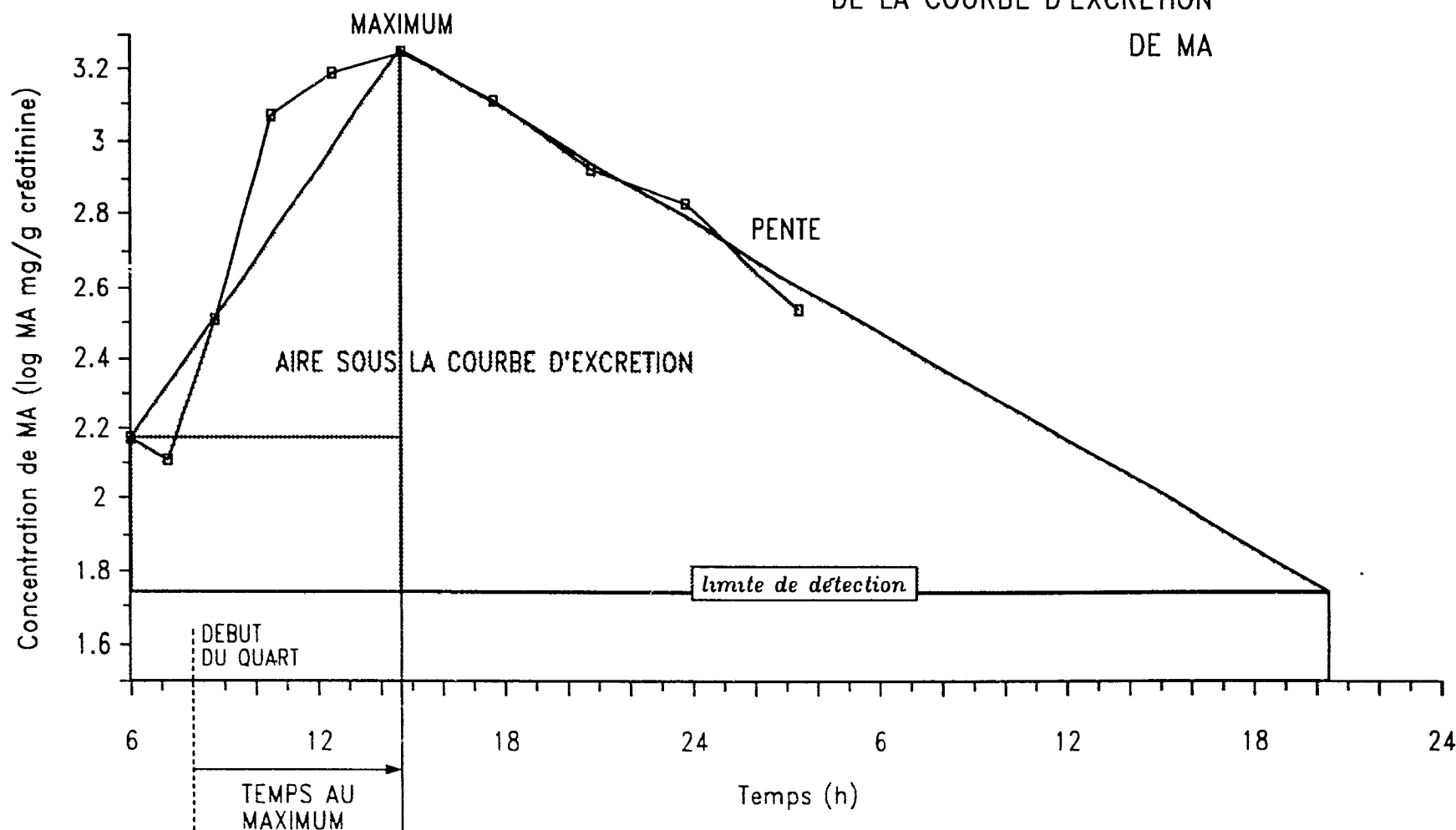


Figure 8

INDICATEURS BIOLOGIQUES DERIVES
DE LA COURBE D'EXCRETION
DE MA



Echantillons d'urine ponctuels

Durant les trois périodes d'exposition définies au Chapitre 5, des échantillons d'urine ponctuels furent prélevés: i)- le lundi avant le quart de travail pour déterminer si les travailleurs éliminaient encore de l'acide mandélique après deux jours sans exposition; ii)- le vendredi après le quart pour évaluer la quantité de solvant accumulé afin d'avoir un estimé grossier du niveau d'exposition durant la semaine précédant l'échantillonnage du lundi. La quantité d'acide mandélique (en mg/g créatinine) dans l'échantillon d'urine prélevé le lundi avant le quart constitue le cinquième paramètre de l'exposition biologique (ou indicateur biologique de l'exposition)

Les échantillons furent analysés tel que décrit dans la section précédente.

Durant la collecte d'urine de 24 heures, les participants n'étaient pas tenus de fournir des spécimens d'urine à des heures pré-déterminées, et en particulier, à la fin du quart. On désigna comme échantillon de fin du quart un échantillon prélevé entre une heure avant ou deux heures après la fin du quart.

Mesures des facteurs pouvant affecter la relation entre exposition environnementale et indicateurs biologiques.

Estimation des dépôts de graisse

Le poids et la taille furent mesurés et l'indice Quetelet calculé [i.e. $(\text{poids}/\text{taille}^2) \times 100$). D'autre part, l'épaisseur du pli cutané du bras fut mesurée derrière le triceps à l'aide de pinces (Skinfold Caliper Holtain). L'apprentissage de la technique de mesure du pli cutané eut lieu à l'Université de Montréal par l'intermédiaire d'un agent de recherche du groupe de Dr De Mirjian.

Evaluation de la demande physique reliée aux différents postes de travail

L'évaluation subjective de la demande physique a été faite de façon indépendante par trois personnes familières avec les postes de travail dont il est question dans cette étude. Un score a été attribué sur une échelle de 1 à 9 pour l'effort physique associé à chacun des postes indépendamment pour les quatre entreprises en opération. La grille d'évaluation de l'effort physique est présenté dans l'annexe 6.7.

Evaluation de la consommation d'alcool

Les informations concernant les habitudes de vie recueillies dans le questionnaire principal (annexe 5.3) ont permis d'évaluer d'une part la consommation d'alcool hebdomadaire, et d'autre part la consommation d'alcool à long terme. Un indice de la consommation d'alcool à long terme a été construit à partir du nombre de verres/ou de bouteilles de bière

(b), de vin (v) et/ou d'alcool (a) consommés par semaine et le nombre d'années pendant lesquelles le sujet rapportait avoir consommé cette quantité de chacun des trois types de boissons (t_1 , t_2 , t_3):

$$I_{ak} = bt_1 + vt_2 + at_3$$

Des détails sur la consommation d'alcool dans les 24 heures précédant la journée des tests d'évaluation du fonctionnement du système nerveux central et du système nerveux périphérique étaient fournis dans le court questionnaire portant sur les habitudes personnelles qui auraient pu altérer la vigilance et l'état d'éveil des sujets et affecter la performance au test du temps de réaction (annexe 6.8).

Questionnaire sur le port d'équipement de protection

Dans la section du questionnaire portant sur l'histoire professionnelle (annexe 5.3), des informations ont été recueillies sur la proportion du temps durant laquelle les sujets pratiquaient le port du masque et/ou des gants et ce, pour les différents postes occupés depuis le mois de juillet précédant la date du questionnaire.

Informations sur les autres facteurs de risques neurotoxiques

Le questionnaire comportait une section sur les antécédants médicaux (annexe 5.3) afin d'établir si le sujet souffrait de problèmes de santé qui auraient pu être à l'origine de troubles au niveau du système nerveux périphérique (e.g. diabète).

Le questionnaire portait également sur l'exposition possible à d'autres neurotoxines pour une durée prolongée (tous les jours ouvrables pendant 1 mois) soit dans l'exercice d'un emploi parallèle à temps partiel ou antérieur au présent emploi, soit dans la pratique d'un hobby (annexe 5.3). L'exposition à d'autres neurotoxines était évaluée de façon indirecte pour les autres emplois en demandant de préciser le type d'entreprise et le poste occupé; de plus il y avait des questions précises sur l'exposition à certaines substances neurotoxiques (e.g. colles, plomb, mercure) dans le cadre d'un autre emploi ou d'un hobby.

Les questions sur les antécédants médicaux ont également permis d'exclure les sujets auprès desquels il aurait été contre-indiqué d'effectuer l'électroneurographie (e.g. sujets épileptiques).

Analyses statistiques

Le but des analyses statistiques est de déterminer si l'exposition professionnelle au styrène est associée de façon significative au fonctionnement du système nerveux périphérique et éventuellement de mettre en évidence une relation de type «dose-réponse». Une des questions importantes est de déterminer le rôle relatif des variables de l'exposition environnementale et de celles de l'exposition effective, comme facteurs de prédiction d'une atteinte au système nerveux périphérique. De l'information sur plusieurs caractéristiques personnelles ont été recueillies; il a été tenu compte dans les analyses multivariées des variables confondantes possibles (i.e. âge) et des variables qui pourraient avoir un effet sur l'absorption du styrène et qui de surcroît

pourraient être confondantes dans les relations entre les variables indépendantes et les effets escomptés (i.e. dépense énergétique).

Les statistiques sommaires ainsi qu'une partie des analyses ont été effectuées avec les programmes statistiques de SPSS^{*} en opération sur l'ordinateur AMDAHL V7A du centre d'informatique de l'Université McGill: les analyses de régression logistique ont été réalisées grâce au programme statistique GLIM (General Interactive Modeling system, release 3.77) sur micro-ordinateur personnel XT de IBM.

Dans les premières séries d'analyse, les principales variables dépendantes sont exprimées par des variables continues, soit les vitesses de conduction nerveuse sensorielle et motrice de trois nerfs. La proportion de travailleurs avec symptômes neurologiques constitue une autre variable dépendante. Les variables indépendantes de l'exposition environnementale sont: 1) la moyenne d'exposition par poste, pondérée pour huit heures, et 2) la masse de styrène absorbée sur dosimètre en μg . Les variables de l'exposition biologique sont les paramètres dérivés des courbes d'excrétion d'acide mandélique en 24 heures et les résultats des analyses d'urine des échantillonnages ponctuels; toutes ces variables indépendantes sont continues sauf la dernière mentionnée qui est dichotomique (présence d'acide mandélique: 1 / absence: 0). Les relations entre ces variables sont décrites par des tableaux de distribution de fréquence ou de moyennes d'une variable par rapport à des catégories définies d'une autre variable. Certains des tableaux de distribution de fréquence ont servi à montrer la concordance ou non entre deux variables décrivant des aspects différents d'une même caractéristique (i.e.

épaisseur du pli cutané et indice de Quetelet) et à illustrer comment se répartissent les sujets en fonction des catégories d'exposition environnementale et de leurs caractéristiques ou habitudes personnelles.

Pour répondre à la question portant sur les relations entre variables de l'exposition environnementale et exposition biologique, et de l'effet des facteurs pouvant modifier cette relation, des analyses de corrélation de Pearson ont été effectuées. Des coefficients de corrélation partiels ont été calculés pour décrire la relation entre paramètres de l'exposition biologiques et facteurs pouvant affecter l'absorption de styrène en tenant compte de l'effet causé par l'une ou l'autre variable de l'exposition environnementale. La procédure PARTIAL CORR de SPSS^x calcule une matrice de coefficients de corrélation de Pearson entre deux variables pairées en tenant compte d'un ou de plusieurs autres facteurs. Etant donné que le sens des relations fut spécifié dans des hypothèses a priori, le niveau de signification pour chaque coefficient de corrélation partielle est basé sur un test unilatéral. Le niveau de signification choisi fut tel que $p < 0,05$.

A l'aide de la procédure BREAKDOWN de SPSS^x, une série de moyennes et de variances ont été calculées pour chacun des paramètres de l'exposition biologique (ici considérée comme variable dépendante) selon des sous-groupes de paires de variables indépendantes comprenant une variable de l'exposition environnementale et un facteur pouvant affecter l'absorption du styrène. Des analyses de variance ont été effectuées entre la variable dépendante et une seule variable indépendante, la deuxième dimension étant ignorée dans cette procédure.

Par l'intermédiaire de la sous-commande case-wise de la procédure REGRESSION de SPSS¹ on peut obtenir des valeurs résiduelles standardisées. Dans une analyse de régression simple de la VCN par l'âge, cette spécification a fourni l'écart entre la VCN normale pour l'âge et la VCN observée; la comparaison des valeurs résiduelles à la déviation standard a permis de définir une nouvelle variable dépendante dichotomique, soit la présence ou non d'un déficit de la VCN (1/0) (cette variable est décrite en détail plus haut dans le Chapitre 9).

Les analyses de régression logistique ont été effectuées avec les programmes statistiques de GLIM. L'intérêt d'utiliser l'analyse de régression logistique est double: le premier est d'estimer les effets d'un facteur de risque sur un facteur dépendant dichotomique et ces effets sont alors estimés par l'odds ratio qui est l'exponentiel du coefficient γ dans l'équation:

$$Y = \ln \frac{P(R,X)}{1-P(R,X)} = \alpha + \gamma R + \beta X$$

le deuxième intérêt de la régression logistique est de déterminer la probabilité (P) qu'un sujet soit atteint de la condition étudiée, étant donné la valeur du facteur de risque (R) et de la variable confondante (X), soit $P(R,X)$; les facteurs indépendants peuvent être numériques ou catégoriques. L'analyse de régression logistique permet également d'ajuster pour un ou plusieurs facteurs confondants et de tester s'il y a des phénomènes d'interaction entre variables indépendantes catégorisées (Anderson et al, 1982). La méthode pour estimer les paramètres du modèle

proposé est l'estimation par maximum likelihood (MLE) (Nelder and Wedderburn, 1972). Les modèles postulés sont linéaires sur une échelle logarithmique. Pour tester si l'addition d'un terme à un modèle simple est utile, GLIM utilise la statistique D ou déviance ($D_{(1,2)}$) 2: pour le modèle sous investigation et 1: pour pour le modèle complet. La différence entre deux déviations exprime l'effet de l'addition d'une variable à un modèle plus simple. Cette différence a approximativement la distribution du χ^2 avec $(t_2 - t_1)$ degrés de liberté, t_1 étant le nombre de paramètres indépendants estimés avec le modèle 1 (GLIM, release 3.77). La distribution est exacte si l'erreur a une distribution normale.

CHAPITRE 7

RÉSULTATS I: STATISTIQUES SOMMAIRES DES VARIABLES MESURÉES

Cette section débute avec une description générale de l'échantillon des travailleurs à l'étude. Suit une présentation de quelques statistiques sommaires et de tableaux de distribution de fréquence pour les variables de l'exposition environnementale et biologique, pour les effets mesurés sur le système nerveux périphérique, et enfin pour les variables pouvant modifier les relations entre exposition environnementale et indicateurs biologiques et celles entre variables de l'exposition et effets sur le système nerveux périphérique.

Description de l'échantillon des travailleurs

Parmi les 85 travailleurs recrutés dans les quatre usines, six furent exclus d'emblée parce que leur exposition était trop faible pour justifier leur participation (e.g. travail du bois dans une aire définie de l'usine), deux autres furent exclus au hasard parmi un groupe de travailleurs à très faible exposition de manière à ne conserver que 20% des travailleurs dans le groupe exposé à moins de 10 ppm. Deux travailleurs qui n'avaient complété qu'une partie de la série de tests prévus furent également exclus de l'étude.

L'échantillon étudié comprend 75 travailleurs, 10 de l'usine A, 35 de l'usine B, 16 de l'usine C et 14 de l'usine D. Trois personnes ont dû être exclues de certaines analyses parce qu'il s'est avéré qu'elles ne satisfaisaient pas à l'un des critères d'inclusion, soit avoir été employé de manière continue pour au moins quatre semaines au moment de l'administration des tests. Quatre travailleurs n'ont pas subi la série complète des tests inclus dans le protocole: deux employés de l'usine C quittèrent la compagnie avant le test EMG; et enfin, deux travailleurs ayant accepté de participer à l'étude refusèrent de se soumettre à l'EMG. Il manquait également quelques données concernant l'exposition biologique pour les raisons suivantes: i)- des travailleurs n'ont pas fourni d'échantillon d'urine au début ou à la fin du quart; ii)- certaines concentrations d'acide mandélique n'ont pu être exprimées relativement à la concentration de créatinine en raison de la trop grande dilution des échantillons d'urine. Les analyses statistiques ont toutefois pu être effectuées avec une base de données relativement complète, l'échantillon variant entre 68 et 75 dépendant de la (des) variable(s) à l'étude.

La majorité des travailleurs inclus pour la période d'exposition continue étaient jeunes, 76% d'entre eux ayant moins de 35 ans et la moyenne d'âge étant de 29,1 ans. Le groupe comprenait cinq femmes.

Mesures environnementales de l'exposition

Enquêtes d'hygiène

Les résultats des enquêtes d'hygiène effectuées à plusieurs reprises (de trois à six fois dépendant des usines) ont été utilisés d'une part pour fournir les données environnementales nécessaires pour identifier les travailleurs éligibles et d'autre part calculer des moyennes de l'exposition pondérée pour huit heures, par poste et par usine. La distribution des travailleurs par catégorie d'exposition par usine est présentée au tableau 7.1. Les travailleurs pris dans leur ensemble étaient assez uniformément répartis d'une catégorie à l'autre. Ce n'était cependant pas le cas au niveau de chaque usine prise séparément. La majorité des travailleurs de l'usine A occupaient des postes avec une très forte exposition alors que la majorité de ceux de l'usine D occupaient des postes à faible exposition. Ces différences étaient prévisibles en raison des variations des conditions de ventilation, des procédés de travail et du type de production. L'usine A était la seule à employer l'enroulement filamenteux¹. A l'usine B, une proportion égale de travailleurs se trouvaient de façon régulière soit à moins de 20 ppm, soit entre 50 et 100 ppm et ce, à cause de la nature de leur poste de travail (finition, et production de pièces de fibre de verre, respectivement). Les travailleurs de l'usine C occupaient en majorité des postes à forte ou à très forte exposition (e.g. opérateur de fusil gel coat et rouleur). A l'usine D, une partie des employés réguliers avaient été mis à pied avant le début de la présente étude, ce qui avait entraîné un ralentissement de la production

¹ voir Chapitre 1 pour la description des procédés

Tableau 7.1: Distribution du niveau d'exposition estimé par enquêtes d'hygiène dans les quatre usines

Valeur estimée de l'exposition par poste	Usines				Total
	A	B	C	D	
≤ 20 ppm	-	34,3%	6,3%	14,3%	20,0%
21-50 ppm	-	11,4%	12,5%	78,6%	22,7%
51-100 ppm	20,0%	34,3%	37,5%	7,1%	28,0%
> 100 ppm	80,0%	20,0%	43,8%	-	29,3%
Total	100%	100%	100%	100%	100%
N	10	35	16	14	75

et la fermeture du département de moulage par contact; par ailleurs, cette compagnie venait de moderniser l'équipement de production et le système de ventilation, de telle sorte que l'arrosage des pièces se faisait mécaniquement sous une hotte.

Un rapport des résultats des enquêtes d'hygiène pour chaque usine a été rédigé par Sylvie Mallette et remis à la direction et aux représentants des employés. Le rapport de l'enquête d'hygiène de l'une des usines est inclus en annexe (annexe 6.2). Les quatre rapports ont été rédigés de façon similaire et aucun motif particulier n'a justifié le choix du rapport de l'enquête effectuée à l'usine C, si ce n'est que les procédés employés dans cette usine se retrouvaient dans les quatre autres.

Echantillonnage individuel

Comme mentionné précédemment, le styrène absorbé sur dosimètre passif reflète de façon spécifique la quantité de styrène à laquelle est exposé un travailleur durant un quart de travail complet. Le tableau 7.2 indique la relation entre cette mesure de l'exposition personnelle et l'exposition estimée par poste d'après les enquêtes d'hygiène. L'effectif des travailleurs pour lesquels des données étaient disponibles était de 74. Il y avait une bonne correspondance pour trois des niveaux d'exposition. Par contre les travailleurs occupant les postes dont la valeur estimée de l'exposition moyenne selon les enquêtes d'hygiène se trouvait entre 50 et 100 ppm, avaient une exposition journalière (selon les mesures sur dosimètres) dont l'intensité

Tableau 7.2: Relation entre le styrène ambiant absorbé par dosimètre en une journée et la valeur estimée de l'exposition par poste selon les enquêtes d'hygiène

Styrène absorbé par dosimètre	Valeur estimée de l'exposition par poste				Total
	≤20 ppm	21-50	51-100	>100 ppm	
< 1000 µg	87,5%	20,0%	4,6%	-	24,3%
1000-2999 µg	12,5%	80,0%	31,8%	4,8%	29,7%
3000-4999 µg	-	-	27,3%	-	8,1%
≥ 5000 µg	-	-	36,4%	95,2%	37,8%
Total	100%	100%	100%	100%	100%
N	16	15	22	21	74

s'étalait sur les trois niveaux d'exposition supérieurs à 1 000 μg soit: de 1 000 à 2 999 μg , de 3 000 à 4 999 μg , et de 5 000 μg et plus.

Exposition à long terme

Une série de tableaux de distribution de l'exposition courante en fonction de l'indice d'exposition cumulée (I_{elt}) d'une part, et du nombre d'années d'exposition d'autre part, sont présentés ici (tableaux 7.3 à 7.6²). Les employés avec un niveau d'exposition élevé selon la mesure du dosimètre ou selon la valeur estimée par enquête d'hygiène, soit entre 3 000 et 4 000 μg et entre 50 et 100 ppm, respectivement (tableaux 7.3 et 7.4) étaient majoritairement dans le groupe où l'indice d'exposition cumulée exprimé en ppm x années était le plus élevé. Ceci s'explique en grande partie à cause du nombre élevé d'années d'exposition pour les travailleurs exposés entre 3 000 et 4 999 μg selon la mesure sur dosimètre (tableau 7.6). La majorité des travailleurs avec exposition courante très élevée selon l'enquête d'hygiène (i.e. > 100 ppm, tableau 7.4) se trouvaient dans la catégorie de l'indice I_{elt} qui correspond à une exposition cumulée entre 600 et 2 000 ppm x années.

L'exposition cumulée et le nombre d'années d'exposition variaient d'une usine à l'autre (tableaux 7.7 et 7.8). Les employés de l'usine D avaient en majorité le plus faible indice d'exposition et un an d'exposition. Ceux de l'usine C se situaient principalement dans le niveau de l'indice d'exposition qui représente de 150 à 600 ppm x années et avaient été

² Le tableau 7.5 a été placé en annexe (annexe 7.1)

Tableau 7.3: Relation entre la masse de styrène absorbée par dosimètre
durant une journée et l'exposition cumulée estimée

Styrène absorbé par dosimètre	Valeur estimée de l'exposition cumulée (ppm x années)				Total	N
	0-50	51-150	151-600	601-2000		
< 1000 µg	41,2%	35,3%	23,5%	-	100%	17
1000-2999 µg	42,1%	15,8%	31,6%	10,5%	100%	19
3000-4999 µg	-	22,2%	11,1%	66,7%	100%	9
≥ 5000 µg	13,8%	20,7%	27,6%	37,9%	100%	29
Total	23,0%	25,7%	12,2%	39,2%	100%	74

Tableau 7.4: Relation entre la valeur estimée de l'exposition par poste et l'exposition cumulée estimée

Valeur estimée de l'exposition par poste	Valeur estimée de l'exposition cumulée (ppm x années)				Total	N
	0-50	51-150	151-600	601-2000		
≤ 20 ppm	31,3 %	37,5 %	31,3 %	-	100 %	16
21-50 ppm	56,3 %	6,3 %	25,0 %	12,5 %	100 %	16
51-100 ppm	9,1 %	27,3 %	13,6 %	50,0 %	100 %	22
≥ 100 ppm	14,3 %	19,0 %	38,1 %	28,6 %	100 %	21
Total	25,3 %	22,7 %	26,7 %	25,3 %	100 %	75

Tableau 7.6: Relation entre la masse de styrène absorbée par dosimètre et le nombre d'années d'exposition

Styrène absorbé par dosimètre	Nombre d'années d'exposition				Total	N
	≤1,0	1,1-1,5	1,6-5,0	5,1-21		
< 1000 µg	58,8%	11,8%	23,5%	5,9%	100%	17
1000-2999 µg	10,5%	42,1%	26,3%	21,1%	100%	19
3000-4999 µg	-	-	33,3%	66,7%	100%	9
≥ 5000 µg	6,9%	20,7%	34,5%	37,9%	100%	29
Total	23,0%	25,7%	12,2%	39,2%	100%	74

Tableau 7.7: Distribution de l'exposition cumulée estimée par usine

Exposition cumulée estimée (ppm x années)	Usines				Total
	A	B	C	D	
0-50	30,0%	8,6%	18,8%	71,4%	25,3%
51-150	30,0%	17,1%	31,3%	21,4%	22,7%
151-600	20,0%	25,7%	50,0%	7,1%	26,7%
601-2000	20,0%	48,6%	-	-	25,3%
Total	100%	100%	100%	100%	100%
N	10	35	16	14	75

Tableau 7.8: Distribution du nombre d'années d'exposition par usine

Nombre d'années d'exposition	Usines				Total
	A	B	C	D	
< 1	20,0%	25,7%	-	21,4%	18,7%
1	40,0%	-	31,3%	50,0%	21,3%
1, 1-5	20,0%	17,1%	62,5%	28,6%	29,3%
5, 1-21	20,0%	57,1%	6,3%	-	30,7%
Total	100%	100%	100%	100%	100%
N	10	35	16	14	75

exposés de façon substantielle au styrène entre un et cinq ans. A l'usine B, le groupe le plus important des travailleurs (48,6%) était dans la plus haute catégorie de l'indice d'exposition cumulée ayant accumulé de 600 à 2 000 ppm x années et comptait de 5 à 21 ans d'ancienneté.

Mesures biologiques de l'exposition

Courbes d'excrétion d'acide mandélique

Durant la période d'exposition continue, les urines de 24 heures furent recueillies par 74 travailleurs (un employé de l'usine B était absent le jour désigné pour la collecte de 24 heures); les participants avaient jusqu'à 15 échantillons chacun. Les valeurs moyennes des paramètres d'excrétion des métabolites en fonction du niveau d'exposition journalière apparaissent au tableau 7.9 pour 70 travailleurs. Il manque quatre travailleurs de l'usine A pour lesquels le dosage de l'exposition environnementale avait eu lieu quelques jours avant la collecte d'urine. L'aire sous la courbe d'excrétion, la concentration maximale d'acide mandélique et la pente décroissante de la courbe d'excrétion ne furent pas estimés lorsqu'aucune concentration d'acide mandélique ne se trouvait au-dessus de la limite de détection chez un même travailleur. De plus la pente ne fut pas estimée pour deux travailleurs chez qui le dernier échantillon prélevé contenait la concentration maximale d'acide mandélique.

Tableau 7.9: Valeurs moyennes de la concentration maximale de MA, de l'aire sous la courbe d'excrétion et de la pente décroissante de la courbe d'excrétion par masse de styrène absorbée sur dosimètre

Styrène absorbé par dosimètre (µg)	Log Maximum			Aire			Pente		
	moyenne*	SD	N	moyenne**	SD	N	moyenne***	SD	N
< 1000 µg	2,03	0,41	18	3,84	5,15	18	-0,10	0,05	12
1000-2999 µg	2,59	0,20	21	9,33	7,45	21	-0,09	0,05	19
3000-4999 µg	2,86	0,13	7	15,59	5,85	7	-0,08	0,02	7
≥ 5000 µg	3,15	0,30	24	28,54	12,23	24	-0,06	0,02	24
Général	2,67	0,52	70	15,31	13,40	70	-0,08	0,04	62

* unité: mg/g créatinine

** unité: (mg/g créatinine) x heure

*** log (mg/g créatinine)/heure

Concentration d'acide mandélique dans les échantillons de fin de quart

Les concentrations moyennes d'acide mandélique exprimées en mg/g de créatinine dans les échantillons pontuels de fin de quart augmentaient avec la valeur de l'exposition estimée d'après les enquêtes d'hygiène (tableau 7.10).

Mesures des effets sur le système nerveux périphérique

Électromyographie

Soixante-et-onze travailleurs ont passé le test EMG. Comme mentionné au Chapitre 5, deux sujets avaient quitté leur emploi au moment du test et deux autres avaient refusé de participer à ce test. Pour toutes les analyses qui porteront sur les VCNs, trois des travailleurs pour lesquels les VCNs avaient été enregistrées furent exclus a posteriori parce que l'examen de leur histoire professionnelle avait démontré qu'ils étaient employés à la présente compagnie depuis moins d'un mois.

Les valeurs des VCNs moyennes des nerfs mixtes médian et cubital et du nerf sensoriel saphène sont présentées au tableau 7.11 pour 68 travailleurs. Les VCN sensorielles des nerfs cubital et saphène n'ont pu être calculées respectivement pour un et deux sujets. En effet les réponses enregistrées sur l'EMG ne pouvaient être interprétées sans équivoque.

Tableau 7.10: Concentrations moyennes de MA en fin de quart
par valeur estimée de l'exposition par poste

Valeur estimée de l'exposition par poste	Concentration de MA en fin de quart		Total
	moyenne*	SD	
≤ 20 ppm	150,27	137,03	14
21-50 ppm	319,33	166,90	9
51-100 ppm	418,43	646,62	21
≥ 100 ppm	1679,38	1285,52	18

* unités: mg/g créatinine

Tableau 7.11: Valeurs moyennes des vitesses de conduction nerveuse des nerfs médian, cubital et saphène externe

Nerf	Vitesse de conduction nerveuse		N*
	moyenne	SD	
Vitesse de conduction nerveuse motrice			
médian	56,2	3,92	68
cubital	56,0	5,03	68
Vitesse de conduction nerveuse sensorielle			
médian	44,5	4,68	68
cubital	44,8	4,91	67
saphène	41,4	3,70	66

*Note: 3 travailleurs, employés depuis moins d'un mois au moment des enregistrements EMG, ont été exclus (voir texte).

Symptômes neurologiques

La proportion de l'échantillon au complet (i.e. 75 employés) avec réponse affirmative pour chaque question du questionnaire de symptômes apparaît en face de chacune des questions au tableau 7.12. Les quatre symptômes d'atteintes au système nerveux périphérique sont marqués d'une astérix (*). La proportion de travailleurs donnant une réponse affirmative pour ces symptômes s'échelonne entre 8 et 14%.

Facteurs pouvant affecter la relation entre exposition environnementale et indicateurs biologiques

Estimés des dépôts de graisse

Le tableau 7.13 donne la distribution de l'épaisseur du pli cutané par catégorie de l'indice de la masse corporelle, représenté ici par l'indice de Quetelet. Nous possédons des données exactes sur le poids et la taille pour 65 individus. La majorité des sujets avec faible indice de Quetelet avaient un pli cutané mince derrière le triceps (61,9%). La majorité de ceux ayant un indice élevé avaient un pli cutané épais (61,1%).

Dans les analyses qui vont suivre sur l'influence des dépôts de graisse sur l'absorption du styrène, l'épaisseur du pli cutané et l'indice de Quetelet seront tous deux utilisés comme estimés des dépôts de tissus adipeux.

Tableau 7.12: Proportion de l'échantillon avec réponse affirmative pour chaque question du questionnaire de symptômes. (N = 75)

Répondez 'OUI' seulement si vous avez ressenti le symptôme durant les 30 dernières jours.

1.	Vous êtes-vous fatigué plus facilement que normalement pour la quantité d'activités que vous avez faites?	33%
2.	Vous êtes-vous senti souvent la tête qui tourne ou étourdi?	25%
3.	Avez-vous eu du mal à vous concentrer?	19%
4.	Vous êtes-vous senti confus (mêlé)?	13%
5.	Avez-vous eu des problèmes de mémoire?	19%
6.	Vos parents ou vos amis vous ont-ils dit que vous aviez des problèmes de mémoire?	14%
7.	Vous êtes-vous senti souvent irritable sans raison particulière?	26%
8.	Vous êtes-vous senti déprimé sans raison particulière?	18%
9.	Avez-vous eu mal à la tête plus qu'une fois par semaine?	24%
10.	Est-ce que vous avez dormi plus que vous en aviez l'habitude?	13%
11.	Avez-vous eu du mal à trouver le sommeil?	29%
12.	Avez-vous eu des problèmes de coordination ou des pertes d'équilibre?	7%
13.	Avez-vous remarqué un changement dans votre démarche?	3%
14.*	Avez-vous perdu de la force dans les bras ou dans les mains?	8%
15.*	Avez-vous perdu de la force dans les jambes ou dans les pieds?	10%
16.	Avez-vous eu de la difficulté à boutonner ou à déboutonner vos vêtements?	1%
17.*	Avez-vous eu des engourdissements, des picotements ou des 'fourmis' dans les mains?	14%
18.*	Avez-vous eu des engourdissements, des picotements ou des 'fourmis' dans les orteils?	13%
19.	Avez-vous eu des nausées sans que ce soit causé par quelque chose que vous ayez bu ou mangé?	13%
20.	Vous êtes-vous parfois senti ivre sans avoir bu d'alcool?	17%
21.	Avez-vous eu à prendre des notes pour retenir des choses?	22%
22.	Deviez-vous retourner vérifier des actions déjà posées, ayant oublié que c'était fait (ex: fermer un rond de poêle ou fermer une porte à clé)?	40%
23.	En général, avez-vous eu plus de difficulté à comprendre le sens des journaux, revues ou livres que vous avez lus?	4%
24.	Votre appétit sexuel vous a-t-il semblé plus faible que ce que vous considérez comme normal?	10%
25.	Avez-vous eu des palpitations au coeur même quand vous ne faisiez pas d'effort physique?	14%
26.	A l'occasion, avez-vous ressenti une sensation d'oppression dans votre poitrine?	17%
27.	Est-ce que vous avez parfois transpiré sans raison particulière (même sans faire d'exercice)?	18%

* symptômes d'atteintes au SNP

Tableau 7.13: Distribution de l'épaisseur du pli cutané par indice de la masse corporelle

Epaisseur du pli cutané	Indice de la masse corporelle*			N
	Faible (>0,25 ≤0,32)	Moyen (>0,32 ≤0,37)	Elevé (>0,37 ≤0,52)	
Mince (4,0 - 7,5 mm)	61,9%	23,1%	11,1%	21
Moyen (7,6 - 11,0 mm)	19,0%	46,2%	27,8%	21
Epais (11,1 - 30,0 mm)	19,0%	30,8%	61,1%	23
Total	100%	100%	100%	
N	21	26	18	65

*Indice de la masse corporelle:

Indice de Quetelet = $(\text{poids} / \text{taille}^2) \times 100$

Unités: $(\text{livres} / \text{pouces}^2) \times 100$

Estimation de la demande physique reliée aux différents postes de travail

Une évaluation subjective de l'effort physique exigé par poste de travail a été effectuée indépendamment par trois personnes sur une échelle de 1 à 9. Les scores des deux membres de l'équipe de recherche soit Sylvie Mallette, hygiéniste industrielle et Denyse Gautrin étaient sensiblement les mêmes, comme ceux d'ailleurs d'un consultant dans le secteur des plastiques renforcés au Québec, familier avec les procédés utilisés dans chacune des usines participantes. Les trois observateurs n'étaient pas informés, au moment de leur évaluation, de l'état de fonctionnement du système nerveux périphérique des travailleurs occupant les postes considérés. Les niveaux d'exigence physique reliés aux postes de travail dans chacune des usines prises séparément ont été regroupés en trois catégories (faible, modérée, élevée) et la distribution de ces catégories par la valeur estimée de l'exposition par poste selon les enquêtes d'hygiène est illustrée au tableau 7.14. La plupart des employés avec un faible niveau d'exposition occupaient des postes peu exigeants physiquement. Par ailleurs, les employés avec exposition élevée (i.e. 50-100 ppm) et très élevée (i.e. > 100 ppm) se partageaient entre une charge de travail modérée et élevée, un pourcentage légèrement plus élevé des travailleurs très fortement exposés ayant une charge de travail modérée. De façon générale néanmoins, aux postes les plus exposés correspondaient les plus grandes exigences physiques et inversement.

La forte corrélation entre l'effort physique lié à la charge de travail et le niveau d'exposition laisse supposer qu'il est peu probable que la variable concomitante considérée ici modifie le sens de la relation entre exposition environnementale et exposition biologique. La variable

Tableau 7.14: Distribution de l'exigence physique reliée au poste de travail par valeur estimée de l'exposition par poste selon les enquêtes d'hygiène

Exigence physique de la tâche	Valeur estimée de l'exposition par poste				Total
	20 ppm	21-50 ppm	51-100 ppm	100 ppm	
Faible (≤ 3)*	66,7%	35,3%	9,5%	-	24,0%
Modérée (4 - 5)	33,3%	41,2%	47,6%	54,5%	45,3%
Elevée (6 - 9)	-	23,5%	42,9%	45,5%	30,7%
Total	100%	100%	100%	100%	100%
N	15	17	21	22	75

* évaluation subjective sur une échelle de 1 à 9

concomitante pourrait néanmoins affecter la nature de cette relation et aurait pour effet d'augmenter l'exposition effective par rapport à la valeur attendue si un modèle univarié, ne tenant compte que de la variable «exposition environnementale», était considéré.

Évaluation de la consommation d'alcool

Le tableau 7.15 décrit la consommation courante d'alcool et la consommation d'alcool dans les dernières 24 heures. Près de la moitié des travailleurs avaient consommé de l'alcool la veille des tests neurophysiologiques et parmi ceux-ci, 38% de ces travailleurs consommaient de façon courante 15 verres d'alcool ou plus par semaine. Un peu moins du tiers (23%) des sujets étaient de «gros buveurs» et consommaient 15 verres ou plus par semaine.

Port d'équipement protecteur

La distribution des travailleurs portant un masque protecteur par la valeur estimée de l'exposition par poste (tableau 7.16) indique que la majorité des travailleurs ne portaient jamais de masque (58,3%). Un résultat étonnant à prime abord est que 25,0% des travailleurs exposés à moins de 20 ppm portaient un masque tout le temps alors que la proportion de travailleurs exposés entre 50 et 100 ppm qui en portaient tout le temps n'était que de 11%. Une explication possible serait le fait que la plupart des postes à exposition négligeable étaient des postes de finition avec opérations de sablage et exposition à des poussières de fibre de verre ou de plastique. Parmi les employés affectés à des postes à très forte

Tableau 7.15: Distribution des travailleurs selon la consommation courante d'alcool et la consommation durant les dernières 24 heures

Consommation courante d'alcool (no. de verres/sem.)		Consommation d'alcool dans les dernières 24 heures		Total
		OUI	NON	
< 5	N	8	21	29
5 - 15	N	13	16	29
15+	N	13	4	17
N		34	41	75

Tableau 7.16: Distribution des travailleurs portant un masque par valeur estimée de l'exposition par poste

Valeur estimée de l'exposition par poste (ppm)	Port du masque					Total	N
	jamaïs	à l'occasion	la 1/2 du temps	presque tout le temps	tout le temps		
0-20	75,0%	-	-	-	25,0%	100%	16
21-50	63,2%	21,1%	5,3%	5,3%	5,3%	100%	19
51-100	55,6%	11,1%	11,1%	11,1%	11,1%	100%	9
≥ 100	46,4%	10,7%	3,6%	7,1%	32,1%	100%	28
Total	58,3%	11,1%	4,2%	5,6%	20,8%	100%	72

exposition (i.e. > 100 ppm), 32,1% portaient un masque tout le temps alors que 46,4% n'en portaient jamais. Les types de masque étaient très variés: masques de papier (même pour les postes avec exposition au styrène), masques avec cartouche de carbone et masques à air frais.

Moins de la moitié des travailleurs soit 44,4% et 46,4% exposés respectivement entre 50 et 100 ppm et à plus de 100 ppm portaient toujours des gants au travail (tableau 7.17). La nature des gants variait beaucoup au point de vue efficacité escomptée; certains employés portaient des gants de caoutchouc pour usage ménager et d'autres des gants de tissu.

Il serait intéressant en principe de vérifier si la relation entre variables de l'exposition environnementale et indicateurs biologiques varie en fonction du port d'équipement protecteur, mais l'hétérogénéité des masques et des gants limiterait l'interprétation possible de ces résultats. Des analyses effectuées à cet effet sont tout de même présentées à l'annexe 7.2.

Tableau 7.17: Distribution des travailleurs portant des gants par valeur estimée de l'exposition par poste

Valeur estimée de l'exposition par poste (ppm)	Port des gants					Total	N
	jamaïs	à l'occasion	la 1/2 du temps	presque tout le temps	tout le temps		
< 20 ppm	58,8%	5,9%	-	5,9%	29,9%	100%	17
21-50 ppm	57,9%	15,8%	5,3%	-	21,1%	100%	19
51-100 ppm	22,2%	22,2%	11,1%	-	44,4%	100%	9
> 100 ppm	28,6%	10,7%	-	14,3%	46,4%	100%	28
Total	42,5%	12,3%	2,7%	6,8%	35,6%	100%	73

CHAPITRE 8

RÉSULTATS II: RELATION ENTRE MESURES ENVIRONNEMENTALES ET MESURES BIOLOGIQUES DE L'EXPOSITION

L'information qui a été recueillie durant la période d'exposition continue et durant la période d'exposition nouvelle a été utilisée pour déterminer d'une part les relations entre exposition environnementale et indicateurs biologiques et d'autre part pour analyser les effets de facteurs susceptibles d'affecter ces relations.

Relations mesures environnementales - mesures biologiques: durant la période d'exposition continue

Des coefficients de corrélation entre mesures environnementales de l'exposition et mesures biologiques sont présentées au tableau 8.1. Dans la moitié supérieure du tableau les coefficients de corrélation obtenus entre la masse de styrène absorbée sur dosimètre passif au cours des échantillonnages personnels et les indicateurs biologiques dérivés des courbes d'excrétion de l'acide mandélique et de l'échantillon ponctuel du lundi sont présentés. Comme déjà mentionné au Chapitre 7, la concentration maximale d'acide mandélique et l'aire sous la courbe d'excrétion de ce métabolite augmentent avec l'exposition de façon significative. Les coefficients de corrélation sont respectivement $r=0,65$ et $r=0,68$ ($p<0,001$), la pente descendante de la courbe d'excrétion devient moins forte à mesure que l'exposition augmente $r=-0,31$, $p<0,01$) et enfin la

Tableau 8.1: Coefficients de corrélation entre indicateurs biologiques et masse de styrène absorbée sur diffuseur passif

Masse absorbée le jour de la collecte d'urine de 24 heures				
Aire sous la courbe d'excrétion	Concentration maximale (logarithme)	Temps pour l'excrétion maximale	Pente de la courbe d'excrétion	Présence de MA avant le quart du lundi
$r = 0,65^{***}$	$r = 0,68^{***}$	$r = 0,11$	$r = 40,31^{**}$	$r = 0,39^{***}$
$N = 70$	$N = 70$	$N = 61$	$N = 62$	$N = 69$
Concentration des métabolites dans des échantillons ponctuels				
Fin de quart: lundi		Avant le quart: mardi		
MA		MA		
$r = 0,27^{***}$		$r = 0,58^{***}$		
$N = 57$		$N = 63$		

*p < .05

**p < .01

***p < .001

probabilité que l'acide mandélique soit détecté dans un échantillon ponctuel avant le quart du lundi est d'autant plus grande que l'exposition est élevée ($r=0,39$, $p<0,001$). Dans la moitié inférieure du même tableau (tableau 8.1), on peut constater que les concentrations en acide mandélique des échantillons d'urine prélevés en fin de quart le lundi et avant le quart le mardi matin sont très fortement reliées à l'exposition ($r=0,87$ et $r=0,58$, $p<0,001$). Les coefficients présentés ici ont été calculés avec les concentrations du métabolite exprimées en mg/g de créatinine de préférence aux concentrations de métabolite exprimées en mg/l. La corrélation entre cette dernière mesure de la concentration d'acide mandélique et les variables de l'exposition environnementale est plus forte que la corrélation avec les autres mesures, mais de façon marginale seulement. Cette faible différence n'était pas suffisante pour renoncer à utiliser la concentration corrigée pour la créatinine dans les analyses statistiques. En effet, cette mesure est généralement considérée comme la plus fiable parce qu'elle tient compte de la variation de la diurèse. Pour répondre à un intérêt particulier des collaborateurs du projet en hygiène du travail, un protocole a été établi pour recueillir des données afin d'identifier lequel des paramètres de l'élimination du styrène (i.e. MA, PGA ou le rapport MA/PGA) est le plus fortement relié à l'exposition et afin de déterminer l'unité de mesure avec laquelle la corrélation est la plus élevée. Les résultats de cette étude sont présentés dans l'annexe 7.2.

Ce n'est que dans le chapitre suivant que seront évalués les indicateurs biologiques comme prédicteurs des risques neurotoxiques. Il est possible que les indicateurs les mieux corrélés aux variables de

l'exposition environnementale ne soient pas les meilleurs facteurs de prédiction d'atteintes au système nerveux périphérique.

Facteurs affectant la relation entre mesures environnementales et mesures biologiques

Effets dus aux variations dans le protocole d'échantillonnage environnemental

Parmi les 75 travailleurs qui constituaient l'échantillon principal, 52 avaient des données environnementales complètes et recueillies selon le protocole original. Pour ce groupe de travailleurs, un moniteur passif était porté à partir du début du quart de travail jusqu'au repas du midi puis un autre durant l'après midi. Pour les autres travailleurs qui étaient affectés au quart du soir, un seul dosimètre a été porté soit pour la première moitié du quart soit pour le quart au complet; dans ce dernier cas, l'usage d'un dosimètre avec section arrière avait permis de vérifier qu'il n'y avait pas saturation. Comme mentionne au Chapitre 7, aucune donnée sur l'exposition environnementale n'a été obtenue la journée de la collecte d'urine de 24 heures pour quatre travailleurs de l'usine A. Pour ces quatre travailleurs, des données environnementales de journées différentes ont été utilisées.

Les corrélations entre exposition environnementale et certains indicateurs biologiques apparaissent au tableau 8.2. Quelle que soit la procédure d'échantillonnage utilisée le jour de la collecte de 24 heures, la valeur de ces coefficients semble assez stable. Ce résultat n'est pas surprenant si on se réfère aux analyses de corrélation

Tableau 8.2: Coefficients de corrélation entre les indicateurs biologiques et l'exposition environnementale selon différents protocoles d'échantillonnage

		Aire sous la courbe d'excretion	Concentration maximale (log)	Temps pour l'excrétion maximale	Pente de la courbe d'excrétion	MA en fin de quart (mg/g créatinine)
1. 2 badges de 4 heures le jour de la collecte de 24 heures						
masse absorbée sur dosimètre	r N	0,62*** 52	0,66*** 52	0,16 44	-0,24 45	0,70*** 41
2. 1 badge de 8 heures et 2 badges de 4 heures le jour de la collecte de 24 heures						
masse absorbée sur dosimètre	r N	0,67*** 60	0,69*** 60	0,11 51	-0,29* 52	0,74*** 48
3. 1 badge x 8 heures, 1 badge x 4 heures, 2 badges de 4 heures le jour de la collecte de 24 heures						
masse absorbée sur dosimètre	r N	0,65*** 70	0,68*** 70	0,11 61	-0,31** 62	0,72*** 58
4. badges le jour de la collecte de 24 heures ou autre						
masse absorbée sur dosimètre	r N	0,64*** 74	0,68*** 74	0,12 65	-0,17 66	0,67*** 62

*p < 0,05

**p < 0,01

***p < 0,001

effectuées pour le groupe de 52 travailleurs séparément pour le matin et pour l'après-midi et qui ont montré que l'exposition durant les deux demi-journées ou le quart complet est tout aussi bien reliée aux mesures biologiques (annexe 7.2). Même s'il a peut-être existé des variations dans les niveaux d'exposition entre la journée où ont été effectués les échantillonnages environnementaux et la journée de la collecte d'urine pour quatre travailleurs du groupe, ceci ne semble pas affecter la relation entre la mesure d'exposition disponible et l'aire sous la courbe d'excrétion ou le logarithme de la concentration maximale d'acide mandélique. Cependant, ce n'est pas le cas pour la relation avec la pente de la courbe d'excrétion ni avec la concentration d'acide mandélique à la fin du quart. Ces deux derniers indicateurs semblent plus sensibles à des variations de styrène ambiant; ce résultat n'est pas étonnant étant donnée la forte corrélation entre exposition environnementale et concentration urinaire d'acide mandélique en fin de quart (i.e. $r=0,87$, $p<0.001$, tableau 8.1). Par ailleurs, ce dernier paramètre est relié à la pente décroissante de la courbe d'excrétion. On ne s'attendait pas nécessairement à ce qu'il y ait correspondance des corrélations et les résultats obtenus pour les deux premiers paramètres de l'exposition biologique sont peut-être dus aux valeurs enregistrées pour un ou deux travailleurs. Les analyses qui vont suivre porteront sur le groupe de 70 travailleurs pour lesquels les échantillonnages environnementaux et biologiques ont été effectués le même jour. Les relations entre indicateurs biologiques et divers facteurs seront étudiées en tenant compte de l'exposition environnementale.

Effets dus à d'autres facteurs

Les cinq indicateurs biologiques choisis, soit l'aire sous la courbe d'excrétion d'acide mandélique, le logarithme de la concentration maximale d'acide mandélique, le temps entre le début du quart de travail et le temps estimé à l'excrétion maximale, la pente décroissante de la courbe d'excrétion et enfin la présence d'acide mandélique dans un échantillon prélevé le lundi avant le quart furent examinés en relation avec les six facteurs reconnus, d'après la littérature, comme pouvant affecter le mode d'absorption et d'élimination du styrène (c.f. Chapitre 2). Ces facteurs sont: i)- l'exposition cumulée; ii)- la consommation d'alcool; iii)- l'estimé des dépôts graisseux; iv)- l'exigence physique reliée à la tâche de travail; v)- la fréquence du port du masque; et vi)- la fréquence du port des gants.

En ce qui concerne la mesure environnementale, le choix le plus approprié pour les quatre premiers indicateurs biologiques cités fut la masse de styrène absorbée le jour de la collecte d'urine de 24 heures; par ailleurs, pour le cinquième indicateur, la présence d'acide mandélique dans l'urine du lundi matin, qui devrait en principe refléter les niveaux d'exposition au cours de la semaine précédente, la mesure choisie fut la valeur estimée de l'exposition courante par poste d'après les enquêtes d'hygiène. Les résultats de ces analyses sont résumés au tableau 8.3.

Dans ce tableau, sont illustrées les relations entre chaque indicateur biologique et chaque facteur mentionné plus haut. Les effets possibles de ces facteurs ont été discutés au Chapitre 2. Dans le contexte de cette

Tableau 8.3: Coefficients de corrélation entre les facteurs confondants possibles et les indicateurs biologiques après avoir tenu compte de la masse absorbée sur dosimètre

		Aire sous la courbe d'excrétion	Concentration maximale (log)	Temps pour l'excrétion maximale	Pente	Présence de MA le lundi avant le quart de travail (1)
Exposition cumulée	r N	0,24* 70	0,31** 70	0,06 61	-0,21 62	0,26* 66
Consommation courante d'alcool	r N	-0,11 70	-0,13 70	-0,01 61	-0,01 62	-0,06 66
Consommation d'alcool estimée pour toute la vie	r N	0,12 67	0,05 67	0,03 58	-0,07 59	0,22* 66
Plu cutané	r N	-0,33** 66	-0,22* 66	0,36* 57	0,06 58	-0,17 66
Indice de Quetelet	r N	-0,36** 65	-0,26* 65	-0,13 56	-0,07 57	-0,14 61
Exigence physique de la tâche	r N	0,12 70	0,29** 70	-0,06 61	-0,14 62	0,02 66
Port du masque (valeur élevée = fréquent)	r N	-0,21* 68	-0,17 68	-0,23* 59	0,11 60	0,01 64
Port des gants	r N	0,03 68	-0,02 68	0,14 59	-0,06 60	0,14 66

(1) échantillon prélevé le jour de l'EMG

étude, des hypothèses a priori ont été formulées quant au sens du changement attendu au niveau de la relation entre les variables de l'exposition environnementale et des indicateurs biologiques spécifiques, et quant à la façon dont le processus d'élimination serait affecté. Par exemple, on supposait au départ que la fréquence du port du masque et des gants serait associée à une diminution de la quantité de styrène absorbée et donc à une réduction de la concentration maximale d'acide mandélique et de l'aire sous la courbe d'excrétion après avoir tenu compte de l'exposition environnementale. L'exigence physique était supposée être associée à une plus grande absorption du solvant et ainsi faire augmenter la concentration maximale ainsi que l'aire sous la courbe d'excrétion et possiblement la probabilité de détecter de l'acide mandélique dans l'urine du lundi avant le quart. On s'attendait par ailleurs à ce que l'épaisseur du pli cutané et l'indice de Quetelet, reflets de la masse de tissus adipeux disponibles pour stocker le styrène, soient associés à une durée plus longue pour atteindre le temps estimé à l'excrétion maximale et à un plus grand laps de temps pour l'élimination complète du métabolite. On a fait l'hypothèse que la consommation courante d'alcool pourrait refléter le niveau d'interférence avec le taux du métabolisme durant une semaine et que les employés ayant une forte consommation d'alcool seraient les plus susceptibles d'excréter de l'acide mandélique le lundi matin. De façon similaire, les travailleurs ayant un indice élevé de consommation d'alcool à long terme pourraient, à cause de l'hépatotoxicité de l'alcool, être plus lents à éliminer le solvant.

Les effets de l'exposition cumulée au styrène

Originellement, l'étude n'avait pas été conçue pour étudier les effets de l'exposition à long terme. A l'aide du questionnaire principal administré durant l'étude (annexe 6.2), il fut possible d'obtenir des informations détaillées sur les postes occupés pendant les derniers mois depuis le dernier arrêt prolongé (11 mois au maximum) et sur le nombre d'années d'ancienneté avec l'employeur actuel. Ces données ne permettaient de calculer qu'un indice très approximatif de l'exposition totale au styrène (I_{et} , Chapitre 5). Des analyses préliminaires effectuées avec cet indice grossier de l'exposition totale n'avaient suggéré qu'une faible relation entre cet indice et les indicateurs biologiques. Les corrélations étaient cependant significatives avec la concentration maximale d'acide mandélique ($r=0,30$, $p<0,0001$) et avec la probabilité de détecter de l'acide mandélique dans un échantillon d'urine le lundi avant le quart ($r=0,29$, $p<0,01$) (Cherry, non publié, 1986). Ce résultat important méritait d'être confirmé par des analyses additionnelles utilisant des renseignements plus détaillés sur l'histoire professionnelle. A l'aide d'un court questionnaire (annexe 6.4) administré le jour de la remise aux employés des résultats collectifs et individuels tirés de la présente étude, des informations furent obtenues sur la nature et la durée des différents postes occupés depuis le début de l'embauche à la présente entreprise.

L'examen des coefficients de corrélation partiels présentés au tableau 8.3 indique qu'ils sont significatifs (avec un test unilatéral) pour les indicateurs biologiques suivants: i)- la probabilité de détecter de

l'acide mandélique dans l'urine du lundi matin; ii)- l'aire sous la courbe d'excrétion; et iii)- la concentration maximale d'acide mandélique. La corrélation positive entre la probabilité de détecter de l'acide mandélique dans un échantillon ponctuel d'urine avant le quart du lundi et l'exposition cumulée en tenant compte de l'exposition actuelle suggère une accumulation d'acide mandélique durant la semaine de travail et une élimination plus lente pour les travailleurs ayant un indice élevé d'exposition cumulée. Cette relation est illustrée plus en détail au tableau 8.4. On peut constater que parmi les travailleurs présentement exposés à moins de 100 ppm et ayant une exposition cumulée de moins de 5 ans à 100 ppm (ou l'équivalent) seulement 7% (2/38) avaient de l'acide mandélique dans l'urine le matin où les tests électromyographiques eurent lieu. Parmi ceux actuellement exposés à plus de 100 ppm, 45% avaient de l'acide mandélique dans les urines le lundi. La probabilité plus élevée de détecter de l'acide mandélique chez les travailleurs ayant été exposés à 100 ppm pendant plus de cinq ans se retrouve même à des niveaux d'exposition courante de moins de 100 ppm (i.e. entre 51 et 100 ppm). Ces résultats suggèrent que le styrène pourrait avoir des effets hépatotoxiques suite à des expositions pendant une période prolongée. Ainsi, des analyses de l'interaction possible entre exposition courante et exposition à long terme seront présentées dans le Chapitre 9.

L'augmentation de l'aire sous la courbe d'excrétion en fonction de l'exposition cumulée (I_{cu}) (tableau 8.5) n'est pas évidente à tous les niveaux de l'exposition cumulée, du moins pas parmi les travailleurs fortement exposés au moment de l'étude. L'augmentation de l'exposition

Tableau 8.4: Proportion des travailleurs avec MA détecté avant le quart du lundi par niveau d'exposition courant et cumulé

Exposition cumulée estimée (ppm x années)	Niveau d'exposition selon les enquêtes d'hygiène				Total
	≤20 ppm	21-50 ppm	51-100 ppm	>100 ppm	
≤30	0% N = 4	14% N = 7	0% N = 2	100% N = 2	20% N = 15
31-100	0% N = 6	0% N = 2	33% N = 3	33% N = 3	14% N = 14
101-500	20% N = 5	0% N = 3	0% N = 4	29% N = 7	16% N = 19
≥500	0% N = 1	25% N = 4	31% N = 13	50% N = 8	35% N = 26
Total	6% N = 16	13% N = 16	23% N = 22	45% N = 20	23% N = 74

Tableau 8.5: Aire* moyenne sous la courbe d'excrétion de MA par masse de styrène absorbée et par exposition cumulée estimée

Masse de styrène absorbée (μg)		Exposition cumulée estimée (ppm x années)				Total
		≤ 50	51-150	151-600	≥ 600	
< 1000 μg	moyenne	6,3	1,7	3,06	-	3,8
	SD	7,4	1,4	3,3	-	5,2
	N	7	6	5	-	18
1000-2999 μg	moyenne	11,3	9,0	8,2	12,5	9,9
	SD	10,8	5,5	4,7	3,1	7,4
	N	8	4	7	2	21
3000-4999 μg	moyenne	-	9,4	-	16,6	15,6
	SD	-	0	-	5,7	5,9
	N	-	1	-	5	7
$\geq 5000\mu\text{g}$	moyenne	34,4	37,6	23,9	25,3	28,5
	SD	14,7	11,0	12,8	10,4	12,2
	N	4	4	5	11	24
Total	moyenne	14,3	13,7	11,3	21,2	15,3
	SD	14,8	16,3	11,3	9,7	13,4
	N	19	15	17	19	70

* unité: (mg/g créatinine) x heure

cumulée chez le groupe de travailleurs exposés à plus de 5 000 μg au moment de l'étude, est accompagnée d'une diminution de l'aire sous la courbe d'excrétion de l'acide mandélique. Ces résultats sont basés sur un très petit nombre mais suggèrent qu'une hépatotoxicité éventuelle due à l'exposition à long terme serait plus manifeste chez les travailleurs présentement exposés à des concentrations de styrène au delà des limites permises de 100 ppm.

Lorsqu'on regarde plus en détail la relation entre le logarithme de la concentration maximale d'acide mandélique excrétée et l'exposition cumulée, par niveau d'exposition courante (tableau 8.6), il ne semble pas y avoir de profil de variation de la concentration maximale avec l'augmentation de l'exposition cumulée.

A la lumière des résultats présentés dans cette section, il faudra tenir compte de l'exposition cumulée (I_{ex}) lorsque les relations entre des paramètres biologiques de l'exposition tels la probabilité de détecter de l'acide mandélique le lundi et l'aire sous la courbe d'excrétion et les effets sur le système nerveux périphérique seront examinés.

La consommation d'alcool

Les travailleurs avec une plus forte consommation d'alcool courante ont tendance à avoir une plus petite aire sous la courbe d'excrétion et une concentration maximale plus faible, mais ceci n'est pas significatif avec un test unilatéral (tableau 8.3). La consommation d'alcool à long terme est peu reliée aux indicateurs biologiques dérivés de la courbe

Tableau 8.6: Concentration maximale de MA moyenne par masse de styrène absorbée et par exposition cumulée estimée

Masse de styrène absorbée (μg)		Exposition cumulée estimée (ppm x années)				Total
		≤ 50	51-150	151-600	≥ 600	
< 1000 μg	moyenne	2,1	2,0	2,0	-	2,0
	SD	0,4	0,4	0,5	-	0,4
	N	7	6	5	-	18
1000-2999 μg	moyenne	2,6	2,5	2,6	2,7	2,6
	SD	0,2	0,3	0,2	0,0	0,2
	N	8	4	7	2	21
3000-4999 μg	moyenne	-	2,9	-	2,9	2,9
	SD	-	0,0	-	0,1	0,1
	N	-	1	-	6	7
≥ 5000 μg	moyenne	3,2	3,4	3,3	3,0	3,1
	SD	0,3	0,2	0,4	0,3	0,3
	N	4	4	5	11	24
Total	moyenne	2,5	2,6	2,6	2,9	2,7
	SD	0,5	0,6	0,6	0,3	0,5
	N	19	15	17	19	70

d'excrétion de l'acide mandélique en 24 heures. Par contre une consommation d'alcool élevée est associée à une plus grande probabilité de détecter de l'acide mandélique dans l'urine, un lundi matin³ ($r=0,22$, $p<0,05$).

Dépôts de graisse

Les employés ayant plus de dépôts de graisse, tel que le reflètent les valeurs élevées du pli cutané et de l'indice de Quetelet, mettaient plus de temps à atteindre le point d'excrétion maximale et avaient une aire sous la courbe d'excrétion ainsi qu'une concentration maximale d'acide mandélique significativement plus faibles que les individus ayant de faibles dépôts graisseux.

A tous les niveaux d'exposition, l'aire sous la courbe d'excrétion diminue régulièrement avec l'augmentation des dépôts graisseux estimés par l'indice de Quetelet (tableau 8.7) et par l'épaisseur du pli cutané (tableau 8.8). La réduction de l'aire est substantielle et atteint même 50% si on compare les travailleurs exposés à plus de 5 000 μg et ceux exposés à moins de 1 000 μg (tableau 8.7).

Bien que la diminution moyenne de la concentration maximale d'acide mandélique soit faible (i.e. 7,5%), elle se fait régulièrement avec l'augmentation des estimés des dépôts de graisse quel que soit le niveau d'exposition courante (tableaux 8.9 et 8.10).

³ le jour du test EMG

Tableau 8.7: Aire* moyenne sous la courbe d'excrétion de MA par masse de styrène absorbée par indice de Quetelet

Masse de styrène absorbée (μg)		Indice de Quetelet			Total
		Faible ($\leq 0,32$)	Moyen ($> 0,32 \leq 0,37$)	Elevé ($> 0,37$)	
<1000 μg	moyenne	5,9	3,8	1,3	3,8
	SD	8,1	3,0	1,8	5,2
	N	6	7	5	18
1000-2999 μg	moyenne	12,1	8,9	8,6	9,6
	SD	13,9	4,1	4,7	7,5
	N	5	8	7	20
3000-4999 μg	moyenne	21,0	13,4	17,3	15,6
	SD	6,9	4,4	11,8	5,9
	N	2	5	6	7
$\geq 5000\mu\text{g}$	moyenne	34,8	28,0	17,3	27,5
	SD	13,1	7,1	11,8	13,2
	N	8	5	6	19
Total	moyenne	19,8	12,2	9,5	14,0
	SD	16,8	9,8	9,5	13,0
	N	21	25	18	64

Tableau 8.8: Aire* sous la courbe d'excrétion de MA par masse de styrène absorbée et par épaisseur du pli cutané

Masse de styrène absorbée (µg)		Pli-cutané (mm)			Total
		Mince (4,0-7,5)	Moyen (7,6-11,0)	Épais (11,1-30,0)	
≤ 1000 µg	moyenne	6,7	0,9	3,4	3,8
	SD	7,7	1,3	3,0	5,2
	N	6	5	7	18
1000-2999 µg	moyenne	15,0	9,1	8,5	9,9
	SD	14,2	4,6	5,4	7,4
	N	4	8	9	21
3000-4999 µg	moyenne	18,1	13,1	15,3	15,6
	SD	6,9	6,0	0,0	5,9
	N	3	3	1	7
≥ 5000 µg	moyenne	31,7	29,7	19,5	27,4
	SD	13,8	11,9	10,7	12,9
	N	8	6	6	20
Total	moyenne	19,4	13,4	10,1	14,2
	SD	15,1	12,8	8,9	12,9
	N	21	22	23	66

* unité: (mg/g créatinine) x heure

Tableau 8.9: Concentration maximale* de MA moyenne par masse de styrène absorbée sur dosimètre par indice de Quetelet

Masse de styrène absorbée (µg)		Indice de Quetelet			Total
		Faible (≤0,32)	Moyen (>0,32 ≤0,37)	Elevé (>0,37)	
< 1000µg	moyenne	2,1	2,2	1,7	2,0
	SD	0,5	0,2	0,4	0,4
	N	6	7	5	18
1000-2999µg	moyenne	2,5	2,5	2,6	2,6
	SD	0,3	0,2	0,2	0,2
	N	5	8	7	20
3000-4999µg	moyenne	3,0	2,8	-	2,9
	SD	0,3	0,0	-	0,1
	N	2	5	-	7
≥ 5000µg	moyenne	3,2	3,1	3,0	3,1
	SD	0,2	0,3	0,4	0,3
	N	8	5	6	19
Total	moyenne	2,7	2,6	2,5	2,6
	SD	0,6	0,4	0,6	0,5
	N	21	25	18	64

*unité: log (mg/g créatinine)

Tableau 8.10: Concentration maximale moyenne de MA* par masse de styrène absorbée et par épaisseur du pli cutané

Masse de styrène absorbée (µg)		Pli cutané (mm)			Total
		Mince (4,0-7,5)	Moyen (7,6-11,0)	Epais (11,1-31,0)	
≤1000 µg	moyenne	2,2	1,9	2,0	2,0
	SD	0,4	0,4	0,4	0,4
	N	6	5	7	18
1000-2999 µg	moyenne	2,5	2,6	2,6	2,6
	SD	0,0	0,2	0,2	0,2
	N	4	8	9	21
3000-4999 µg	moyenne	2,9	2,9	2,8	2,9
	SD	0,2	0,0	0,0	0,1
	N	3	3	1	7
≥5000 µg	moyenne	3,2	3,2	3,0	3,1
	SD	0,2	0,3	0,4	0,3
	N	8	6	6	20
Total	moyenne	2,74	2,6	2,5	2,6
	SD	0,5	0,5	0,5	0,5
	N	21	22	23	66

*unité: log (mg/g créatinine)

Le temps à l'excrétion maximale est significativement plus élevé pour les personnes avec une masse de tissus adipeux importante estimée par l'épaisseur du pli cutané ($r=0,36$, $p<0,01$, tableau 8.3). Cette relation est illustrée plus en détail au tableau 8.11. Elle est confirmée à tous les niveaux d'exposition sauf pour les travailleurs exposés à plus de 5 000 μg pour lesquels le temps à l'excrétion maximale est plus long que la moyenne mais ne semble pas être fonction de l'épaisseur du pli cutané. Conformément à l'hypothèse formulée au départ d'après la littérature, le styrène semble de toute évidence distribué et stocké dans un compartiment secondaire soit le tissu adipeux. Ceci retarde l'excrétion maximale et n'entraîne qu'une élimination partielle, durant une période de 24 heures, de la quantité totale de solvant absorbé. La mesure des dépôts graisseux ne pourra donc être ignorée dans l'analyse des effets neurotoxiques.

Exigence physique reliée aux différents postes.

Conformément à l'hypothèse formulée au départ, les travailleurs ayant une charge de travail plus élevée avaient absorbé une plus grande quantité de styrène tel que l'indique la concentration maximale d'acide mandelique excrétée. Ce résultat a été obtenu après avoir tenu compte de l'exposition environnementale. A l'inspection des résultats par niveau d'exposition (tableau 8.12), on se rend compte que c'est uniquement aux niveaux les moins élevés que l'augmentation de l'exigence physique est accompagnée d'une absorption de styrène marginalement plus importante. Deux travailleurs seulement, dans le groupe des moins exposés, avaient un poste exigeant une dépense physique élevée. On ne s'attend pas à ce que

Tableau 8.11: Temps pour l'excrétion maximale de MA par masse de styrène absorbée et par épaisseur du pli cutané

Masse de styrène absorbée (µg)		Pli cutané (mm)			Total
		Mince (4,0-7,5)	Moyen (7,6-11,0)	Epais (11,1-30,0)	
≤1000 µg	moyenne	4,8	0,4	9,5	6,5
	SD	2,0	0,0	2,9	3,8
	N	5	1	5	11
1000-2999 µg	moyenne	5,8	7,5	7,6	7,2
	SD	1,6	1,8	3,1	2,4
	N	4	7	8	19
3000-4999 µg	moyenne	5,8	6,5	6,3	6,2
	SD	1,0	2,5	0,0	1,7
	N	3	3	1	7
≥5000 µg	moyenne	7,6	7,5	7,1	7,4
	SD	1,7	2,4	1,7	1,9
	N	8	6	6	20
Total	moyenne	6,3	6,9	7,8	7,0
	SD	2,0	2,6	2,7	2,5
	N	20	17	20	57

Tableau 8.12: Concentration maximale de MA moyenne par masse de styrène absorbée sur dosimètre par niveau de dépense physique

Masse de styrène absorbée (μg)		Dépense physique			Total
		Légère	Moyenne	Elevée	
<1000 μg	moyenne	1,9	2,1	2,4	2,0
	SD	0,4	0,4	0,1	0,4
	N	11	5	2	18
1000-2999 μg	moyenne	2,5	2,6	2,6	2,6
	SD	0,1	0,2	0,1	0,2
	N	5	12	4	21
3000-4999 μg	moyenne	-	3,0	2,8	2,9
	SD	-	0,2	0,0	0,1
	N	-	2	5	7
>5000 μg	moyenne	3,3	3,3	3,0	3,1
	SD	0,4	0,2	0,3	0,3
	N	2	10	12	24
Total	moyenne	2,2	2,8	2,9	2,7
	SD	0,6	0,5	0,3	0,5
	N	18	29	23	70

l'intensité de l'effort physique exigé par la tâche affecte la relation entre exposition au styrène et effets sur le système nerveux périphérique. Néanmoins la possibilité sera envisagée.

Fréquence du port du masque

La fréquence du port du masque évaluée sur une échelle à cinq points était associée à une diminution de l'absorption de styrène, ce qui se manifestait par une aire plus petite et un temps à l'excrétion maximale plus court; les coefficients de corrélation partielle sont tous deux significatifs ($p < 0,05$) avec un test unilatéral. Néanmoins, si on examine de plus près la variation de l'aire sous la courbe en fonction de la fréquence du port du masque pour les différents niveaux d'exposition (tableau 8.13), la variation ne se fait pas de façon consistante. A l'inspection des données brutes, on note que les employés faiblement exposés qui portaient un masque (i.e. masque de papier) étaient affectés à des postes de finition, sablage surtout, et étaient exposés au styrène de façon très indirecte; il semblerait que les masques de papier portés par ces employés aient été suffisants à ces bas niveaux d'exposition (i.e. $< 1\ 000\ \mu\text{g}$) pour assurer une certaine protection. Cependant, les masques (quelle que soit leur nature) ne semblent offrir aucune protection aux employés avec une exposition élevée ou très élevée au moment de l'étude.

Fréquence du port des gants

Le port de gants n'est aucunement associé aux différents indicateurs biologiques de l'exposition (tableau 8.3), ce qui suggère que

Tableau 8.13: Aire moyenne sous la courbe d'excrétion par masse de styrène absorbée par fréquence du port du masque

Masse de styrène absorbée (µg)		Fréquence du port du masque					Total
		Jamais	Presque jamais	La moitié du temps	Presque tout le temps	Tout le temps	
<1000 µg	moyenne	4,5	-	-	-	2,3	3,9
	SD	6,2	-	-	-	1,5	5,3
	N	12	-	-	-	5	17
1000-2999 µg	moyenne	12,3	8,1	2,0	4,7	7,3	9,9
	SD	8,6	6,0	0,0	0,0	1,0	7,4
	N	12	4	1	1	3	21
3000-4999 µg	moyenne	13,7	16,1	12,4	25,8	-	15,6
	SD	5,0	0,0	0,0	0,0	-	5,9
	N	4	1	1	1	-	7
>5000 µg	moyenne	27,9	32,2	-	25,4	30,5	28,8
	SD	9,9	8,1	-	0,0	20,0	12,4
	N	14	2	-	1	6	23
Total	moyenne	15,4	16,2	7,2	18,6	15,5	15,4
	SD	12,4	12,6	7,4	12,1	18,4	13,5
	N	42	7	2	3	14	68

l'élimination de styrène est inchangée. Il n'est pas possible cependant d'affirmer que le port des gants soit inefficace en général. En effet, le protocole de cette étude n'avait pas été conçu pour vérifier cette question et par ailleurs, tel que mentionné auparavant, le port des gants n'interfère pas dans la relation entre exposition environnementale et indicateurs biologiques.

**Relations mesures environnementales - mesures biologiques:
durant la période de nouvelle exposition**

Trente-quatre employés de l'usine B ont été suivis durant les premiers huit jours au travail à leur retour de trois ou quatre semaines de vacances en juillet 1984. Le motif de cette collecte de données était de déterminer s'il y avait des variations inter-individuelles dans le mode d'excrétion des métabolites au cours de la première semaine de travail jusqu'au mardi de la semaine suivante, et éventuellement si ces variations étaient reliées aux effets neurotoxiques du styrène sur le système nerveux périphérique.

Les résultats obtenus illustrent les variations de la cinétique d'excrétion au cours de la première semaine de retour au travail; ils sont présentés dans l'annexe 8.1.

En résumé, ces données démontrent qu'il existe une relation consistante entre la concentration maximale d'acide mandélique et le temps à l'excrétion maximale d'une part, et l'exposition environnementale d'autre part. Néanmoins, une telle relation ne fut pas démontrée pour la pente ni l'aire sous la courbe d'excrétion de l'acide mandélique. La discussion

plus approfondie de ces résultats ne constitue pas l'objet de cette thèse, mais elle y est annexée (annexe 8.1). Il ne fut pas possible de caractériser les individus selon leur cinétique d'excrétion, que ce soit à l'aide d'une variable dichotomique ou d'une variable continue. Dans le cas contraire, une telle variable aurait été incluse dans un modèle statistique d'analyse multivariée des effets de l'exposition au styrène sur le fonctionnement du système nerveux périphérique.

CHAPITRE 9

RESULTATS III: EFFETS DE L'EXPOSITION AU STYRENE SUR LE SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE

Dans cette section, seront analysées les relations entre l'exposition au styrène et le fonctionnement du système nerveux périphérique. Les manifestations des effets sur le système nerveux périphérique à l'étude seront: 1) les altérations de la vitesse de conduction nerveuse distale, et 2) la présence de symptômes d'atteintes aux nerfs périphériques et au système nerveux en général. Les variables de l'exposition environnementale et biologique qui ont été décrites en détail dans les chapitres précédents seront considérées séparément dans des analyses univariées ou conjointement dans des analyses bivariées. Il sera tenu compte des variables possiblement confondantes ou identifiées comme telles.

Effets sur la vitesse de conduction nerveuse

Les corrélations entre la vitesse de conduction nerveuse motrice et sensorielle des trois nerfs choisis et les paramètres de l'exposition environnementale et biologique sont présentés successivement aux tableaux 9.1 et 9.2. Dans la première série d'analyses, les paramètres considérés sont l'exposition courante mesurée sur chaque travailleur, l'exposition estimée par poste de travail (E_1), et l'indice de l'exposition cumulée (I_{ch}) dont le calcul a été décrit au Chapitre 6.

Tableau 9.1: Coefficients de corrélation entre les vitesses de conduction nerveuse sensorielle et motrice et les indicateurs environnementaux de l'exposition (N varie entre 61 et 71)

		Masse absorbée (dosimètre)	Valeur estimée de l'exposition (enquêtes d'hygiène)	Valeur estimée de l'exposition cumulée
Vitesse de conduction motrice				
nerf médian	r	0,07	0,00	0,17
nerf cubital	r	0,15	0,16	0,07
Vitesse de conduction sensorielle				
nerf médian	r	-0,26*	-0,16	-0,13
nerf cubital	r	-0,27*	-0,16	-0,16
nerf saphène	r	-0,29**	-0,25*	-0,23*

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Tableau 9.2: Coefficients de corrélation entre les vitesses de conduction nerveuse sensorielle et motrice et les indicateurs biologiques de l'exposition (N varie entre 61 et 70)

		Aire sous la courbe d'excrétion de MA	Concentration maximale de MA (log)	Temps à l'excrétion maximale de MA	Pente de la courbe d'excrétion de MA	Présence de MA avant le quart
Vitesse de conduction motrice						
nerf médian	r	-0,10	0,06	0,07	-0,04	-0,23*
nerf cubital	r	-0,01	0,05	0,02	0,07	0,05
Vitesse de conduction sensorielle						
nerf médian	r	-0,18	-0,04	-0,14	0,13	-0,06
nerf cubital	r	-0,41***	-0,28**	-0,22*	0,10	-0,30**
nerf sural	r	-0,35**	-0,21*	-0,23*	0,18	-0,06

*p < 0,05

**p < 0,01

***p < 0,001

Dans la seconde série, les cinq paramètres reflétant l'absorption individuelle de styrène et dérivés soit des courbes d'excrétion, soit des échantillonnages d'urine ponctuels le lundi avant le quart de travail, ont tous été étudiés.

On peut constater qu'il n'y a pas de relation entre l'exposition au styrène et les vitesses de conduction nerveuse motrice des nerfs médian et cubital et ce, quel que soit le paramètre de l'exposition choisi. Par contre, à des expositions élevées tant environnementales que biologiques, correspondent des vitesses de conduction nerveuse sensorielle réduites.

Chacun des trois paramètres de l'exposition environnementale est relié à une réduction de la VCN sensorielle dans au moins un des trois nerfs étudiés; la mesure individuelle de l'exposition environnementale pour une journée de travail est reliée à une réduction de la VCN dans les trois nerfs. La plus forte des corrélations présentées dans ces deux tableaux est de 0,41. Il s'agit de la corrélation entre la VCN du nerf cubital et l'aire sous la courbe d'excrétion. L'aire est significativement reliée à la VCN de deux nerfs sensoriels (i.e. le cubital et le saphène). C'est le cas également pour le logarithme de la concentration maximale et le temps à l'excrétion maximale. La présence d'acide mandélique dans l'urine le lundi avant le quart de travail n'est reliée qu'à la VCN sensorielle du nerf cubital. Le nerf saphène est le seul des trois nerfs dont la VCN est reliée aux trois paramètres de l'exposition environnementale. Les indicateurs biologiques semblent plus aptes que ceux de l'environnement à prédire les changements négatifs de la VCN. A l'exclusion de la pente, ils sont tous reliés négativement à la VCN du nerf cubital. Ce nerf du

bras serait ainsi l'indicateur le plus sensible d'un déficit à la VCN dans cette deuxième série d'analyses. La VCN du nerf saphène pour sa part n'est reliée ni à la pente ni à la présence d'acide mandélique dans l'échantillon d'urine le lundi avant le quart. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent fortement d'une part que le styrène est associé à une diminution de la VCN sensorielle et d'autre part que l'exposition biologique, ou effective, au solvant est un meilleur prédicteur des altérations du fonctionnement du système nerveux périphérique que ne l'est l'exposition environnementale; en particulier, la quantité totale et la concentration maximale du métabolite excrétée ainsi que le temps pour atteindre le maximum apparaissent comme d'importants prédicteurs d'un déficit de la VCN.

De tels résultats pourraient s'expliquer soit par la présence d'un petit groupe de sujets avec un déficit très prononcé de la VCN (principalement des nerfs cubital et saphène) soit par la présence d'un groupe plus important de personnes avec un léger déficit dans l'un des trois nerfs. La prochaine étape de l'analyse tentera de répondre à cette question.

Définition du déficit de la vitesse de conduction nerveuse.

La valeur des VCNs motrices et sensorielles prévues pour chaque travailleur, étant donné son âge, fut calculée en employant des analyses de régression simple de la VCN par l'âge. Les travailleurs ayant une VCN inférieure à plus d'une déviation standard de la valeur prédite pour leur âge, pour l'un ou l'autre des trois nerfs sensoriels, furent identifiés.

Vingt-cinq travailleurs avaient un déficit dans au moins un nerf, dix avaient un déficit de la VCN sensorielle du nerf médian, et 11 du nerf cubital ou du nerf saphène. Vingt travailleurs avaient un déficit de la VCN dans un nerf seulement alors que la proportion des personnes avec un déficit dans plus d'un nerf était faible: trois sujets avaient des vitesses de conduction nerveuse lentes pour leur âge dans deux nerfs et deux dans trois nerfs. Ces proportions sont si proches de celles qu'on obtiendrait par hasard (probabilités conditionnelles à un déficit dans un premier nerf) qu'il semble peu probable qu'un déficit dans un nerf soit relié à celui dans un deuxième nerf. Ces résultats préliminaires semblent indiquer que la neurotoxicité due au styrène sur le système nerveux périphérique est plutôt bénigne.

Dans toutes les analyses qui vont suivre, chaque travailleur inclus dans l'étude a été classifié comme ayant un déficit de la VCN dans au moins un nerf sensoriel (code 1) ou comme n'en ayant pas (code 0). Les variables de l'exposition environnementale et biologique ont été utilisées pour prédire la présence ou non de déficit de la VCN. Des analyses de régression logistique ont été effectuées. Cette méthode d'analyse a permis de tenir compte des phénomènes suivants: i)- l'effet de facteurs pouvant affecter la relation entre exposition environnementale et indicateurs biologiques; ii)- l'effet de facteurs confondants possibles; et iii)- l'effet d'interactions entre variables indépendantes.

En premier lieu toutefois, les relations entre un déficit de la VCN sensorielle et les divers facteurs d'exposition environnementale et biologique et celles entre déficit de la VCN et les facteurs pouvant

affecter ces relations directement ou indirectement ont été étudiées séparément par analyse de corrélation de Pearson. Il est à noter que certaines des variables envisagées n'ont pas une distribution normale, ce qui fait que les hypothèses ne sont pas toujours respectées.

Analyses de corrélation simples

Les résultats les plus pertinents d'une matrice de corrélation entre les principales variables en jeu ont été sélectionnés et sont présentés ici.

Un déficit de la VCN est relié de façon significative à la masse de styrène absorbée sur dosimètre ($r=0,26$, $p<0,05$, tableau 9.3) et n'est pas relié à l'exposition cumulée (I_{et}) depuis le début de l'embauche à la présente compagnie ($r=0,16$).

Il y a une forte corrélation entre une vitesse de conduction lente pour l'âge et l'aire sous la courbe d'excrétion de l'acide mandélique, l'indice de la quantité totale du métabolite excrété (tableau 9.4); les autres indicateurs biologiques reliés de façon significative à un déficit de la VCN sont le temps depuis le début du quart de travail jusqu'à l'excrétion maximale d'acide mandélique et la présence du métabolite dans l'échantillon d'urine prélevé avant le quart de travail du lundi. Un résultat étonnant, cependant, est l'absence de relation entre le déficit de la VCN sensorielle et la concentration d'acide mandélique à la fin du quart de travail. Ce résultat est inattendu parce que la concentration d'acide mandélique à la fin du quart est fortement reliée à la masse de

Tableau 9.3: Coefficients de corrélation entre la présence d'un déficit de la VCN et les indicateurs de l'exposition environnementale

Masse de styrène absorbée sur dosimètre	Valeur estimée de l'exposition par poste	Valeur estimée de l'exposition cumulée
r=0,26*	r=0,20	r=0,16
N=66	N=68	N=68

*p < 0,05

Tableau 9.4: Coefficients de corrélation entre une vitesse de conduction nerveuse lente pour l'âge et les indicateurs biologiques de l'exposition

Aire sous la courbe d'excrétion de MA	Concentration maximale de MA (log)	Temps à l'excrétion maximale de MA	Pente sous la courbe d'excrétion de MA
$r = 0,40^{***}$	$r = 0,19$	$r = 0,26^*$	$r = -0,09$
N = 67	N = 67	N = 58	N = 59

Début du Quart	Fin du Quart	
Présence de MA	MA (mg/g créatinine)	MA/PGA
$r = 0,26^*$	$r = 0,03$	$r = -0,07$
N = 66	N = 55	N = 55

*p < 0,05 **p < 0,01 ***p < 0,001

styrène absorbée sur dosimètre durant la même journée de travail ($r=0,84$)⁴ et que ce dernier paramètre est lui-même relié au déficit de la VCN (tableau 9.3). Ce résultat est paradoxal et pourrait être dû à un artéfact. Cette possibilité sera vérifiée par inspection des données brutes plus loin dans ce chapitre.

Par simple analyse de corrélation, la consommation d'alcool courante et l'indice de la consommation à long terme, des variables confondantes possibles, ne sont pas reliés au déficit de la VCN sensorielle (tableau 9.5).

Distribution de facteurs confondants possibles chez les travailleurs ayant un déficit de la VCN comparativement aux autres.

La proportion des travailleurs exposés à un certain nombre de facteurs potentiellement confondants a été calculée dans chacun des deux groupes définis selon le fonctionnement de la VCN sensorielle. La consommation de médicaments ayant des effets sur le système nerveux périphérique⁵ et l'exposition à quelques neurotoxines industrielles en dehors des lieux de travail actuels soit le plomb, le mercure, les solvants en général, le styrène et les pesticides (sans distinction de leur composition) ont été considérées. On peut constater au tableau 9.6 que pour toutes ces substances sauf les solvants et le styrène, l'exposition rapportée est nulle pour les travailleurs ayant un déficit de la VCN et quasi nulle pour

⁴ pour 57 mesures valides; la concentration de MA est corrigée pour la quantité de créatinine

⁵ e.g. Chloroquine - Chloramphénicol

Tableau 9.5: Coefficients de corrélation entre déficit de la VCN sensorielle et facteurs confondants possibles

Consommation courante d'alcool	Consommation d'alcool estimée pour une vie	Valeur estimée de l'exposition cumulée
$r=0,17$	$r=0,02$	$r=0,12$
$p=0,07$	$p=0,44$	$p=0,17$
$N=68$	$N=68$	$N=68$

Tableau 9.6: Nombre et proportion de travailleurs exposés à différentes substances neurotoxiques selon la présence d'un déficit de la VCN

Neurotoxine	Déficit de la VCN			
	Oui		Non	
	N	%	N	%
Médicament affectant le SNP	0	-	0	-
Plomb	0	0%	1	2,3%
Mercure	0	0%	0	0%
Solvants	4	16%	3	7,0%
Styrène	3	12%	10	23,3%
Pesticides	0	0%	2	4,7%
Solvants ou Styrène	6	24%	12	27,9%

les autres travailleurs. Une plus grande proportion de travailleurs avec déficit de la VCN rapportent avoir été exposés à des solvants par comparaison avec les travailleurs exempts de déficit dans les nerfs étudiés; par contre, si on regroupe styrène et «solvants en général», on note des proportions à peu près similaires de travailleurs exposés dans les deux groupes. Proportionnellement plus de travailleurs sans déficit de la VCN ont rapporté avoir été exposés au styrène seul en dehors de leur présent emploi (i.e. emploi antérieur ou emploi parallèle).

On peut dire à la seule inspection du tableau 9.7 sur la distribution de certaines caractéristiques personnelles des travailleurs que les sujets avec déficit de la VCN étaient tout aussi susceptibles que les autres d'avoir le diabète; ils étaient en moyenne plus jeunes que ceux sans déficit de la VCN; la proportion de sujets masculins était très semblable dans les deux groupes. La distribution par usine des individus avec VCN lente pour l'âge n'est pas proportionnelle aux effectifs de chaque usine (tableau 9.8). Ce dernier résultat pourrait être dû aux différences dans les niveaux d'exposition entre usines. Cette question sera examinée plus à fond à l'aide d'analyses de régression logistique bivariées, et les résultats seront présentés plus loin dans ce même chapitre.

Analyses de régression logistique simple

Dans une première série d'analyses de régression logistique, on a estimé indépendamment l'effet de prédicteurs environnementaux et biologiques sur la probabilité qu'un sujet soit atteint d'un déficit de la VCN sensorielle; on a estimé également par la même méthode d'analyse

Tableau 9.7: Distribution des travailleurs selon la présence d'un déficit de la VCN et certaines caractéristiques individuelles

	Déficit de la VCN		Total
	Oui	Non	
Sexe			
# d'hommes (%)	24 (96%)	39 (90,7%)	63 (93,7%)
Age			
moyenne	28,44	30,39	29,92
SD	6,59	10,06	9,10
Diabète			
# de oui (%)	1 (4,0%)	2 (4,7%)	3 (4,4%)
N	25	43	68

Tableau 9.8: Distribution des travailleurs par usine et selon la présence d'un déficit de la VCN

Usine	Déficit de la VCN			
	OUI		NON	
	N	%	N	%
A	6	24%	1	2,3%
B	10	40%	24	55,8%
C	6	24%	8	18,6%
D	3	12,5%	10	23,3%
Toutes les usines	25	100%	43	100%

l'effet, comme prédicteur de déficit de la VCN, de chacun des facteurs confondants possibles dans des modèles univariés. Les résultats de l'analyse de déviance présentés au tableau 9.9 indiquent quelles sont les variables pour lesquelles le rapport «log likelihood» est significatif ($p < 0,05$) avec un test de X^2 unilatéral. Toutes les variables considérées étaient des variables continues sauf dans trois cas signalés sur le tableau 9.9. Ces résultats ne font que confirmer ceux obtenus par analyse de corrélation et présentés plus haut (tableaux 9.3 et 9.4). La masse de styrène absorbée sur dosimètre est le seul paramètre de l'exposition environnementale pour lequel le modèle linéaire est adéquat ($p < 0,05$). Ni l'exposition cumulée (I_{et}), ni le nombre d'années d'ancienneté à l'usine ne sont reliés linéairement à la probabilité d'avoir un déficit de la VCN. D'autres analyses ont démontré que le modèle linéaire avec l'exposition mesurée sur dosimètre est plus approprié ($p < 0,01$) que le modèle quadratique qui est néanmoins significatif ($p < 0,05$). De plus l'addition d'un terme quadratique de cette variable n'améliore pas le modèle de prédiction linéaire.

L'aire sous la courbe d'excrétion demeure le facteur d'exposition le plus important. C'est le prédicteur pour lequel le «log likelihood ratio» est le plus significatif ($p < 0,001$). Le temps à l'excrétion maximale de l'acide mandélique, facteur indépendant de l'aire ($r = 0,16$, $p = 0,58$), s'avère également être un facteur intéressant. Le nombre d'échantillons d'urine sur deux, prélevés avant le quart de travail le lundi et contenant de l'acide mandélique était fortement reliée à l'aire sous la courbe d'excrétion ($r = 0,58$, $p = 0,0$); ce résultat était inattendu. Il existe une relation de type dose-réponse entre le nombre d'échantillons d'urine

Tableau 9.9: Analyse de déviance pour modèles univariés avec les facteurs d'exposition et les facteurs confondants possibles (variables continues sauf indication contraire)

Etape	Facteurs dans le modèle	Déviance	d.f.	Tests de signification		
				étapes	X ²	d.f.
1	-	86,52	65			
2	masse de styrène absorbée (dosimètre)	82,27	64	1-2	4,25*	1
3	-	88,52	66			
4	masse de styrène absorbée (4 catégories)	71,27	63	3-4	17,25***	3
5	-	89,45	67			
6	valeur estimée de l'exposition	86,88	66	5-6	2,57 ¹	1
7	valeur estimée de l'exposition cumulée	88,81	66	5-7	0,64	1
8	nombre d'années d'ancienneté	89,20	66	5-8	0,25	1
9	-	87,42	66			
10	présence de MA dans l'échantillon au moins (3 catégories)	82,40	64	9-10	5,02 ¹	2
11	aire sous la courbe d'excrétion de MA	77,34	65	3-11	11,18***	1
12	concentration max. de MA	85,98	65	3-12	2,54	1
13	-	78,67	57			
14	temps à l'excrétion maximale de MA	74,72	56	13-14	3,95*	1

.../Tableau 9 suite

Tableau 9.9: Analyse de déviance pour modèles univariés avec les facteurs d'exposition et les facteurs confondants possibles (variables continues sauf indication contraire)(suite)

Etape	Facteurs dans le modèle	Déviance	d.f.	Tests de signification		
				étapes	X ²	d.f.
15	-	79,73	58			
16	pente de la courbe d'excrétion de MA	79,19	57	15-16	0,54	1
17	-	81,52	63			
18	indice de Quetelet	80,07	61	20-21	1,45	1
19	consommation d'alcool courante	87,21	66	5-22	2,24	1
20	consommation d'alcool estimée pour une vie	89,42	66	5-23	0,03	1
21	dépense physique (3 catégories)	88,35	65	5-24	1,10	2
22	sexe	88,73	66	5-25	0,72	1

*p < 0,05

**p < 0,01

***p < 0,001

1 < 0,1

positifs (i.e. contenant MA) et le pourcentage prédit de travailleurs avec déficit de la VCN sensorielle, tel qu'indiqué par les valeurs croissantes des odds ratio pour chacune des trois possibilités (i.e. 0, 1, 2 tests positifs). Aucun de ces odds ratios n'est significatif (tableau 9.10); ceci était prévisible néanmoins étant donné le nombre peu élevé d'individus dans chaque catégorie.

Aucune des variables confondantes possibles identifiées avant l'exécution de l'étude, soit la consommation d'alcool courante et à long terme, l'exposition cumulée, le sexe et l'âge n'était reliée de manière significative à la probabilité d'avoir un déficit de la VCN sensorielle (tableau 9.9).

Dans les prochaines sections, les relations simples qui existent entre le déficit de la VCN et l'exposition au styrène ambiant seront considérées plus en détail. L'examen du rôle des variations individuelles dans l'absorption et l'élimination du styrène se fera dans une étape ultérieure.

Soixante-sept travailleurs avaient une mesure de la VCN et une mesure de la masse de styrène absorbée durant un quart de travail. Parmi les travailleurs exposés à plus de 6 000 μg , 11 sur 16, soit 68,8%, avaient un déficit de la VCN (tableau 9.11); on note également que la proportion diminue entre 3 000 et 6 000 μg d'exposition. Elle est de 5/14, soit 35,7% et parmi les 20 travailleurs exposés entre 1 000 et 3 000 μg , la proportion n'est plus que de 2/20, soit 10%. Parmi le groupe avec la plus faible exposition, c'est à dire moins de 1 000 μg , 7 travailleurs sur 17

Tableau 9.10: Odds ratio et intervalles de confiance de 95% pour le déficit de la vitesse de conduction nerveuse sensorielle associée à la présence de MA dans les urines le lundi (N=67)

Nombre de fois où MA fut détecté le lundi	N	%	% prédit ⁶	OR	IC de 95%
aucune	11/42	26,19	26,19	1	
1 fois	8/17	47,06	47,06	2,51	0,78-8,10
2 fois	5/8	62,5	62,5	4,66	0,96-22,89

⁶ % prédit = $P(x) = 1/(1 + e^{-(\alpha + \beta x)})$

Tableau 9.11: Odds ratios et intervalles de confiance de 95% pour le déficit de la VCN sensorielle associée à différents niveaux d'exposition environnementale au styrène

Masse de styrène absorbée sur dosimètre	N	%	OR	IC de 95%
< 1000 µg	7/17	41,2%	1,0	
1000-2999 µg	2/20	10,0%	0,16	0,03-0,91
3000-5999 µg	5/14	35,7%	0,79	0,18-3,41
≥ 6000 µg	11/16	68,8%	2,86	0,68-12,06

(41,2%) avaient une VCN lente pour leur âge. Cette relation est illustrée à la figure 9.

L'impression qu'il existe une relation de type dose-réponse entre l'exposition mesurée et l'effet étudié se reflète par les valeurs croissantes des odds ratio calculées pour les quatre différentes catégories d'exposition qui viennent d'être définies (tableau 9.11).

La relation de type dose-réponse n'est pas aussi évidente si on considère 5 000 μg comme limite inférieure du niveau d'exposition le plus élevé (tableau 9.12). Des effets plus prononcés se manifestent donc apparemment à des niveaux d'exposition au dessus de 6 000 μg . Lorsqu'on considère l'exposition estimée par poste d'après les enquêtes d'hygiène et pondérée par le temps d'exposition, 100 ppm est le niveau d'exposition au-delà duquel les effets se manifestent de manière plus convaincante (tableau 9.13).

En examinant l'histoire professionnelle récente, en particulier pour le groupe des cinq travailleurs exposés à plus de 6 000 μg et avec une VCN normale pour leur âge on note que les changements de niveaux d'exposition étaient plus fréquents qu'anticipé au moment de la planification de l'étude et de l'analyse des données. Parmi ces cinq travailleurs, trois avaient été transférés d'un poste avec faible exposition (valeur estimée à moins de 5 ppm) à leur poste actuel, et ce, depuis deux à quatre semaines au plus. Si ces trois personnes sont exclues, la proportion de travailleurs avec déficit de la VCN parmi le groupe expose à plus de 6 000 μg passe de 68,8% à 84,6% (figure 10). Les

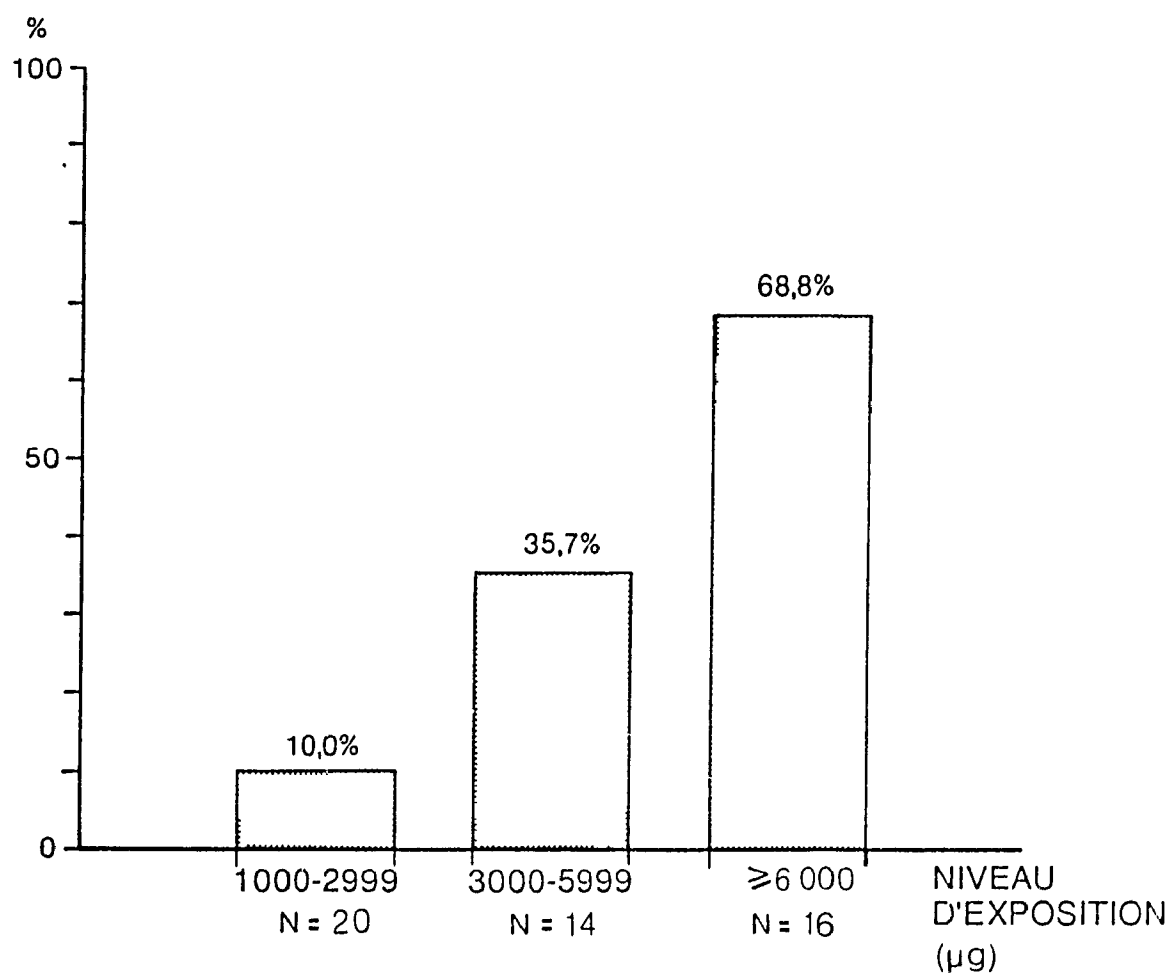
Figure 9**PROPORTION DES TRAVAILLEURS AVEC UN DÉFICIT
DE LA VCN SENSORIELLE PAR NIVEAU D'EXPOSITION**

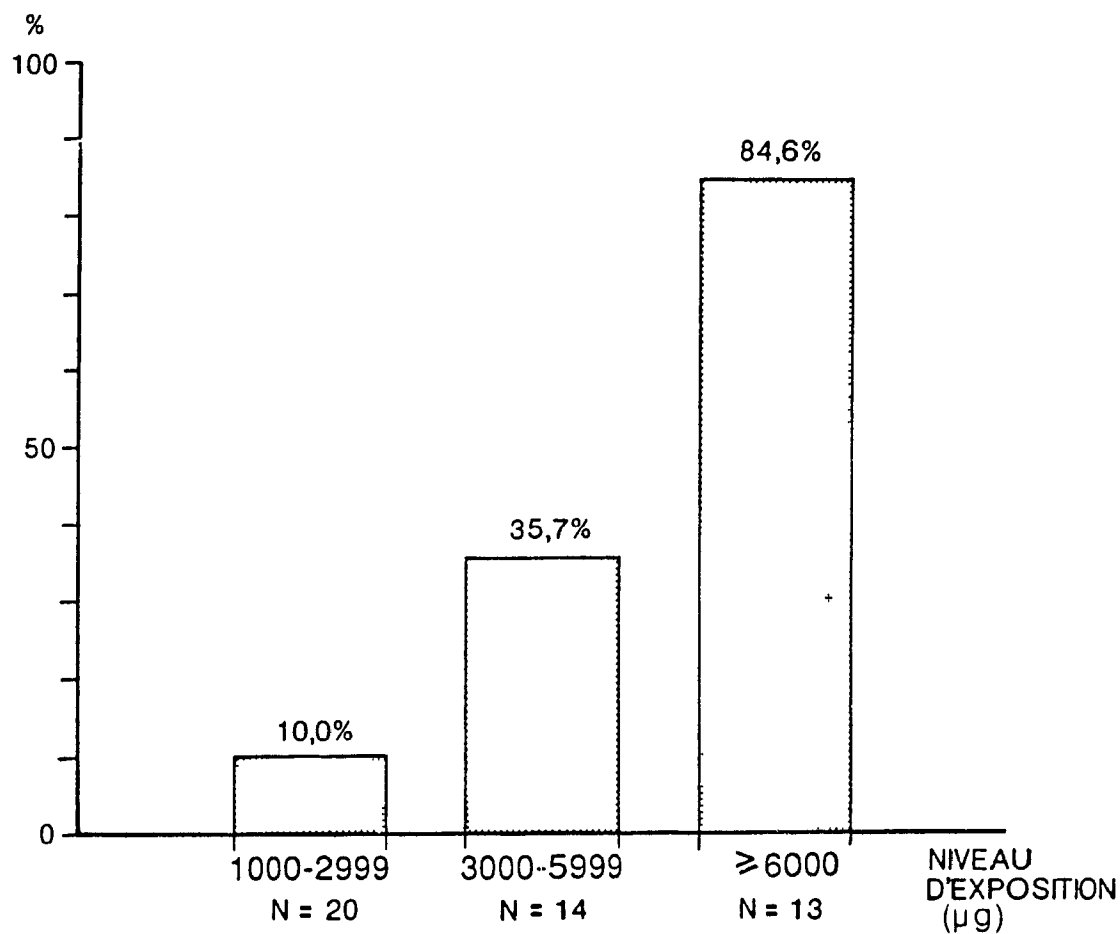
Tableau 9.12: Odds ratio et intervalles de confiance de 95% pour le déficit de la VCN sensorielle associée à l'exposition environnementale au styrène mesurée sur dosimètre

Masse de styrène absorbée sur dosimètre	N	%	OR	IC de 95%
< 1000 µg	7/17	41,2	1,0	
1000-2999 µg	2/20	10,0	0,16	0,03-0,91
3000-4999 µg	4/7	57,1	1,90	0,32-11,29
≥ 5000 µg	12/23	50,0	1,43	0,40-5,12

Tableau 9.13 (a): Odds ratio et intervalles de confiance de 95% pour le déficit de la VCN sensorielle associée à l'exposition de styrène estimée par poste (N=68)

Exposition par poste estimée par enquête d'hygiène	N	%	OR	IC de 95%
≤ 20 ppm	16	31,3	1,0	0,16-1,29
21 - 50 ppm	15	20,0	0,55	0,85-2,85
51 - 100 ppm	20	35,0	1,18	0,96-4,77
≥ 100 ppm	17	58,8	3,14	0,95-13,10

Figure 10

**PROPORTION DES TRAVAILLEURS AVEC UN DÉFICIT
DE LA VCN SENSORIELLE PAR NIVEAU D'EXPOSITION**

deux autres travailleurs avaient été exposés de manière répétée et pour quatre mois ou plus à des niveaux élevés au poste de rouleur à l'usine C, un poste dont la valeur estimée de l'exposition d'après les enquêtes d'hygiène, variait entre 216 et 328 ppm (annexe 6.2).

A l'inspection des dossiers des sept travailleurs avec un déficit de la VCN et exposés à moins de 1 000 μg au moment de l'étude, on peut déceler, pour certains travailleurs du moins, des étiologies ou raisons possibles pour le déficit observé mais inattendu par ailleurs sur la base des niveaux d'exposition mesurés. Un des sujets était diabétique; un autre avait une longue histoire d'exposition dans une autre compagnie avant son emploi actuel et durant des cours de formation à une école technique (i.e. cours de fabrication de plastiques renforcés); un travaillait à son compte, en dehors des heures de travail, dans un atelier de réparation automobile; un des sujets travaillant à l'usine C occupait un poste de lamineur dont l'exposition aurait dû, d'après les résultats des enquêtes d'hygiène, être plus élevée que celle mesurée le jour de l'échantillonnage individuel; et un cinquième employé travaillait de façon régulière comme remplaçant et était ainsi exposé à des niveaux variables du solvant. Aucun motif ne put être identifié pour expliquer le déficit de la VCN chez les deux derniers sujets travaillant à l'usine D.

Il paraît évident d'après les analyses des effets de l'exposition environnementale que le styrène affecte le fonctionnement du système nerveux périphérique. Néanmoins, les réaffectations fréquentes d'un poste à un autre entraînent des changements importants des niveaux d'exposition et ceci empêche de déceler avec plus de précision une relation de type

dose-réponse. Etant donné que parmi les sept travailleurs exposés à moins de 1 000 μg , quatre ne pouvaient être considérés comme faiblement exposés depuis au moins un mois, il fut décidé d'exclure ce groupe afin d'analyser la corrélation entre déficit de la VCN et les indicateurs biologiques (tableau 9.13b) et d'examiner la relation exposition-réaction pour les catégories d'exposition à des niveaux appréciables. Les figures 9 et 10, où seuls sont représentés les trois groupes de travailleurs exposés à plus de 1 000 μg , illustrent de manière évidente une relation de type dose-réponse.

Analyses de régression logistique multivariées - rôle des variations individuelles.

Rôle des indicateurs biologique. Une deuxième série d'analyses a permis de déterminer si l'un ou l'autre des indicateurs biologiques ajoutait à la prédiction des effets neurotoxiques après avoir tenu compte de l'exposition mesurée par dosimètre passif. Quatre indicateurs biologiques ont été considérés: l'aire sous la courbe d'excrétion d'acide mandélique, le temps depuis le début du quart jusqu'à l'excrétion maximale du métabolite, la présence d'acide mandélique dans un échantillon d'urine prélevé après un arrêt de travail de 60 heures, et la concentration du métabolite dans un échantillon prélevé en fin de quart. Alors que le choix des trois premiers indices est basé principalement sur les résultats des analyses de déviance (tableau 9.9), le quatrième a été retenu à cause de résultats contradictoires en apparence, c'est à dire le fait que la concentration d'acide mandélique en fin de quart soit reliée à la quantité de styrène absorbée sur dosimètre et non au déficit de la VCN alors que la mesure de styrène est un bon prédicteur d'un déficit de la VCN.

Tableau 9.13 (b): Coefficients de corrélation entre un déficit de la VCN sensorielle et l'exposition environnementale pour les travailleurs exposés à plus de 20 ppm

Aire sous la courbe d'excrétion de MA	Concentration maximale de MA (log)	Temps à l'excrétion maximale de MA	Pente de la courbe d'excrétion de MA	Présence de MA le lundi avant le quart
$r = 0,42^{***}$	$r = 0,09$	$r = 0,25^*$	$r = -0,13$	$r = 0,15$
N = 46	N = 46	N = 44	N = 44	N = 45

*p < 0,05

**p < 0,01

***p < 0,001

Les résultats des analyses de régression logistique bivariées présentés au tableau 9.14 indiquent que la relation entre l'aire et un déficit de la VCN n'est pas uniquement un reflet de la relation entre aire et masse de styrène mesurée; en effet, l'addition de la variable aire est significative après avoir tenu compte de la masse; par ailleurs, si l'aire est la première variable explicative à être incluse dans le modèle, la masse mesurée n'ajoute rien au modèle de prédiction. Les travailleurs avec une VCN lente pour leur âge ont à tous les niveaux d'exposition une aire sous la courbe d'excrétion plus grande que ceux avec une VCN normale (tableau 9.15).

Le temps à l'excrétion maximale n'est pas corrélié à la masse de styrène mesurée ($r=0,11$). L'addition de ce paramètre biologique dans un modèle de régression logistique contenant la masse de styrène absorbée n'est pas significative ($p<0,1$, tableau 9.14). Néanmoins, la relation paraît importante. En effet, à tous les niveaux d'exposition sauf un, le temps moyen à l'excrétion maximale est plus élevé chez ceux avec un déficit de la VCN que chez les autres sujets (tableau 9.16). Les nombres sont suffisamment importants au plus haut niveau d'exposition ($n=22$) pour justifier une exploration plus approfondie des données. La figure 11 illustre la distribution des travailleurs exposés à plus de 5 000 μg par déficit de la VCN et par le temps au maximum excrété. Les deux groupes se distinguent de façon significative ($p<0,001$, dans une analyse de variance).

Quarante-cinq pour cent des travailleurs exposés à plus de 5 000 μg et qui n'avaient pas de déficit de la VCN avaient de l'acide mandélique

Tableau 9.14: Analyse de déviance pour modèles bivariés avec facteurs d'exposition environnementale et biologique (variables continues sauf indication contraire)

Etape	Facteurs dans le modèle	Déviance	d.f.	Tests de signification		
				étapes	χ^2	d.f.
1	-	86,52	65			
2	aire sous la courbe	75,68	64	1-2	10,84***	1
3	masse de styrène absorbée	82,27	64	1-3	4,25*	1
4	aire + masse	75,68	63	2-4	0	1
5	masse + aire	75,68	63	3-5	6,59*	1
6	-	76,88	56			
7	temps à l'excrétion maximale	73,50	55	6-7	3,38 ¹	1
8	masse de styrène	74,20	55	6-8	2,68	1
9	temps + masse	71,43	54	7-9	2,07	1
10	masse + temps	71,43	54	8-10	2,77 ¹	1
11	-	87,42	66			
12	présence de MA avant le quart (3 catégories)	82,40	64	11-12	5,02 ¹	2
13	valeur estimée de l'exposition	85,27	65	11-13	2,15	1
14	MA + exposition	81,74	63	12-14	0,66	1
15	exposition + MA	81,74	63	13-15	3,53 ¹	2
16	-	73,14	54			
17	Concentration de MA en fin de quart	73,11	53	16-17	0,03	1
18	masse de styrène	68,61	53	16-18	4,53*	1
19	[(MA)] + masse	66,97	52	17-19	6,14*	1
20	masse + [(MA)]	66,97	52	18-20	1,64	1

*p < 0,05

***p < 0,001

1 p < 0,1

Tableau 9.15: Comparaison de l'aire moyenne sous la courbe d'excrétion par niveau d'exposition et selon la présence d'un déficit de la VCN

Masse de styrène absorbée sur dosimètre		Déficit de la VCN		
		Non	Oui	Ensemble
< 1000 µg	moyenne	1,36	6,78	3,60
	SD	1,52	6,97	5,21
	N	10	7	17
1000-2999 µg	moyenne	8,55	23,55	10,05
	SD	4,94	16,85	7,62
	N	18	2	20
3000-4999 µg	moyenne	14,63	16,32	15,59
	SD	1,95	8,02	5,85
	N	3	4	7
≥ 5000 µg	moyenne	22,60	33,49	28,04
	SD	9,70	13,31	12,66
	N	11	11	22
Ensemble	moyenne	10,95	22,01	14,97
	SD	9,80	15,81	13,33
	N	42	24	66

Tableau 9.16: Comparaison de la moyenne du temps* à l'excrétion maximale par niveau d'exposition et selon la présence d'un déficit de la VCN

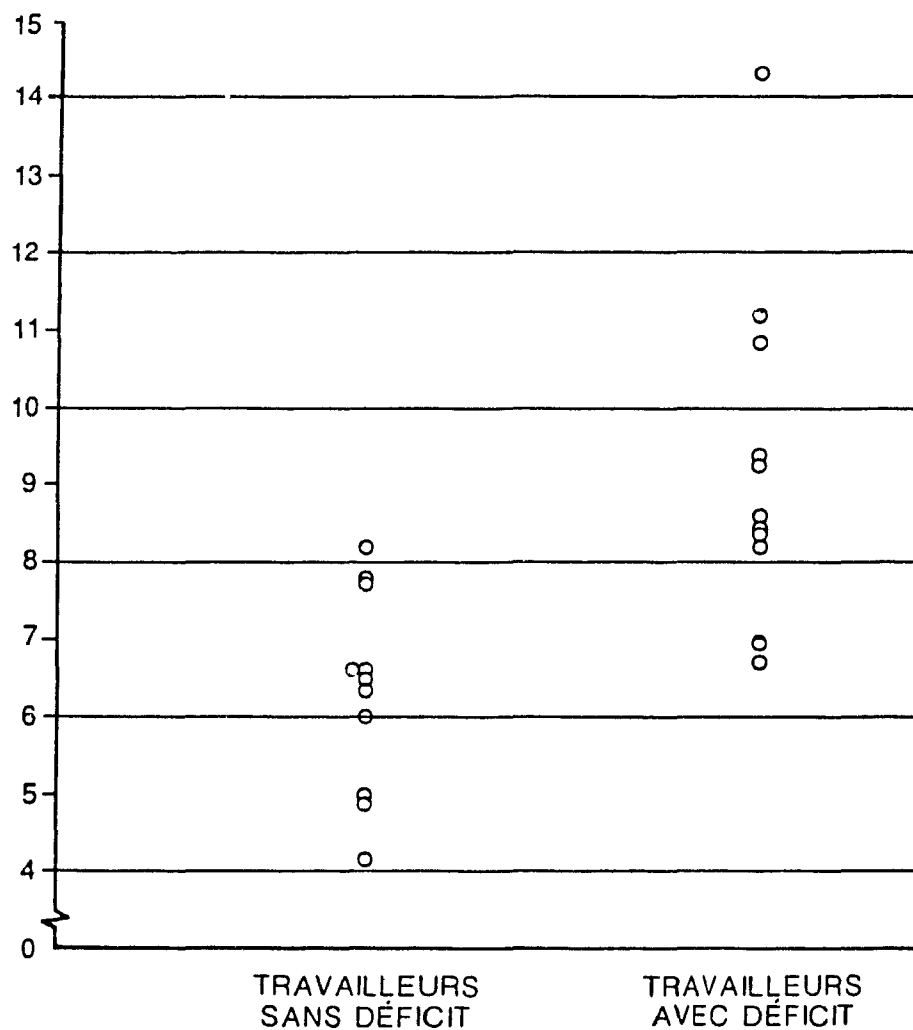
Masse de styrène absorbée sur dosimètre		Déficit de la VCN		
		Non	Oui	Ensemble
< 1000 µg	moyenne	5,16	7,34	6,47
	SD	3,48	4,43	4,03
	N	4	6	10
1000-2999 µg	moyenne	7,34	4,56	7,03
	SD	2,32	0,68	2,37
	N	16	2	18
3000-4999 µg	moyenne	5,63	6,58	6,17
	SD	0,71	2,08	1,61
	N	3	4	7
≥ 5000 µg	moyenne	6,34	9,26	7,80
	SD	1,28	2,16	2,29
	N	11	11	22
Ensemble	moyenne	6,61	7,89	7,12
	SD	2,17	3,09	2,63
	N	34	23	57

* temps en heures

Figure 11

**DISTRIBUTION DES TRAVAILLEURS EXPOSÉS À 5000 μ g
OU PLUS AVEC OU SANS DÉFICIT DE LA VCN SELON
LE TEMPS A L'EXCRÉTION MAXIMALE DE MA**

TEMPS À LA CONCENTRATION
MAXIMALE DE MA
(HEURES)



(N = 22)

dans l'urine le lundi avant le quart alors que 70% des travailleurs avec un déficit de la VCN avaient une concentration détectable d'acide mandélique (tableau 9.17); cette différence de proportion était statistiquement significative ($p < 0,01$). La relation entre le déficit de la VCN et le nombre de fois où de l'acide mandélique est détecté dans l'urine le lundi matin avant le quart suggère une relation de type dose-réponse comme l'indiquaient aussi les valeurs croissantes des odds ratio pour un nombre croissant de tests positifs sur deux échantillons prélevés des lundis consécutifs avant le quart de travail (tableau 9.10). Cette relation n'avait jamais été démontrée auparavant dans la littérature. Ce nouveau résultat pourrait être exploité pour fins de surveillance des travailleurs. La présence d'acide mandélique dans l'urine après un arrêt de travail de 60 heures pourrait être utilisée comme marqueur biologique de l'exposition au styrène pour prédire la probabilité d'atteinte au système nerveux périphérique⁷. La relation de type dose-réponse persiste si on tient compte des niveaux d'exposition estimés par poste (le paramètre de l'exposition le plus approprié pour refléter l'exposition courante moyenne par poste); d'autre part, lorsqu'on tient compte du nombre de tests d'urine positifs, l'exposition estimée n'ajoute rien au modèle de prédiction (tableau 9.14). Ces analyses ont été effectuées sur 67 travailleurs parmi lesquels certains n'ont pas fourni d'échantillon durant la période définie comme «avant le quart», soit la période débutant deux heures avant le début du quart et se terminant une heure après; néanmoins il fut possible d'estimer si oui ou non un

⁷ La sensibilité, la spécificité et la valeur de prédiction du test de la présence de MA dans un échantillon d'urine prélevé avant le quart le lundi sont discutées dans l'annexe 9.1

Tableau 9.17: Proportion des travailleurs avec présence d'acide mandélique dans le premier échantillon prélevé avant le quart de travail par niveau d'exposition et selon la présence d'un déficit de la VCN

Styrène absorbé sur dosimètre	VCN lente pour l'âge		
	Non	Oui	Ensemble
< 1000 µg	0,0%	0,0%	0,0%
N	10	6	16
1000-2999 µg	11,1%	0,0%	10,0%
N	18	2	20
3000-4999 µg	0,0%	25,0%	14,3%
N	3	4	7
≥ 5000 µg	45,5%	70,0%	57,14%
N	11	10	21
Ensemble	16,7%	36,36%	23,4%
N	42	22	64

travailleur aurait éliminé de l'acide mandélique s'il avait fourni un échantillon durant la période définie en extrapolant à partir des courbes d'excrétion de 24 heures.

Pour les 55 travailleurs qui avaient fourni un échantillon d'urine en fin de quart et pour lesquels les résultats des analyses de laboratoire étaient utilisables il fut possible d'examiner si la concentration d'acide mandélique avait un pouvoir de prédiction d'un déficit de la VCN après avoir contrôlé pour la masse de styrène absorbée sur dosimètre et inversement. Selon les résultats obtenus par analyses de régression logistique bivariées, la concentration d'acide mandélique n'a pas, dans ces conditions, de pouvoir de prédiction d'un déficit de la VCN, ce qui ne diffère pas des résultats obtenus en considérant la concentration de l'acide mandélique seule (tableau 9.14). A l'inspection des résultats d'une analyse de variance de la concentration moyenne de l'acide mandélique par niveau d'exposition et selon la présence d'un déficit de la VCN (tableau 9.18), on note que pour l'ensemble des travailleurs la valeur moyenne d'acide mandélique est pratiquement la même qu'il y ait déficit de la VCN ou non; par ailleurs, au niveau d'exposition le plus élevé, là où il y a un nombre suffisant de travailleurs ($n=21$), la concentration moyenne de l'acide mandélique est supérieure pour les sujets sans déficit de la VCN. En examinant les données individuelles, on constate que les concentrations d'acide mandélique les plus élevées et supérieures à 4 000 mg/g de créatinine proviennent de deux seuls travailleurs exposés à plus de 6 000 μ g. Ces deux sujets avaient occupé le même poste depuis au moins quatre mois et n'avaient pas de déficit de la VCN. Ces résultats individuels expliquent que la concentration d'acide

Tableau 9.18: Concentration moyenne d'acide mandélique (mg/g créatinine) à la fin du quart de travail par niveau d'exposition et selon la présence d'un déficit de la VCN

Styrène absorbé sur dosimètre		VCN lente pour l'âge		
		Non	Oui	Ensemble
<1000 μ g	concentration	92,6	149,9	117,1
	N	8	6	14
1000-2999 μ g	concentration	426,1	320,0	417,9
	N	12	1	13
3000-4999 μ g	concentration	538,7	782,0	677,7
	N	3	4	7
$\geq$ 5000 μ g	concentration	1794,1	1349,4	1582,2
	N	11	10	21
Ensemble	concentration	800,1	849,6	819,0
	N	34	21	55

mandélique en fin de quart ne soit pas associée au déficit de la VCN dans les analyses effectuées. La forte corrélation observée entre l'exposition environnementale mesurée sur dosimètre et la concentration d'acide mandélique en fin de quart est causée par les valeurs extrêmes de deux travailleurs. Pour le groupe des 55 travailleurs considérés ici, la concentration de l'acide mandélique (corrigée pour la créatinine) connaît une grande variation, soit de 26,17 à 4 430,0 mg/g de créatinine, et la déviation standard est de 980,30 pour une moyenne de 878,93 mg/g de créatinine.

Rôle des variables confondantes. Peu de variables se sont révélées confondantes et ainsi, peu d'ajustements ont dû être effectués. Il est bon de rappeler ici que l'âge, une variable possiblement confondante, a été pris en considération dans la définition du déficit de la VCN.

L'usine est un facteur de prédiction important pour un déficit de la VCN. L'explication possible de cette relation est la forte corrélation entre usine et masse de styrène absorbée sur dosimètre. Cette hypothèse est confirmée dans des analyses de régression logistique bivariées où les variables indépendantes sont l'usine et la masse de styrène absorbée (variable catégorisée et variable continue respectivement). L'addition de l'une ou l'autre de ces variables dans un modèle qui contient déjà l'autre variable n'a pas d'effet significatif. Par ailleurs, l'addition de l'aire sous la courbe d'excrétion dans un modèle qui contient la variable usine est significative. Ce dernier résultat est similaire à celui obtenu en ajoutant l'aire à un modèle contenant comme seule variable indépendante

la masse de styrène absorbée sur dosimètre. Ces résultats sont présentés au tableau 9.19.

Si on choisit les deux prédicteurs d'un déficit de la VCN les plus importants pour l'ensemble des travailleurs, soit la masse absorbée et l'aire sous la courbe d'excrétion, il est intéressant de noter que les relations mises en évidence au niveau du groupe ne sont maintenues que pour les usines A et B lorsqu'on refait les mêmes analyses par usine. Une explication possible pour les résultats négatifs obtenus pour l'usine D est le faible niveau d'exposition ambiante; l'exposition maximale enregistrée et pondérée pour le temps se situait autour de 50 ppm. A l'usine C, sur les 15 sujets retenus pour les analyses, un travailleur avec un déficit de la VCN fut classé dans la catégorie d'exposition la plus faible alors que le poste occupé se situait dans la troisième catégorie d'exposition selon les résultats de l'enquête d'hygiène (entre 50 et 100 ppm); on pourrait vérifier si les niveaux d'exposition mesurés le jour de l'échantillonnage ont conduit à des erreurs de classification en utilisant comme variable de l'exposition la valeur estimée par poste d'après les enquêtes d'hygiène; cependant, les analyses n'ont pas été poursuivies dans cette direction en raison des faibles effectifs si on considère l'usine C séparément.

Tel que mentionné dans le Chapitre 6, l'analyse de l'interaction entre variables indépendantes sur la VCN requiert que les variables soient considérées comme dichotomiques parce que la signification du terme d'interaction est évaluée pour des niveaux appréciables des variables au dessus d'un seuil considéré comme approprié. Avant d'être incluses dans

Tableau 9.19: Analyse de déviance: Rôle de l'usine dans les relations exposition-réaction étudiées

Etape	Facteurs dans le modèles	Déviance	d.f.	Test de signification		
				étapes	X ²	d.f.
1	-	86,52	65			
2	Usine	79,39	62	1 - 2	7,13*	3
3	masse de styrène absorbée (dosimètre)	82,27	64	1 - 3	4,25*	1
4	Usine + masse	77,71	61	2 - 4	1,68	1
5	-	88,52	66			
6	Usine	79,73	63	5 - 6	8,79**	3
7	Aire sous la courbe d'excrétion de MA	77,34	65	5 - 7	11,18***	1
8	Usine + aire	74,06	62	6 - 8	5,67**	1
9	Aire + usine	74,06	62	7 - 9	3,28	3

un modèle avec un terme d'interaction, les variables retenues et dichotomisées ont été analysées dans des modèles univariés. Deux variables sont apparues comme variables confondantes lorsque considérées comme dichotomiques. L'une d'elles était soupçonnée confondante dans les hypothèses de travail mais n'était pas reliée à l'effet étudié lorsqu'analysée comme variable continue dans une analyse de corrélation. Il s'agit de l'indice de consommation d'alcool durant toute une vie. L'autre variable qui se révèle confondante dans ce groupe de travailleurs est l'indice de Quetelet. Dans des analyses de corrélation préliminaires, on avait noté une faible corrélation entre la consommation d'alcool estimée et la présence d'acide mandélique dans l'urine avant le quart ($r=0,19$, $p=0,05$) ainsi qu'avec le nombre de fois sur deux où l'acide mandélique fut détecté avant le quart le lundi ($r=0,21$, $p=0,04$). Une relation négative entre l'indice de Quetelet (variable divisée en trois catégories) et l'aire avait été notée dans les analyses de corrélation ($r=-0,29$, $p=0,10$) et discutée en détail suite à une analyse de variance de la distribution de l'aire moyenne selon l'exposition mesurée et l'indice de Quetelet (tableau 8.8, Chapitre 8).

L'aire sous la courbe d'excrétion demeure significativement reliée au déficit de la VCN dans une analyse de régression logistique après avoir tenu compte de l'indice de Quetelet dans une analyse de déviance (tableau 9.20). Il est intéressant de noter par ailleurs que le modèle entre le nombre de fois (sur deux) où l'acide mandélique est détecté dans l'urine et le déficit de la VCN devient adéquat après avoir ajusté pour la consommation d'alcool à long terme (tableau 9.20). Le tableau 9.21 donne

Tableau 9.20: Analyse de déviance: Relation entre certains indicateurs biologiques et le déficit de la VCN après ajustement pour facteurs confondants

Etape	Facteurs dans le modèle	Déviance	d.f.	Test de signification		
				étapes	X ²	d.f.
1	-	87,42	66			
2	# fois MA détecté avant le quart, le lundi	82,40	64	1 - 2	5,02 ¹	2
3	Indice de consommation d'alcool à long terme	81,89	65	1 - 3	5,53*	1
4	MA + alcool	75,27	63	2 - 4	7,13**	1
5	Alcool + MA	75,27	63	3 - 5	6,62*	1
6	-	81,52	62			
7	Aire sous la courbe d'excrétion de MA	72,93	61	6 - 7	8,59**	1
8	Indice de Quetelet	77,36	61	6 - 8	4,16*	1
9	Aire + Quetelet	71,10	60	7 - 9	1,83	1
10	Quetelet + aire	71,10	60	8 - 10	6,26*	1

*p < 0,05

**p < 0,01

¹ p < 0,1

Tableau 9.21: Odds ratio et intervalles de confiance de 95% du déficit de la VCN sensorielle associé aux facteurs d'exposition biologique bruts et ajustés pour certaines variables confondantes

Indicateurs d'exposition biologique		β	S.E.	O.R.	IC 95%	Facteur confondant	β	S.E.	O.R. ^A	IC 95%
# fois MA détecté avant le quart le lundi	0			1		Indice de consommation d'alcool à long terme				
	1	0,9183	0,5988	2,51	0,77-8,10		1,197	0,6548	3,31	0,92-11,95
	2	1,547	0,8079	4,70	0,96-22,89		1,867	0,8924	6,47	1,12-37,23
Aire sous la courbe d'excrétion de MA	1			1		Indice de Quetelet			1	
	2	1,599	0,5805	4,95	1,59-15,44		1,473	0,5947	4,36	1,36-13,99

Note: modèles de régression logistique presque adéquat ($p < 0,1$) dans une analyse de déviance
modèles de régression logistique presque adéquat ($p < 0,05$) dans une analyse de déviance

les valeurs des odds ratio du déficit de la VCN brutes et ajustées pour les facteurs confondants qui viennent d'être identifiés.

Le sexe pourrait éventuellement être une variable confondante dans un groupe de travailleurs du secteur des plastiques renforcés à cause de l'attribution aux hommes des tâches les plus exigeantes physiquement qui se sont révélées être dans cette étude celles avec la plus forte exposition ($r=0,4$, $p=0,00$, $n=74$). Le groupe étudié ici comprend une très faible proportion de femmes, soit 5/75, ce qui rend difficile toute comparaison entre les deux groupes. Il n'était pas possible d'exclure les femmes de cette étude pour des raisons d'ordre politique au moment des pourparlers avec la Direction des entreprises concernées et les représentants de leurs travailleurs. D'autre part il n'y avait pas de raisons majeures qui auraient justifié de les exclure au moment des analyses. En ne retenant que les facteurs d'exposition les plus intéressants, des analyses de régression logistique ont été effectuées où l'on a tenu compte du sexe. La masse de styrène absorbée et l'aire sous la courbe d'excrétion sont demeurés des facteurs de prédiction significativement reliés à la probabilité d'un déficit et les modèles bivariés étaient adéquats (les tests de χ^2 de l'analyse de déviance étaient significatifs: $p<0,05$ et $p<0,01$, respectivement). Pour illustrer ceci, les coefficients des équations bivariées avec variables explicatives dichotomisées ont été utilisés pour calculer les pourcentages de travailleurs avec ou sans déficit de la VCN. A l'examen des résultats, aux tableaux 9.22 et 9.23 on constate que les valeurs observées, ou les valeurs prédites, diffèrent peu si l'on compare l'ensemble des travailleurs au groupe des hommes pris séparément. Suite à ces résultats,

Tableau 9.22: Proportions observées et prédites des travailleurs avec déficit de la VCN par sexe et par masse de styrène absorbée

		Sexe								
		Masculin			Féminin			M + F		
		N	%	%prédit	N	%	%prédit	N	%	%prédit
Masse de styrène absorbée	Vitesse de conduction nerveuse									
<5000 µg	faible normale	28	68,3	69,33	3	71,5	85,87	31	70,5	70,5
	lente	13	31,7	30,67	0	29,5	14,13	13	29,6	29,5
	total	41	100,0		3	100,0		44	100,0	
≥5000 µg	élevée normale	10	50,0	47,88	1	50,0	71,19	11	50,0	50,0
	lente	10	50,0	52,12	1	50,0	28,81	11	50,0	50,0
	total	20	100,0		2	100,0		22	100,0	

Note: La différence en termes de pourcentage de sujets avec déficit de la VCN est presque significative entre les 2 niveaux d'exposition (p =0,106 analyse de variance)

Tableau 9.23: Proportions observées et prédites des travailleurs avec déficit de la VCN par sexe et par la valeur de l'aire sous la courbe d'excrétion de MA

		Sexe								
		Masculin			Féminin			M + F		
Aire sous la courbe d'excrétion de MA	Vitesse de conduction nerveuse	N	%	%predit	N	%	%predit	N	%	%predit
petite <20	normale	31	73,8	74,46	3	100	90,95	30	75,0	75,56
	lente	11	26,2	25,54	0	0	9,05	10	25,0	24,44
	total	42	100,0		3	100		40	100,0	
grande ≥20	normale	7	35,0	33,65	1	50,0	63,60	12	44,4	36,36
	lente	13	65,0	66,35	1	50,0	36,40	15	55,6	63,64
	total	20	100,0		1			27	100,0	

Note: La difference en termes de pourcentage de sujets avec déficit de la VCN est significative entre les deux groupes definis par l'aire ($p < 0,01$, analyse de variance)

dans toutes les analyses présentées dans cette étude le groupe de sujets étudiés inclut hommes et femmes.

Phénomènes d'interaction. Le principal prédicteur parmi les paramètres de l'exposition environnementale et les deux prédicteurs les plus significatifs parmi les indicateurs biologiques d'un déficit de la VCN furent examinés en relation avec quatre facteurs qui pourraient éventuellement créer des phénomènes d'interaction. Les deux premiers facteurs ont été choisis suite aux résultats obtenus au Chapitre 8. Il s'agit 1) des dépôts de graisse qui affectent de façon très nette la relation entre styrène ambiant et indicateurs biologiques et dont l'effet est apparu plus évident aux niveaux d'exposition supérieurs à 5 000 μg (tableaux 8.7 et 8.8, Chapitre 8); 2) de l'indice d'exposition cumulée qui semble associée, quoique de façon moins évidente, à des variations de l'aire sous la courbe d'excrétion et à une plus grande probabilité de détecter de l'acide mandélique le lundi avant le quart. D'autre part le choix de l'indice de la consommation d'alcool à long terme découle de l'hypothèse que les effets hépatotoxiques reliés à l'alcool pourraient affecter le métabolisme du styrène modifiant ainsi les risques de neurotoxicité. Le dernier facteur considéré, l'âge, a été choisi sans hypothèse a priori quant à la direction de l'effet escompté; deux possibilités pouvaient être envisagées: 1) le «healthy worker effect» qui aurait eu comme conséquence de maintenir les travailleurs les plus résistants aux effets aigus du styrène aux postes avec les plus fortes concentrations à ce solvant; 2) un plus haut risque de neurotoxicité chez les sujets âgés si le taux de métabolisme est ralenti ou perturbé soit à cause de l'âge, soit à cause de l'effet combiné de l'âge et de

l'hépatotoxicité possible attribuable à une exposition prolongée au styrène.

Le seul facteur identifié comme formant une interaction significative avec une variable de l'exposition fut l'indice de Quetelet avec l'aire sous la courbe d'excrétion ($p < 0,05$, tableau 9.24). Cette relation d'interaction fut mise en évidence suite à une série d'analyses de déviance effectuées pour déterminer la pertinence de l'addition d'un terme d'interaction dans divers modèles de régression logistique multivariée (tableau 9.24). Aucune autre interaction ne fut démontrée si ce n'est une interaction suggestive mais non significative entre l'âge et l'aire sous la courbe d'excrétion ($p < 0,01$).

Les proportions observées de travailleurs avec une VCN normale ou lente pour l'âge selon les deux catégories définies de l'aire et de l'indice de Quetelet (tableau 9.25) révèlent que parmi les travailleurs qui ont une valeur élevée de l'aire sous la courbe d'excrétion, ceux qui ont le moins de dépôts de graisse sont plus nombreux que les autres à être atteints de déficit de la VCN. Le tableau 9.26 montre que le même type de relation existe si on considère la masse de styrène absorbée plutôt que le paramètre de l'absorption biologique. Si l'on tient compte de la masse de styrène absorbée sur dosimètre, le modèle multivarié avec le facteur d'interaction est encore adéquat (analyse de déviance, $p < 0,05$):

$$y = \beta_1 + \beta_2 \text{ masse} + \beta_3 \text{ Quet} + \beta_4 \text{ aire} + \beta_5 (\text{Quet} \times \text{aire})$$

Tableau 9.24: Analyse de déviance pour déterminer l'existence de phénomènes d'interaction entre les indicateurs biologiques de l'exposition et certaines variables confondantes

Facteurs dans le modèle	N	χ^2	d.f.
1. - Aire sous la courbe d'excrétion de MA	63	8,59**	1
- aire + indice de Quetelet		1,83	1
- aire + Quet + (aire x Quet)		4,28*	1
2. - Aire	67	11,18***	1
- aire + indice d'exposition cumulée		2,0	1
- aire + E cum + (aire x E cum)		0,83	1
3. - Aire	67	11,18***	1
- aire + indice de consommation d'alcool à long terme		3,67 ¹	1
- aire + alc + (aire x alc)		0,56	1
4. - Aire	67	9,63**	1
- aire + âge		0,02	1
- aire + âge + (aire x âge)		3,2 ¹	1
5. - # fois MA détecté lundi avant le quart		5,02 ¹	2
- Dtec + indice d'exposition cumulée		0,59	1
- Dtec + E cum + (Dtec x E cum)		0,35	1
6. - # fois MA détecté lundi avant le quart	67	5,02 ¹	2
- Dtec + alc		7,13**	1
- Dtec + alc + (Dtec x alc)		0,86	1

1 < 0,1 **p < 0,01 ***p < 0,001

Tableau 9.25: Proportions observées et prédites des travailleurs avec déficit de la VCN par indice de Quetelet et par la valeur de l'aire sous la courbe d'excrétion de MA

		Indice de Quetelet								
		Faible			Elevé			Tous		
Aire sous la courbe d'excrétion	Vitesse de conduction nerveuse	N	%	%predit	N	%	%predit	N	%	%predit
petite	normale	13	72,2	46,73	17	77,3	84,73	30	75,0	52,52
	lente	5	27,8	54,27	5	22,7	15,27	10	25,0	47,48
	total	18	100,0		22			40		
grande	normale	6	35,3	34,14	5	83,3	55,98	11	47,8	40,01
	lente	11	64,7	66,86	1	16,7	44,02	12	52,2	59,99
	total	17			6			23		

Note: 1. L'interaction entre l'aire et l'obésité est significative ($p < 0,05$) dans une analyse de régression logistique

2. Dans une analyse de variance, la proportion de travailleurs avec déficit de la conduction nerveuse est significativement plus élevée ($p < 0,05$) pour les personnes avec faible indice de Quetelet

Tableau 9.26: Proportions observées et prédites des travailleurs avec déficit de la VCN par indice de Quetelet et par masse de styrène absorbée sur dosimètre

		Indice de Quetelet								
		Faible			Elevé			Tous		
Masse de styrène absorbée	Vitesse de conduction nerveuse	N	%	%predit	N	%	%predit	N	%	%predit
faible <5000 µg	normale	15	62,5	59,67	15	78,9	82,52	30	69,8	69,77
	lente	9	37,5	40,33	4	21,1	17,48	13	30,2	30,23
	total	24			19			43		
élevée ≥5000 µg	normale	4	36,4	42,53	7	77,8	70,25	11	55,0	55,0
	lente	7	63,6	57,47	2	22,2	29,75	9	45,0	45,0
	total	11			9			20		
		35	55,5%		28	44,5%		N = 63		

Note: Dans une analyse de variance, la proportion des travailleurs avec déficit de la conduction nerveuse est significativement plus élevée ($p < 0,05$) pour les personnes avec faible indice de Quetelet.

Si l'on examine les valeurs observées et prédites d'après un modèle bivarié qui inclut l'âge et l'aire sous la courbe, on remarque que les travailleurs âgés de plus de 30 ans sont plus à risque que les travailleurs plus jeunes d'avoir une VCN lente pour leur âge pour une valeur élevée de l'aire sous la courbe d'excrétion (tableau 9.27). Par contre, si on tient compte de la masse de styrène absorbée sur dosimètre, le terme d'interaction entre l'aire et l'âge n'est plus significatif dans un modèle de régression logistique multivarié (analyse de déviance: $\chi^2 = 0,74$ pour 1 d.f.).

La figure 12 illustre une relation de type dose-réponse entre l'aire sous la courbe d'excrétion et le pourcentage de travailleurs atteints de déficit de la VCN pour les deux différents niveaux envisagés de l'indice de Quetelet. Les valeurs représentées sont les valeurs observées et les valeurs prédites selon un modèle de régression logistique adéquat (analyse de déviance: $\chi^2 = 6,26$, $p < 0,05$):

$$y = \beta_1 + \beta_2 \text{ Quet} + \beta_3 \text{ aire}$$

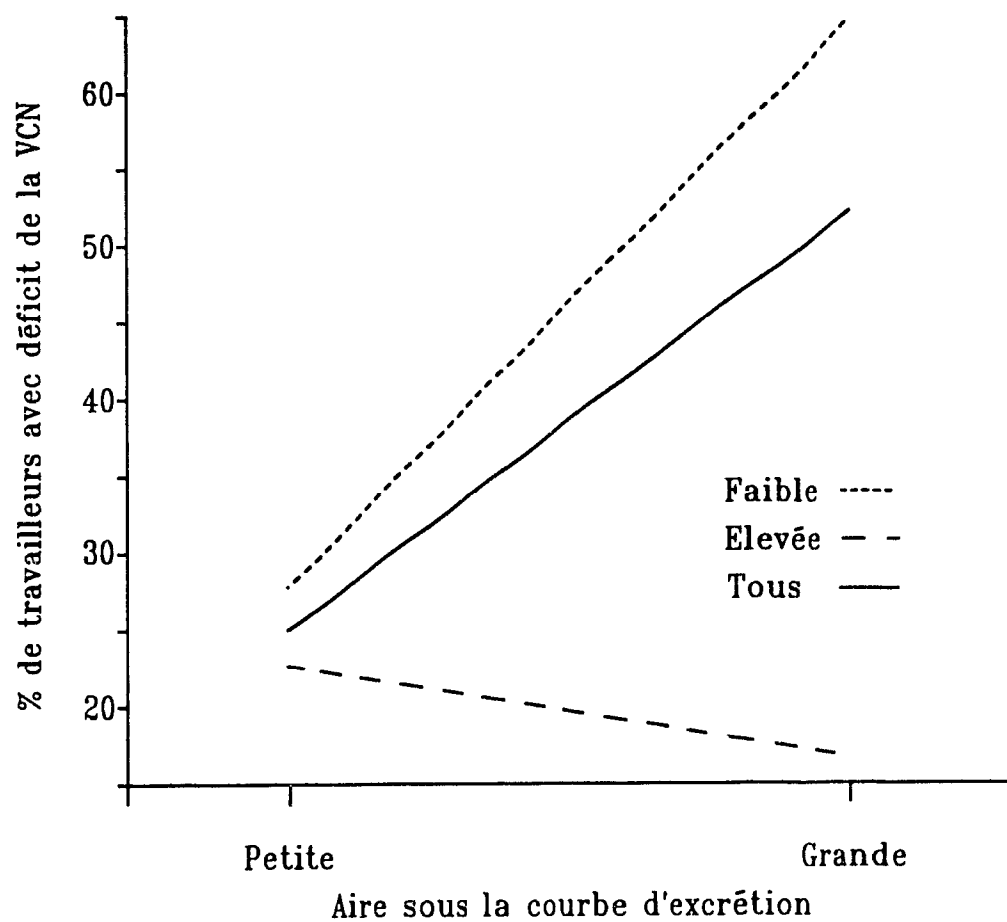
Effets sur les symptômes neurologiques

Aucune relation ne fut mise en évidence entre la fréquence de symptômes rapportés et l'exposition courante ou cumulée ni avec la lenteur à éliminer le solvant telle que reflétée par la présence d'acide mandélique dans l'urine le lundi avant le quart de travail. Les symptômes ont été considérés dans leur ensemble, individuellement ou regroupés selon le type de fonction (i.e. - neuropsychologique - du système nerveux périphérique).

Tableau 9.27: Proportions observées et prédites des travailleurs avec déficit de la VCN par groupe d'âge et par la valeur de l'aire sous la courbe d'excrétion de MA

		AGE								
		18 - 29			30 - 58			tous		
Aire sous la courbe d'excrétion de MA	Vitesse de conduction nerveuse	N	%	%predit	N	%	%predit	N	%	%predit
petite	normale	19	69,3	76,10	15	83,14	74,75	30	75,0	
	lente	8	30,7	23,90	3	16,6	25,25	10	25,0	24,45
	total	28			18			40		
grande	normale	6	50,0	37,12	2	20,0	30,35	12	44,4	
	lente	6	50,0	62,88	8	80,0	69,25	15	55,0	63,65
	total	12			10			27		

Figure 12. Relation entre l'aire sous la courbe d'excrétion de MA et le pourcentage de travailleurs avec un déficit de la VCN selon l'indice de la masse corporelle.



Il n'y avait pas non plus de relation entre le nombre de symptômes rapportés et l'aire sous la courbe d'excrétion de l'acide mandélique en 24 heures. Dans une analyse bivariée, où l'âge a été pris en considération, aucune relation ne fut démontrée entre la fréquence des symptômes rapportés et l'indice d'exposition cumulée (I_{elt}). Le seul résultat significatif était que les travailleurs qui répondaient «oui» à la question (1) soit: «Vous êtes-vous fatigué plus facilement que normalement pour la quantité d'activité que vous avez faite?» avaient un niveau d'exposition significativement plus faible que ceux qui répondaient «non». Dans l'ensemble, les résultats étaient contraires aux hypothèses de départ sur les effets des solvants sur le système nerveux périphérique et le système nerveux en général.

Quatre questions sur 27 portaient sur la présence de symptômes d'atteintes au système nerveux périphérique. Le maximum de réponses positives pour un même travailleur était de deux. Une plus grande proportion de travailleurs se plaignaient de symptômes sensoriels aux membres supérieurs et inférieurs comparativement à la proportion de ceux qui avaient eu des symptômes de faiblesse dans les bras et les mains d'une part et dans les jambes et les pieds d'autre part durant les 30 jours précédant l'administration du questionnaire (14% et 13% contre 8% et 10% (tableau 7.12, Chapitre 7)).

La proportion des travailleurs rapportant un, ou au maximum deux symptômes n'augmente pas en fonction de l'indice d'exposition récente (I_{cr})⁸ calculé à partir du niveau d'exposition et du temps depuis le dernier arrêt prolongé de travail à l'usine. Cette observation découle des résultats présentés au tableau 7.12. Aucun des sept travailleurs classés dans la plus haute catégorie de l'indice d'exposition (i.e. entre 10 000 et 50 000 ppm x mois) n'a rapporté plus qu'un symptôme (tableau 9.28). C'est dans le groupe des travailleurs exposés entre 1 000 et 5 000 ppm x mois que l'on retrouve les plus fortes proportions de travailleurs rapportant un ou deux symptômes.

Les résultats de cette étude ne démontrent pas que l'exposition au styrène même à des niveaux dépassant la TLV en vigueur au Québec et/ou pour des périodes de temps prolongées est associé à l'apparition de symptômes neurologiques.

$$I_{cr} = \sum_{i=1}^n (E_i \times M_i)$$

Tableau 9.28 Distribution des travailleurs selon la fréquence des symptômes d'affection au SNP rapportés et l'exposition cumulée

Exposition cumulée ⁹ (ppm.mois)		Nombre de symptômes sur quatre			Total
		0	1	2	
< 1 000	N	11	4	0	15
	%	73,3%	26,7%	—	100%
1 000-4 999	N	20	11	5	36
	%	55,6%	30,6%	13,9%	100%
5 000-9 999	N	11	4	2	17
	%	64,7%	23,5%	11,8%	100%
10 000-50 000	N	6	1	0	7
	%	85,7%	14,3%	—	100%
Total	N	48	20	7	75

⁹ Indice d'exposition = (nombre de mois au poste i (m_i) depuis le dernier arrêt de travail prolongé) x (valeur estimée de l'exposition du poste occupé (E_i) d'après les enquêtes d'hygiène): I_{er}

CHAPITRE 10

RÉVERSIBILITÉ DES EFFETS SUR LE SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE

L'étude de la réversibilité des effets du styrène sur le système nerveux périphérique a porté sur un groupe de 12 employés de l'usine B parmi les 35 qui avaient subi une évaluation du fonctionnement du système nerveux périphérique durant la période d'exposition continue. Les 12 travailleurs avaient été mis à pied ou réaffectés à un poste à faible exposition, plus spécifiquement inférieure à 5 ppm. La réévaluation de la VCN eut lieu de 67 à 91 jours après l'arrêt de l'exposition ou la réaffectation. La durée minimum de la période post-exposition avait été fixée à 90 jours selon le protocole original, néanmoins ce temps minimum n'a pu être respecté de façon stricte pour l'ensemble des travailleurs. Les raisons de la non-observance du délai prévu étaient d'ordre logistique, en particulier le retour anticipé de quelques travailleurs à des niveaux d'exposition élevés et la nécessité imposée par les dirigeants de l'usine de regrouper les tests de plusieurs sujets durant une même journée.

Le seul point de comparaison pour mettre en évidence un phénomène de réversibilité après un arrêt de travail est la date de la première évaluation qui était de six mois antérieure à la date de la fin de la période d'exposition continue. Il y a plusieurs scénarios possibles

concernant les changements des niveaux d'exposition entre la date du premier test EMG2 et celle de l'arrêt d'exposition à des niveaux supérieurs à 5 ppm et sur les conséquences escomptées sur la variation de la VCN: 1) pour un travailleur exposé à des niveaux moyens avant le premier test et dans l'intervalle de temps précédant l'arrêt d'exposition, on peut supposer que la VCN ne se serait pas détériorée; 2) pour un travailleur avec une exposition élevée avant et après la première évaluation, la première mesure de la VCN pourrait être considérée comme un point de référence adéquat en supposant que six mois additionnels à forte exposition ne sont pas suffisants pour entraîner une détérioration additionnelle de la VCN; 3) enfin, pour un travailleur exposé à de faibles niveaux avant le premier test EMG puis à des niveaux moyens ou élevés pendant l'intervalle de six mois précédant l'arrêt de travail, on peut supposer qu'il y a eu ralentissement de la VCN durant les derniers six mois. La plausibilité de l'hypothèse sous-jacente au scénario 1) et 2) repose sur les résultats des analyses présentés au Chapitre 9 qui indiquent que l'exposition cumulée en deçà de cinq ans a peu d'effets sur la probabilité d'un déficit de la VCN.

A cause des problèmes associés aux niveaux d'exposition variables, les 12 travailleurs furent divisés en trois groupes: 1) le groupe A était constitué de trois travailleurs qui avaient été exposés à des niveaux élevés (i.e. >100ppm) tout le temps; 2) le groupe B comptait six travailleurs qui avaient toujours été exposés à de faibles niveaux depuis le dernier arrêt prolongé (en juillet 1983) précédant la première évaluation du système nerveux périphérique du printemps 1984; l'un d'eux portait un masque à air frais, un mode de protection qui s'est avéré

efficace d'après les résultats des enquêtes d'hygiène, quatre individus étaient exposés à moins de 20 ppm, et le dernier était exposé à des niveaux entre 20 et 50 ppm; 3) le groupe C comprenait trois travailleurs qui avaient connu leur plus forte exposition entre la première évaluation de la VCN et la date de la mise à pied ou de la réaffectation.

Un seul travailleur parmi le groupe de 12 avait un déficit de la VCN au moment du premier test EMG. Ce travailleur était diabétique depuis 17 ans et avait toujours été exposé à de faibles niveaux de styrène; pour ces raisons le diabète paraît être un facteur étiologique plus vraisemblable que l'exposition au styrène pour le ralentissement mesuré de la VCN.

Les comparaisons du fonctionnement du système nerveux périphérique qui seront effectuées entre groupes porteront sur les vitesses de conduction nerveuse sensorielle et motrice. Il n'y avait pas de différence visible au niveau des valeurs initiales de la VCN entre le groupe A, exposé à des niveaux élevés tout le temps et le groupe B, toujours faiblement exposé. L'absence de déficit de la VCN, au moment de la première évaluation, parmi ce groupe de travailleurs qui furent mis à pied ou réaffectés à des postes à moindre exposition, allait rendre difficile l'étude de la réversibilité.

Si on considère le changement moyen de la VCN sensorielle des travailleurs (i.e. dernière ligne du tableau 10.1) on note que contrairement aux résultats attendus, s'il y avait eu réversibilité des effets, on assiste à une réduction de la VCN; cette réduction est de l'ordre de 2 à 3 m/sec pour les trois nerfs étudiés. Ce résultat pourrait à la rigueur être justifié pour le groupe C qui a connu une

Tableau 10.1: Changements de la VCN sensorielle après mise à pied, selon le niveau d'exposition lors de la période d'exposition continue

Groupe A	Median		Cubital		Péronéen	
Exposition élevée	en période d'exposition continue	δ^1	en période d'exposition continue	δ^1	en période d'exposition continue	δ^1
1**	47,5	+3,3	47,9	-4,4	42,8	-4,4
2	49,7	-0,4	50,9	-3,0	38,0	+2,7
3**	45,5	+5,3	41,0	+8,6	40,9	+1,8
moyenne	47,6	+2,7	46,3	+0,4	40,6	+0,1
SD	2,1	2,9	5,0	7,1	2,4	3,9
Groupe B						
Faible exposition						
4	40,2	-0,7	53,1	-3,9	47,9	-8,3
5	48,8	-7,1	53,1	-12,4	41,5	-1,9
6	42,3	-2,3	40,6	-0,3	44,0	-5,1
7*	48,1	-4,5	36,9	+0,3	47,1	-8,6
8*	47,2	-3,9	50,8	-5,1	44,9	+4,3
9*	47,1	-4,3	48,5	-7,8	39,4	-3,5
moyenne	46,3	-3,8	47,2	-4,9	44,1	-3,8
SD	3,2	2,2	6,8	4,8	3,3	4,8
Groupe C						
Exposition élevée surtout après le premier test EMG						
10*	44,1	-1,0	42,3	+3,3	48,2	-2,5
11	48,9	-5,2	47,8	-5,7	40,5	-0,7
12*	51,3	-8,4	47,6	-1,2	51,6	-6,1
moyenne	48,4	-4,8	45,9	-1,2	46,8	-3,1
SD	4,1	3,7	3,1	4,5	5,7	2,8
Total						
moyenne	46,8	-2,4	46,6	-2,6	43,9	-2,7
SD	3,3	4,0	5,3	5,4	4,1	4,2

* MA détecté dans un échantillon avant le quart de travail

** MA détecté dans deux échantillons

$\delta^1 = VCN_1$ (en période d'exposition continue) - VCN_2 (après mise à pied)

période d'exposition élevée seulement après la première évaluation, mais la réduction est également présente, sans raison apparente, pour le groupe B qui a toujours été exposé à de faibles niveaux. Le groupe A fut le seul groupe à connaître une hausse de la VCN sensorielle pour chaque nerf. Ces résultats imprévus pourraient avoir été causés par des erreurs de mesure provenant soit d'un défaut de calibration de l'appareil, soit de modifications systématiques des techniques d'enregistrement ou par des erreurs de lecture des tracés des potentiels d'action évoqués. Le premier motif ne constitue pas une explication satisfaisante, d'une part parce que des changements négatifs n'ont pas été obtenus pour le groupe A et d'autre part parce que les changements moyens de la VCN motrice même s'ils sont négatifs, sont de moindre importance, soit de $-0,71$ et de $-1,97$ m/sec, respectivement pour les nerfs médian et cubital et n'affectent que 50% des travailleurs pour les VCNs du nerf médian. Les changements observés peuvent difficilement être attribués à une variabilité inter-tester au niveau des techniques d'enregistrement. En effet, la même personne a effectué pour chaque travailleur les deux séries de mesures. Afin de vérifier s'il y avait eu un biais systématique dans la lecture des tracés (i.e. dans l'évaluation du temps de latence) après un délai de huit à neuf mois pour l'un ou/et l'autre évaluateur(s), un test de la variabilité de la mesure de la VCN fut effectué. Les deux membres de l'équipe (D.G. et I.L.) ont chacune mesuré sur papier le temps de latence pour le potentiel d'action sensoriel pour les employés dont ils avaient mesuré les mêmes paramètres sur l'écran de l'oscilloscope durant le test effectué au cours de la période d'exposition continue. La différence moyenne entre les deux estimations de la VCN pour les 36 paires de lectures effectuées était de $0,14$ m/sec soit une légère réduction de l'estimé de la VCN qui n'était pas

significativement différente de 0. Une autre explication possible serait la variation de la température de la peau; on note en effet une différence de $-1,34^{\circ}\text{C}$ en moyenne entre la première et la deuxième journée d'évaluation. La VCN sensorielle étant plus sensible à des variations de température que la VCN motrice, ceci pourrait expliquer la diminution des valeurs mesurées plutôt qu'une véritable détérioration de la VCN sensorielle. Des résultats rapportés dans la littérature suggèrent qu'un changement de température de 1°C est accompagnée d'un changement de la VCN de $2,4 \text{ m/sec}^{10}$ (Henrickson, 1956).

Étant donné que l'on observe un changement négatif de la VCN sensorielle même dans le groupe des travailleurs exposés à de faibles niveaux de styrène aussi bien avant qu'après la première évaluation de la VCN, il serait plus approprié de comparer les changements relatifs de la VCN intra-individuelle et inter-groupe. Les changements de la VCN par rapport à la première mesure obtenue sont indiqués au tableau 10.1 pour chaque travailleur.

Si on considère en premier lieu les changements des deux valeurs absolues de la VCN on note que six travailleurs sur les 12 qui furent mis à pied ont connu une augmentation de la VCN dans au moins un des trois nerfs choisis. Parmi ce groupe, on compte les trois employés qui pour toute la période de temps considérée avaient été exposés à des concentrations élevées de styrène; chez le sujet 3, un changement positif était présent dans les nerfs médian, cubital et saphène. Les trois autres sujets chez qui un changement positif de la VCN a été mis en évidence dans

¹⁰ d'après des études de la VCN motrice du nerf cubital (Henrickson, 1956)

l'un des trois nerfs, avaient été identifiés comme étant lents à éliminer l'acide mandélique durant la période d'exposition continue, et ce, à cause de la présence de ce métabolite dans l'urine prélevée le lundi avant le quart de travail. Pour un de ces travailleurs (sujet 10) la présence d'acide mandélique pouvait se justifier par une affectation récente à un poste avec forte exposition. Par contre, tel n'était pas le cas pour les sujets 7 et 8 qui occupaient en général et la semaine précédant l'échantillonnage un poste caractérisé par une faible exposition (i.e. finition). Pour expliquer la présence d'acide mandélique dans les échantillons de ces travailleurs, il est possible d'envisager qu'il y ait eu exceptionnellement exposition à de très fortes concentrations de styrène au cours des journées précédant la fin de semaine. On pourrait avancer que ces trois travailleurs dont il vient d'être question étaient particulièrement susceptibles d'être atteints d'un léger déficit causé par une faible exposition lequel aurait été rapidement réversible après retrait de l'exposition; néanmoins, il est impossible de vérifier cette hypothèse avec les données disponibles.

Toute tentative d'effectuer des analyses sophistiquées paraît inappropriée d'une part parce que le nombre total d'employés mis à pied était faible et qu'il a fallu de surcroît former trois sous-groupes pour tenir compte des niveaux d'exposition et des changements de niveaux durant la période d'exposition continue; et d'autre part à cause du changement apparent de la ligne de base, soit la VCN chez les travailleurs peu exposés en tout temps.

L'hypothèse de réversibilité formulée au départ pourrait se traduire de la façon suivante en termes statistiques: l'hypothèse nulle est que les différences entre les changements moyens des groupes A et B est nulle et l'hypothèse contraire, à vérifier avec un test unilatéral, est que la valeur du changement du groupe A est supérieure à celle du groupe B. Les changements observés sont effectivement dans une direction compatible avec l'hypothèse de réversibilité. La différence des changements de la VCN était statistiquement significative pour le nerf médian mais non pour les autres nerfs sensoriels mesurés.

DISCUSSION

Les trois principaux objectifs de cette étude étaient de vérifier si le styrène pouvait affecter le fonctionnement du système nerveux périphérique, de comparer le pouvoir de prédiction des variables dérivées de la surveillance environnementale et biologique sur les atteintes au système nerveux et enfin de vérifier s'il y avait des altérations fonctionnelles en relation avec différentes périodes d'exposition. Avant d'évaluer dans quelle mesure les résultats obtenus permettent de répondre à ces questions, les sources de biais potentiels seront discutées. A la fin de ce chapitre des considérations sur les implications des résultats de cette étude sur la recherche scientifique et sur la surveillance de la santé au travail chez les travailleurs du secteur des plastiques renforcés seront abordées.

Sources de biais possibles

Représentativité de l'échantillon

En terme d'effectifs, selon les chiffres disponibles au moment où cette étude a été planifiée (Sparrow, 1982), 77% des entreprises de plastique renforcé au Québec se classaient dans la catégorie de la petite entreprise, c'est à dire comptaient 25 employés ou moins (DGI, 1981). Le nombre d'employés de production dans trois des établissements

participants à l'étude se situait au dessus de 25; un seul établissement appartenait donc à la catégorie de la petite entreprise. Pour des raisons de logistique toutefois, et pour éviter une trop grande variabilité au niveau des conditions de travail et des caractéristiques de la main-d'oeuvre, les entreprises avec le plus gros effectif furent sollicitées. Ce mode de sélection des entreprises pourrait limiter la généralisation des résultats de cette étude. Il semblerait que les niveaux d'exposition aient tendance à être plus élevés dans les petites entreprises que dans les moyennes ou grandes entreprises, ainsi, les résultats obtenus dans cette étude auraient plutôt tendance à sous-estimer le problème étudié. Néanmoins comme les niveaux d'exposition ont été mesurés, nous pouvions contrôler cette variable. Au niveau de la production, les entreprises choisies visent six des sept sous-secteurs de marché qui utilisent les plastiques renforcés totalisant 75% de la production dans la province de Québec. Tous les établissements employaient le moulage par contact, un procédé de production utilisé dans 90% des entreprises québécoises (DGI, 1980). Donc, au niveau du type de production, un facteur déterminant pour la qualité de l'environnement, les entreprises choisies étaient très représentatives du secteur des plastiques renforcés au Québec.

La question de la représentativité de l'échantillon des travailleurs ayant participé à l'étude sera discutée pour chaque usine. A l'usine A, les six travailleurs à l'emploi au début de l'étude acceptèrent de participer. Quatre autres travailleurs présentés à l'équipe quelques mois plus tard et qui satisfaisaient aux critères d'inclusion pour la période d'exposition continue se sont ajoutés au groupe. Au moins un autre travailleur aurait pu être inclus à ce stade; il avait plus de dix ans

d'ancienneté, revenait d'un congé de maladie et disait ne pas avoir été informé du projet en cours. A l'usine B, tous les employés appelés à travailler dans le département des plastiques renforcés durant au moins un mois au cours de l'année ont été invités à participer à l'étude par l'intermédiaire de la responsable des relations de travail et des membres du Comité de sécurité de l'usine. Tous ont accepté à l'exception de trois personnes qui travaillaient ensemble dans un département de l'usine classé comme faiblement exposé (< 50 ppm). L'équipe de recherche a pu circuler librement dans l'usine durant la collecte des données qui s'est étalée sur plusieurs mois et elle a la conviction que tous les sujets éligibles avaient été sollicités. A l'usine C, le responsable des relations de travail a présenté à l'équipe de recherche un groupe de 16 employés parmi ceux exposés au styrène; il ne fut pas possible de connaître le nombre total de travailleurs exposés ni les raisons de la non-participation des autres personnes concernées. A l'usine D, l'équipe de recherche a elle-même formé l'échantillon en se basant sur les résultats de l'enquête d'hygiène; seuls les travailleurs non exposés au styrène ont été exclus. De façon générale et à notre connaissance, il ne semble pas y avoir eu de biais de recrutement lors de la constitution de l'échantillon sauf à l'usine A pour un travailleur seulement.

Auto-sélection due au niveau de tolérance individuelle

Il est concevable que les travailleurs les plus sensibles aux effets aigus du styrène aient quitté leur emploi quelques mois après avoir été embauchés. Les effets aigus du styrène sur le système nerveux central résultent principalement du pouvoir narcotique du solvant suite à

l'exposition journalière à des niveaux dépassant la TLV. Il est difficile de savoir si une telle auto-sélection, si elle existe, aurait entraîné un biais. En effet, d'après la littérature, on ignore si les effets aigus sur le SNC sont reliés aux effets à long terme sur le SNP. Des données à cet effet ont été recueillies dans le cadre de ce projet de recherche mais leur analyse n'est pas l'objet de cette thèse. La discussion de ces résultats apparaîtra dans un article scientifique en préparation.

Évaluation du fonctionnement du SNP à l'aveugle

Il fut impossible d'effectuer les électromyographies à l'aveugle. Les deux personnes responsables des enregistrements n'ignoraient pas la nature du poste occupé par chacun des travailleurs. Néanmoins, il est peu probable que ceci ait causé préjudice aux mesures effectuées. Tel que précisé au Chapitre 6, le calcul de la VCN se fait à partir des mesures objectives indirectes de la distance entre les électrodes et du temps de latence sur le tracé apparaissant sur l'écran cathodique.

Comparabilité des évaluations de la VCN

Au cours de ce projet de recherche, deux personnes se sont partagés les enregistrements électromyographiques effectués durant la période d'exposition continue sur les 75 travailleurs. Au cours de la deuxième série d'enregistrements qui eut lieu neuf mois plus tard, chacun des 12 sujets mis à pied fut ré-évalué par la personne qui avait effectué les enregistrements la première fois de manière à réduire au minimum la variabilité. Cependant, on ne pouvait éliminer la variabilité

possiblement attribuable à la différence inter-lectrice dans la procédure d'enregistrement ou à la différence intra-lectrice à neuf mois d'intervalle.

Des tests de la comparabilité des mesures du fonctionnement du système nerveux périphérique ont été effectués dans le but d'évaluer ces sources de biais potentiel. Les résultats ont démontré d'une part que la différence inter-lectrice était non significative et d'autre part qu'il ne semblait pas y avoir eu de biais systématique dans l'évaluation de la VCN à neuf mois d'intervalle, parce que la variabilité intra-lectrice était négligeable.

Design et analyse

Selon le protocole de l'étude, il n'y avait pas de groupe témoin constitué de travailleurs non exposés. Les comparaisons ont été faites entre différents niveaux d'exposition. Ce design fut conçu plus particulièrement pour l'étude des effets du styrène sur le système nerveux central, de façon à minimiser les biais possibles qui auraient pu être introduits à cause des différences dans les caractéristiques personnelles ou neuropsychologiques (i.e. niveau de scolarité) entre les travailleurs du secteur des plastiques renforcés et ceux d'un autre secteur manufacturier. Ce design était également approprié à l'étude des effets sur le SNP. Il demeure qu'il nous est impossible pour l'instant d'évaluer quelle est la proportion d'individus avec une vitesse de conduction lente pour l'âge, selon les standards de l'unité de recherche neuro-comportementale de l'Ecole de santé au travail, dans une population

dite normale de travailleurs non exposés à des substances neurotoxiques.

Les paramètres mesurés de l'activité électromyographique comprenaient l'amplitude des potentiels d'action sensoriels. Ces mesures n'ont toutefois pas été analysées suite à une discussion avec Dr. I. Rosen en octobre 1984. Ce neurologue suédois était d'avis que pour obtenir un tracé fiable et reproductible du potentiel d'action il fallait réduire au minimum la résistance de la peau en la frottant avec un papier abrasif. Ceci s'appliquait en particulier lors des enregistrements des potentiels d'action sensoriels dans la portion distale des nerfs médian et cubital. Cette procédure n'aurait pu être justifiée du simple point de vue éthique pour des enregistrements à être effectués en dehors de la clinique, en l'occurrence sur les lieux de travail. Étant donné les conditions dans lesquelles nos données ont été recueillies, nous avons choisi de ne pas analyser la distribution de l'amplitude des potentiels d'action de crainte que les variations observées ne soient dues essentiellement aux techniques d'enregistrement.

Principaux résultats

Neurotoxicité

Cette étude a démontré que le styrène pouvait affecter le fonctionnement du système nerveux périphérique et qu'il n'était que faiblement neurotoxique. Une diminution de la vitesse de conduction nerveuse sensorielle était en effet plus fréquente chez les travailleurs exposés depuis plus d'un mois aux plus fortes concentrations de styrène ambiant.

Cette association ne semblait pas être due au hasard parce qu'une relation de type dose-réponse a pu être démontrée entre les niveaux d'exposition et la proportion des travailleurs atteints de déficit de la VCN sensorielle. Cette relation fut établie néanmoins à l'exclusion des travailleurs très faiblement exposés. Parmi ce dernier groupe, une proportion anormalement élevée de sujets avaient un déficit de la VCN. Certains motifs pourraient expliquer ce résultat inattendu: i)- une autre étiologie, dans le cas d'une personne atteinte de diabète; ii)- des expositions au styrène et à d'autres solvants en dehors des lieux de travail, ces expositions étaient documentées par le questionnaire mais non évaluées de façon quantitative; et iii)- la présence dans ce groupe de sujets plus susceptibles que les autres de changer de poste de travail et d'être ainsi exposés à des niveaux variables de styrène

Une autre observation à l'appui de l'affirmation que le styrène est neurotoxique est le fait que 20% des travailleurs avec un déficit de la VCN avaient plus d'un nerf affecté. Ceci pourrait être dû au hasard, sur la base de la probabilité conditionnelle d'une atteinte à un deuxième nerf lorsqu'un premier est affecté. Néanmoins quatre des cinq travailleurs concernés étaient exposés à des niveaux bien au dessus de la TLV, soit entre 170 et 295 ppm, et le cinquième était exposé à 75 ppm le jour de l'échantillonnage environnemental.

Deux faits justifient l'affirmation que le styrène est faiblement neurotoxique. Deux travailleurs seulement parmi les 68 retenus pour les analyses (soit 3%) avaient une VCN cliniquement lente en se référant aux normes établies à l'Institut neurologique de Montréal. Les ralentissements

de la vitesse de conduction nerveuse mis en évidence par Seppalainen et al (1976) ainsi que par Rosen et al (1978) étaient également des manifestations infra-cliniques. D'autre part, le nombre de travailleurs avec une exposition cumulée élevée (ppm x années) était suffisamment grand pour qu'il soit possible d'affirmer que le risque d'atteinte au fonctionnement du SNP n'augmente pas avec l'exposition cumulée. Triebig et al (1985) avaient déjà montré qu'il n'y avait pas de détérioration du fonctionnement du SNP après une période de deux ans d'exposition au styrène; nos résultats le confirment puisqu'ils portent sur une période d'exposition cumulée encore plus longue et allant jusqu'à 20 ans dans certains cas.

Importance relative de la surveillance environnementale et biologique

La deuxième question portait sur le pouvoir de prédiction comparé des indicateurs biologiques et de ceux de l'exposition ambiante pour des atteintes au SNP. L'hypothèse sous-jacente était que les indicateurs biologiques ont le pouvoir d'évaluer l'exposition biologique effective de façon plus précise que les indicateurs environnementaux, de minimiser les erreurs de classification des travailleurs selon leur degré d'exposition et de fournir ainsi un meilleur estimé du risque neurotoxique. Le recours à la surveillance biologique permet de tenir compte de la variabilité inter-individuelle de l'absorption, de la biotransformation, du stockage et de l'élimination. Dans le groupe de travailleurs étudiés, certains des facteurs reconnus comme pouvant affecter la cinétique du styrène se sont révélés associés aux caractéristiques de l'élimination urinaire des métabolites du styrène. Il n'y avait pas d'hypothèse a priori sur les

effets de l'exposition cumulée sur le métabolisme. On pouvait supposer que si le styrène provoque un phénomène d'induction, que le métabolisme serait plus rapide dans le cas d'un indice élevé de l'exposition cumulée; d'autre part, si le styrène est hépatotoxique, il pourrait y avoir une réduction du taux de métabolisme et d'élimination du solvant dans les mêmes conditions. Les travailleurs avec une exposition cumulée élevée étaient plus susceptibles d'éliminer de l'acide mandélique le lundi que des travailleurs exposés aux mêmes niveaux d'exposition courants mais avec peu d'exposition cumulée. Par ailleurs, la quantité d'acide mandélique excrétée en 24 heures était plus faible pour les travailleurs avec une forte exposition cumulée par rapport au même groupe de référence ci-haut mentionné. Nos résultats sont basés sur un très petit nombre mais suggèrent qu'une hépatotoxicité éventuelle due à l'exposition à long terme serait plus manifeste chez les travailleurs présentement exposés à des concentrations de styrène au delà des limites permises de 100 ppm.

La relation entre la consommation d'alcool et le métabolisme est complexe. On sait cependant que l'ingestion d'alcool durant une période d'exposition peut réduire le taux de métabolisme du styrène. On a fait l'hypothèse que la consommation courante d'alcool pourrait refléter le niveau d'interférence avec le taux du métabolisme durant une semaine et que les employés ayant une forte consommation d'alcool seraient les plus susceptibles d'excréter de l'acide mandélique le lundi matin. On aurait pu s'attendre également à ce que les travailleurs ayant le plus fort indice de consommation d'alcool à long terme soient plus lents à éliminer le solvant à cause de l'hépatotoxicité de l'alcool. Nos résultats ont confirmé ceux déjà publiés par Berode et al (non publié), à savoir que la

consommation d'alcool courante interfère avec l'élimination du styrène. En effet, les paramètres de la courbe d'excrétion indiquaient que l'élimination urinaire, à exposition égale, était réduite chez les travailleurs ayant consommé la veille de l'échantillonnage. Par contre, la consommation à long terme n'était pas reliée au taux d'élimination du styrène en 24 heures, mais elle était associée à la probabilité de détecter de l'acide mandélique dans l'urine, le lundi matin.

Étant donnée l'hypothèse selon laquelle l'absorption du styrène se ferait suivant un modèle pharmacocinétique à deux compartiments, le styrène serait distribué dans des compartiments périphériques, principalement les tissus adipeux. Ainsi, on a fait l'hypothèse spécifique que les travailleurs avec une masse de tissus adipeux importante seraient plus lents à atteindre le niveau d'excrétion maximale, auraient une plus faible quantité de métabolites excrétée en 24 heures et seraient plus lents à éliminer complètement le solvant. En conséquence, l'exposition répétée à des niveaux élevés serait suivie d'une accumulation de styrène dans les tissus adipeux qui persisterait après l'arrêt de l'exposition.

Les résultats de cette étude ont démontré de façon convaincante que l'augmentation de la masse corporelle était associée à une diminution de la quantité maximale et totale des métabolites excrétés en 24 heures, ainsi qu'à un retard pour atteindre la quantité maximale de métabolite urinaire.

Il ne fut pas possible de démontrer dans ce groupe de travailleurs que l'exigence physique reliée à la tâche de travail augmentait l'absorption

du solvant. Ce résultat est sans doute attribuable au fait qu'il s'est avéré difficile de distinguer les effets de la dépense physique de ceux de l'exposition ambiante, les deux variables étant trop étroitement liées.

Cette étude a démontré que les indicateurs biologiques ont le pouvoir de prédire les risques neurotoxiques du styrène. Le déficit de la vitesse de conduction nerveuse sensorielle était associé à une durée prolongée pour atteindre l'élimination maximale du solvant et à une plus grande quantité de métabolites excrétée. De plus, la proportion de travailleurs atteints de déficit au SNP était plus élevée chez les travailleurs n'ayant pas complètement éliminé le solvant après un arrêt de travail de deux jours.

Les indicateurs biologiques de l'élimination du styrène se sont avérés plus puissants que les mesures environnementales seules pour expliquer le déficit au SNP. Ceci reflète sans doute, non seulement les niveaux d'exposition environnementaux mais également l'effet des facteurs ayant affecté la pharmacocinétique du styrène. On aurait pu postuler que des différences au niveau du mode d'élimination de ce solvant proviendraient de variations inter-individuelles héréditaires ou acquises dans l'efficacité à métaboliser ou à éliminer le styrène. Cette possibilité semble toutefois écartée sur la base des résultats des analyses de la cinétique d'excrétion des métabolites durant la première semaine après une période de vacances de trois ou quatre semaines. Les travailleurs avec un déficit de la VCN éliminaient le solvant d'une manière tout aussi efficace que les autres. Une des questions qui demeure est comment interpréter la variation des paramètres dérivés de l'excrétion de l'acide mandélique non

expliquée par l'exposition environnementale; les données de la présente étude ne nous permettent pas de savoir si les facteurs qui affectent la cinétique du styrène agissent au niveau de l'absorption, du métabolisme ou de l'élimination. Ce type de question ne pourrait être résolu qu'avec des expériences contrôlées sur des sujets volontaires.

Vitesse d'apparition et réversibilité des effets neurotoxiques

L'évolution dans le temps des changements fonctionnels du SNP constituait la troisième question. Les conclusions de cette étude qui ont trait à l'apparition des effets neurotoxiques sur le SNP ont été dérivés indirectement de l'histoire professionnelle. Cinq travailleurs exposés à plus de 6 000 μg de styrène avaient été transférés à leur présent emploi au cours des derniers mois. Deux d'entre eux avaient été exclus des analyses parce qu'embauchés depuis moins d'un mois. Ces cinq travailleurs n'avaient pas de déficit de la VCN. Parmi 13 travailleurs exposés depuis un mois ou plus à des niveaux supérieurs à 6 000 μg , un seul n'avait pas de déficit. En conclusion, il semble qu'une exposition répétée à des niveaux très élevés soit nécessaire pour l'apparition d'effets neurotoxiques détectables à l'électromyographie.

Les données recueillies durant la période de mise à pied ou de réaffectation sont moins informatives qu'escompté. Ceci est dû en partie au faible effectif d'employés mis à pied, à l'hétérogénéité du groupe des 12 travailleurs quant à l'histoire professionnelle et au fait qu'aucun des travailleurs mis à pied n'avait de déficit de la VCN attribuable à l'exposition. Il ne fut pas possible de démontrer de façon significative

qu'il y avait réversibilité, mais les résultats sont compatibles avec le rejet de l'hypothèse de l'absence d'une amélioration du fonctionnement du SNP suite à une période prolongée sans exposition. Des données recueillies incidemment durant la période d'exposition continue incitent à la prudence avant de conclure qu'il y a réversibilité chez des travailleurs atteints. Parmi les travailleurs exposés à moins de 20 ppm, deux de ceux qui étaient atteints d'un déficit de la VCN avaient eu une histoire d'exposition élevée ayant pris fin six mois avant le début de la présente étude. Ainsi, en supposant que leur déficit avait été causé par l'exposition au styrène, il n'y aurait pas eu réversibilité après six mois à des niveaux d'exposition négligeables.

Effets des facteurs influençant la cinétique du styrène

Alcool. Étant donné que la consommation d'alcool à long terme prolonge la période nécessaire à l'élimination complète du solvant et est associée à des changements négatifs de la vitesse de conduction nerveuse, l'ajustement pour cette variable confondante s'est avéré nécessaire. Dans ces conditions, la probabilité de détecter des métabolites urinaires avant le quart du lundi était significativement reliée à un déficit de la VCN. Donc à consommation d'alcool égale, les travailleurs mettant plus de temps à éliminer le solvant sont plus à risque d'une atteinte au SNP. Une autre façon d'interpréter ces résultats consisterait à dire que parmi les travailleurs les plus à risque sur la base de la lenteur à éliminer le solvant complètement, les gros consommateurs d'alcool sont les plus susceptibles d'être atteints. Par ailleurs les analyses multivariées n'ont pas révélé d'interaction entre ces deux variables.

Indice de la masse corporelle. Selon l'hypothèse formulée au départ, la bioaccumulation de styrène chez les travailleurs avec une masse corporelle élevée les rendrait à plus haut risque d'effets neurotoxiques. On a démontré dans cette étude que les sujets avec d'importants dépôts de tissus adipeux excrétaient moins de métabolites en 24 heures que les autres. Cependant, contrairement à l'hypothèse formulée au départ, les résultats des analyses de régression logistique multivariées ont montré que parmi les travailleurs les plus à risque d'effets sur la VCN, c'est à dire les travailleurs exposés à de fortes concentrations de styrène et éliminant une quantité importante de métabolites, ceux qui avaient le plus faible indice de la masse corporelle étaient plus à risque des effets neurotoxiques sur le SNP. Ces résultats suggèrent que le stockage de styrène dans un compartiment secondaire, ici les dépôts de graisse, aurait un effet protecteur lorsque les sujets sont exposés à de fortes concentrations de styrène et que les mécanismes de biotransformation sont possiblement saturés.

Implications pour la recherche scientifique

A notre connaissance, il n'y a pas eu d'études sur modèle animal des effets électrophysiologiques du styrène. Advenant que des effets sur la VCN sensorielle soient démontrés chez l'animal, il serait intéressant d'effectuer des biopsies de nerf et de caractériser le type de neuropathie impliqué. Les délais d'apparition des signes électroneurographiques dans la présente étude, et les quelques résultats qui suggèrent une réversibilité lente, permettent de supposer qu'il s'agit de lésions au niveau de l'axone. Cependant en l'absence d'analyses d'autres paramètres

des potentiels d'action sensoriel (i.e. l'amplitude), il est difficile de spéculer sur la nature du processus neuropathologique impliqué; des études animales permettraient de répondre à ces questions.

Les effets du styrène au niveau cellulaire pourraient être investigués sans trop de difficulté comme ce fut le cas pour le n-hexane. Des expériences sur modèles cellulaires (fibroblastes) seraient justifiées étant donné les résultats présentés ici. Ces expériences seraient effectuées dans le but de déterminer si, comme dans le cas du n-hexane et d'autres hexacarbones, il y a accumulation de neurofilaments, et si oui, dans quelle portion du neurone.

D'autres études épidémiologiques de type série chronologique pourraient être mises sur pied chez les travailleurs actifs afin de vérifier et de consolider le pouvoir d'un test de prédiction d'un déficit de la VCN basé sur la présence d'acide mandélique dans l'urine avant le quart du lundi consécutif à un arrêt de travail de 60 heures. Des prélèvements répétés s'imposeraient alors.

Implications pour la santé au travail

Le but de cette thèse n'était pas de proposer des recommandations pour l'hygiène au travail chez les travailleurs du secteur des plastiques renforcés. Cependant, avec nos résultats qui indiquent que le styrène est légèrement neurotoxique et que la probabilité d'être atteint d'un léger déficit de la VCN est significativement relié à l'exposition à ce solvant, on ne peut qu'inciter les dirigeants dans ce secteur manufacturier à faire

en sorte que les niveaux d'exposition ne dépassent pas la TLV dans l'atmosphère ambiant ou tout au moins à fournir aux employés l'équipement protecteur adéquat et en bonne condition.

Les indicateurs biologiques se sont montrés plus aptes que les indicateurs environnementaux à expliquer le déficit de la VCN. Le meilleur prédicteur, qui tient compte de la quantité totale de métabolite excrété, est dérivé de la courbe d'excrétion de 24 heures. Ceci représente peu d'attrait pour la surveillance de routine. Par contre nos résultats suggèrent que la présence d'acide mandélique dans l'urine le lundi avant le quart pourrait devenir la base d'un test de prédiction d'un déficit du fonctionnement du SNP. Etant donné l'effort qui a été mis au cours de ce projet pour déterminer le moment approprié pour recueillir l'échantillon d'urine le plus informatif, nous pouvons affirmer que le lundi matin est le meilleur moment. Par ailleurs, les calculs de la sensibilité, de la spécificité et de la valeur de prédiction ne sont basés que sur deux prélèvements effectués des lundis consécutifs; il serait avisé de procéder à d'autres mesures avant de proposer d'utiliser cette méthode de surveillance de façon extensive.

Les résultats de cette étude ont montré que la concentration d'acide mandélique dans l'échantillon d'urine post-quart, qui représente l'indicateur biologique recommandé par l'ACGIH pour la surveillance biologique des travailleurs du styrène, n'est pas un bon prédicteur des risques neurotoxiques sur le SNP.

Dans quelle mesure nos résultats permettent-ils de répondre à la question de l'utilité d'effectuer des examens électromyographiques de routine chez les travailleurs exposés à des niveaux substantiels de styrène? C'est une pratique courante en Italie chez les travailleurs exposé au n-hexane. Nous avons montré que ces examens permettent de détecter des signes infra-cliniques de neuropathie avant même que ne se manifestent les symptômes classiques. Des résultats semblables ont été publiés pour des travailleurs exposés au n-hexane et au mercure en Italie (Governa et al, 1987; Zampollo et al, 1987). Cependant, nous n'avons pas mis en évidence de neuropathie clinique à des niveaux d'exposition dépassant la TLV, contrairement à ce qui fut le cas avec les neurotoxines citées plus haut. Les effets neurotoxiques du styrène sont faibles et semblent le demeurer même à des niveaux très élevés et avec une longue histoire d'exposition. A notre avis, il ne serait pas avisé d'effectuer ce type de surveillance de façon systématique; des difficultés d'interprétation se présenteraient au niveau individuel sans compter les questions d'éthique reliées à la mise en évidence de troubles fonctionnels bénins sans conséquences apparentes selon les données existant à cette date.

RÉFÉRENCES

Abbritti G, Siracusa A, Cianchetti C, Coli CA, Curradi F, Perticoni GF and De Rosa E. Shoe maker's polyneuropathy in Italy; The aetiological problem. Br J Ind Med 1976;33:92-99.

Abdel-Rahman MS, Hetland LB and Couri D. Toxicity and metabolism of methyl n-butyl ketone Am Ind Hyg Assoc 1976;37:95-102.

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) Styrene Monomer; recommended BEI.

Allen N, Mendell JR, Billmaier DJ, Fontaine RE and O'Neil J. Toxic polyneuropathy due to methyl n-butyl ketone. An industrial outbreak. Arch Neurol 1975;32 209-218.

Anderson S, Auquier A, Hauck WW, Oakes D, Vandaele W and Weisberg HI. Statistical Methods for Comparative Studies. John Wiley and sons, 1980;pp 161-177.

Askergren A, Allgen LG, Karlsson C, Lundberg I and Nibery E. Studies on kidney function in subjects exposed to organic solvent. I. Acta Med Scand 1981a;209:479-483.

Askergren A, Allgen LG and Bergstrom J. Studies on kidney function in subjects exposed to organic solvents. II. Acta Med Scand 1981b,209 485-488.

Askergren A. Studies on kidney function in subjects exposed to organic solvents. III. Acta Med Scand 1981c;210:103-106.

Askergren A, Brandt R, Gullquist R, Silk B and Strandell T. Studies on kidney function in subjects exposed to organic solvents. IV. Acta Med Scand 1981d,210 373-376

Astrand I. Uptake of solvents in blood and tissues of man. J Work Environ Health 1975,1.199-218.

Axelsson O, Hane M and Hogstedt C. A case-referent study on neuropsychiatric disorders among workers exposed to solvents. Scand J Work Environ Health 1976;2:14-20

Axelsson O & Gustavson J Some hygienic and clinical observations on styrene exposure Scand J Work Environ Health 1978;4:suppl 2:215-219.

Axelsson O, Anderson K, Selden A and Hogstedt C. Cancer morbidity and exposure to trichloroethylene. (Abstract). International Conference On Organic Solvent Toxicity. Stockholm, 15-17 October,1984:126.

Bardodej Z & Badordejova E. Biotransformation of ethyl benzene, styrene and alphas-methyl styrene in man. Am Ind Hyg Assoc J 1970;31:206-209.

Baker EL, Smith TJ and Landrigan PJ. The neurotoxicity of industrial solvents: A review of the literature. Am J Ind Med 1985;8:207-217.

Berode M, Droz PO and Guillemin M. Human exposure to styrene. VI. Percutaneous absorption in human volunteers. Int Arch Occup Environ Health 1985;55 331-336

Berode M, Droz PO, Boillat MA and Guillemin M. Effect of alcohol on the kinetics of styrene and its metabolites in volunteers and in workers unpublished

Blair A, Decoufle P, Grauman D. Causes of death among laundry and dry cleaning workers. Am J Publ Health 1979;69:508-511.

Caperos JR, Humbert B and Droz PO. Styrene exposure. II Percentage studies of absorption, excretion and metabolism by human subjects. Int Arch Occup Environ Health 1979;42:223-230, (in French).

Carrard D. Etude sur le styrene [Toxicite, metabolites urinaires selon une enquête effectuée dans quatre entreprises] Thèse présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne pour l'obtention du grade de docteur en médecine, 1975, (in French)

Chakrabarti S & Brodeur J. Hepatotoxic injury induced by styrene in adult male rats. Toxicol Appl Pharmacol 1979;48 A:190.

Chakrabarti S & Brodeur J. Effects of microsomal induction and inhibition on styrene-induced acute hepatotoxicity in rats. J Toxicol Environ Health 1981;8:599-607

Chakrabarti S & Brodeur J. The nephrotoxic potential of styrene in Sprague Dawley rats. Toxicol Letter 1983;18:315-321.

Checkoway H, Wilcosky T, Wolf P and Tyroler R. An evaluation of the association of leukemia and rubber industry solvent exposures. Am J Ind Med 1984;5:239-249.

Cherry N, Waldron HA, Wells CG, Wilkinson RT, Wilson HK and Jones S. An investigation of the acute behavioural effects of styrene on factory workers Brit J Ind Med 1980;37 234-240

Cherry N, Rodgers B, Venables H, Waldron HA and Wells CG. Acute behavioural effects of styrene exposure: a further analysis Brit J Ind Med 1981;38:346-350.

Cherry N, Venables H and Waldron HA. The acute behavioural effects of solvent exposure. J Occup Med 1983;33:13-18.

Coggon D, Osmond C, Pannett B, Simmonds S, Winter PD and Acheson ED. Mortality of workers exposed to styrene in the manufacture of glass-reinforced plastics. Scand J Work Environ Health 1987;13:94-99.

Crandall MS & Hartle RW. An Analysis of exposure to Styrene in the Reinforced Plastic Boat-Making Industry. Am J Ind Med 1985;8:183-192.

Dolara P, Lodovici M, Salvadori M, Santoni G and Caderni G. Enzyme induction in humans exposed to styrene. Ann occup hyg 1983;27(2):183-188.

Durham HD. The effect of Beta, Beta'-Iminodipropionitrile (IDPN) on cytoskeletal organisation in cultured human skin fibroblasts. Cell Biol International Reports 1986;10:No 8:599-610.

Durham HD, Pena SDJ and Ecobichon DJ. Hexacarbon toxicity in tissue culture. The effect of methyl n-butyl ketone and neurotoxic analogues on intermediate filament organisation in human fibroblasts. Muscle and Nerve, in press

Dutkiewicz T & Tyras H. Skin absorption of toluene, styrene and xylene by man. Brit J Ind Med 1968;25:243.

Elia VJ, Anderson LA, MacDonald TJ et al Determination of urinary mandelic and phenylglyoxylic acids in styrene exposed workers and a control population. Am Ind Hyg Assoc J 1980;41:922-926.

Elofsson SA, Gamberale F, Hindmarsh T et al. Exposure to organic solvents. Scand J Work Environ Health 1980,6:239-273.

Engstrom K, Harkonen H, Kalliokoski P and Rantanen J. Urinary mandelic acid concentration after occupational exposure to styrene and its use as a biological monitor Scand J Work Environ Health 1976;2:21-26.

Engstrom K, Bjurstrom R, Astrand I, and Ovrum P Uptake, distribution and elimination of styrene in man Concentration in subcutaneous adipose tissue Scand J Work Environ Health 1978a,4:315-323.

Engstrom K, Harkonen H, Pekari K and Rantanen J. Evaluation of Occupational Styrene Exposure by Ambient Air and Urine Analysis. Scand J Work Environ Health 1978b,4:suppl 2:121-123.

Fields R & Horsman SW. Biomonitoring of industrial styrene exposures. Am Ind Hyg Assoc J 1979;40:451-459.

Fiserova-Bergerova V & Teisinger J. Pulmonary styrene vapor retention. Ind med surg 1965,34:620-622.

Franchini I, Cavatorta A, Falzoi M, Lucertini S and Mutti A. Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents. Int Arch Occup Environ Health 1983,25 1-9.

French LR, Schuman LM, Mortimer JA, Hutton JT, Boatman RA and Christians B. A case-control study of dementia of the Alzheimer type. Am J Epidemiol 1985,121 414-421

Frentzel-Beyme AM, Thiess AM and Wieland R. Survey of mortality among employees engaged in the manufacture of styrene and polystyrene at the BASF Ludwigshafen works Scand J Work Environ Health 1978;4:suppl 2:231-239

Gamberale F. Behavioural effects of exposure to solvent vapours. Experimental and field studies. In: Adverse effects of environmental chemicals and psychotropic drugs, 2, Elsevier, Amsterdam, 1979.

Gotell P, Axelson O and Lindelof B. Field studies on human styrene exposure. Work-environ.-hlth 1972;9:76-83.

Governa M, Calisti R, Coppa G and Tagliavento G. Urinary excretion of 2,5-Hexanedione and Peripheral Polyneuropathies in Workers Exposed to n-Hexane. J Toxicol Environ Health 1987;20:219-228.

Graham DG. Hexane neuropathy: a proposal for pathogenesis of a hazard of occupational exposure and inhalane abuse. Chem Biol Interact 1980;32:339-345.

GLIM release 3.77 Royal Statistical Society

Guillemin M & Bauer D. Human Exposure to styrene. Int Arch Occup Environ Hlth 1976;37:57-64.

Guillemin M & Bauer D. Biological monitoring of exposure to styrene by analysis of combined urinary mandelic and phenylglyoxylic acids. Am Ind Hyg Assoc J 1978;39:873-879.

Guillemin M & Bauer D. Human Exposure to Styrene III. Elimination Kinetics of Urinary Mandelic and Phenylglyoxylic Acids after Single Experimental Exposure. Int Arch Occup Environ Health 1979;44:249-263

Guillemin M, Bauer D, Martin B and Marazzi A. Human Exposure to Styrene IV. Industrial Hygiene Investigations and Biological Monitoring in the Polyester Industry Int Arch Occup Environ Health 1982;51 139-150

Härkönen H, Kalliokoski P, Hietala S and Hernberg S Concentrations of mandelic and phenylglyoxylic acid in urine as indicators of styrene exposure. Work-environ-hlth 1974,11 162-169.

Härkönen H. Relationship of symptoms to occupational styrene exposure and to the findings of electroencephalographic and psychological examinations Scand J Work Environ Health 1977,40 231-239.

Härkönen H, Lindstrom K, Seppäläinen AM, Asp S and Hernberg S. Exposure-response relationships between styrene exposure and central nervous system functions. Scand J Work Environ Health 1978,4:53-59

He F. Occupational toxic neuropathies - An update Scand J Work Environ Health 1985;11:321-330

Henricksen JD. Conduction Velocity of Motor Nerves in Normal Subjects and Patients with Neuromuscular Disorders. Master of Science Thesis in Physical Medecine, Graduate School of the University of Minnesota, 1956.

Hétu C, Yelle L and Joly J-G. Influence of ethanol on hepatic glutathione content and on the activity of glutathione S-transferases and epoxide hydratase in the rat. Drug Metabolism and Disposition 1982;10:no 3:246-250.

Hogstedt C, Hane M and Axelson O. Diagnostic and health care aspects of workers exposed to solvents. In: Development in Occupational Medicine pp 491-507. C Zenz Ed., 1980.

Hogstedt C & Axelson O. Long Term Health Effects of Industrial Solvents -A Critical Review of the Epidemiological Research. La medicina del lavoro 1986,77: no 1:11-22.

Hotz P, Guillemin M and Lob M. Study of some hepatic effects (induction and toxicity) caused by occupational exposure to styrene in the polyester industry Scand J Work Environ Health 1980;6:206-215.

IARC, 1982 (see International Agency for Research on Cancer).

Ikeda M, Ohtsuji H and Imamura P. In vivo suppression of benzene and styrene oxidation by co-administered toluene in rats and effects of phenobarbital. Xenobiotica 1972;2:101-106.

Ikeda M, Imamura T, Hayashi M, Tabushi T and Hara I. Evaluation of hippuric, phenylglyoxylic and mandelic acids in urine as indices of styrene exposure Int Arch Arbeitsmed 1974;32:93-101.

Ikeda M, Koizumi A, Miyasaka M and Watanabe T. Styrene Exposure and Biological Monitoring in FRP Boat Production Plants. Int Arch Occup Environ Health 1982,49: 325-341.

International Agency for Research on Cancer. Lyon 1982. (IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, supplement 4)

Juntunen J, Haltia M and Linnoila I. Histochemically demonstrable non-specific cholinesterase as an indicator of peripheral nerve lesion in carbon disulphide-induced polyneuropathy. Acta Neuropathol 1974;29:361-366

Juntunen J & Haltia M. Polyneuropathies in occupational neurology; pathogenetic and clinical aspects. Acta Neurol Scand 1982;66:suppl 92:59-73.

Lapadula DM, Irwin RD, Suwita E and Abou-Donia MB. Cross-Linking of Neurofilament Proteins of Rat Spinal Cord In Vivo After Administration of 2,5-Hexanedione J Neurochem 1986;46:1843-1850.

Leibman K. Metabolism and Toxicity of Styrene Environ Health Perspectives 1975,11: 115-119.

Lilis R, Lorimer WV, Diamond S and Selikoff IJ. Neurotoxicity of Styrene in Production and Polymerization Workers. Environ Res 1978;15:133-138.

Lindstrom K, Härkönen H and Hernberg S. Disturbances in psychological functions of workers occupationally exposed to styrene. Scand J Work Environ Health 1976;2:129-139

Lindstrom K, Riihimäki H, Hänninen K. Occupational solvent exposure and neuropsychiatric disorders. Scand J Work Environ Health 1984,10:321-323.

- Lorimer WV, Lilis R, Nicholson WJ, Anderson H, Fischbein A, Daum S, Rom W, Rice C and Selikoff IJ. Clinical studies of styrene workers: Initial findings. Environ Health Perspect 1976;17:171-181.
- Maltoni C, Lefemine G, Ciliberti A, Cotti G and Carretti D. Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride monomer: a model of risk assessment on an experimental basis. Environ Health Perspect 1981;41:8-29.
- Mendell JR, Saida K, Ganansia MF et al. Toxic polyneuropathy produced by methyl n-butyl ketone. Science 1974;185:787-789.
- Mikkelsen MA. Cohort study of disability pension and death among painters with special regard to disabling presenile dementia as occupational disease. Scand J Soc Med 1980;suppl 16:34-43
- Mutti A, Cavatorta A, Lucertini S, Arfini G, Falzoi M and Franchini I. Scand J Work Environ Health 1982;8(1).136-141.
- Mutti A, Ferri F, Lommi G, Lucertini S and Franchini I. n-Hexane-induced changes in nerve conduction velocities and somatosensory evoked potentials. Int Arch Occup Environ Health 1982;51:45-54.
- Mutti A, Vescovi PP, Falzoi M, Arfini G, Valenti G and Franchini I. Neuroendocrine effects of styrene on occupationally exposed worker. Scand J Work Environ Health 1984;10:225-228.
- Mutti A, Falzoi M, Romanelli A and Franchini I. Regional alterations of brain catecholamines by styrene exposure in rabbits. Arch Toxicol 1984;55:173-177
- Mutti A, Romanelli A, Falzoi M, Lucertini S, and Franchini I. Styrene Metabolism and Striatal Dopamine Depletion in Rabbits. Arch toxicol 1985;suppl 8 443-446
- Mutti A, & Franchini I. Toxicity of metabolites to dopaminergic systems and the behavioural effects of organic solvents. Brit J Ind Med 1987;44:721-723.
- Nelder JA and Wedderburn RWM. Generalized linear models J R Statist Soc 1972;135:370-384
- Nordensen I & Beckman L. Chromosomal aberrations in lymphocytes of workers exposed to low levels of styrene. Hum Hered 1984;34 178-182.
- Norppa H, Vainio H, Sorsa M and Belvedere G. Erythrocyte-dependent metabolic activation of styrene and induction of sister chromatid exchange in cultured human lymphocytes Arch Toxicol 1984;suppl 7:286-290.
- O'Flynn RR, Monkman SM and Waldron HA. Organic solvents and presenile dementia: a case referent study using death certificates Brit J Ind Med 1987;44:259-262.

Ohtsuji H & Ikeda M. The Metabolism of Styrene in the Rat and the Stimulatory Effect of Phenobarbital. Toxicology and applied Pharmacology 1971;18:321-328.

Okun AH, Beaumont JJ, Meinhardt TJ and Crandall MS. Mortality Patterns Among Styrene-Exposed Boatbuilders. Am J Ind Med 1985;8:193-205.
Olsen J & Sabroe S. A case-reference study of neuropsychiatric disorders among workers exposed to solvents in the Danish wood and furniture industry Scand J Soc Med 1980;16:suppl:44-49.

Ontario Ministry of Labour, Occupational Health and Safety Division, Standards and Programs Branch Worker Exposure to styrene. Acres Consulting Services Ltd, August 1981.

Ott MG, Kolesar RC, Scharnweber HC, Schneider EJ and Venables JR. A mortality survey of employees engaged in the development or manufacture of styrene-based products. J Occup Med 1980;22:445-460.

Ramsey JC, Young JD, Karbowski RJ, Chenoweth MB, McCarty LP and Braun WH. Pharmacokinetics of Inhaled Styrene in Human Volunteers. Toxicology and applied Pharmacology 1980;53 54-63

Rasmussen H, Olsen J, and Lauritsen J. Risk of Encephalopathia Among Retired Solvent-Exposed Workers J Occup Med 1985;27:no 8:561-566.
Riihimäki V & Pfaffli P. Percutaneous absorption of solvent vapors in man Scand J Work environ Health 1978;4:73-85.

Riihimäki V & Pfaffli P Percutaneous absorption of solvent vapors in man Scand J Work Environ Health 1978;4:73-85.

Rosen I, Haeger-Aronsen B, Rehnstrom S and Welinder H. Neurophysiological observations after chronic styrene exposure. Scand J Work Environ Health 1978;4 suppl 2 184-194.

Savolainen H & Vainio H Organ distribution and nervous system binding of styrene and styrene oxide Toxicol 1977;8:135-141.

Schaumburg HH, Spencer PS and Thomas PK. Disorders of Peripheral Nerves. Contemporary Neurology Series, 1983.

Seppäläinen AM & Tolonen M. Neurotoxicity of long term exposure to carbon disulfide in the viscose rayon industry: A neurophysiological study. Work-environm-hlth 1974;11 145-153.

Seppäläinen AM & Härkönen H. Neurophysiological findings among workers occupationally exposed to styrene Scand J Work Environ Health 1976;3 140-146

Seppäläinen AM, Husman K and Martenson C. Neurophysiological effects of long term exposure to a mixture of organic solvents. Scand J Work Environ Health 1978;4:304-314.

Seppäläinen AM. Neurophysiological findings among workers exposed to organic solvents. Acta neurol scandinav 1982;66:no 2:109-116.

Seppäläinen AM & Lindström K. Neurophysiological findings among house painters exposed to solvents. Scand J Work Environ Health. 1982;suppl 1:131-135.

Sparrow M. [L'industrie des Plastiques renforcés au Québec.]
Gouvernement du Québec, Ministère de l'Industrie du Commerce et du
Tourisme, Direction générale de l'Industrie, 1982, (in French).

Spencer PS, Schaumburg HH, Raleigh RL and Terhaar CJ. Nervous system degeneration produced by industrial solvent methyl n-butyl ketone. Arch Neurol 1975;32:219-222.

Spencer PS & Schaumburg HH. Ultrastructural studies of the dying-back process. III. The evolution of experimental peripheral giant axonal degeneration. J Neuropathol Exp Neurol 1977;36:276-299.

Spencer PS & Schaumburg HH. Experimental and Clinical Neurotoxicology, Williams and Wilkins, Baltimore, 1980.

Stewart RD, Dodd HC, Baretta ED and Schaffer AW. Human Exposure to Styrene Vapor. Arch Environ Health 1968;16:656-662.

Swedish Work Environment Fund Solvents in the work environment, survey and analysis of needs for research, 1980.

Tossavainen A. Styrene use and occupational exposure in the plastics industry. Scand J Work Occup Health 1978;4:suppl 2:7-13.

Triebig G, Schaller K-H and Valentin H. Investigations on neurotoxicity of chemical substances at the workplace. VII. Int Arch Occup Environ Health 1985;56:239-247.

Viau C. [Etude de la protéinurie de travailleurs exposés au styrène].
Thèse présentée à l'Université Catholique de Liège pour l'obtention d'un doctorat, 1983.

Vihko R, Vihko P, Maentausta O, Pakarinen A, Janne O and Yrjanheikki E. Assessment of early hepatotoxicity In. Biological monitoring and surveillance of workers exposed to chemicals. Aito, Riihimäki and Vainio (ed.). Washington, Hemisphere Publ. Co., 1982

WHO / International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria Document on Styrene. Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland, 1982

Wieczorek H & Piotrowski JK. Evaluation of low exposure to styrene I. Absorption of styrene vapours by inhalation under experimental conditions. Int Arch Occup Environ Health 1985;57:57-69.

Wieczorek H. Evaluation of low exposure to styrene. II. Dermal absorption of styrene vapours in humans under experimental conditions. Int Arch Occup Environ Health 1985;57:71-75.

Wigaeus E, Lof A, Bjurstrom R and Nordqvist MB. Exposure to Styrene, Uptake, distribution, metabolism and elimination in man. Scand J Work Environ Health 1983;9:479-488.

Wigaeus E, Lof A and Nordqvist MB. Uptake, distribution, metabolism and elimination of styrene in man. A comparison between single exposure and co-exposure with acetone. Brit J Ind Med 1984;41:539-546.

Wilson HK, Cocker J, Purnell CJ, Brown RH and Gompertz D. The time course of mandelic and phenylglyoxylic acid excretion in workers exposed to styrene under model conditions. Brit J Ind Med 1979;36:235-237.

Wilson HK, Robertson SM, Waldron HA and Gompertz D. Effect of alcohol on the kinetics of mandelic acid excretion in volunteers exposed to styrene vapour. Brit J Ind Med 1983;40:75-80.

Withey JR & Collins PG. The distribution and pharmacokinetics of styrene monomer in rats by the pulmonary route. J Environ Pathol Toxicol 1979;2:1329-1342

Wolff MS, Lorimer WV, Lilis R and Selikoff IJ. Blood styrene and urinary metabolites in styrene polymerisation. Brit J Ind Med 1978;35:318-329.

Young JD, Ramsey JC, Blau GE, Karbowski RJ, Nitschke KD, Slauter RW, and Braun WH. Pharmacokinetics of inhaled or intraperitoneally administered styrene in rats. In: Toxicology and Occupational Medicine. Proceeding of the Tenth Inter-American Conference on Toxicology and Occupational Medicine, pp 297-310. Elsevier/North-Holland, New York, 1979.

Zampollo A, Baruffini A, Cirila AM, Pisati G and Zedda S. Subclinical inorganic mercury neuropathy: neurophysiological investigations in 17 occupationally exposed subjects. Ital J Neurol Sci 1987;8:249-254.

ANNEXE 5.1

**PROTOCOLE POUR LE SUIVI DES TRAVAILLEURS
DURANT LA PÉRIODE D'EXPOSITION CONTINUE**

Protocole pour le suivi des travailleurs durant la période
d'exposition continue

ÉCOLE DE SANTÉ AU TRAVAIL

PROJET STYRÈNE

Protocole pour la cueillette des données

Re: Période d'exposition continue

Population: x employés, divisés en groupes de 6 employés chacun
(groupe A à groupe N)

Vendredi - 1 durant l'après-midi Groupe A
 10 min/groupe

- Briefing aux 6 employés
- Formule de consentement des employés volontaires
- 1 échantillon d'urine - fin de journée
- Distribution des questionnaires
 - Renseignements personnels
 - Histoire professionnelle
 - Histoire médicale
 - Symptômes neurologiques

Lundi - 1 pré-exposition Groupe A
 10 min/groupe

- 1 échantillon d'urine
- Test du temps de réaction
- Test 'visual analogue scales'

durant la journée
40 min/travailleur

- Test de conduction nerveuse
- Vérification du questionnaire
- Mesure du poids, de la taille, du pli cutané
- Description de la procédure à suivre pour la collecte des urines durant 24 heures prévue pour le lundi - 2

Vendredi - 2 durant l'après-midi

- 1 échantillon d'urine fin de journée Groupe A
- Même procédure que pour le Groupe A Groupe B
le vendredi - 1.

Protocole pour le suivi des travailleurs durant la période
d'exposition continue (suite)

Lundi - 2 toute la journée

Groupe A

- Port d'un dosimètre passif
- Echantillon d'urine de 24 heures
du lundi matin au mardi matin

- Même procédure que pour le
Groupe A, le lundi - 1.

Groupe B

Mardi - 2 à l'arrivée à l'usine

Groupe A

- Collecte des échantillons
d'urine de 24 heures

ANNEXE 5.2

**LETTRE D'INFORMATION AUX TRAVAILLEURS ET
FORMULAIRE DE CONSENTEMENT**



School of Occupational Health
École de Santé au Travail
Lady Meredith House
McGill University

Postal address
Neurobehavioural Research Unit
1110 Pine Avenue West
Montreal PQ Canada H3A 1A3

(514) 398-4226

Monsieur, Madame,

Une équipe de recherche de l'Université McGill aimerait obtenir votre collaboration pour effectuer une enquête sur: 1) la façon dont le styrène est absorbé et éliminé de l'organisme, et 2) les effets sur la santé de l'exposition répétée à ce produit.

Le styrène est une substance contenue dans la résine que vous utilisez pour fabriquer les pièces de plastique renforcé.

Tous les employés travaillant à l'usine sont invités à participer à l'étude à un moment donné durant la période d'un an prévue pour ce projet. La décision de collaborer vous revient personnellement et ne vous affectera pas dans vos relations de travail avec la compagnie.

Voici en quoi consiste la collaboration demandée:

1)- à porter un dosimètre passif (badge) accroché à votre habit pendant un quart de travail complet (10 fois ou moins au cours des 12 mois de l'étude);

2)- à récolter vos urines pendant 24 heures (6 fois ou moins).

Ces échantillonnages nous permettront: i)- de mesurer le styrène dans l'air autour de vous quand vous travaillez; ii) de connaître la quantité de styrène que vous absorbez; et iii) de savoir à quelle vitesse vous l'éliminez.

3)- à passer un test de la vitesse de réaction (10 fois ou moins),

4)- à participer à une session d'examens qui comprendra: un test du fonctionnement des nerfs du bras et de la jambe, un questionnaire sur l'histoire médicale et l'histoire de travail et quelques mesures de routine (poids, taille, pli cutané). Pour la majorité d'entre vous, cette session aura lieu une seule fois et durera de 30 à 40 minutes. Pour ceux qui seront mis à pied temporairement (pour 60 jours ou plus), et pour ceux qui en feraient la demande, un deuxième test du fonctionnement des nerfs aura lieu à leur ré-embauche à l'usine.

Ces tests nous permettront d'étudier les effets du styrène sur le système nerveux.

Les tests auront lieu durant les heures de travail ou, pour quelques uns d'entre vous, pendant le licenciement temporaire. Dans tous les cas, les tests auront lieu à l'usine. Les participants devant se déplacer durant leur mise à pied recevront une rémunération.

Période prévue pour l'étude

Nous espérons commencer le travail préliminaire à l'usine au début de l'année 1984 et démarrer le programme de tests dès le printemps 84. Si tout se déroule comme prévu, les résultats de l'étude seront disponibles pour tous les participants vers l'automne 1985.

Communication des résultats

A la fin de l'étude vous recevrez:

- 1)- un résumé des résultats de l'étude globale;
- 2)- un rapport confidentiel sur vos propres résultats.

L'équipe de recherche discutera avec les représentants de l'entreprise et ceux des travailleurs, des résultats et conclusions de l'étude. Les membres de l'équipe seront également disponibles pour vous rencontrer si vous voulez poser des questions concernant vos résultats. Votre dossier sera envoyé à votre médecin personnel si vous le désirez.

Si vous acceptez de participer à cette étude, veuillez signer le formulaire ci-joint, indiquant que vous avez compris ce qu'une telle étude implique et que vous consentez à participer.

Nous vous remercions à l'avance de votre collaboration qui permettra, nous l'espérons, de mieux connaître les effets sur la santé d'une substance à laquelle plusieurs personnes sont exposées durant leur travail.

N. Cherry, PhD
Professeur

D. Gautrin
Coordonatrice du projet

ETUDE DE L'UNIVERSITE MCGILLE SUR LES OUVRIERS DU STYRENE

Dr Nicola Cherry
Ecole de Santé au Travail
1130 avenue des Pins, ouest
Université McGill
Montréal H3A 1A3

Je soussigné

_____ accepte de participer à cette étude.
prénom nom

signature

date

ANNEXE 5.3

QUESTIONNAIRE PRINCIPAL

ETUDE DES EFFETS DU STYRENE

Vous trouverez ci-joint une série de questions portant sur vous et sur votre santé, actuellement et dans le passé. Ces questions concernent aussi votre travail à Interlock ainsi que vos emplois antérieurs. Ces informations nous sont nécessaires afin d'évaluer votre degré d'exposition, au fil des ans, à différents produits chimiques dans le cours de votre travail et comment ceci peut avoir affecté votre santé.

Confidentialité

Aucune des informations contenues dans ce questionnaire ne sera transmise à quiconque hors de l'équipe de recherche. Ces renseignements ne seront pas disponibles pour votre employeur ou pour vos confrères de travail. Les renseignements recueillis seront gardés de façon confidentielle comme s'ils étaient transmis à votre médecin de famille.

IDENTIFICATION

NOM _____ PRENOM _____

ADRESSE _____
rue ville code postal

TEL. _____

RENSEIGNEMENTS GENERAUX

(1) Date de naissance _____ jour mois année

(2) Quelle langue parlez-vous couramment à la maison:

français 1

anglais 2

autre 3

précisez _____

(3) Lieu de naissance

Québec 1

Ailleurs au Canada 2

Autre 3

précisez _____

(4) Dernière année de scolarité complétée? _____

HISTOIRE MEDICALE

(5) Etes-vous déjà allé voir le médecin pour l'une ou l'autre des maladies suivantes?

A QUEL AGE ?

5.1	Diabète	oui 1 non 2	_____ans
5.2	Epilepsie	oui 1 non 2	_____ans
5.3	Maladie cardiaque	oui 1 non 2	_____ans
5.4	Maladie des reins	oui 1 non 2	_____ans
5.5	Sclérose en plaque	oui 1 non 2	_____ans
5.6	Hernie discale	oui 1 non 2	_____ans
5.7	Névrite	oui 1 non 2	_____ans
5.8	Hépatite	oui 1 non 2	_____ans
5.9	Cirrhose	oui 1 non 2	_____ans
5.10	Jaunisse	oui 1 non 2	_____ans
5.11	Asthme	oui 1 non 2	_____ans
5.12	Bronchite	oui 1 non 2	_____ans
5.14	Dépression nerveuse	oui 1 non 2	_____ans
5.15	Autre problème d'ordre psychologique	oui 1 non 2	_____ans
5.16	Autre maladie à long terme	oui 1 non 2	_____ans

Si oui, précisez

HISTOIRE MEDICALE

(5) Etes-vous déjà allé voir le médecin pour l'une ou l'autre¹¹ des maladies suivantes?

A QUEL AGE ?

5.1	Diabète	oui 1 non 2	_____ ans
5.2	Epilepsie	oui 1 non 2	_____ ans
5.3	Maladie cardiaque	oui 1 non 2	_____ ans
5.4	Maladie des reins	oui 1 non 2	_____ ans
5.5	Sclérose en plaque	oui 1 non 2	_____ ans
5.6	Hernie discale	oui 1 non 2	_____ ans
5.7	Névrite	oui 1 non 2	_____ ans
5.8	Hépatite	oui 1 non 2	_____ ans
5.9	Cirrhose	oui 1 non 2	_____ ans
5.10	Jaunisse	oui 1 non 2	_____ ans
5.11	Asthme	oui 1 non 2	_____ ans
5.12	Bronchite	oui 1 non 2	_____ ans
5.14	Dépression nerveuse	oui 1 non 2	_____ ans
5.15	Autre problème d'ordre psychologique	oui 1 non 2	_____ ans
5.16	Autre maladie à long terme	oui 1 non 2	_____ ans

Si oui, précisez

ACCIDENTS

7. Avez-vous déjà subi une blessure à la tête qui a provoqué
une perte de connaissance? 12
oui 1
non 2

7.1 Si oui, quel âge aviez-vous? _____ ans

7.2 Durée de la perte de connaissance (si connue) _____ hres _____ min.
durée inconnue 9

8. Avez-vous déjà eu des blessures aux membres supérieurs ou
inférieurs? oui 1
non 2

Si oui, indiquez quels types de blessures et quels membres
étaient affectés:

			Bras	Main	Jambe	Pied
8.1	Fracture	gauche	1	1	1	1
		droit	2	2	2	2
8.2	Engelure	gauche	1	1	1	1
		droit	2	2	2	2
8.3	Arthrite	gauche	1	1	1	1
		droit	2	2	2	2
8.4	Ecrasement	gauche	1	1	1	1
		droit	2	2	2	2
8.5	Coupure profonde	gauche	1	1	1	1
		droit	2	2	2	2
8.6	Autre	gauche	1	1	1	1
		droit	2	2	2	2

Précisez

9. Prenez-vous présentement des médicaments d'une façon régulière?
oui 1
non 2

Si oui, précisez.

Nom du médicament	Pour quelle raison?	Combien de jours par semaine?	Depuis quand?
1.			
2.			
3.			

10. Avez-vous déjà pris d'autres médicaments pour une période prolongée (plus d'un mois)?
oui 1
non 2

Si oui, précisez.

Nom du médicament	Pour quelle raison?	Combien de jours par semaine?	Pendant combien de temps?	A quel âge avez-vous cessé?
1.				
2.				
3.				

11. Durant les 12 derniers mois, vous êtes-vous absenté de votre travail pour une semaine ou plus à cause d'un accident ou d'une maladie?
oui 1
non 2

Si oui, veuillez décrire les détails suivants chaque fois que l'absence a duré une semaine ou plus.

Date de l'absence (mois, année)	Raison de l'absence	Durée de l'absence (jours)

14. A quelle date avez-vous commencé à travailler pour cette compagnie ?

mois _____ année _____

15. Etes-vous un employé permanent

à temps plein 1

à temps partiel 2

saisonnier

à temps plein 3

à temps partiel 4

16. Si vous êtes un employé A TEMPS PARTIEL, combien d'heures travaillez-vous par semaine?

_____ heures

17.1 A quelle date avez-vous été mis à pied la dernière fois?

17.2 Si vous êtes un employé PERMANENT, depuis combien de temps êtes-vous permanent?

18.1 Depuis juillet 1985, quels postes avez-vous occupés chez Interlock et pendant combien de temps?

		si oui, pendant combien de temps
Lamineur	oui 1 non 2	_____ mois _____ semaines
Rouleur	oui 1 non 2	_____ mois _____ semaines
Opérateur de fusil chopper	oui 1 non 2	_____ mois _____ semaines
Opérateur de fusil gelcoat (Paint spray)	oui 1 non 2	_____ mois _____ semaines
Démouleur	oui 1 non 2	_____ mois _____ semaines
Découpeur	oui 1 non 2	_____ mois _____ semaines
Finition	oui 1 non 2	_____ mois _____ semaines
Assembleur	oui 1 non 2	_____ mois _____ semaines
Expédition	oui 1 non 2	_____ mois _____ semaines
Autre	oui 1 non 2	_____ mois _____ semaines

18.2 Quel est votre poste actuellement ? _____ 15

18.3 Quand avez-vous été affecté à ce poste ? _____
(Si non exposé) (ou date d'affectation à tout poste non-exposé)

19. Voulez-vous indiquer pour chaque poste occupé si vous avez porté un masque et/ou des gants.

		jamais	à l'occasion	environ la 1/2 du temps	presque tout le temps	tout le temps
Lamineur	masques					
	gants					
Rouleur	masques					
	gants					
Opérateur de fusil chopper	masques					
	gants					
Opérateur de fusil gelcoat	masques					
	gants					
Démouleur	masques					
	gants					
Découpeur	masques					
	gants					
Finition	masques					
	gants					
Assembleur	masques					
	gants					
Expedition	masques					
	gants					

20.1 Depuis le mois de juillet 1985, avez-vous eu d'autres emplois autres que chez Interlock ?
oui 1
non 2

Si oui, veuillez les indiquer dans les cases ci-dessous.

Type de travail	Type de compagnie et nom et adresse de la compagnie	Dates approximatives	
		début	fin

20.2 Veuillez indiquer ci-dessous, tous les autres emplois que vous avez eus à part votre emploi à Interlock, avant le mois de juillet 1985.

Type de travail	Type de compagnie et nom et adresse de la compagnie	Dates approximatives	
		année au début	année à la fin

21. A part à Interlock, avez-vous déjà été exposé dans le cadre de votre travail à :

	oui	non	peut- être	à quelle compagnie?
des solvants organiques (ou diluants de peinture comme le toluène)				
du plomb				
des pesticides				
du mercure				
du styrène (utilisé dans l'industrie du fibre de verre)				

22. Pensez-vous que l'un des emplois que vous avez occupé ait pu avoir un certain effet sur votre santé?

oui 1
non 2

Détails : _____

23. Avez-vous déjà eu un loisir où vous avez utilisé⁴⁷ régulièrement (chaque jour pour plus d'un mois), un ou plusieurs des produits suivants? Si oui, quand et pendant combien de temps?

Produit utilisé	Année au début	Durée
Colle oui 1 non 2	19 _____	_____ mois _____ ans
Solvants oui 1 non 2	19 _____	_____ mois _____ an
Autres oui 1 produits non 2 chimiques	19 _____	_____ mois _____ an

MERCI D'AVOIR COMPLETE CE QUESTIONNAIRE. VEUILLEZ VERIFIER SI VOUS AVEZ REPONDU A TOUTES LES QUESTIONS ET APPORTER LE QUESTIONNAIRE AVEC VOUS LUNDI MATIN LORSQUE VOUS VOUS PRESENTEREZ POUR LES TESTS.

Tabac et alcool

24. Avez-vous déjà fumé?

oui 1
non 2

24.1 Si oui, fumez-vous encore?

oui 1
non 2

24.2 Si non, quand avez-vous cessé de fumer? _____

24.3 Combien de cigarettes fumez-vous (fumiez-vous) par jour? _____

24.4 Pendant combien d'années avez-vous fumé? _____ années

25. Avez-vous déjà bu de l'alcool?

oui 1
non 2

25.1 Si oui, veuillez donner des détails pour chaque type d'alcool (bière, vin, spiritueux).

	Bière	Vin	Alcool (spiritueux)
Pendant les dernières années, combien de bouteilles/verres avez-vous bu par semaine?	bouteilles par sem.	verres/bouteilles par sem	verres/onces par sem
Pendant combien d'années avez-vous bu à peu près cette quantité?	ans	ans	ans
Y a-t-il eu une période où vous buviez beaucoup plus? Combien?	1 oui bout./sem 2 non	1 oui verres/bout./sem 2 non	1 oui verres/onces/sem 2 non
Pendant combien de temps? A quel moment?	ans	ans	ans
L'année dernière, buviez-vous à peu près la même quantité que d'habitude ?	☐ comme d'habitude ☐ moins ☐ plus	☐ comme d'habitude ☐ moins ☐ plus	☐ comme d'habitude ☐ moins ☐ plus

MERCI D'AVOIR COMPLETE CE QUESTIONNAIRE. VEUILLEZ VERIFIER SI VOUS AVEZ REPONDU A TOUTES LES QUESTIONS ET APPORTER LE QUESTIONNAIRE AVEC VOUS LUNDI MATIN LORSQUE VOUS VOUS PRESENTEREZ POUR LES TESTS.

ANNEXE 5.4

**PROTOCOLE POUR LE SUIVI DES TRAVAILLEURS
DURANT LA NOUVELLE PÉRIODE D'EXPOSITION**



School of Occupational Health
Ecole de Santé au Travail
Lady Meredith House
McGill University

Postal address
Neurobehavioural Research Unit
1110 Pine Avenue West
Montreal PQ Canada H3A 1A3

(514) 398 4236

ÉTUDE DES EFFETS SUR LA SANTÉ
DE L'EXPOSITION AU STYRÈNE

Cher, chère,

Nous avons grandement apprécié votre participation aux différents tests dans le cadre de l'étude sur le styrène.

Nous serons de retour prochainement pour faire passer une nouvelle série du test du temps de réaction (avec l'enregistreuse cassette) et pour recueillir d'autres échantillons d'urine.

Nous vous rappelons que les résultats des tests sont confidentiels et vous seront communiqués personnellement à la fin de l'étude.

Voici l'horaire prévu pour les tests:

dernier jour avant les vacances:

jeudi	5 juillet	_____	heures	1 échantillon d'urine test du temps de réaction port d'une badge

au retour des vacances:

lundi	30 juillet	_____	heures	collecte d'urine (24 h) test du temps de réaction port d'une badge

mercredi	1 août	_____	heures	même chose

vendredi	3 août	_____	heures	même chose

lundi	6 août	_____	heures	même chose

Vous êtes priés également de remplir le questionnaire au sujet des postes de travail que vous avez occupés depuis notre dernière rencontre et de le rapporter quand vous vous présenterez pour les tests le 5 juillet

Nous vous remercions de votre précieuse collaboration,

Denyse Gautrin, MSc
Coordonatrice du projet

ANNEXE 5.5

**PROTOCOLE POUR LE SUIVI DES TRAVAILLEURS
DURANT LA PÉRIODE DE MISE À PIED**



School of Occupational Health
Ecole de Santé au Travail
Lady Meredith House
McGill University

Postal address
Neurobehavioural Research Unit
1110 Pine Avenue West
Montreal PQ Canada H3A 1A3

514 398 1236

ÉTUDE DES EFFETS SUR LA SANTÉ
DE L'EXPOSITION AU STYRÈNE

Cher, chère,

Nous serons à l'usine sous peu pour une nouvelle série de tests. Ces tests, auront lieu une journée avant et à quelques reprises à près que vous ayez quitté votre poste actuel à cause d'une réaffectation à un autre poste, ou à cause d'une mise à pied temporaire.

Les tests à passer seront les suivants:

1)- Le test du temps de réaction qui avait lieu 10 minutes avant le début du quart de travail. Ce test sera administré à la même heure que la première fois, soit 7:45 pour les employés de jour et 15:45 pour ceux du soir. Voici l'horaire détaillé:

-dernier jour à votre poste actuel (1)

-après la mise à pied (ou la réaffectation)

première semaine lundi (2), mercredi (3), vendredi (4)

deuxième semaine lundi (5)

troisième semaine lundi (6)

quatrième semaine lundi (7)

huitième semaine lundi (8)

douzième semaine lundi (9)

soit un maximum de neuf (9) fois.

Avant chaque test, il faudra fournir un échantillon d'urine

2)- le test du fonctionnement des nerfs (EMG) d'une durée d'environ 40 minutes que nous vous inviterons à passer à votre retour au travail s'il y a eu un arrêt de 60 jours ou plus

Tous les tests auront lieu à l'usine. Ceux d'entre vous qui devront se déplacer recevront une rémunération correspondant à 1,5 de leur salaire

Nous espérons que vous continuerez à participer à notre étude sur les effets du styrène.

IMPORTANT

Veuillez s'il vous plait nous laisser savoir si vous avez l'intention de continuer à participer à l'étude sur le styrène en remplissant le formulaire ci-joint que vous remettrez à la responsable du personnel le plus tôt possible.

Nous apprécions grandement votre aimable collaboration,

Denyse Gautrin, MSc.
Coordonatrice du projet

ANNEXE 6.1

QUESTIONNAIRE DE SYMPTOMES

Questionnaire de symptômes
pour usage auprès de travailleurs
exposés aux solvants organiques

Ce questionnaire a été adapté et traduit par les chercheurs de l'Unité de Recherche neuro-comportementale de l'Ecole de santé au travail de l'Université McGill (1984)¹ à partir de la version anglaise² du questionnaire développé en Scandinavie par Hogstedt et al (1980)³

¹ Unité de Recherche neuro-comportementale, Ecole de Santé au travail, Université McGill, 1130 Ave. des Pins O. Montreal, Qc, H3A 1A3

² Baker EL, CDC, Atlanta, GA, USA

³ Hogstedt C, Hane M and Axelson O. Diagnostic and health care aspects of workers exposed to solvents. In: Development in Occupational Medicine, pp 491-507 C Zenz Ed., 1980.

QUESTIONNAIRE DE SYMPTOMES

26

Voici une série de questions au sujet de symptômes que vous avez peut-être ressentis. Encerclez le chiffre après **OUI SEULEMENT SI VOUS AVEZ RESSENTI LE SYMPTOME DURANT LES 30 DERNIERS JOURS.**

1. Vous êtes-vous fatigué plus facilement que normalement pour la quantité d'activités que vous avez faites? oui 1
non 2
2. Vous êtes-vous senti souvent la tête qui tourne ou étourdi? oui 1
non 2
3. Avez-vous eu du mal à vous concentrer oui 1
non 2
4. Vous êtes-vous senti confus? (mêle) oui 1
non 2
5. Avez-vous eu des problèmes de mémoire? oui 1
non 2
6. Vos parents ou vos amis vous ont-ils dit que vous aviez des problèmes de mémoire? oui 1
non 2
7. Vous êtes-vous senti irritable sans raison particulière? oui 1
non 2
8. Vous êtes-vous senti déprimé sans raison particulière? oui 1
non 2
9. Avez-vous eu mal à la tête plus qu'une fois par semaine? oui 1
non 2
10. Est-ce que vous avez dormi plus que vous en aviez l'habitude? oui 1
non 2
11. Avez-vous eu du mal à trouver le sommeil? oui 1
non 2
12. Avez-vous eu des problèmes de coordination ou des pertes d'équilibre? oui 1
non 2
13. Avez-vous remarqué un changement dans votre démarche? oui 1
non 2
14. Avez-vous perdu de la force dans les bras ou dans les mains? oui 1
non 2

- 15 Avez-vous perdu de la force dans les jambes ou dans les pieds? oui 1
non 2
16. Avez-vous eu de la difficulté à boutonner ou à déboutonner vos vêtements? oui 1
non 2
17. Avez-vous eu des engourdissements - des picotements ou des "fourmis" dans les mains? oui 1
non 2
18. Avez-vous eu des engourdissements - des picotements ou des "fourmis" dans les orteils? oui 1
non 2
19. Avez-vous eu des nausées sans que ce soit causé par quelque chose que vous ayiez bu ou mangé? oui 1
non 2
- 20 Vous êtes-vous parfois senti ivre sans avoir bu de l'alcool? oui 1
non 2
- 21 Avez-vous eu à prendre des notes pour retenir des choses? oui 1
non 2
- 22 Deviez-vous retourner vérifier des actions déjà posées, ayant oublié que c'était fait? (par exemple: fermer un rond de poêle ou fermer une porte à clé) oui 1
non 2
- 23 En général, avez-vous eu plus de difficulté à comprendre le sens des journaux, revues ou livres que vous avez lus? oui 1
non 2
24. Votre appétit sexuel vous a-t-il semblé plus faible que ce vous considérez comme normal? oui 1
non 2
- 25 Avez-vous eu des palpitations au coeur même quand vous ne faisiez pas d'effort physique? oui 1
non 2
26. A l'occasion avez-vous ressenti une sensation d'oppression dans votre poitrine? oui 1
non 2
27. Est-ce que vous avez parfois transpiré sans raison particulière? (même sans faire d'exercice) oui 1
non 2

AUTRES PROBLEMES DE SANTE

Avez-vous d'autres problèmes de santé non mentionnés plus haut? oui 1
non 2

Si oui, précisez:

ANNEXE 6.2

RAPPORT DE L'ENQUÊTE D'HYGIÈNE

CONFIDENTIEL

RAPPORT SUR LES PRELEVEMENTS ENVIRONNEMENTAUX

Préparé par Sylvie Mallette

Etude des effets sur la santé de
l'exposition au styrène chez les travailleurs
de l'Industrie du Plastique renforcé au Québec

Réalisé par: Dr. Nicola Cherry
Denyse Gautrin

ECOLE DE SANTE AU TRAVAIL
Université McGill
1130 Ave. des Pins O.
Montréal, P.Q.
H3A 1A3

Juin 1985

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX	i
1. INTRODUCTION	1
2. DESCRIPTION DES PROCEDES	2
2.1 Moulage à la main	2
2.2 Pulvérisation	2
3. FONCTION DES TRAVAILLEURS	3
4. DESCRIPTION DES METHODES D'ECHANTILLONNAGE AU NIVEAU DE L'ENVIRONNEMENT	4
4.1 Prélèvements personnels	4
4.2 Prélèvements statiques	4
5. RESULTATS ET DISCUSSION	5
5.1 Prélèvements personnels.....	5
5.2 Prélèvements statiques.....	7
6. OBSERVATIONS PERSONNELLES	9
7. CONCLUSION	10
ANNEXE 1 AVANTAGES, DESAVANTAGES ET VALEURS MESURABLES POUR CHAQUE TYPE D'INSTRUMENTS UTILISES.....	13
ANNEXE 2 DESCRIPTION DES TACHES.....	14
ANNEXE 3 ESTIMATION DE L'EXPOSITION QUOTIDIENNE AU STYRENE A L'AIDE DE DOSIMETRES PASSIFS.....	15-18
ANNEXE 4 METHODE DE CALCUL DES CONCENTRATIONS MOYENNES....	19

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 :	CONCENTRATIONS DE STYRENE MESUREES A L'AIDE DE MONITEURS PASSIFS	6
TABLEAU 2 :	ESTIMATION DE L'EXPOSITION AU STYRENE A L'AIDE DE TUBES DE CHARBON	8
TABLEAU 3 :	SOMMAIRE DES RESULTATS OBTENUS A L'AIDE DES DOSIMETRES PASSIFS ET DES TUBES DE CHARBON	11
TABLEAU 4 :	DISTRIBUTION DES EXPOSITIONS AU STYRENE PAR POSTE A L'AIDE DE DOSIMETRES PASSIFS	12

1. INTRODUCTION

Des visites furent effectuées à l'usine C, dans le cadre d'une étude portant sur les effets neurotoxiques de l'exposition au styrène. Lors de ces visites des prélèvements environnementaux sur le styrène ont été faits afin de mesurer le degré d'exposition des travailleurs à ce solvant.

Les dates de ces visites ainsi que les méthodes d'échantillonnage sont décrites ci-dessous. Il est à noter que les prélèvements environnementaux furent, pour la plupart, effectués un lundi à cause de l'horaire prévue pour les tests neuro-comportementaux.

- 02-05-84 : Prélèvements statiques à l'aide de tubes de charbon (enquête environnementale)
- 04-06-84 : Utilisation de moniteurs passifs(badges)
- 11-06-84 : Utilisation de moniteurs passifs
- 22-11-84 : Utilisation de moniteurs passifs
- 26-11-84 : Utilisation de moniteurs passifs

Les principaux avantages et désavantages pour chaque type d'instruments ainsi que les valeurs mesurables généralement obtenues à l'aide de ces instruments sont présentés à l'annexe 1.

Les prélèvements environnementaux pour le styrène ont été effectués sur un total de 16 travailleurs et échelonnés sur 2 saisons en particulier, soit la saison estivale et automnale. Les conditions climatiques, la fluctuation des niveaux de production et les différentes journées d'échantillonnage sont autant de facteurs pouvant influencer l'exposition de ces travailleurs au styrène.

La concentration des métabolites urinaires a aussi été déterminée et cela à partir d'échantillons d'urine prélevés pendant 24 heures. Les méthodes d'analyse ainsi que les résultats concernant les prélèvements urinaires seront présentés dans un prochain rapport.

2. DESCRIPTION DES PROCÉDES

L'usine C se spécialise dans la construction de boîtes à camions. Les opérations effectuées incluent le découpage et le montage des portes et fenêtres sur les cabines. La compagnie fabrique aussi des fosses septiques mais lors de nos visites ce produit ne fut fabriqué qu'à une seule occasion. Ces différentes pièces sont fabriquées par moulage contact selon les procédés de moulage à la main et de pulvérisation.

2.1 MOULAGE A LA MAIN

Ce procédé débute par l'application d'un enduit gélifié (gelcoat) à l'intérieur des moules. Cette résine pigmentée a comme fonction de colorer une surface ainsi que de protéger celle-ci contre l'action des rayons ultra-violets. Par la suite une série de couches de résine et de fibre de renforcement sont appliquées manuellement sur le moule jusqu'à ce que l'on obtienne l'épaisseur et les caractéristiques voulues.

2.2 PULVERISATION (PROJECTION PAR PISTOLET A ENDUIRE)

Ce procédé débute de façon identique au procédé de moulage à la main sauf qu'un pistolet hachoir est utilisé pour diriger un jet de fibres de verre découpées dans un moule ouvert tout en pulvérisant la résine et un catalyseur simultanément. L'ensemble est ensuite laissé à polymériser à froid et après le démoulage, il ne reste plus qu'à finir la pièce.

3. FONCTION DES TRAVAILLEURS

Lors des visites effectuées à l'usine C, nous avons pu rencontrer un total de 16 travailleurs. Ces derniers étaient répartis de la façon suivante:

8	lamineurs
1	tailleur
2	rouleurs
1	mouleur
3	opérateurs de fusil chopper
1	peintre au gelcoat

La description de la tâche pour chaque type de fonction est citée à l'annexe 2.

La production s'effectue sur deux quarts de travail de huit heures par jour, cinq jours par semaine. Les ouvriers ont une période de dîner de 60 minutes et deux pauses-café de 10 minutes.

4. DESCRIPTION DES METHODES D'ECHANTILLONNAGE AU NIVEAU DE 36 L'ENVIRONNEMENT

4.1 PRELEVEMENTS PERSONNELS

Des prélèvements près de la zone respiratoire des travailleurs ont été effectués à l'aide de dosimètres passifs (badges) de marque 3M. Ces moniteurs captent le contaminant par simple phénomène de diffusion.

Pour les employés travaillant de jour, le quart de travail a été divisé en deux périodes moyennant chacune 4 heures d'échantillonnage. Par contre pour les employés du soir, la période d'échantillonnage a été répartie sur tout le quart de travail, utilisant un seul moniteur.

Les analyses des prélèvements environnementaux ont été effectuées au laboratoire de l'IRSSI (Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail au Québec). Chaque échantillon fut analysé pour sa teneur en styrène. La méthode analytique utilisée pour le styrène consiste à désorber le styrène avec du disulfure de carbone et à l'analyser par chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme.

4.2 PRELEVEMENTS STATIQUES

Trois échantillons ont aussi été prélevés en postes statiques à l'aide de tubes de charbon activé couplés à une pompe à volume fixe.

Les tubes de charbon contiennent environ 150 mg de charbon activé divisé en une section avant de 100 mg et une section arrière de 50 mg. Ces sections sont séparées par une portion de 2mm de mousse d'uréthane.

Le débit utilisé pour échantillonner fut de 100 cc/min. L'analyse de ces tubes de charbon fut effectuée par le laboratoire d'environnement de l'Université McGill.

5. RESULTATS ET DISCUSSION

Le Règlement relatif à la qualité du milieu de travail délimite la concentration de styrène au niveau de la zone respiratoire à 100 ppm, pour 8 heures d'exposition pour des travailleurs ne portant pas de protection personnelle adéquate telle que des masques avec cartouches de charbon. Les résultats obtenus à l'aide des dosimètres passifs ont donc été comparés à cette norme.

5.1 PRELEVEMENTS PERSONNELS

A l'aide des dosimètres passifs nous avons pu recueillir 45 échantillons pris dans la zone respiratoire des travailleurs affectés aux différents postes décrits précédemment. Les résultats détaillés de ces prélèvements sont cités à l'annexe 3.

Les résultats sommaires de ces échantillonnages, présentés au Tableau 1 de la page suivante, reflètent l'exposition moyenne des travailleurs pour 8 heures de travail. La méthode de calcul des concentrations moyennes est présentée à l'annexe 4.

L'exposition quotidienne des lamineurs, basée sur un total de 13 valeurs, a varié de 27 à 194 ppm. Ces résultats permettent de conclure qu'à deux reprises le seuil d'exposition du styrène fut dépassé.

L'exposition quotidienne des rouleurs a varié de 221 à 328 ppm, valeurs dépassant le seuil d'exposition du styrène de 100 ppm.

Les expositions quotidiennes du tailleur, du mouleur, du peintre au gelcoat et de l'ébarbeur furent de 31, 14, 35 et 41 ppm respectivement, valeurs ne dépassant pas le seuil d'exposition du styrène.

Sur le total des 5 valeurs représentant l'exposition des opérateurs de fusil chopper, à 4 occasions le seuil permmissible fut dépassé avec des expositions variant de 45 à 421 ppm.

TABLEAU 1

CONCENTRATIONS DE STYRENE MESUREES A L'AIDE
DE MONITEURS PASSIFS

TACHE	QUART	EXPOSITION QUOTIDIENNE DE STYRENE (ppm)		
		Date 4-06-84	11-06-84	26-11-84
LAMINEUR				
1	S	-	97	-
2	J	-	55	35
3	J	-	27	53
4	J	-	63	83
5	S	-	194	-
6	J	63	-	43
7	J	163	-	-
8	J	-	-	49
TAILLEUR				
1	J	31	-	-
2	J	-	-	17
ROULEUR				
1	J	-	-	328
2	J	-	221	-
3	J	-	-	275
MOULEUR				
1	J	-	14	-
OP.FUSIL CHOPPER				
1	S	-	115	45
2	S	-	285	-
3	J	284	-	421
PEINTRE AU GELCOAT				
1	J	-	35	-
EBARBEUR				
1	J	-	-	41

5.2 PRELEVEMENTS STATIQUES

Trois prélèvements ont été effectués en postes statiques pour le styrène. Les résultats de ces prélèvements sont cités au Tableau 2 de la page suivante.

Une concentration de 108 ppm fut obtenue dans la zone de travail où oeuvrent les opérateurs de fusil gelcoat tandis qu'une concentration de 103 ppm fut obtenue à l'endroit où le montage des fenêtres a lieu. *

Dans la zone de travail du mouleur effectuant du moulage à la main, la concentration fut de 198 ppm.

Ces résultats démontrent donc une certaine uniformité des concentrations de styrène d'une zone de travail à l'autre, à l'intérieur de l'usine, même dans les départements où le styrène n'est pas utilisé.

* Le résultat obtenu dans le département du montage des fenêtres est plus élevé que prévu. Il est à noter cependant que durant la journée d'échantillonnage des opérations de moulage étaient en cours. Le niveau d'exposition enregistré fut d'ailleurs près de 200 ppm. Il faut mentionner également que la pompe d'échantillonnage était située à l'entrée même du département de montage, non loin du département de moulage.

TABLEAU 2

ESTIMATION DE L'EXPOSITION AU STYRENE
A L'AIDE DE TUBES DE CHARBON

ENDROIT DE MESURE	DATE	CONCENTRATIONS MESUREES (ppm)
Projection par pistolet à enduire (gelcoat)	2-05-84	108
Montage des fenêtres	2-05-84	103
Op.de moulage/ application au pinceau	2-05-84	198

Il est à noter que ces 3 échantillonnages ont été effectués sur un total de 3 heures

6. OBSERVATIONS PERSONNELLES

Lors de nos visites effectuées à l'usine C, les opérateurs de fusil gelcoat et les opérateurs de fusil chopper portaient un masque à cartouche. Par contre, le port des gants n'a été pratiqué en aucune occasion.

7. CONCLUSION

La présente étude a permis de quantifier les expositions au styrène pour les différents postes décrits précédemment.

Une moyenne générale des valeurs obtenues à l'aide des dosimètres passifs fut calculée pour le poste d'opérateur de fusil chopper, nous permettant ainsi de mieux observer les résultats obtenus à l'aide de cette méthode et les résultats obtenus à l'aide des tubes de charbon placés en poste fixe (Tableau 3). Il est à noter qu'une seule valeur de concentration moyenne n'était disponible pour le poste de mouleur. Aucun prélèvement ne fut effectué dans la zone de travail des monteuses de fenêtres parce que les travailleurs ne nous semblaient pas exposés directement au styrène.

Les résultats présentés au Tableau 3 permettent d'observer que les valeurs d'exposition diffèrent entre elles dépendamment du type d'échantillonnage utilisé. Ces différences peuvent être dues à de nombreux facteurs tels l'endroit de mesure (si les instruments sont placés en station fixe ou dans la zone respiratoire des travailleurs), le degré de précision de l'instrument, les différentes périodes de prélèvements,* etc. (Voir Annexe 1: Avantages, désavantages et valeurs mesurables pour chaque type d'instrument utilisé).

Le Tableau 4 permet d'observer la distribution des valeurs d'exposition au styrène pour chaque poste. Ces expositions ont varié de 14 à 421 ppm.

Pour les lamineurs, 15% (2/13) de leurs expositions personnelles ont dépassé la norme du styrène de 100 ppm, tandis que pour les opérateurs de fusil chopper ce pourcentage s'élève à 80%.

L'analyse des deux prélèvements obtenus pour les rouleurs a démontré que 100% (2/2) de leurs expositions personnelles ont dépassé la norme d'exposition au styrène. Ce dernier résultat suggère que pour les rouleurs qui travaillent à proximité des opérateurs de fusil, il y'aurait avantage à porter un masque avec cartouches de charbon.

* On peut remarquer la différence de concentration enregistrée au poste de mouleur soit 14 ppm et 198 ppm. Les prélèvements ont été effectués à des journées différentes et les opérations du moulage n'étaient en cours que le 2 mai 1984.

TABLEAU 3

SOMMAIRE DES RESULTATS OBTENUS A L'AIDE DES
DOSIMETRES PASSIFS ET DES TUBES DE CHARBON

CONCENTRATIONS DE STYRENE
 (ppm)

TACHE	MONITEURS PASSIFS PLACES EN ZONE RESPIRATOIRE (variation)	TUBES DE CHARBON PLACES EN STATION FIXE
	04-06-84 11-06-84 16-11-84	02-05-84
MOULAGE	14	198
MONTAGE DES FENETRES	-	103
PROJECTION PAR PISTOLET A ENDUIRE	230 (45 - 421)	108

TABLEAU 4

DISTRIBUTION DES EXPOSITIONS AU
STYRENE PAR POSTE
A L'AIDE DE DOSIMETRES PASSIFS

POSTE	NIVEAUX D'EXPOSITION (ppm)				TOTAL
	14 ---→421 ppm				
	14-50	50-100	100-421	% >100	
LAMINEUR	5	6	2	15%(2/13)	13
TAILLEUR	1	-	-	-	1
ROULEUR	-	-	3	100%(2/2)	3
MOULEUR	1	-	-	-	1
OP.FUSIL CHOPPER	1	-	4	80%(4/5)	5
PEINTRE AU GELCOAT	1	-	-	-	1
TOTAL	9	6	8	35% (8/23)	23

ANNEXE 1

AVANTAGES, DESAVANTAGES ET VALEURS MESURABLES
POUR CHAQUE TYPE D'INSTRUMENT UTILISEDOSIMETRE PASSIF

avantages: très léger, peu encombrant, aucune calibration requise,
placé dans la zone respiratoire des travailleurs

désavantages: nécessite une analyse en laboratoire

valeurs mesurables: concentration moyenne et dose équivalente

TUBE DE CHARBON ACTIF (EN POSTE STATIQUE)

avantages: léger et compact, volume d'air aspiré continu

désavantages: nécessite une analyse en laboratoire, calibration
requis, placé en poste statique et non dans la
zone respiratoire des travailleurs.

valeurs mesurables: concentration moyenne et dose équivalente

ANNEXE 2

DESCRIPTION DES TACHES

LAMINEUR:

Les lamineurs ont comme fonction principale de construire par moulage contact des pièces en fibre de verre en appliquant alternativement une armature de fibre de verre et une résine polyester dans un moule ouvert.

MOULEUR:

Le mouleur a comme fonction d'effectuer des modèles en matière plastique pour le moulage des pièces.

OPERATEUR DE FUSIL CHOPPER:

Dans ce procédé de moulage par projection ou pulvérisation, un pistolet est utilisé pour mélanger le catalyseur et la résine et pulvériser ce mélange dans un moule ouvert tout en dirigeant un jet de fibre de verre au même endroit.

PEINTRE AU FUSIL GELCOAT:

La fonction principale des peintres au gelcoat est de pulvériser le gelcoat (une résine pigmentée) dans les moules à l'aide d'un pistolet.

ROULEUR

Les rouleurs ont comme fonction d'aplanir les surfaces des moules ayant reçu une armature de fibre de verre préalablement mouillée de résine.

TAILLEUR:

Comme fonction, le tailleur découpe les tissus de fibre de verre et achemine ces derniers aux arroseurs et lamineurs afin que ces derniers puissent opérer.

ANNEXE 3: ESTIMATION DE L'EXPOSITION QUOTIDIENNE AU STYRENE A L'AIDE DE DOSIMETRES PASSIFS

TACHE		DATE	TEMPS DE MESURE	CONCENTRATION MESUREE (ppm)	CONTRENTATION MOYENNE (ppm)
LAMINEUR	#1	11-06-84	16h32-20h30	97.4	97.4
	#2	11-06-84	07h30-11h22 12h35-16h16	70.4 38.7	55.0
		26-11-84	07h26-11h18 12h35-16h15	34.1 35.3	35.0
	#3	11-06-84	07h32-11h25 12h33-16h26	36.4 18.8	27.0
		26-11-84	07h27-11h28 12h40-16h15	49.4 57.6	53.0
	#4	11-06-84	07h31-11h18 12h30-16h18	82.1 44.6	63.0
		26-11-84	07h35-11h30 12h32-16h17	90.5 75.2	83.0
	#5	11-06-84	16h35-24h00	193.6	193.6

ANNEXE 3: (suite)

TACHE		DATE	TEMPS DE MESURE	CONCENTRATION MESUREE (ppm)	CONCENTRATION MOYENNE (ppm)
LAMINEUR (suite)	#6	04-06-84	07h35-11h24 12h32-16h26	65.7 61.0	63.0
		26-11-84	07h38-11h26 12h32-16h20	55.3 30.6	43.0
	#7	04-06-84	07h30-11h26 12h36-16h29	163.1 163.1	163.0
		26-11-84 *	07h37-11h30 12h35-16h22	42.3 39.0	41.0
	#8	26-11-84	07h52-11h17 12h38-16h15	51.7 47.0	49.0
	#1	04-06-84	07h21-11h25 12h47-16h15	25.8 36.4	31.0
		26-11-84**	07h20-11h28 12h29-16h20	283.3 267.0	275.0

* devenu ébardeur en cette date

** devenu rouleur en cette date

ANNEXE 3: (suite)

TACHE		DATE	TEMPS DE MESURE	CONCENTRATION MESUREE (ppm)	CONCENTRATION MOYENNE (ppm)
ROULEUR	#1	26-11-84	07h52-11h24 12h37-16h25	340.0 317.4	328.0
	#2	11-06-84	07h48-11h26 12h31-16h11	219.4 222.9	221.0
MOULEUR					
	#1	11-06-84	07h32-11h25 12h25-16h28	24.6 3.5	14.0
PEINTRE AU GELCOAT					
	#1	11-06-84	16h30-24h00	35.2	35.0
		*26-11-84	07h35-11h25 12h34-16h15	21.2 11.8	17.0
* devenu coupeur de mat en cette date					

ANNEXE 3: (suite)

TACHE		DATE	TEMPS DE MESURE	CONCENTRATION MESUREE (ppm)	CONCENTRATION MOYENNE (ppm)
OPERATEUR DE FUSIL CHOPPER	#1	11-06-84	16h31-24h00	114.9	45.0
		26-11-84	07h35-11h26 12h33-16h15	50.5 40.0	
	#2	11-06-84	16h39-24h00	285.1	284.0
	#3	04-06-84	07h20-11h32 12h23-16h28	297.9 268.6	
		26-11-84	07h28-11h30 12h28-16h15	446.7 392.6	

ANNEXE 4

METHODE DE CALCUL DES CONCENTRATIONS MOYENNES

La concentration moyenne se calcule à partir d'échantillonnages multiples ou continus, ces échantillonnages étant répartis uniformément à l'intérieur d'une période de temps de huit heures dans une journée de travail.

Une concentration moyenne pour une substance donnée est définie par la formule suivante:

$$\text{conc. moyenne} = \frac{(C1 \times T1) + (C2 \times T2) + \dots + (Cn \times Tn)}{T1 + T2 + \dots + Tn}$$

ou C = concentration mesurée (en ppm)

T = temps de mesure respectif aux concentrations C

n = le nombre d'échantillons prélevés à l'intérieur d'une journée de travail (en général huit heures).

Prenons l'exemple du lamineur no. 4 ; des concentrations de styrène furent mesurées dans sa zone respiratoire le 11-06-84. Les résultats de ces mesures furent de 82.1 et 44.6 ppm.

Donc connaissant les concentrations mesurées et les temps de mesure, on peut calculer la concentration moyenne de la façon suivante:

$$\begin{aligned} \text{conc. moyenne} &= \frac{(82.1 \times 227 \text{ min.}) + (44.6 \times 228 \text{ min.})}{227 \text{ min.} + 228 \text{ min.}} \\ &= 63 \text{ ppm} \end{aligned}$$

ANNEXE 6.3

**QUESTIONNAIRE SUR L'HISTOIRE PROFESSIONNELLE
DES EMPLOYÉS DE L'USINE «C»**

QUESTIONNAIRE

Monsieur

Madame _____ lorsque nous vous avons
rencontré(e) la dernière fois le _____ ,
vous occupiez le poste de _____
et travailliez sur l'équipe de _____.

1. Depuis cette date, avez-vous toujours occupé ce poste ?
oui 1
non 2

- 1.1 Si non, quel poste occupez-vous présentement ?

- 1.2 Quels autres postes avez-vous occupés et pendant
combien de temps depuis le _____ ?

		Si oui, pendant combien de temps ?
Lamineur	oui 1 non 2	_____ mois, _____ semaines
Opérateur de presse resinject	oui 1 non 2	_____ mois, _____ semaines
Arroseur	oui 1 non 2	_____ mois, _____ semaines
Mouleur	oui 1 non 2	_____ mois, _____ semaines
Opérateur fusil gelcoat	oui 1 non 2	_____ mois, _____ semaines
Tailleur	oui 1 non 2	_____ mois, _____ semaines
Opérateur de fusil résine	oui 1 non 2	_____ mois, _____ semaines
Peintre _____ (nom du département)	oui 1 non 2	_____ mois, _____ semaines
Autre, spécifiez		
(1) _____		_____ mois, _____ semaines
(2) _____		_____ mois, _____ semaines
(3) _____		_____ mois, _____ semaines

continuez page suivante

2. Voulez-vous indiquer pour le poste que vous occupez présentement⁵⁴
si vous portez un masque et/ou des gants.

	jamais	à l'occasion	environ la 1/2 du temps	presque tout le temps	tout le temps
masque					
gants					

3. Sur quelle équipe travaillez-vous présentement ?

jour 1
soir 2
nuit 3

4. Depuis cette date, êtes-vous allé(e) voir le medecin ?

oui 1
non 2

4.1 Si oui, précisez pour quelle raison _____

Merci d'avoir complété ce questionnaire.

ANNEXE 6.4

**QUESTIONNAIRE SUR L'HISTOIRE PROFESSIONNELLE
À LONG TERME**

QUESTIONNAIRE SUR L'EXPOSITION A LONG TERME AU STYRÈNE

ID NO. _____

NOM _____ DATE ____/____/____
JJ MM AA

A quelle date avez-vous commencé à travailler
pour cette compagnie?

____/____
MM AA

Avez-vous déjà été exposé à des concentrations
fortes de styrène?

oui ____
non ____

Pendant combien de temps? ____/____
MM AA _____ mois

Nous aimerions savoir quels sont les postes que vous avez occupés et
pendant combien de temps par an.

(tout le temps / plus de la moitié du temps / la moitié du temps /
moins de la moitié du temps / presque jamais)

Années	1964-74	75-80	81-82	83-84		
POSTES	O/N	début/fin (années)	o/n t	o/n t	o/n t	o/n t

LAMINEUR

OPÉRATEUR DE
FUSIL CHOPPER

ARROSEUR

OPÉRATEUR DE
FUSIL GELCOAT

OPÉRATEUR
DE PRESSE

TAILLEUR

MÉLANGEUR

	1964-74	75-80	81-82	83-84
O/N début/fin	o/n %	o/n %	o/n %	o/n %

FINITION

SABLEUR

PEINTRE

AUTRE

t : Pendant combien de temps par an? 1 = tout le temps; 2 = plus de la moitié du temps; 3 = la moitié du temps; 4 = moins de la moitié du temps; 5 = presque jamais

ANNEXE 6.5

REMISE DES RÉSULTATS
COLLECTIFS ET INDIVIDUELS



ETUDE DES EFFETS SUR LA SANTE
DE L'EXPOSITION AU STYRENE

Cher

Nous venons de terminer l'analyse détaillée de tous les tests qui ont été effectués auprès d'une centaine de travailleurs du fibre de verre.

Nous tenons à vous remercier tout particulièrement pour votre précieuse collaboration. La quantité importante de données recueillies nous aide à mieux comprendre la façon dont le styrène est absorbé et éliminé par l'organisme et à évaluer certains de ses effets sur le système nerveux.

Nous vous communiquons vos résultats pour les principaux tests que vous avez passés, ainsi que les valeurs prédites pour votre âge. De petits écarts autour de ces valeurs sont normaux. Des commentaires sont mentionnés seulement si les résultats indiquent un écart important par rapport à ce qui est prévu. Si aucun commentaire n'est mentionné c'est que tout est normal.

Test de conduction nerveuse

Ce test a permis d'évaluer le fonctionnement du système nerveux périphérique. Cinq nerfs ont été stimulés électriquement; la réponse enregistrée sur l'électromyographe a permis de calculer la vitesse de conduction nerveuse. Une diminution de la vitesse de conduction indique que le nerf a subi une détérioration. La vitesse est exprimée en mètres par seconde (m/sec.).

Test du temps de réaction

Ce test a permis d'évaluer l'état d'éveil du système nerveux central. Pour passer ce test, vous deviez appuyer sur un bouton à chaque fois que des chiffres lumineux apparaissaient, durant une période de 10 minutes. Votre attention ainsi que votre temps à réagir ont ainsi été mesurés. Plus la valeur est basse, meilleure est votre performance. Le résultat pour le premier test du temps de réaction, est donné en millièmes de secondes.

Si vous ou votre médecin avez besoin de renseignements complémentaires sur ces tests, n'hésitez pas à communiquer avec Mde Denyse Gautrin (392-5284).

Encore une fois nous vous remercions de votre collaboration tout au long de cette étude.

Nicola Cherry

Nicola Cherry PhD

D. Gautrin

Denyse Gautrin

Si vous désirez que vos résultats soient transmis à votre médecin, veuillez remplir la formule ci-dessous

Je désire que les résultats des tests que j'ai passé avec l'équipe de McGill durant leur étude auprès des travailleurs du fibre de verre, soient transmis à mon médecin.

Nom de l'employé _____

Nom du médecin _____

Adresse du médecin _____

Signature _____ Date _____

RESULTATS DES
TESTS NEUROCOMPORTEMENTAUX

NOM: _____

VOTRE POSTE DE TRAVAIL AU MOMENT DES TESTS: _____

NIVEAU D EXPOSITION AU STYRENE POUR CE POSTE: _____

TEST (UNITE DE MESURE)	VOTRE RESULTAT	VALEUR PREDITE POUR VOTRE AGE	REMARQUE
VITESSE DE CONDUCTION NERVEUSE (M/SEC)			
-NERF MEDIAN MOTEUR	_____	_____	
-NERF CUBITAL MOTEUR	_____	_____	
-NERF MEDIAN SENSORIEL	_____	_____	
-NERF CUBITAL SENSORIEL	_____	_____	
-NERF SURAL (JAMBE)	_____	_____	
TEMPS DE REACTION (MILLISECONDE)			
-PREMIER TEST			

ANNEXE 6.6

ESTIMATION DE LA CONCENTRATION
DE MÉTABOLITES URINAIRES
SOUS LA LIMITE DE DÉTECTION

Estimation de la concentration de métabolites urinaires sous la limite de détection

Un histogramme de fréquence a d'abord été généré pour la distribution du logarithme de la concentration de MA ou PGA; la distribution de fréquence est tronquée à la valeur (sur échelle logarithmique) de la limite de détection. En effectuant une représentation graphique de probabilités cummulées de la concentration de métabolites (log probability plot), on peut constater que la relation est linéaire ce qui indique une distribution log normale des concentrations de MA (ou PGA). La médiane et la déviation standard peuvent être estimés graphiquement. A l'aide de ces paramètres, une distribution normale a été générée au moyen du logiciel d'analyse statistique GLIM et la moyenne théorique de la queue de la distribution sous la valeur de détection (sur échelle logarithmique) a pu être estimée. La concentration des métabolites dite non détectée (antilog de la moyenne) a été estimée à 67 mg/l pour MA et à 27 mg/l pour PGA. Ces valeurs ont ensuite été corrigées à l'aide des valeurs individuelles de densité ou de créatinine lorsque nécessaire. Le nombre d'échantillons pour lesquels la concentration de MA a dû être ainsi estimée fut de 32% pour la période d'exposition continue.

ANNEXE 6.7

**GRILLE D'ÉVALUATION
DE L'EXIGENCE PHYSIQUE
RELIÉE À CHAQUE POSTE DE TRAVAIL**

EVALUATION DE LA
DEMANDE D'ENERGIE PHYSIQUE
POUR DIFFERENTS POSTES
DANS L'INDUSTRIE DU PLASTIQUE RENFORCE

Veillez s'il vous plaît évaluer chacun des postes listés plus loin par compagnie pour l'effort physique demandé durant une journée de travail.

Essayez d'évaluer les exigences moyennes pour un travailleur dans l'exercice d'un poste en particulier en tenant compte des hauts et des bas dans les niveaux d'activité et par rapport à l'ensemble des employés affectés à ce type de poste dans le secteur des plastiques renforcés.

Compagnie _____

Postes impliquant une exposition au styrène dans l'industrie du plastique renforcé	Echelle d'exigence physique								
	parmi les moins exigeants				parmi les 9 plus exigeants				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
00 OPERATEUR DE FUSIL GELCOAT									
01 ARROSEUR									
02 LAMINEUR									
03 FINITION									
04 ENROULEUR FILAMENTAIRE									

COMMENTAIRES :

Compagnie _____

Postes impliquant une exposition au styrène dans l'industrie du plastique renforcé	Echelle d'exigence physique								
	parmi les moins exigeants				parmi les plus exigeants				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
05 LAMINEUR									
06 OPERATEUR DE PRESSE RESINJECT									
07 ARROSEUR									
08 OPERATEUR DE FUSIL GELCOAT									
09 TAILLEUR ET MELANGEUR									
10 OPERATEUR DE FUSIL CHOPPER									
11 PEINTRE (XEROX)									
12 SABLEUR AU <u>XEROX</u>									
13 TRAVAILLEUR AFFECTE AU DEPT. DU <u>FOAM</u>									
14 LAVEUR DE MOULES									
15 FINITION									
24 ROTO MOULDING									
25 EMPAQUETEUR									

COMMENTAIRES:

Compagnie _____

Postes impliquant une exposition au styrène dans l'industrie du plastique renforcé	Echelle d'exigence physique								
	parmi les moins exigeants					parmi les plus exigeants			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
16 LAMINEUR									
17 OPERATEUR DE FUSIL CHOPPER									
18 ROULEUR									
19 DECOUPEUR DE FENETRE/ EBARDEUR									
20 OPERATEUR DE FUSIL GELCOAT									
21 TAILLEUR DE FIBRE DE VERRE									
22 MOULEUR									

COMMENTAIRES:

Compagnie _____

Postes impliquant une exposition au styrène dans l'industrie du plastique renforcé	Echelle d'exigence physique								
	parmi les moins exigeants				parmi les plus exigeants				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
26 LAMINEUR									
27 DEMOULEUR									
28 OPERATEUR DE FUSIL GELCOAT									
29 ENTRETIEN DES MOULES									
30 OPERATEUR DE FUSIL RESINE									
31 OPERATEUR RESINE CITERNE & MECANICIEN									
32 LIGNE A BOIS									

COMMENTAIRES:

ANNEXE 6.8

**QUESTIONNAIRE
PRÉ-TEST**

6. Avez-vous pris des médicaments dans les dernières 24 heures?
(incluant l'aspirine et tout autre médicament sans prescription)

Oui 1
Non 2

Si oui, quelle sorte? _____

En ressentez-vous des effets maintenant?

Oui 1
Non 2

Il y a combien de temps que vous en avez pris?

_____ heures
_____ minutes

7. Avez-vous bu du café contenant de la caféine dans les dernières 24 heures?

Oui 1
Non 2

Si oui, à quand remonte votre dernière tasse?

_____ heures
_____ minutes

Combien de tasses avez-vous pris à ce moment-là?

8. Avez-vous fumé des cigarettes dans les dernières 24 heures?

Oui 1
Non 2

Si oui, à quand remonte votre dernière cigarette?

_____ heures
_____ minutes

Combien en avez-vous fumé depuis une heure?

9. Quelle est votre main dominante?
(pour écrire, lancer, etc.)

Droite 1
Gauche 2

ANNEXE 7.1

RELATION ENTRE LA VALEUR ESTIMÉE DE L'EXPOSITION TOTALE
ET L'EXPOSITION CUMULÉE ESTIMÉE PAR QUESTIONNAIRE

Tableau 7.5: Relation entre la valeur estimée de l'exposition totale par extrapolation et l'exposition cumulée estimée par questionnaire

Valeur estimée de l'exposition totale (extrapolation) (ppm x années)	Exposition cumulée estimée (ppm · années)				Total	N
	0-50	51-150	151-600	601-2000		
0-50	72,7%	22,7%	4,5%	-	100%	22
51-150	5,9%	58,8%	35,3%	-	100%	17
151-600	10,5%	5,3%	63,2%	21,1%	100%	19
601-2000	-	6,3%	-	93,8%	100%	16
Total	19	17	19	19		74

ANNEXE 7.2

RELATION ENTRE EXPOSITION ENVIRONNMENTALE
ET INDICATEURS BIOLOGIQUES
DURANT LA PÉRIODE D'EXPOSITION CONTINUE

Annex 1

The Relation of Biological Monitors to Exposure

Early discussions with scientists from the IRSST laboratories suggested three questions of special interest in setting up a programme of biological surveillance for workers exposed to styrene. These were to determine 1) the metabolite or combination of metabolites most strongly related to the "true" exposure 2) the units (by volume, or corrected for density or creatinine) which best expressed this relationship and 3) the most appropriate moment to take urine samples (specifically, end of shift or before exposure on the following morning). Additional questions centered on the extent to which wearing a protective mask or gloves reduced exposure (as reflected in the biological monitor chosen) and whether the pattern was significantly affected by the degree of physical demand of the job.

As has been discussed elsewhere in this report, it is not possible to obtain an unbiased estimate of "true" exposure from the samples collected. Biological estimates will reflect differences in excretion kinetics, while environmental measures will not reflect individual differences in uptake. To attempt to answer the questions suggested by the IRSST laboratories, the relation between the biological measures and personal monitoring by passive sampling has been investigated.

For this analysis, concentrations of mandelic and phenylglyoxylic acid have been examined in samples close to the end of shift (in a period from 1 hour before to 2 hours after end of shift) and the next morning, before exposure. If the concentration of creatinine in a urine sample was less than 0.3g/L, the sample was discarded. If the concentration of mandelic acid was less than 150mg/L (the detection level by the method used), an estimated mean "non detected" value of 67mg/L was substituted, this value being calculated from observed values, assuming a lognormal distribution. The value of 67mg/L was then adjusted for density or creatinine using the measured values for each individual sample. Similarly, a non detected value for PGA (detection level 35mg/L) was replaced by an estimated mean "non detected" value of 26mg/L.

Using these observed or estimated values, a sum of metabolites (MA + PGA) was computed, together with the ratio MA/PGA. Metabolite concentrations corrected for creatinine were used in calculating these composite measures. Where neither metabolite was detected, no meaningful ratio could be calculated.

The correlations of each of these measures to the mass of styrene absorbed on personal monitors during the day is shown in Table A1. The first column shows the correlation for all valid data on each of the measures. This column gives the best available estimates of the correlations, in this sample, for each measure considered separately; because of the differences in sample size, it is not the best data from which to compare

Table A1: Correlation of urinary metabolites at end of shift and next morning with mass of styrene absorbed on passive diffusion badge.

END OF SHIFT	All valid data	All valid data exposure >20ppm	Complete data only (end of shift and next morning)	Complete data exposure >20ppm
MA/volume	.87	.83	.87	.84
(N)	(57)	(44)	(50)	(39)
MA/density	.87	.83	.88	.84
(N)	(57)	(44)	(50)	(39)
MA/creatinine	.84	.79	.84	.80
(N)	(57)	(44)	(50)	(39)
PGA/volume	.66	.49	.68	.52
(N)	(57)	(44)	(50)	(39)
PGA/density	.67	.49	.70	.54
(N)	(57)	(44)	(50)	(39)
PGA/creatinine	.63	.46	.66	.50
(N)	(57)	(44)	(50)	(39)
MA + PGA (/creatinine)	.83	.77	.83	.78
(N)	(57)	(44)	(50)	(39)
MA/PGA	.85	.83	.85	.83
(N)	(52)	(42)	(47)	(39)
NEXT MORNING				
MA/volume	.58	.52	.62	.56
(N)	(63)	(50)	(50)	(39)
MA/density	.59	.52	.62	.56
(N)	(63)	(50)	(50)	(39)
MA/creatinine	.53	.46	.56	.50
(N)	(63)	(50)	(50)	(39)
PGA/volume	.61	.51	.72	.63
(N)	(63)	(50)	(50)	(39)
PGA/density	.62	.52	.69	.59
(N)	(63)	(50)	(50)	(39)
PGA/creatinine	.55	.44	.62	.50
(N)	(63)	(50)	(50)	(39)
MA + PGA	.56	.47	.60	.52
(N)	(63)	(50)	(50)	(39)
MA/PGA	.41	.41	.39	.41
(N)	(59)	(50)	(46)	(39)

correlations. Thirteen amongst those 70 subjects with environmental measures on the day of the 24h urine sample gave no urine sample within the time period designated as "end of shift". Seven of the sample did not give a urine sample the next morning before exposure, or gave one in which the volume or creatinine concentration were too small to allow a valid analysis. It appears from this column that mandelic acid concentration at the end of shift, whether or not corrected for density or creatinine, provided the best correlation with environmental exposure.

In the second column of Table A1, the correlations are repeated, restricting the sample to those estimated, from the hygiene surveys, to be in jobs with exposures greater than 20ppm. It was felt that these correlations were more realistic, in that biological monitoring was unlikely to be appropriate for workers with very low exposures, where a substantial proportion of samples might have concentrations below the detection limit. The correlations shown in column two, however, differ little from those in column one, except that the end of shift PGA concentrations seem a less good indicator when the sample is restricted to the more highly exposed workers.

In the third and fourth columns of Table A1 correlations are presented for workers with urine samples both at the end of shift and the next morning. These correlations, all of which are based on the results of the same individuals, give the best available information from which to compare the relative strengths of the correlations. It will be seen, however, that the pattern of correlations is very similar to that in columns

Inspection of each column of Table A1 confirms the impression gained from inspection of the first column. The end of shift mandelic acid concentration, with or without correction for density or creatinine, appears to be the best biological indicator of environmental exposure.

The influence of mask, gloves and physical exercise

In order to examine the effect of these factors, the end of shift mandelic acid concentration, corrected for creatinine, has been taken as the biological measure of choice. Although its correlation with environmental measures is marginally lower than the uncorrected metabolite concentration, the difference is minimal. It was felt that the use of corrected data would probably receive more general acceptance.

The mean corrected MA concentration for the end of shift sample is shown in Table A2 by level of exposure and frequency of wearing a mask. No clear or significant relationship is apparent, those wearing a mask "all the time" having an 'end of shift' mandelic acid that is not systematically lower than the mean for their exposure group. Similarly (Table A3) no obvious reduction in mandelic acid concentration is found for those reporting that they wear gloves "all the time". The final table of this section (Table A4) shows the relation of 'end of shift' mandelic acid to the physical effort demanded by the job. Again no consistent relationship is apparent.

Table A2: Mean 'end of shift' mandelic acid concentration (mg/g_{creat})
by environmental exposure and use of mask

ENVIRONMENTAL EXPOSURE (diffusion badge)		MASK WORN			OVERALL
		Never	Sometimes	Always	
<1000 µg	mean	129.8	-	126.1	128.7
	SD	107.9	-	62.0	93.4
	N	9	-	4	13
1000-2999 µg	mean	496.3	381.3	430.0	452.4
	SD	263.8	213.6	-	231.4
	N	7	4	1	12
3000-4999 µg	mean	710.6	806.0	52.3	669.3
	SD	156.8	520.9	-	368.5
	N	5	3	1	9
5000+ µg	mean	1544.2	715.5	2396.0	1749.2
	SD	550.1	388.2	1483.9	1055.0
	N	12	2	7	21
OVERALL	mean	809.9	597.1	1366.1	906.5
	SD	691.6	383.3	1565.3	960.3
	N	33	9	13	55

Table A2: Mean 'end of shift' mandelic acid concentration (mg/g reat)
by environmental exposure and use of mask

ENVIRONMENTAL EXPOSURE (diffusion badge)		MASK WORN			OVERALL
		Never	Sometimes	Always	
<1000 µg	mean	129.8	-	126.1	128.7
	SD	107.9	-	62.0	93.4
	N	9	-	4	13
1000-2999µg	mean	496.3	381.3	430.0	452.4
	SD	263.8	213.6	-	231.4
	N	7	4	1	12
3000-4999µg	mean	710.6	806.0	52.3	669.3
	SD	156.8	520.9	-	368.5
	N	5	3	1	9
5000+ µg	mean	1544.2	715.5	2396.0	1749.2
	SD	550.1	388.2	1483.9	1055.0
	N	12	2	7	21
OVERALL	mean	809.9	597.1	1366.1	906.5
	SD	691.6	383.3	1565.3	960.3
	N	33	9	13	55

Table A3: Mean 'end of shift' mandelic acid concentration (mg/g_{creat})
by environmental exposure and use of gloves

ENVIRONMENTAL EXPOSURE (diffusion badge)		GLOVES WORN			OVERALL
		Never	Sometimes	Always	
<1000µg	mean	135.6	37.2	151.3	127.1
	SD	88.6	15.6	97.6	89.9
	N	7	2	5	14
1000-2999µg	mean	462.5	556.3	328.3	452.4
	SD	264.1	266.3	97.4	231.4
	N	6	3	3	12
3000-4999µg	mean	325.7	690.3	825.3	669.3
	SD	386.5	280.3	385.1	368.5
	N	2	3	4	9
5000+ µg	mean	2740.0	1073.8	1330.4	1732.2
	SD	1058.9	556.9	641.5	1032.6
	N	7	4	11	22
OVERALL	mean	1070.7	675.8	855.5	900.7
	SD	1313.5	497.5	688.0	951.1
	N	22	12	23	57

Table A4: Mean 'end of shift' mandelic acid concentration (mg/g_{creat}) by environmental exposure & physical demands of job

ENVIRONMENTAL EXPOSURE (diffusion badge)		PHYSICAL DEMANDS OF JOB			OVERALL
		Low	Moderate	High	
<1000 µg	mean	119.1	96.3	300.0	127.1
	SD	86.8	43.9	-	89.9
	N	10	3	1	14
1000-2999µg	mean	496.8	429.6	435.0	452.4
	SD	143.1	293.1	-	231.4
	N	4	7	1	12
3000-4999µg	mean	-	991.7	508.1	669.3
	SD	-	399.7	244.5	368.5
	N	-	3	6	9
5000+ µg	mean	990.0	2328.3	1347.0	1732.2
	SD	-	1186.8	713.3	1032.6
	N	1	9	12	22
OVERALL	mean	277.9	1237.5	997.4	900.7
	SD	277.8	1224.2	710.9	951.1
	N	15	22	20	57

Although the results requested by the IRSST have been presented separately in this annex, they should be considered in the context of the report as a whole. In particular, it should be noted that the time of reaching the maximum is influenced by factors not considered here, particularly obesity, and may be moderated by other factors such as previous exposure and alcohol consumption. Such factors may, in the field, seriously limit the use of an end of shift sample as indicating individual, rather than group, exposures. Finally, it must be underlined yet again that the biological monitor best related to environmental exposure may not be the best indicator of neurotoxic risk; in the present study it is fairly evident that end of shift (or maximum) concentration would be a relatively insensitive indicator of those at risk.

ANNEX 2

THE USE OF BIOLOGICAL MONITORING IN THIS STUDY

Biological monitoring has two advantages over environmental measurement in assessing the neurotoxic effects of styrene. First, the amount of styrene taken up may depend not only on concentration in the ambient environment, but also on the work practices of the individual, the physical effort required to do the job, the extent of skin absorption and the wearing of respiratory protection. Second, there may be individual differences in the rate of metabolism and excretion of styrene; it has been suggested that the amount of body fat, ingestion of alcohol, exposure to other solvents and possibly genetic factors may influence the rate of metabolism and hence the total time for which the worker has a detectible body burden of styrene. The first objective of the present project was to establish whether or not styrene did indeed have neurotoxic effects, the second to investigate the relation of metabolic rate to the degree of impairment. The choice of a biological monitor was thus critical to the analysis. Some estimate was needed both of the uptake and rate of excretion of the solvent.

In planning the present study it was assumed that the area under the excretion curve would reflect the uptake of the substance, and the slope of the excretion curve (Figure 4) the rate of excretion. This approach proved to be too simplistic, however, in part because of the high exposures of many of the workers.

The literature on styrene metabolism suggests that at exposures up to about 80 ppm a fast phase (with a half-time of about 4 hours) is followed by a second, slower phase (with half-time of around 25 hours*). Beyond this level of exposure, the system is liable to become saturated, with styrene being absorbed more rapidly than it can be metabolized. When exposure ceases, metabolism of styrene, circulating in the blood or initially stored in secondary compartments, will continue. In the saturated system the metabolic rate will continue at a level close to the maximum but will eventually move over to the fast phase of excretion as the body stores are depleted. The excretion curve plotted during a 24hr period from start of exposure may then reflect either the fast and slow phases of excretion or be dominated by saturation kinetics, particularly in an individual very highly exposed during the 24 hour period or who has an appreciable body burden of unmetabolized styrene remaining from a previous exposure.

Further problems in assessing an appropriate excretion rate are introduced where all samples for one worker during the 24hr

*Some authors have suggested a shorter half-time for the slow phase.

period have very similar concentrations of metabolite. This situation will arise either where all values are close to the maximum (where the system appears saturated) or where all values are close to the detection limit. In either circumstance, the excretion curve fitted will be a shallow one and the sample identified as the 'maximum' may be determined at least in part by unexplained variations in concentration of metabolite or (if the correction is used) of creatinine. The estimated time from start of shift to maximum concentration of excreted metabolites will also reflect this variation around some threshold, the sample identified as the maximum being, on occasion, the final sample collected during the 24hr period. Where this occurs, or where none of the metabolite is detected in any of the samples, the slope of the excretion curve cannot be fitted.

It will be apparent from this discussion that although the slope of the excretion curve had greatest prior attraction as a measure of the rate of metabolism, it proved not to be, in itself, a powerful or easily interpreted parameter of styrene metabolism.

Uptake of styrene might, in exposure conditions without saturation and with complete clearance before re-exposure, be validly estimated from the area under the excretion curve; its interpretation under the present circumstances is, however, more difficult. The area is calculated not only from the (log) maximum concentration of excreted metabolite and the estimated time to maximum but also (Figure 4) from the estimated slope. As a result, the area may over-estimate uptake for those in whom

the metabolic system is saturated, and who demonstrate a high flat excretion curve during the first hours following end of exposure; the area may also under-estimate uptake for those whose curve is, in the first hours, dominated by the fast phase of elimination, but who continue to eliminate the substance more slowly during the second phase. Thus no independent measure of either uptake or the time to elimination is available. The slope of the excretion curve and the area under the curve will reflect both of these, and they cannot be disentangled in the present study.

ANNEXE 8.1

RELATION ENTRE EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE
ET INDICATEURS BIOLOGIQUES
DURANT LA NOUVELLE PÉRIODE D'EXPOSITION

**Relations mesures environnementales - mesures biologiques
durant la période de nouvelle exposition**

Les résultats des mesures biologiques de l'exposition en relation avec l'exposition environnementale durant les premiers jours de nouvelle exposition sont présentés au tableau A.5. Les données proviennent de 28 employés pour lesquels les données environnementales et biologiques étaient disponibles pour les quatre journées d'échantillonnage. Les indicateurs biologiques sont les mêmes que durant la période d'exposition continue. Sur le tableau A.5 apparaissent également les probabilités associées aux coefficients de corrélation pour chacune des mesures biologiques avec la masse de styrène absorbée sur diffuseur passif. Au bas du tableau A.5, on trouvera les probabilités de détecter MA dans l'urine avant le quart de travail en relation avec l'exposition de la veille.

A l'inspection des séries de quatre courbes d'excrétion obtenues pour chaque travailleur on note une grande variabilité des paramètres de l'excretion d'une journée à l'autre sans raisons apparentes. On remarque un certain nombre d'irrégularités dans les résultats bruts, plus fréquents que durant la période d'exposition continue. A titre d'exemple, sur une courbe d'excrétion de MA on pouvait trouver un point sous la ligne de détection entre deux points représentant une concentration appreciable de métabolite, et à plusieurs reprises, le point représentant la quantité maximale de MA provenait du dernier échantillon fourni par le travailleur durant sa collecte d'urine de 24 heures.

Avant de commenter le tableau A.5, il serait bon de mentionner un certain nombre de raisons qui pourraient expliquer pourquoi les résultats durant cette nouvelle période d'exposition sont moins consistants que ceux obtenus durant la période d'exposition continue.

i)- raisons d'ordre biologique: si l'exposition répétée au styrène entraîne un phénomène d'induction, il se pourrait que les variations des paramètres de l'excrétion durant les premiers jours de retour au travail reflètent des changements adaptatifs du taux d'excrétion ou de métabolisme, distinction que les données recueillies ne permettent pas toujours de faire. Ces variations pourraient ne pas être consistantes d'un travailleur à l'autre, pour des raisons d'ordre génétique ou encore chez un même travailleur; ii)- des interférences avec d'autres facteurs: il se peut que durant l'une ou l'autre des quatre collectes de 24 heures, l'employé ait consommé de l'alcool au cours de la soirée sans le mentionner dans le questionnaire pré-test (Annexe 6.6); iii)- il a pu se glisser des erreurs au niveau de l'inscription du temps sur les échantillons ou du code d'identification, soit de la part des travailleurs, soit de la part des membres de l'équipe en raison de la difficulté de maintenir un effort soutenu pour une si longue période de temps; iv)- la chaleur du mois de juillet a pu altérer la qualité des échantillons qui étaient néanmoins gardés au réfrigérateur à l'usine, transportés dans des contenants isolés jusqu'à Montréal (100 km) et conservés dans une petite boîte thermos ou au réfrigérateur par les travailleurs durant la nuit et la fin de semaine; v)- le nombre élevé d'échantillons (environ 1 200) qui parvenaient au laboratoire d'analyse dans un court laps de temps obligea le personnel à congeler les échantillons pour des périodes allant jusqu'à quelques mois avant de

procéder aux analyses; et vi)- les données obtenues durant cette période sont uniques et ne peuvent pas être comparées, en effet durant la période d'exposition continue, un seul échantillonnage avait été effectué et avait eu lieu du lundi au mardi. On pourrait penser que les résultats «inconsistants» observés sont dus à la saturation des processus métaboliques à cause d'expositions répétées qui ne permettraient pas l'élimination complète de la substance toxique entre deux journées successives d'exposition.

Les résultats obtenus pour la concentration maximale excrétée durant cette période sont d'interprétation rapide. (tableau A.5, 2^{ième} section). La concentration maximale de MA est plus basse le premier jour que les autres jours quelque soit le niveau d'exposition ($p < 0,001$). A chaque jour, la concentration maximale est liée sans équivoque au niveau d'exposition.

Le temps à l'excrétion maximale est relié de façon consistante à l'exposition. Le premier jour, le temps au maximum est plus court à faible exposition qu'à forte exposition, cette différence est encore plus significative le 5^{ième} jour. De manière générale, aux expositions les plus faibles correspondent les temps les plus courts à l'excrétion maximale. Par ailleurs, il y a une tendance pour la concentration maximale à être atteinte de plus en plus tôt dans la journée au fur et à mesure que la semaine progresse ($p < 0,10$).

La variation de la pente et de l'aire sous la courbe est plus inconsistante ce qui rend difficile l'interprétation des changements

observés durant la semaine. Les paramètres biologiques obtenus durant trois lundis (i.e. exposition continue, 1^{ier} et 2^{ième} lundis après les vacances) présentent une bonne corrélation avec l'exposition environnementale; le lundi est la journée où la majorité des employés arrivent à l'usine avec très peu ou pas du tout de styrène non encore métabolisé. L'aire sous la courbe et la pente descendante sont alors toutes deux fortement reliées à l'exposition (tableau A.5); ceux étant le plus exposés ayant une plus grande aire sous la courbe et une pente plus douce que les moins exposés. Le vendredi, il n'y avait pas de corrélation entre l'exposition et ces deux paramètres; le mercredi, il n'y avait déjà plus de relation entre l'exposition et la pente. Etant donné le degré d'incertitude relié à ces données, il est difficile de tirer des conclusions concernant cette apparente rupture de la relation entre l'exposition et ces deux paramètres. Si on se réfère aux connaissances sur le métabolisme du styrène, (Chapitre 2), on pourrait penser qu'il s'agit ici soit d'un reflet de la cinétique d'élimination, comprenant une phase lente et une plus rapide, soit d'une indication qu'il y a saturation du métabolisme à exposition élevée.

Tel que mentionné plus haut, il n'y avait pas de relation, le vendredi, entre exposition et pente descendante de la courbe d'excrétion; pour cette raison, il est difficile de prédire quels seront ceux susceptibles d'avoir de l'acide mandélique dans les urines du lundi suivant. La probabilité d'éliminer encore des métabolites le lundi, pouvait dépendre de plusieurs facteurs cités dans la littérature (Chapitre 2), dont i)- la quantité des dépôts de graisse où le solvant non métabolisé peut être stocké jusqu'à son passage dans le sang puis

1 dans le foie pour y être métabolisé, et ii)- la consommation d'alcool pouvant interférer avec le métabolisme. Dans la présente étude, on ne peut connaître les effets de ces facteurs à cause du trop faible nombre de travailleurs (i.e. 4/28) ayant de l'acide mandélique dans les urine du 2^{ième} lundi. En examinant les données brutes, on pouvait remarquer qu'aucun des travailleurs n'avait révélé avoir consommé de l'alcool durant les dernières 24 heures et qu'ils avaient tous été exposés à plus de 1 000 μ g le vendredi précédent. Il n'y avait pas de relation entre la proportion de travailleurs avec MA le deuxième lundi et l'exposition personnelle, le vendredi précédant.

ANNEXE 9.1

VALEUR DE PRÉDICTION POUR UN DÉFICIT DE LA VCN
D'UN TEST BASÉ SUR LA PRÉSENCE
DE MA DANS L'URINE
APRÈS UN ARRÊT DE TRAVAIL DE 60 HEURES

LEAF 97 OMITTED IN PAGE
NUMBERING.

FEUILLET 97 NON INCLUS DANS LA
PAGINATION.

**Valeur de prédiction positive pour un déficit de la VCN
d'un test basé sur la présence de MA dans l'urine
après un arrêt de travail de 60 heures**

On a envisagé utiliser les résultats des analyses d'urine des travailleurs ayant fourni un échantillon d'urine à deux reprises le lundi avant le quart de travail pour déterminer si la présence de MA pouvait constituer un marqueur d'un déficit de la VCN. La valeur de prédiction positive (+PV) a été examinée successivement pour un seul test positif et, pour deux tests positifs chez le même travailleur.

Lorsqu'un seul test est positif pour les 64 travailleurs ayant fourni deux échantillons (ou pour lesquels on a pu estimer la présence ou non de MA), la +PV est de 54% pour une sensibilité de 54% et une spécificité de 73%. Les fréquences de travailleurs avec ou sans déficit de la VCN selon le résultat du test sont présentées au tableau A 9.1

Tableau A 9.1

		test +	test -	total
VCN	lente	13	11	24
	normale	11	29	40
		24	40	64

Lorsque les deux tests sont positifs, la +PV est de 71% avec une sensibilité de 21% et une spécificité de 95%. Dans ce cas, la sensibilité étant très faible, le test rejetterait beaucoup de faux négatifs; par contre la spécificité est très élevée réduisant ainsi le

nombre de faux positifs. Les fréquences obtenues dans ces circonstances apparaissent au tableau ci-dessous:

Tableau A 9.2

		test +	test -	total
VCN	lente	5	19	24
	normale	2	38	40
		7	57	64

Il a été démontré dans cette étude que 68% de travailleurs exposés à plus de 5 000 μg étaient à risque d'être atteints d'un déficit de la VCN. Si on applique le test à ce sous-groupe, on constate que 100% des travailleurs atteints ont au moins un test positif alors que 45% des sujets normaux ont un test positif. La valeur de prédiction positive de 66% a été calculée à partir du tableau de fréquences A 9.3.

Tableau A 9.3

		test +	test -	total
VCN	lente	10	0	0
	normale	5	6	11
		15	6	21

Les résultats obtenus dans ces trois différentes conditions sont résumés au tableau A 9.4.

Tableau A 9.4 Sensibilité, spécificité et valeur de prédiction positive de tests basés sur la présence de MA dans l'urine le lundi avant le retour au travail, pour un déficit de la VCN chez les travailleurs exposés au styrène

	N	sensibilité	spécificité	+PV
<u>tous les travailleurs</u>				
au moins un test + sur deux	64	54%	73%	54%
deux tests + sur deux	64	21%	95%	71%
<u>travailleurs exposés à plus de 5 000 μg de styrène</u>				
au moins un test + sur deux	21	100%	55%	66%

ANNEXE 10.1

**COMPARABILITÉ INTERNE ET EXTERNE
DE L'ÉVALUATION ÉLECTROMYOGRAPHIQUE**

Comparabilité interne et externe de l'évaluation électromyographique

Au cours de ce projet de recherche, deux personnes se sont partagés les enregistrements électromyographiques effectués durant la période d'exposition continue sur les 75 travailleurs. Le protocole comprenait également un enregistrement additionnel chez tous les travailleurs mis à pied. La deuxième série d'enregistrements eut lieu neuf mois après la première et porta sur 12 sujets; chaque sujet fut ré-évalué par la personne qui avait effectué les enregistrements la première fois.

Des tests de la comparabilité des évaluations de la VCN ont été effectués dans le but de répondre à trois questions:

- 1) la méthode d'évaluation de la VCN diffère-t-elle d'une lectrice à l'autre? c'est à dire quel est le degré de comparabilité inter-lectrice?
- 2) la méthode d'évaluation de la VCN diffère-t-elle après un intervalle de neuf mois? c'est à dire quel est le degré de comparabilité intra-lectrice?
- 3) jusqu'à quel point l'évaluation de la différence entre la VCN durant la période d'exposition continue et après un arrêt de travail prolongé diffère-t-elle d'une lectrice à l'autre?

Les méthodes qui furent employées pour répondre à ces questions sont décrites plus bas.

Les tests discutés ont porté uniquement sur l'évaluation de la VCN sensorielle des nerfs médian, cubital et saphène; les comparaisons s'appliquaient sur la lecture des tracés et non sur la procédure complète d'enregistrement. Le seul paramètre comparé fut le temps entre l'artéfact de stimulation et le début du potentiel d'action sensoriel, soit le temps de latence. Il est reconnu que le temps de latence est le paramètre qui a le plus d'impact sur la variabilité de la mesure qui nous intéresse, soit la vitesse de conduction nerveuse. Une erreur de mesure de la distance entre l'électrodes de stimulation et l'électrode d'enregistrement affecte peu le résultat final ($VCN = \text{distance} / \text{temps de latence}$).

Les tracés utilisés pour répondre à la première question furent les trois potentiels d'action sensoriels enregistrés durant la période d'exposition continue chez chacun des douze travailleurs qui furent mis à pied neuf mois plus tard. Chacune des deux lectrices a évalué le temps de latence sur le tracé électroneurographique et calculé la VCN en utilisant la distance qui avait été mesurée sur le sujet. La concordance entre les 36 VCN calculées par chaque lectrice était très élevée selon une analyse de corrélation ($r = 0.90$, $p < 10^{-6}$). La différence entre les mesures fournies par D.G. et I.L., n'était pas statistiquement différente de 0 ($p > 0,05$, signed rank test). Donc la différence au niveau de l'évaluation de la VCN inter-lectrice était minime.

Durant la période d'exposition continue, D.G. avait pratiqué des tests électromyographiques sur huit des 12 travailleurs mis à pied, et

I.L. avait effectué les tests sur les quatre autres travailleurs. Sans connaître l'identité des sujets, chacune des lectrices a ré-évalué les trois VCN sensorielles en mesurant le temps de latence sur les tracés conservés sur papier. La différence moyenne entre l'évaluation effectuée sur l'écran le jour de l'enregistrement et celle effectuée sur papier neuf mois plus tard était de 0,045 m/sec; selon un test de t pairé, cette différence n'est pas statistiquement différente de 0 ($p = .$). Ce résultat démontre qu'il n'y a pas eu de biais systématique dans l'évaluation de la VCN, et donc que l'évaluation intra-lectrice était stable à neuf mois d'intervalle.

Soixante-douze tracés, correspondant aux deux séries d'enregistrement des trois VCN sensorielles des douze travailleurs mis à pied furent soumis à D.G. et à I.L. pour évaluation. Les deux lectrices étaient aveugles quant à l'identité des sujets et à leur niveau d'exposition et ignoraient le moment où avaient été effectués les enregistrements (i.e. avant ou après la mise à pied). La différence δ_{ij} entre VCN₁, durant la période d'exposition continue et VCN₂, après la mise à pied, d'après l'évaluation de chaque lectrice (j) a pu être calculée pour chaque travailleur (i): $\delta_{ij} = \text{VCN}_{1ij} - \text{VCN}_{2ij}$. Si on applique le test signed rank test aux différences δ entre δ_{iDG} et δ_{iIL} on constate qu'elles ne sont pas statistiquement différentes de 0 ($p > 0,05$). Par ailleurs, les différences moyennes δ_{DG} et δ_{IL} ne sont pas statistiquement différentes ($p = 0,99$) selon un test de t pairé. Ceci confirme que les procédures d'évaluation du temps de latence étaient très similaires d'une lectrice à l'autre. En outre, l'évaluation de la

différence du fonctionnement du système nerveux périphérique entre une période d'exposition continue et une période sans exposition a pu être effectuée pour tous les sujets par deux lectrices; les résultats obtenus diffèraient très peu.