

# É

Substances chimiques et agents biologiques

## Études et recherches

ANNEXE RA-737



### **Variabilité biologique et guide de stratégies pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle**

*Ginette Truchon  
Robert Tardif  
Jérôme Lavoué  
Daniel Drolet  
Martine Lévesque  
Julie Boucher*



Solidement implanté au Québec depuis 1980, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) est un organisme de recherche scientifique reconnu internationalement pour la qualité de ses travaux.

## NOS RECHERCHES

*travaillent pour vous !*

### Mission

Contribuer, par la recherche, à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles ainsi qu'à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes.

Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.

Assurer la diffusion des connaissances, jouer un rôle de référence scientifique et d'expert.

Doté d'un conseil d'administration paritaire où siègent en nombre égal des représentants des employeurs et des travailleurs, l'IRSST est financé par la Commission de la santé et de la sécurité du travail.

### Pour en savoir plus

Visitez notre site Web ! Vous y trouverez une information complète et à jour. De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement. [www.irsst.qc.ca](http://www.irsst.qc.ca)

Pour connaître l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement au magazine Prévention au travail, publié conjointement par l'Institut et la CSST. Abonnement : 1-877-221-7046

### Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales  
2012  
ISBN : 978-2-89631-610-6 (PDF)  
ISSN : 0820-8395

IRSST - Direction des communications  
et de la valorisation de la recherche  
505, boul. De Maisonneuve Ouest  
Montréal (Québec)  
H3A 3C2  
Téléphone : 514 288-1551  
Télécopieur : 514 288-7636  
[publications@irsst.qc.ca](mailto:publications@irsst.qc.ca)  
[www.irsst.qc.ca](http://www.irsst.qc.ca)

© Institut de recherche Robert-Sauvé  
en santé et en sécurité du travail,  
juin 2012

Substances chimiques et agents biologiques

# Études et recherches

■ ANNEXE RA-737

## Variabilité biologique et guide de stratégies pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle

### Avis de non-responsabilité

L'IRSST ne donne aucune garantie relative à l'exactitude, la fiabilité ou le caractère exhaustif de l'information contenue dans ce document. En aucun cas l'IRSST ne saurait être tenu responsable pour tout dommage corporel, moral ou matériel résultant de l'utilisation de cette information.

Notez que les contenus des documents sont protégés par les législations canadiennes applicables en matière de propriété intellectuelle.

*Ginette Truchon<sup>1</sup>, Robert Tardif<sup>2</sup>,  
Jérôme Lavoué<sup>2</sup>, Daniel Drolet<sup>1</sup>,  
Martine Lévesque<sup>3</sup>, Julie Boucher<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Prévention des risques chimiques et biologiques, IRSST  
<sup>2</sup>Département de santé environnementale et santé au travail,  
Université de Montréal  
<sup>3</sup>IRSST*

Cliquez recherche  
[www.irsst.qc.ca](http://www.irsst.qc.ca)



Cette publication est disponible  
en version PDF  
sur le site Web de l'IRSST.

Cette étude a été financée par l'IRSST et l'ANSES. Les conclusions et recommandations sont celles des auteurs.

**CONFORMÉMENT AUX POLITIQUES DE L'IRSST**

Les résultats des travaux de recherche publiés dans ce document  
ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs.  
Ce document a été évalué par le Comité scientifique de l'ANSES.

## 1. CONTENU DU RAPPORT

Le rapport scientifique final du projet EST-2007-07 se présente en deux parties : i) le présent document, dans lequel sont présentés un bref rappel de la problématique et des objectifs du projet, les choix méthodologiques, les principaux résultats, ainsi qu'une section discussion/conclusion et ii) un guide de surveillance biologique.

## 2. PROBLÉMATIQUE DE RECHERCHE

Deux approches complémentaires peuvent être utilisées pour évaluer l'exposition professionnelle aux contaminants chimiques : la surveillance environnementale (SE) et la surveillance biologique (SB). Le choix de l'approche dépend avant tout des objectifs de l'intervention et de la nature des expositions. Suivant les cas, l'une ou l'autre de ces approches peut présenter des avantages. À titre d'exemple, la SB constitue une approche qui a un certain avantage pour l'évaluation de l'exposition des travailleurs lorsque ceux-ci portent des équipements de protection respiratoire ou encore lorsque le potentiel d'absorption par les voies cutanée ou digestive est important. D'un autre côté, si on veut vérifier la conformité à la norme pour les poussières de Pb, par exemple, il faudra alors recourir à la SE et ce, malgré le fait que la mesure de la plombémie présente certains avantages comparativement à la mesure du métal dans l'air ambiant en ce qui concerne l'évaluation du risque à la santé. Outre ces cas particuliers, lorsque l'une ou l'autre de ces surveillances peut être utilisée, l'évaluation de l'exposition des travailleurs devrait logiquement reposer sur l'approche présentant le moins d'incertitude.

Alors que les stratégies d'échantillonnage environnemental sont bien définies (Leidel et coll., 1977; AFNOR, 1995, AIHA, 2006), peu de données récentes existent en ce qui concerne la proposition de stratégies dans le domaine de la SB (Tola et Hernberg, 1981; Droz et Wu, 1990; Droz et coll., 1991). Certaines caractéristiques liées aux individus, aux contaminants, à la tâche ou au milieu de travail peuvent engendrer des variations importantes dans les niveaux biologiques retrouvés chez un individu pour un indicateur donné. La variabilité biologique peut être vue comme un avantage en permettant de mettre en évidence des différences individuelles au niveau de l'absorption ou du risque à la santé (Gompertz, 1981). Dans d'autres circonstances, cette variabilité peut être vue comme un inconvénient lorsqu'elle est comparée à la variabilité des données de SE (Bowman et coll., 1990). L'avantage ou non d'avoir recours à la SB dépend de la signification toxicologique du paramètre considéré (espèce responsable ou non des effets toxiques) et de l'importance des variabilités respectives des données de SB et de SE.

Une étude récente effectuée par notre équipe en utilisant une approche de modélisation toxicocinétique a permis de quantifier la variabilité associée à 31 indicateurs biologiques (Truchon et coll., 2007). L'approche associée avec la plus faible variabilité doit être privilégiée car l'estimation de paramètres à partir des valeurs peu variables nécessite moins de mesures que l'estimation de paramètres à partir des valeurs plus variables. Ainsi, sur la base des variations respectives associées à la SE et à la SB, nos résultats suggèrent que la SE constitue l'approche à privilégier pour les patrons d'exposition impliquant de faibles variations dans les niveaux ambiants [écart-type géométrique (GSD) de 1,5]. Lorsque les niveaux ambiants de contaminants présentent des variations plus importantes (GSD = 2,0), c'est la SB qui devient alors l'outil à privilégier. L'utilité de la SB reposera

sur le fait que cette variabilité reflète ou non des différences au niveau du risque encouru. Ce choix ne doit donc pas reposer uniquement sur la variabilité associée à la mesure de l'indicateur, mais il doit également tenir compte d'un ensemble de facteurs, notamment, la signification toxicologique du paramètre biologique, le port ou non d'équipement de protection individuelle par les travailleurs et le potentiel d'absorption cutanée ou digestive.

### 3. RAPPEL DES OBJECTIFS

L'objectif général du présent projet vise i) à élaborer un guide qui intègre une démarche stratégique pour l'utilisation de la SB et l'interprétation des résultats et ii) à développer un utilitaire afin de faciliter l'utilisation et l'interprétation des données de SB en exploitant les données de variabilité générées dans une étude précédente. Des déterminants importants tels que l'objectif même des interventions en milieu de travail, la signification toxicologique du paramètre biologique concerné, son temps de demi-vie, le port d'équipement de protection individuelle, le potentiel d'absorption cutanée ou digestive, la stabilité et la représentativité de l'échantillon ainsi que la disponibilité de valeurs de référence seront considérés à l'égard des stratégies proposées.

*Note : Certaines modifications ont été apportées au protocole initial.*

1. Le guide couvre 25 substances chimiques (32 paramètres biologiques) plutôt que les 22 substances (31 indicateurs) annoncés. Cet ajustement tient compte des nouveaux indices biologiques d'exposition (IBE) proposés par l'ACGIH depuis la proposition de la présente activité de recherche et de la disponibilité des données de variabilité.
2. Le recrutement d'un chercheur spécialiste de l'analyse quantitative en cours d'étude (Jérôme Lavoué) a mené l'équipe de recherche à reconsidérer certains développements proposés dans le devis initial. Ainsi, aucun outil informatique n'a été développé pour le calcul du nombre de prélèvements. Il nous est apparu plus judicieux, de comparer les variabilités respectives des SE et SB (le nombre de prélèvements requis augmentant avec la variabilité) afin de guider les intervenants dans le choix de l'approche à privilégier. Ces données sont traitées à la section 5.1.1 du présent rapport de même que dans le module 1 de l'utilitaire développé. De plus, une stratégie de SB proposant un nombre de prélèvements, inspirée de l'approche de l'INRS en France pour les valeurs limites d'exposition dans l'air, est présentée (section 5.1.4).
3. Aucun outil n'a été développé pour le calcul de la périodicité entre deux prélèvements. La périodicité a plutôt été traitée sous la forme d'un tableau présentant les intervalles minimaux à respecter entre deux prélèvements en fonction de la demi-vie des différents paramètres biologiques. Cependant, le module 3 de l'utilitaire permet aux intervenants en santé au travail de juger si deux prélèvements successifs effectués chez un même travailleur proviennent de profils d'exposition différents (en respectant le délai minimal prescrit entre deux prélèvements tel que spécifié au tableau 1 du guide de SB).

## 4. MÉTHODOLOGIE

Ce projet implique 4 volets :

- 1- L'exploitation des données de variabilité biologique recueillies dans le cadre des études de Truchon et coll. (2003; 2007) afin d'une part, de comparer les variabilités respectives de la SE et de la SB et d'autre part, de tenir compte de cette variabilité lors de l'interprétation des résultats de SB.
- 2- Le développement d'un utilitaire sur plateforme Excel afin de faciliter le traitement statistique des données de variabilité biologique.
- 3- La proposition d'une démarche stratégique de SB qui tiennent compte des objectifs possibles d'intervention en milieu de travail, de la variabilité biologique ainsi que de plusieurs caractéristiques reliées à la substance, au paramètre biologique et à la nature de la tâche ou des expositions.
- 4- La rédaction d'un guide de surveillance biologique présenté en deux parties. Une première partie qui résume les éléments développés aux volets 1, 2 et 3 et une seconde section qui présente une série de fiches-contaminants résumant les connaissances disponibles relativement à la SB pour chacune des 25 substances à l'étude. Les 25 fiches-contaminants proviennent d'un guide publié par l'IRSST (Truchon, 2004). Chacune des fiches a été mise à jour dans le cadre de la présente activité de recherche en utilisant les données de la littérature publiées entre janvier 2004 et juin 2010.

## 5. RÉSULTATS

Nous présentons ici les principaux résultats de nos travaux.

Une démarche stratégique de SB a été proposée pour 32 paramètres biologiques associés à 25 substances chimiques. Des données de variabilité étaient disponibles pour 27 des 32 paramètres biologiques couverts par cette étude. La liste de ces substances/paramètres biologiques est présentée en annexe.

### 5.1 Exploitation des données de variabilité biologique

Les données de variabilité biologique obtenues dans le cadre de deux études réalisées par Truchon et coll. (2003; 2007) ont été utilisées afin de proposer les stratégies décrites dans cette section. Le modèle conceptuel suivant a été utilisé pour l'élaboration des recommandations du présent rapport.

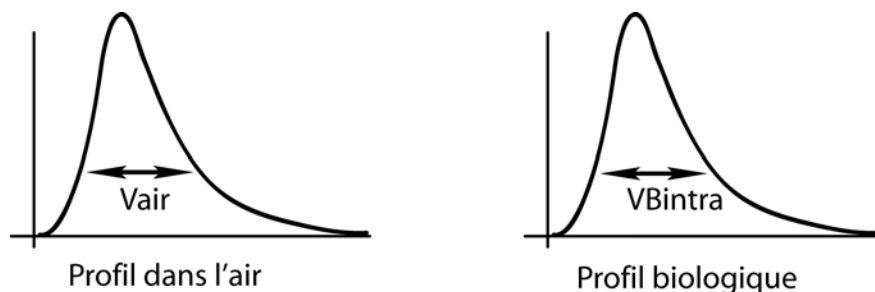
#### Comparaison d'une seule mesure à un seuil (cas A)

Deux cas de figure sont possibles lorsque l'intervenant en santé au travail désire comparer un résultat de SB à l'IBE : 1) la valeur d'IBE correspond à un seuil toxique (IBE basé sur la relation dose interne/effets) ou elle a été élaborée en prenant en compte les variations physiologiques dans la population. Dans ce cas, le seuil de décision est l'IBE lui-même ou 2) l'IBE correspond à une valeur « moyenne » obtenue à partir d'une population de travailleurs exposés. Dans ce cas, le seuil de décision devrait tenir compte de la variabilité biologique interindividuelle (VBinter) (voir section 5.1.2).

#### Profil d'exposition pour un seul travailleur (cas B)

L'exposition d'un travailleur suit un profil variable au cours du temps, représenté par une distribution lognormale. Son exposition dans l'air est caractérisée par une variabilité ( $V_{air}$ ), qui se traduit par un profil biologique caractérisé par une variabilité intra-individuelle ( $V_{bintra}$ ). La décision sur la présence d'un risque se fait par la comparaison d'un paramètre du profil avec le seuil. Dans ce cas, augmenter le nombre de mesures permet de réduire la taille de l'intervalle de confiance autour de l'estimation. L'indice classique d'estimation du risque pour l'exposition par inhalation est le 95<sup>ème</sup> centile de la distribution lognormale représentant le profil des niveaux biologiques. La figure 1 illustre le changement de variabilité entre les profils environnemental et biologique.

Figure 1 - Variabilités environnementale et biologique dans le cas B





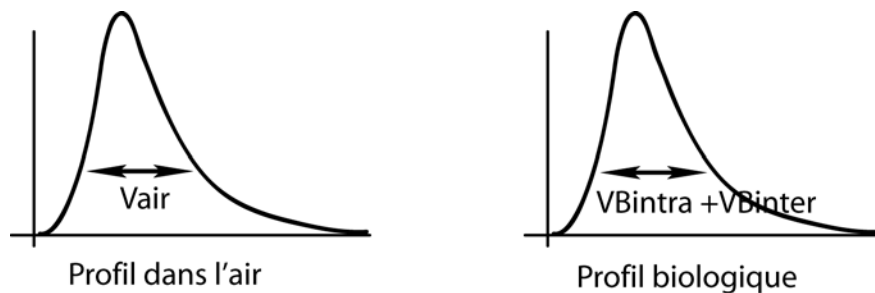
Puisque  $V_{Bintra} = V_{air}/A$  ( $1/A$  étant le facteur d'atténuation biologique), la variabilité biologique sera toujours inférieure à la variabilité environnementale. En théorie il faudrait donc toujours choisir la SBE. Cependant, les différences, en particulier pour les substances avec un très faible facteur d'atténuation, pourraient être suffisamment minimales pour que la lourdeur parfois associée à l'échantillonnage biologique n'en vaille pas la peine. Le lecteur peut se référer à la section 5.1.1 pour une description plus détaillée de cette approche et de la notion de facteur d'atténuation.

La  $V_{Bintra}$  peut être utilisée afin de juger si la différence obtenue entre les résultats de deux prélèvements effectués chez un même travailleur est attribuable à des modifications significatives du profil d'exposition et non à des facteurs reliés à la biologie de l'individu (voir section 5.1.3).

### Profil d'exposition pour un groupe d'exposition homogène (cas C)

L'exposition d'un groupe de travailleurs suit un profil variable au cours du temps, représenté par une distribution lognormale. Comme le groupe est homogène, le profil environnemental (concentrations ambiantes de contaminant) est identique pour chaque individu et pour le groupe. Ce profil est caractérisé par une variabilité  $V_{air}$ . En raison de la  $V_{Binter}$ , la variabilité affectant les concentrations ambiantes de contaminants se traduit par une variabilité biologique totale ( $V_{Btotale}$ ) égale à la somme de la  $V_{Bintra}$  et de la  $V_{Binter}$ . Ainsi  $V_{Btotale} = V_{air}/A + V_{Binter}$ <sup>1</sup> pour le groupe (voir figure 2).

Figure 2 - Variabilités environnementale et biologique dans le cas C



La décision sur la présence d'un risque se fait par la comparaison d'un paramètre du profil avec le seuil. Comme pour le cas B, augmenter le nombre de mesures permet de réduire la taille de l'intervalle de confiance autour de l'estimation du 95<sup>ième</sup> centile de la distribution des niveaux biologiques. En termes de choix de l'approche à privilégier (SE ou SB), on compare ici  $V_{air}$  avec  $V_{air}/A + V_{Binter}$ . Dans ce cas la comparaison n'est pas toujours à l'avantage de la SB.

Finalement, une stratégie inspirée d'une approche développée par l'INRS (2008) pour l'interprétation des mesures de contaminants dans l'air, est proposée afin de permettre un diagnostic sur une situation d'exposition en regard d'un IBE (section 5.1.4).

<sup>1</sup> Les expressions d'addition des variabilités sont exprimées sous forme conceptuelle. Mathématiquement, ce sont les carrés des coefficients de variation arithmétiques qui s'additionnent.

### 5.1.1 Variabilité biologique totale – comparaison des variabilités respectives des surveillances environnementale et biologique

En pratique, la variabilité des niveaux ambiants de contaminants ( $V_{air}$ ) est caractérisée par des GSD qui varient souvent entre 2 et 3, parfois plus, selon les milieux de travail et les différents procédés utilisés (Weber et coll., 2003; Peretz et coll., 1997; Kromhout et coll., 1993). Un GSD de 1,5 caractérise les milieux présentant de faibles  $V_{air}$ , tandis qu'un GSD de 2,5 est associé à une variabilité modérée (Mulhausen et Damiano, 1998).

La  $VB_{totale}$  observée dans les résultats de SB des travailleurs s'explique par les différences biologiques entre les individus, la variabilité affectant les concentrations d'exposition ainsi que le temps de demi-vie du paramètre biologique mesuré. Pour l'évaluation de la  $VB_{totale}$ , 500 travailleurs virtuels différents (modélisation toxicocinétique) ont été exposés pendant 300 semaines, 5 jours par semaine, à des patrons d'exposition caractérisés par une  $V_{air}$  correspondant à des GSD de 1,5 et 2,0 (Truchon et coll., 2007). Ainsi, cette étude a permis de quantifier la  $VB_{totale}$  pour deux profils d'exposition (GSD 1,5 et 2,0). Dans le cadre de la présente étude, un facteur d'atténuation moyen a été calculé pour chacun des paramètres biologiques à l'étude ce qui nous a permis d'estimer la  $VB_{totale}$  attendue pour différents profils d'exposition.

#### Calcul du facteur d'atténuation

Le facteur d'atténuation peut être calculé selon l'équation 1 (Droz et Wu, 1990). Ce facteur reflète l'importance de l'atténuation de la variation environnementale par le processus biologique. En d'autres mots, pour un individu, la variabilité associée à la mesure des indicateurs biologiques sera toujours inférieure à la variabilité des niveaux ambiants de contaminants correspondant. Ce phénomène d'atténuation est d'autant plus important que la demi-vie du paramètre biologique considéré est longue.

$$1/A = CV_{intra}/CV_{air} \quad \text{Équation 1}$$

$1/A$  : facteur d'atténuation

$CV_{air}$  : variation des mesures environnementales (exprimée sous la forme d'un coefficient de variation)

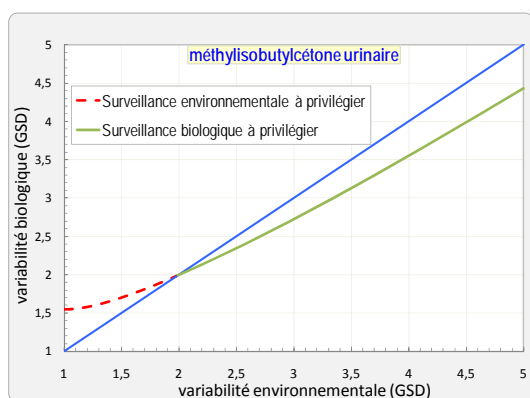
$CV_{intra}$  : variabilité biologique intra-individuelle obtenue durant les simulations, pour les deux GSD 1,5 ou 2,0 (exprimée sous la forme d'un coefficient de variation)

À partir des données de variabilité biologique générées dans l'étude de Truchon et coll. (2007), il a été possible de calculer, pour chaque paramètre biologique, les valeurs de  $1/A$  correspondant respectivement à des GSD de 1,5 et de 2,0 ( $V_{air}$ ). Les deux valeurs calculées étaient très proches l'une de l'autre. De plus, en considérant l'ensemble des indicateurs de notre étude, nous avons obtenu un  $r^2$  de 0,95 pour la régression linéaire entre les facteurs d'atténuation calculés respectivement pour ces deux valeurs de GSD. Compte tenu de ces résultats, nous recommandons d'utiliser la moyenne des deux valeurs comme notre estimé de  $1/A$  afin de calculer la variabilité biologique associée à n'importe quel scénario d'exposition environnementale. Ainsi, il est possible d'estimer la variabilité biologique associée aux différents paramètres de surveillance biologique pour toute une gamme de  $V_{air}$  et non seulement pour les deux scénarios étudiés, soit 1,5 et 2,0 GSD. Le lecteur peut se référer à la section 5.1.4 du présent rapport pour plus d'informations sur le calcul de la  $VB_{totale}$  à partir de la  $V_{air}$  et du facteur d'atténuation,  $1/A$ .

Lorsque la variabilité respective des données de SE et de SB est le seul critère à considérer, l'évaluation de l'exposition des travailleurs devrait en théorie reposer sur l'approche présentant le moins de variabilité. Ainsi, tel qu'illustré pour la MIBC à la figure 3, lorsque la VBtotale (correspondant à la GSD – variabilité biologique) est supérieure à la Vair (correspondant à la GSD – variabilité environnementale), la mesure de la MIBC dans l'air devrait être l'outil à privilégier (ligne pointillée). Lorsque la Vair est supérieure à la VBtotale, la mesure de la MIBC urinaire constituerait alors l'approche de choix (trait plein). Plus précisément, cette figure nous indique que la SB est à privilégier pour la MIBC lorsque la Vair est caractérisée par un  $GSD \geq 2$ . Des graphiques similaires à cette figure sont présentés dans les différentes fiches-contaminants présentées dans la deuxième partie du guide pour chacun des indicateurs biologiques pour lesquels des données de variabilité sont disponibles. Un utilitaire (module 1 – SE ou SB) résumant l'ensemble de ces données est décrit à la section 5.2.

À partir de l'examen des courbes obtenues pour chacun des indicateurs à l'étude, nous avons constaté que les données de variabilité obtenues pour les indicateurs biologiques de courte demi-vie ( $t_{1/2} < 15h$ ) indiquent que la SB est à privilégier à partir de Vair caractérisées par des GSD allant de 1,7 à 2,5. Pour les paramètres inorganiques ou les paramètres organiques présentant des demi-vies plus longues, la SB est à privilégier à partir de Vair caractérisées par des GSD allant de 1,2 à 1,8.

Figure 3 - Comparaison des données de surveillance biologique et de surveillance environnementale pour la méthylisobutylcétone.



Afin de faciliter l'application terrain de ces données, mais aussi pour permettre leur extrapolation à d'autres contaminants non couverts dans le présent guide, nous proposons de regrouper les différents indicateurs biologiques en deux catégories, i) les paramètres organiques présentant un  $t_{1/2} < 15h$  et ii) les paramètres inorganiques ainsi que les paramètres organiques avec un  $t_{1/2}$  plus long ( $\geq 15h$ ) afin de proposer une démarche unique pour chacune de ces catégories. Pour les paramètres inorganiques et les paramètres organiques caractérisés par de plus longues demi-vies, l'utilisation de la SB devient avantageuse pour des  $GSD \geq 1,5$ , c'est-à-dire pour des Vair de faibles à modérées. Pour les paramètres organiques présentant un  $t_{1/2} < 15h$ , la SB est à privilégier à partir de Vair de modérées à fortes ( $GSD \geq 2,5$ ). Ainsi, lorsque la Vair est faible ( $GSD < 1,5$ ), la SE est toujours à privilégier alors que la SB devient l'outil à privilégier lorsque la Vair est de modérée à forte ( $GSD \geq 2,5$ ). Lorsque l'IBE proposé est « semi-quantitatif », comme c'est le cas pour l'éthylbenzène (somme des acides mandélique et phénylglyoxylique urinaires), la méthyléthylcétone (méthyléthylcétone urinaire) et le

1,1,1-trichloroéthane (acide trichloroacétique et trichloroéthanol urinaires), la SE est à privilégier. Pour un résumé de cette approche, le lecteur peut se référer au logigramme de la section 5.3.

### **5.1.2 Variabilité biologique interindividuelle – comparaison d'un résultat unique de surveillance biologique avec une valeur de référence**

Truchon et coll. (2003) ont quantifié, à l'aide de la modélisation toxicocinétique, la VBinter associée aux paramètres biologiques visés dans le présent guide. La concentration attendue pour différents paramètres biologiques a été simulée chez 500 individus présentant des caractéristiques physiologiques, anatomiques et biochimiques différentes. De façon globale, les données de variabilité obtenues indiquent que la mesure de la substance inchangée dans le sang, dans l'air alvéolaire ou dans l'urine présente une moins grande variabilité que la mesure des métabolites que ce soit dans le sang ou l'urine. La variabilité associée à la mesure des métaux urinaires ou sanguins est en général moins élevée que celle associée aux substances organiques qui sont davantage métabolisées.

La VBinter peut être utilisée afin de juger si un seul résultat de SB se situe à l'extérieur d'un intervalle attendu de valeurs entourant la valeur de l'IBE, cet intervalle correspondant aux variations interindividuelles normales pour une population exposée à une concentration moyenne équivalente à l'IBE. Il est à noter qu'une mesure unique correspond à un seul point du profil d'exposition d'un individu, celui correspondant au moment du prélèvement (Cas A plus haut). Ceci diffère de la stratégie présentée à la section 5.1.4, laquelle considère non pas une, mais un ensemble de valeurs d'exposition qui constituent le profil d'exposition interne d'un travailleur (Cas B) ou d'un groupe de travailleur (Cas C).

La démarche présentée dans cette section doit tenir compte de la signification toxicologique du paramètre sélectionné tel que décrit dans les prochains paragraphes.

#### **5.1.2.1 Comparaison d'un résultat unique avec une valeur de référence basée sur la relation *dose interne/effet sur la santé***

La relation *dose interne/effet sur la santé* est documentée pour un nombre restreint de xénobiotiques. Pour ces contaminants, une relation étroite a été mise en évidence entre la concentration des paramètres biologiques et les effets à la santé. Les paramètres biologiques appartenant à cette catégorie et traités dans le présent guide sont le cadmium urinaire, les fluorures urinaires, le mercure urinaire, la carboxyhémoglobine et le plomb sanguin. Dans ces circonstances, nous sommes d'avis que la valeur mesurée doit être directement comparée à la valeur de référence, sans égard à des considérations statistiques outre celles pouvant être reliées à des facteurs méthodologiques, reliés notamment au prélèvement de l'échantillon et à son analyse.

De même, si un IBE est établi à partir d'une valeur moyenne d'une population à laquelle on a appliqué un facteur de sécurité pour tenir compte de la VBinter, la valeur du paramètre biologique mesuré doit être directement comparée à la valeur de référence, sans égard à des considérations statistiques. Notons toutefois qu'aucune substance (IBE) documentée dans le présent guide n'appartient à cette catégorie.

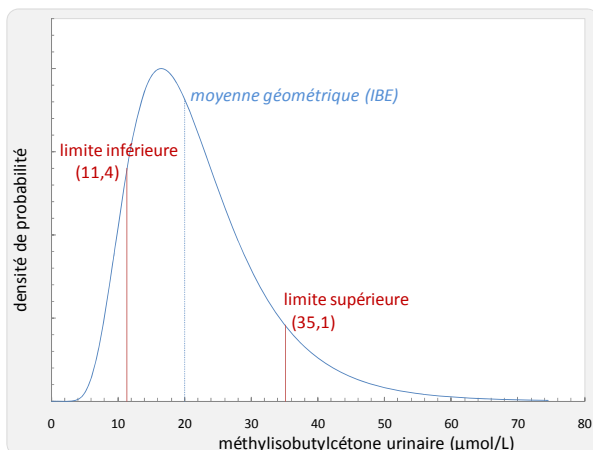
### 5.1.2.2 Comparaison d'un résultat unique avec une valeur de référence basée sur la relation *dose externe/dose interne*

Les valeurs de référence correspondent généralement à des valeurs moyennes établies à partir d'une population de travailleurs ou de volontaires en considérant la relation existant entre la concentration ambiante d'une substance et la concentration d'un paramètre biologique. La plupart des IBE proposés par l'ACGIH® appartiennent à cette catégorie. Du fait de la variabilité biologique, les mesures effectuées chez un individu peuvent excéder les valeurs de référence sans qu'il y ait pour autant un risque accru pour sa santé. Dans ces circonstances, l'interprétation des données individuelles de SB peut être plus limitée et il est souvent préférable d'effectuer des mesures répétées chez un même individu ou d'interpréter les résultats sur la base d'un groupe de travailleurs. Toutefois, si un résultat unique doit être comparé à une valeur de référence, le fait que l'IBE est une valeur moyenne pour une population doit être pris en compte en utilisant la VBinter tel que décrit dans l'exemple suivant :

La mesure de la MIBC urinaire est utilisée pour la SB de la MIBC et son IBE est de 20 µmol/L, soit le niveau attendu pour une exposition de 50 ppm (ACGIH®, 2008). D'un point de vue statistique, en tenant compte de la VBinter calculée par Truchon et coll. (2003) il est possible d'estimer qu'une mesure de MIBC urinaire correspondant à la même exposition dans l'air (50 ppm) aura 90% de chance de se situer entre 11,4 et 35,1 µmol/L. Ainsi, si une mesure est inférieure ou égale à 11,4, on sera raisonnablement certain que l'exposition externe était inférieure à la TLV. À l'inverse, si une mesure est supérieure ou égale à 35,1, on sera raisonnablement certain que l'exposition externe était supérieure à la TLV (figure 4). Entre ces deux valeurs il existe une « zone grise » c'est-à-dire un intervalle de résultats ( $11,4 < x < 35,1$ ) qui correspond aux variations interindividuelles normales autour d'une valeur moyenne de population. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence et faire appel au jugement professionnel.

Lorsque disponibles, l'intervalle 90% s'appliquant aux IBE correspondant aux différents contaminants (paramètres biologiques) est présenté dans chaque fiche-contaminant. Un utilitaire (module 2 – IBE et limites) résumant l'ensemble de ces données et permettant de modifier le seuil de confiance est décrit à la section 5.2.

Figure 4 - Étendue 90% entourant la valeur de l'IBE de la méthylisobutylcétone urinaire



### **5.1.3 Variabilité biologique intra-individuelle – comparaison des résultats de deux prélèvements effectués chez un même travailleur**

La VBintra a également été quantifiée par Truchon et coll. (2007). Cette VBintra a été évaluée par modélisation toxicocinétique et correspond à la variabilité qui caractérise la mesure des indicateurs biologiques d'exposition simulée chez un individu moyen exposé à des concentrations stables au cours d'une même journée, mais variant d'un jour à l'autre, pendant 100 semaines. Ce scénario considère que les caractéristiques anatomiques, physiologiques et biochimiques de l'individu moyen simulé demeurent les mêmes pendant les 100 semaines d'exposition. La VBintra peut être utilisée afin d'évaluer si la différence obtenue entre les résultats de deux prélèvements consécutifs effectués chez un même travailleur puisse être attribuée à des changements significatifs du profil d'exposition et non à des facteurs reliés à la biologie de l'individu. Un certain délai doit être respecté entre deux prélèvements successifs afin de s'assurer que les changements survenus au niveau de l'environnement de travail aient été intégrés au niveau du paramètre biologique. Ce délai dépend de la demi-vie associée à l'indicateur biologique. La section 1.4 du guide traite de cette question. Un utilitaire a été conçu afin d'estimer cette probabilité en fonction de différents critères associés au profil d'exposition (variabilité des niveaux ambiants de contaminants; augmentation ou diminution attendue ou souhaitée des niveaux d'exposition). Cet utilitaire (module 3 – comparaison de deux prélèvements, même travailleur) est décrit à la section 5.2.

### **5.1.4 Stratégie de surveillance biologique et nombre de prélèvements**

Les paragraphes précédents ont souligné l'importance de la variabilité des niveaux d'exposition dans le choix de l'approche à privilégier (SE ou SB). Ainsi, il vaut mieux privilégier l'approche qui présente la plus faible variabilité car l'estimation d'indicateurs peu variables nécessite moins de mesures que l'estimation d'indicateurs plus variables. Pour un travailleur donné, la mesure d'un paramètre biologique variera au cours du temps principalement en raison des variations de l'exposition externe. Pour un groupe de travailleurs, la mesure d'un indicateur biologique chez différents individus variera au cours du temps en raison des variations de l'exposition externe mais aussi en raison des différences dans la physiologie des travailleurs. Dans les deux cas, l'exposition interne est représentée non pas par une, mais par un ensemble de valeurs d'exposition qui constituent le profil d'exposition interne de l'individu ou du groupe. C'est ce profil qui représente le risque toxique.

Dans le cas de la mesure des niveaux ambiants de contaminants dans les milieux de travail, il fait maintenant consensus, parmi les différents organismes intéressés, que le paramètre résumant un profil d'exposition présentant le plus d'intérêt pour la prévention est la fraction de dépassement d'une valeur seuil, c'est-à-dire la proportion des valeurs du régime d'exposition qui dépassent le seuil (AIHA, 2006; INRS, 2008). Bien entendu cette proportion devrait être la plus faible possible, voire nulle. Les raisonnements d'inférence statistique nécessaires à l'estimation de cette proportion étant incompatibles avec une valeur « nulle », une convention de 0,05 (soit 5%) a été adoptée. Ainsi on considère en général qu'une proportion de 5% des valeurs d'exposition pour un travailleur ou un groupe de travailleurs dépassant la valeur limite est acceptable : c'est d'ailleurs depuis peu la définition officielle de la conformité à une valeur limite d'exposition dans l'air en France (Ministère du travail, des relations sociales, de la famille, de la solidarité et de la ville, 2009). La stratégie de mesure correspondant à cette interprétation consiste 1) à effectuer un certain nombre de mesures

sur le travailleur ou groupe de travailleurs, 2) à estimer la fraction de dépassement, et 3) à s'assurer, au moyen du calcul d'intervalle de confiance, que celle-ci est effectivement inférieure à 5% compte-tenu de l'incertitude d'estimation.

Le nombre de mesures nécessaire pour obtenir un diagnostic valide en fonction de l'hypothèse émise (p.ex. pas plus de 5% de dépassement) varie en fonction de la variabilité du profil d'exposition considéré, de la définition que l'on donne à « diagnostic valide » et de la situation réelle. En effet, les situations proches des critères d'acceptabilité, par exemple, une fraction de dépassement réelle de 4,5% par rapport au critère 5%, nécessiteront de nombreuses mesures. L'approche de l'INRS en France, également à la base de la législation récente sur la conformité aux VLE dans ce pays, a paru aux auteurs comme la plus claire parmi les approches publiées à ce jour (INRS, 2008). Elle repose sur un calcul à partir de 9 mesures, qui correspond à un taux de faux négatifs de 30% pour une fraction de dépassement réelle de 1% (c'est-à-dire que lorsque la situation réelle correspond à une fraction de dépassement de 1%, la stratégie a une probabilité de 30% de conduire à une conclusion de dépassement supérieur à 5%) et à un taux de faux positif de 12% pour une fraction de dépassement réelle de 10% (c'est-à-dire que lorsque la situation réelle correspond à une fraction de dépassement de 10%, la stratégie a une probabilité de 12% de conduire à une conclusion qu'il y a moins de 5% de dépassement). Ces performances se comparent avantageusement à celles des stratégies proposées par exemple par l'AIHA (Hawkins et coll., 1991; Ignacio et Bullock, 2008; Mulhausen et Diamano, 1998; Lavoué, 2010a; Lavoué, 2010b).

Les 9 mesures de la stratégie française sont réparties en trois campagnes de 3 mesures. Un diagnostic d'acceptabilité peut être atteint dès la première campagne si les trois premières mesures sont en dessous du 1/10 de la norme. Un diagnostic de non acceptabilité peut être atteint à tout moment si une seule mesure dépasse la norme. Le nombre de mesures total varie donc entre 3 et 9.

Le ratio de 1/10 tel que proposé dans la stratégie française repose sur le fait qu'il est également possible de vérifier qu'une situation est acceptable (moins de 5% de dépassement) en comparant le maximum de quelques mesures avec une fraction de la norme. Si le maximum est inférieur à cette fraction, alors on estime que la proportion de dépassement est inférieure à une certaine valeur tel que précisé dans les tableaux fournis dans les fiches du document de l'INRS. Ainsi, les tableaux 2 et 3 de la fiche METROPOL A3 de l'INRS (2008) fournissent les fractions à utiliser pour les proportions 5% et 0,1%. Par prudence, il est recommandé d'utiliser 0,1%. En effet, si l'on estime que la fraction de dépassement est inférieure à 0,1%, alors on peut être raisonnablement certain qu'elle sera inférieure à 5% compte tenu de l'incertitude d'estimation. La fraction 1/10 de la loi française correspond à la valeur 0,1% pour trois mesures et à une Vair caractérisée par un GSD situé entre 2 et 2,5.

Dans le cas de la SB, une fois la population d'intérêt définie (par exemple un seul travailleur ou un groupe de travailleur appartenant à un groupe d'exposition supposé homogène), l'application de la stratégie précédente impliquerait de prendre des mesures et de calculer la fraction de dépassement de l'IBE pour s'assurer qu'elle se situe à un niveau acceptable. Les différentes mesures devront être effectuées à intervalle de temps suffisant pour éviter le phénomène d'auto-corrélation (voir section 1.4 du guide). Dans le cas de substances avec des demi-vies très importantes, le phénomène d'atténuation de la variabilité environnementale par les processus biologiques sera tel qu'un très faible nombre de mesures sera nécessaire pour prendre une décision dans de nombreuses situations. Nous proposons également une approche différente lorsqu'on s'intéresse à un travailleur seul, ou à

un groupe de travailleurs. Dans le premier cas, nous recommandons la prise de 1 mesure initiale. Pour un groupe, étant donné que la variabilité du profil d'exposition interne (basée sur la mesure d'un indicateur biologique) comporte la dimension additionnelle de  $VB_{inter}$ , nous recommandons une prise initiale de 3 mesures. À titre d'exemple, pour un travailleur dont le profil d'exposition interne est caractérisé par une  $VB_{totale}$  de 1,1(GSD) (exemple du plomb sanguin pour une  $V_{air}$  correspondant à un GSD de 2,5), une seule mesure donnant un résultat inférieur à  $0,74*IBE$  permettra de conclure que l'on estime la fraction de dépassement inférieure à 0,1% (Tableau 1). Dans le cas d'un profil plus variable, correspondant à une  $VB_{totale}$  de 2 (GSD), (par ex. pour la mesure de l'acétone urinaire chez un travailleur avec une  $V_{air}$  caractérisée par un GSD de 2,2), il faudrait que cette mesure soit inférieure à  $0,12*IBE$  pour tirer la même conclusion (Tableau 1). Cependant, si les mesures effectuées sont supérieures à la fraction fournie au Tableau 1, aucune conclusion ne peut être tirée et l'utilisateur doit alors passer à l'étape suivante.

Selon l'approche proposée par l'INRS, si la première étape n'a pas permis de conclure à une situation acceptable, on effectue alors des mesures supplémentaires pour atteindre un total de 6 ou 9 mesures et on compare l'estimation de la borne supérieure de confiance à 70% de la fraction de dépassement avec la norme. Tel qu'on peut le constater en comparant les données présentées aux tableaux 2 et 3, les performances de cette stratégie diffèrent selon que l'on utilise 6 ou 9 mesures. Les tableaux 2 et 3 montrent que pour  $n=6$ , les taux d'erreur à 1% et 10% de dépassement réel sont respectivement de 30% (faux négatifs) et 20% (faux positifs). Ces pourcentages passent respectivement à 20% et 15% pour  $n=9$ . Ces tableaux montrent également qu'il est important de ne pas sous estimer la  $VB_{totale}$  lorsqu'on détermine la fraction appropriée de l'IBE pour l'étape initiale. Ainsi le taux de faux positifs (situations dangereuses déclarées sécuritaires) passe de 15 à 52% dans le cas  $n=9$  lorsque la fraction de dépassement réelle est de 10%, pour une  $VB_{totale}$  réelle de 2,5, alors que la  $VB_{totale}$  utilisée pour choisir la fraction correspondait à un GSD de 1,5. Les courbes présentées aux figures 5 à 8 illustrent les performances de la stratégie proposée sur le spectre entier de fractions de dépassement réel, entre 0,01% et 100%. Elles complètent le portrait présenté aux tableaux 2 et 3.

Tableau 1 - Fraction de l'IBE à respecter par le maximum des mesures pour l'étape 1 de la stratégie

$VB_{totale}^*$ (GSD)	1 mesure (un travailleur)	3 mesures (un groupe de travailleurs)
1,1	0,74	0,8
1,5	0,29	0,39
2	0,12	0,2
2,5	0,06	0,12
3	0,03	0,08

\*Pour un seul travailleur, la  $VB_{totale}$  est égale à la  $VB_{intra}$  puisque l'on considère la  $VB_{inter}$  comme nulle  
Les données de ce tableau sont tirées d'un document publié par l'INRS (INRS, 2008)

L'utilisateur peut choisir le nombre de prélèvements correspondant à la stratégie qu'il considère la plus appropriée. Puisque la différence entre les performances des deux stratégies utilisant respectivement 6 ou 9 prélèvements n'est pas très importante (30% - faux négatifs et 20% - faux positifs, pour  $n=6$  vs 20% et 15%, pour  $n=9$ ). Nous recommandons, pour la SB, d'utiliser une taille d'échantillons correspondant à  $n=6$ . Ainsi, pour une stratégie impliquant un total de 6 échantillons,



si la valeur de Q calculée à partir des équations 2, 3 et 4 est supérieure à 2,187 ( $Q_{\text{critique}}$ ), la situation est déclarée acceptable, c'est-à-dire que l'IBE sera dépassé dans moins de 5% des cas, avec un niveau de confiance de 70%.

$$\ln(MG) = \sum_{i=1}^n \frac{\ln(x_i)}{n}$$

Équation 2

$$\ln(ETG) = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{[\ln(x_i) - \ln(MG)]^2}{n-1}}$$

Équation 3

$$Q = \frac{\ln(IBE) - \ln(MG)}{\ln(ETG)}$$

Équation 4

- Où :
- MG : Moyenne géométrique
  - ETG : Écart-type géométrique
  - IBE : Valeur correspondant à l'indice biologique d'exposition
  - Q : Paramètre critique du test de conformité

Tableau 2 - Performances des stratégies impliquant 6 ou 9 prélèvements pour différents scénarii de variabilité (**stratégie individuelle**)

VB totale réelle (GSD) (A)	VB totale estimée (GSD) (B)	n=6		n=9	
		1% (D)	10%	1%	10%
1,1	1,1	65 (6) (C)	15(6)	74(9)	11(9)
1,5	1,5	70 (6)	21(6)	79(9)	14(9)
	1,1	72(6)	19(6)	79(9)	15(9)
2	2	70(6)	18(6)	79(9)	15(9)
	1,5	84(1)	38(6)	89(1)	38(9)
2,5	2,5	75(6)	19(6)	82(9)	15(9)
	1,5	92(1)	51(6)	93(1)	52(9)

- (A) VBtotale associée au profil interne réel
- (B) VBtotale estimée à priori et utilisée pour choisir les valeurs critiques dans les tableaux de la fiche METROPOL A3 (INRS, 2008)
- (C) Pourcentage des situations déclarées acceptables (nombre médian de mesures nécessaire à la prise de décision)
- (D) Fraction de dépassement réel

Tableau 3 - Performances des stratégies impliquant 6 ou 9 prélèvements pour différents scénarii de variabilité (**stratégie de groupe**)

VB totale réelle (GSD) (A)	VB totale estimée (GSD) (B)	n=6		n=9	
		1% (D)	10%	1%	10%
1,1	1,1	65(6) (C)	14(6)	74(9)	12(9)
1,5	1,5	65(6)	15(6)	76(9)	13(9)
	1,1	64(6)	16(6)	74(9)	12(9)
2	2	67(6)	18(6)	74(9)	14(9)
	1,5	72(3)	22(6)	82(3)	20(9)
2,5	2,5	64(6)	17(6)	73(9)	13(9)
	1,5	81(3)	26(6)	87(3)	26(9)

- (A) VBtotale associée au profil interne réel  
 (B) VBtotale estimée à priori et utilisée pour choisir les valeurs critiques dans les tableaux de la fiche METROPOL A3 (INRS, 2008)  
 (C) Pourcentage des situations déclarées acceptables (nombre médian de mesures nécessaire à la prise de décision)  
 (D) Fraction de dépassement réel

Figure 5 - Courbe de performance pour la stratégie SB pour un individu (n=6)

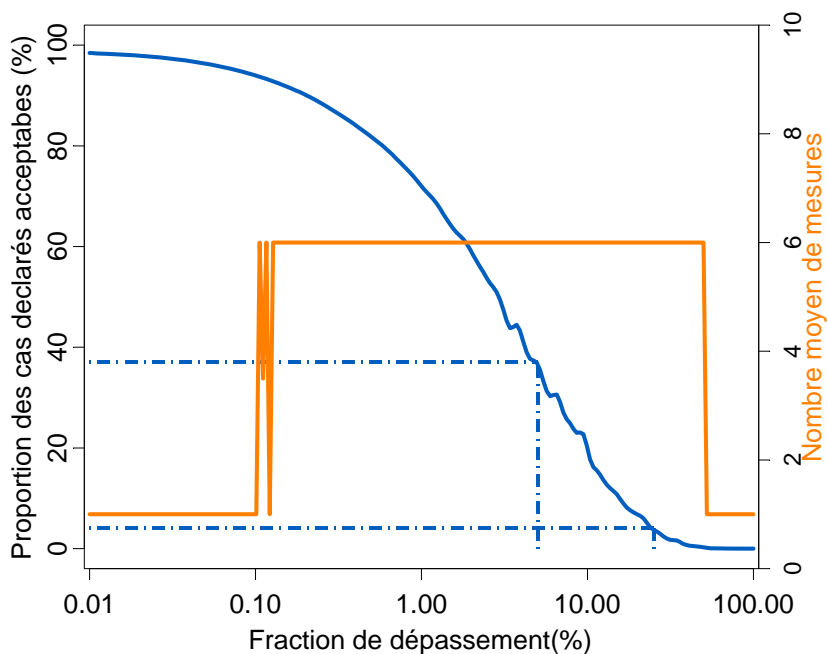


Figure 6 - Courbe de performance pour la stratégie SB pour un individu (n=9)

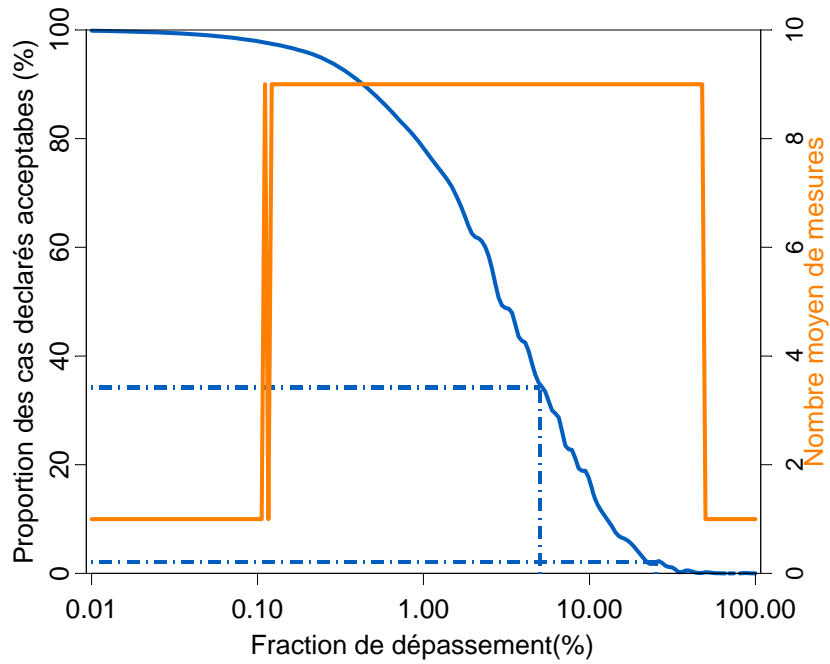


Figure 7 - Courbe de performance pour la stratégie SB pour un groupe d'individus (n=6)

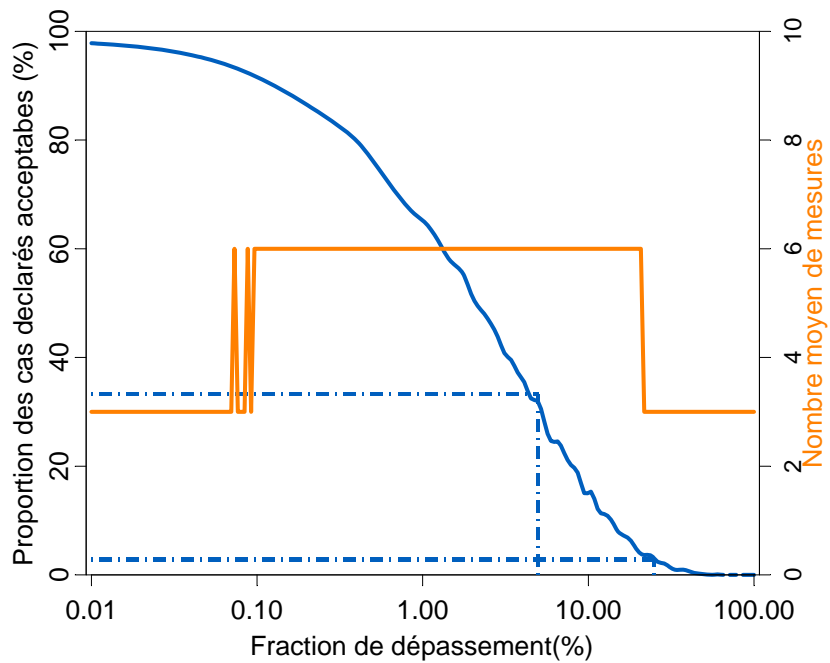
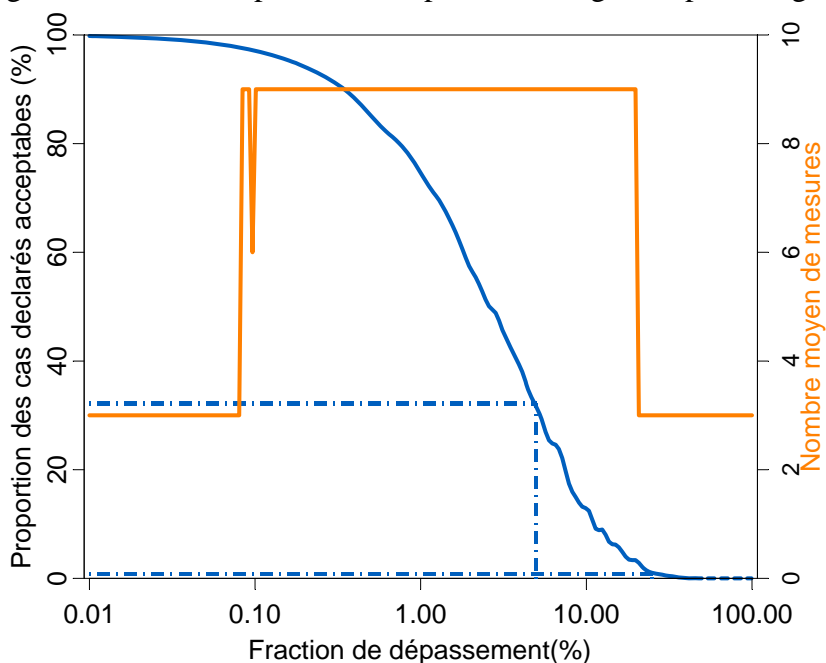


Figure 8 - Courbe de performance pour la stratégie SB pour un groupe d'individus (n=9)



Le choix de la fraction appropriée de la norme pour l'étape initiale requiert une estimation de la variabilité attendue du profil d'exposition interne. Cette estimation est obtenue à partir de la variabilité environnementale calculée avec les équations 5 à 9 selon qu'on s'intéresse à un seul travailleur ou à un groupe de travailleurs. Comme il est difficile d'estimer a priori la variabilité des mesures environnementales, nous recommandons d'utiliser une  $V_{air}$  correspondant à un GSD de 3 si aucune donnée objective ne justifie l'utilisation d'une valeur plus faible. Dans le guide de SB, la  $V_{Btotale}$  associée à chacun des paramètres biologiques étudiés a été calculée pour 1 ou plusieurs travailleurs en utilisant une  $V_{air}$  (GSD) de 3, ce qui a permis de proposer un outil pratique facilitant l'application de cette approche.

L'approche complète, incluant les étapes 1 et 2, est décrite sous forme de procédure graphique apparaissant dans les figures 9 et 10.

### Équations pour le calcul de $V_{Btotale}$ à partir de $V_{air}$ pour un travailleur

$$V_{Btotale} = \exp\left(\sqrt{\ln\left(\frac{CV_{air}^2}{A^2} + 1\right)}\right)$$

Équation 5

$$CV_{air} = \sqrt{\exp([\ln(V_{air})]^2) - 1}$$

Équation 6

## Équations pour le calcul de VBtotale à partir de Vair pour un groupe de travailleur

$$VB_{totale} = \exp\left(\sqrt{\ln\left(\frac{CV_{air}^2}{A^2} + CV_{inter}^2 + 1\right)}\right)$$

Équation 7

$$CV_{air} = \sqrt{\exp([\ln(V_{air})]^2) - 1}$$

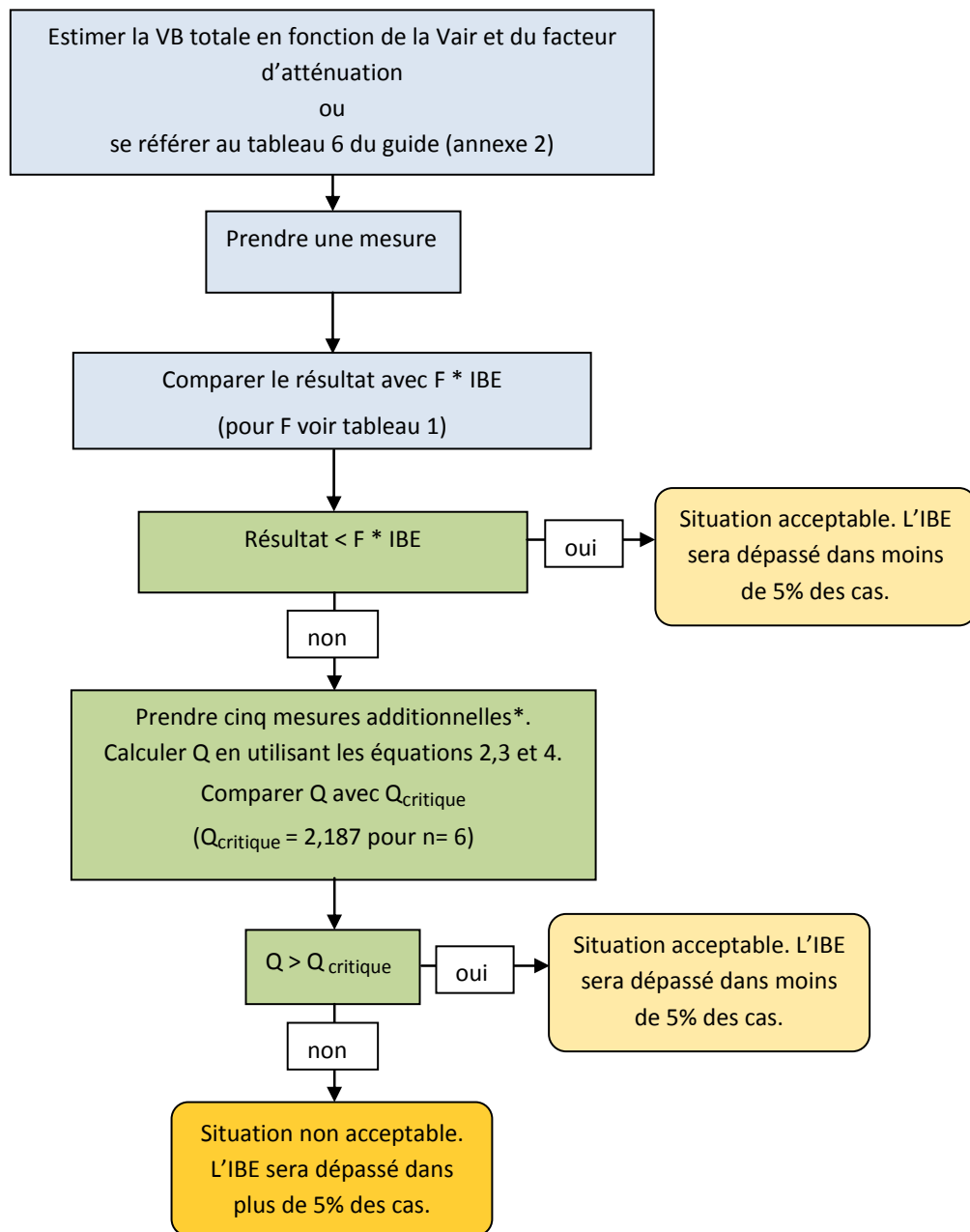
Équation 8

$$CV_{inter} = \sqrt{\exp([\ln(V_{Binter})]^2) - 1}$$

Équation 9

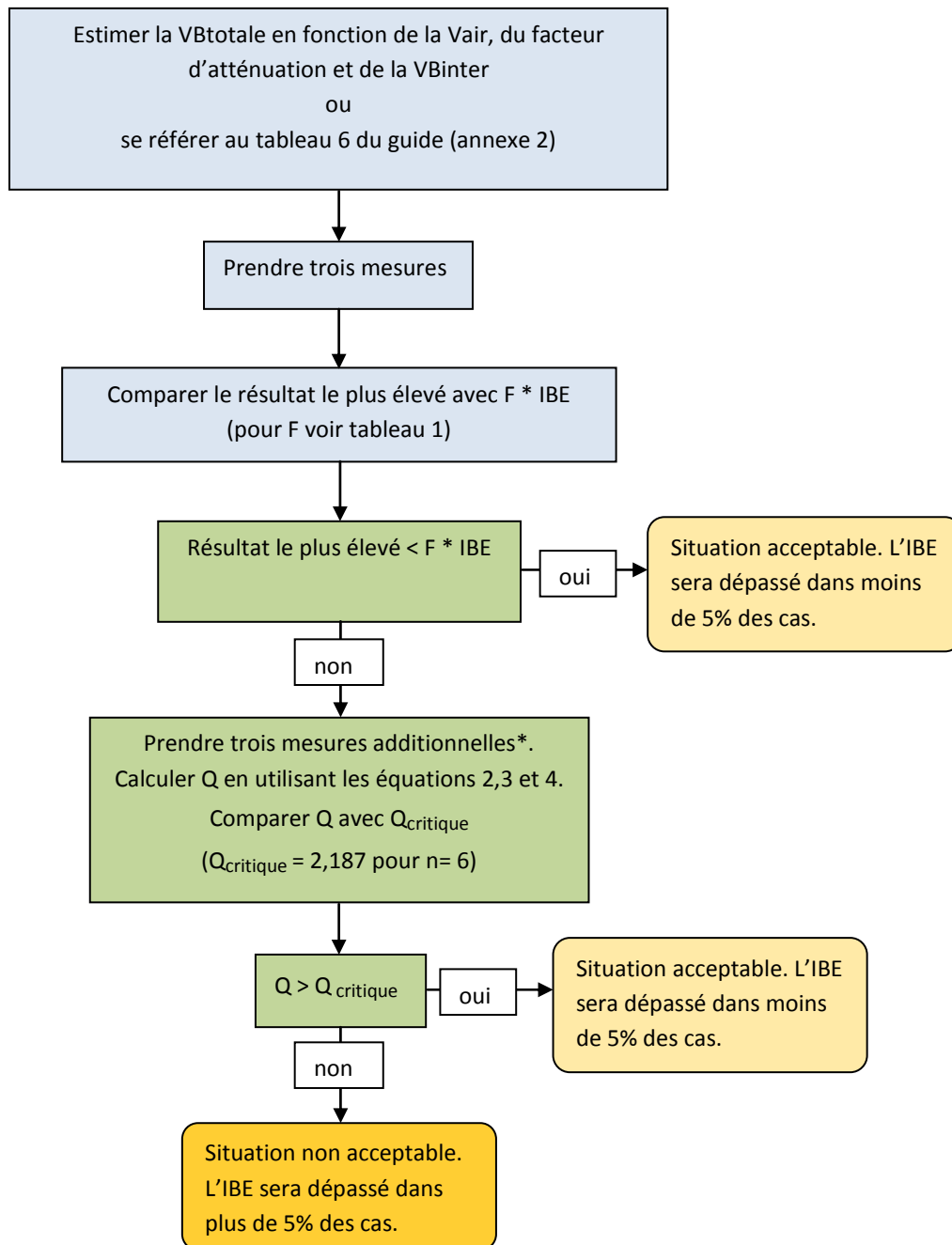
- Où :
- VBtotale : Variabilité biologique totale exprimée sous la forme d'un GSD
  - CVair : Coefficient de variation associé à la variabilité des niveaux ambiants de contaminants
  - 1/A : Facteur d'atténuation (atténuation de la variabilité environnementale par les processus biologiques)
  - Vair : Variabilité des niveaux ambiants de contaminants exprimée sous la forme d'un GSD
  - CVinter : Coefficient de variation associé à la variabilité biologique interindividuelle
  - VBinter : Variabilité biologique interindividuelle exprimée sous la forme d'un GSD

Figure 9 - Procédure pour un travailleur



\* Ces mesures doivent être effectuées en respectant les intervalles de temps décrits à la section 1.4 du guide (annexe 2).

Figure 10 - Procédure pour plusieurs travailleurs



\* Ces mesures doivent être effectuées en respectant les intervalles de temps décrits à la section 1.4 du guide (annexe 2).

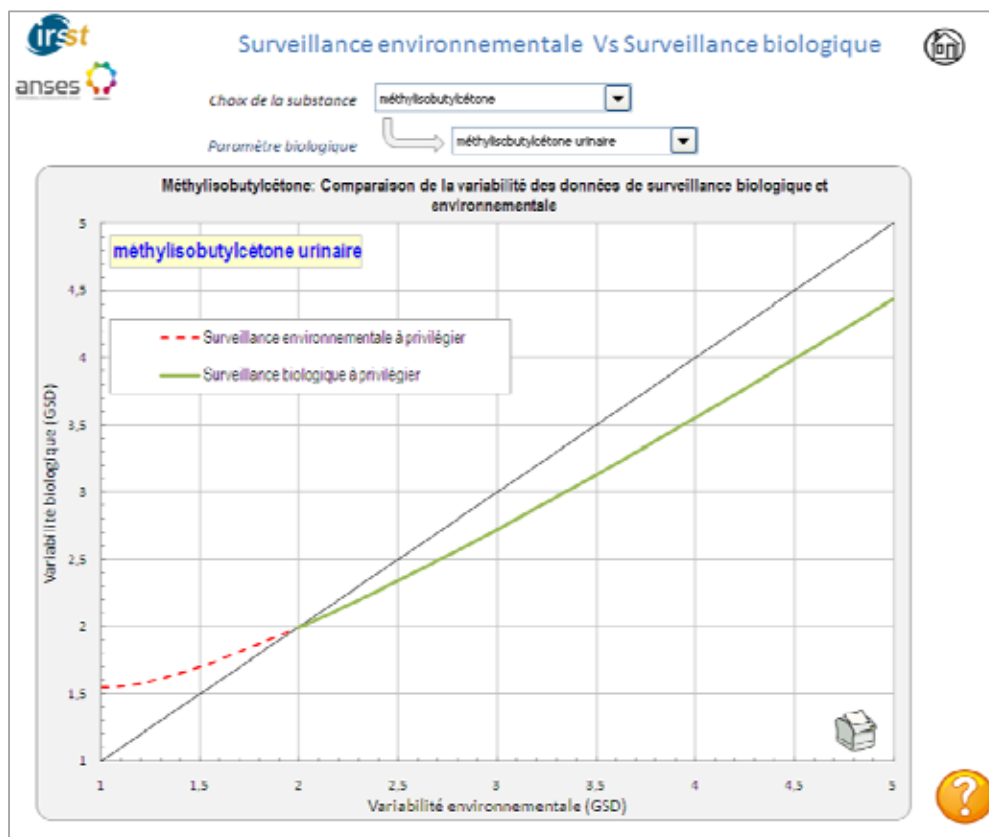
## 5.2 Développement de l'utilitaire

[Un utilitaire sur plateforme Excel a été développé : Variabilité des données de surveillance biologique.](#) Une copie de cet utilitaire est jointe au présent rapport sous la forme d'un fichier électronique.

### Module 1 – SE ou SB

Basé sur les données de VBtotale disponibles pour les différents paramètres biologiques, un premier outil vise à guider les intervenants en santé au travail quant au choix de l'approche à privilégier en fonction des variabilités respectives des données de SE et de SB. L'approche présentant le moins de variabilité est à privilégier, sauf pour les cas d'exceptions résumés à la section 5.3. Sur la page d'accueil de ce module, l'intervenant doit sélectionner la substance et le paramètre biologique d'intérêt pour voir apparaître un graphique comparant les variabilités respectives de la SE et de la SB (figure 11).

Figure 11 – Page d'accueil du module 1 de l'utilitaire développé



### Module 2 – IBE et limites

En utilisant les données de VBinter disponibles pour les différents paramètres biologiques, un deuxième outil permet, pour une série de couples substances chimiques/paramètres biologiques, de connaître l'intervalle de valeurs attendues entourant l'IBE pour différents pourcentages de



couverture de la population. Cet intervalle correspond aux variations interindividuelles normales autour d'une valeur moyenne de population, soit l'IBE. Si un résultat de SB se situe à l'intérieur de cet intervalle, il est impossible de conclure avec certitude que le niveau mesuré se distingue des variations interindividuelles normales pour une population exposée en moyenne à l'IBE. De tels résultats doivent être interprétés avec prudence et faire appel au jugement professionnel. Pour les paramètres biologiques dont l'IBE est basé sur la relation dose interne/effet (cadmium urinaire, fluorures urinaires, mercure urinaire, carboxyhémoglobine et plomb sanguin), la valeur mesurée doit être directement comparée à la valeur de référence, sans les considérations statistiques discutées dans ce paragraphe. Afin de connaître l'intervalle de valeurs entourant un IBE, l'intervenant doit sélectionner la substance et le paramètre biologique d'intérêt ainsi que le centile correspondant au pourcentage de la population couverte (50 à 99%). Une valeur de 90% s'affiche par défaut (figure 12). Pour plus de détails, le lecteur peut se référer à la section 5.1.2.

Figure 12– Page d'accueil du module 2 de l'utilitaire développé

The screenshot shows a web-based interface with the following elements:

- Logos for **irsst** and **anses** in the top left.
- Title: **Indices biologiques d'exposition et variabilité inter-individuelle**
- Language selector: **Français**
- Substance selection: **Choix de la substance** (méthylisobutyron)
- Biological parameter selection: **Paramètre biologique** (méthylisobutyron urinaire)
- Population coverage: **Fraction de la population couverte** (90%)
- Sampling time: **Moment de prélèvement** (fin du quart de travail)
- Exposure index: **Indice biologique d'exposition (moyenne population)** (20 µmol/L)
- Reference range: **Intervalle de valeurs couvrant 90% de population** (11 à 35 µmol/L)
- A help icon (question mark) is visible on the right.

### Module 3 – Comparaison de deux prélèvements chez un travailleur

En utilisant les données de VBintra disponibles pour les différents paramètres biologiques, un troisième outil permet de juger si deux résultats correspondant à des prélèvements successifs effectués chez un même travailleur correspondent à des profils d'exposition différents. Dans cet outil, l'utilisateur doit sélectionner, en fonction du paramètre biologique d'intérêt, la variabilité estimée dans les niveaux ambiants de contaminants (1,5, 2, 2,5 ou 3 GSD), l'augmentation (de 25 à 900 %) ou la diminution (-25 à -90%) attendue dans les profils d'exposition (exprimés sous forme de changement de la moyenne géométrique) ainsi que les deux résultats mesurés. Comme il est difficile d'estimer a priori la variabilité des mesures environnementales, nous recommandons d'utiliser une Vair correspondant à un GSD de 3, si aucune donnée objective ne justifie l'utilisation d'une valeur plus faible. Pour chacune des combinaisons possibles de ces différents paramètres, un tirage aléatoire de valeurs de deux distributions lognormales (50000 itérations) a été préalablement effectué et une analyse de la distribution des ratios, en termes de centiles, a été faite. Il est à souligner que ces simulations tiennent compte du facteur d'atténuation associé à chacun des paramètres biologiques. En comparant le ratio correspondant aux deux résultats saisis avec la distribution théorique des ratios obtenue par simulation, l'intervenant pourra ainsi estimer la probabilité que le ratio observé reflète un changement du profil d'exposition correspondant à l'hypothèse choisie.

Lorsque les changements attendus correspondent à une diminution de l'exposition, la probabilité que les deux résultats saisis (ratio) reflètent ce changement sera d'autant plus élevée que le centile calculé se rapprochera de la partie gauche du graphique, c'est-à-dire du 5<sup>e</sup> centile (voir figure 13). À l'opposé, lorsque les changements attendus correspondent à une augmentation de l'exposition, la probabilité que les deux résultats (ratio) reflètent ce changement sera d'autant plus élevée que le centile calculé se rapprochera de la partie droite du graphique, c'est-à-dire du 95<sup>e</sup> centile (voir figure 14). À noter qu'en fonction de la demi-vie du paramètre biologique, un certain délai doit être respecté entre deux prélèvements afin que les résultats biologiques reflètent les changements dans les niveaux ambiants de contaminants.

Figure 13 – Page d'accueil du module 3 de l'utilitaire développé pour une diminution attendue de l'exposition

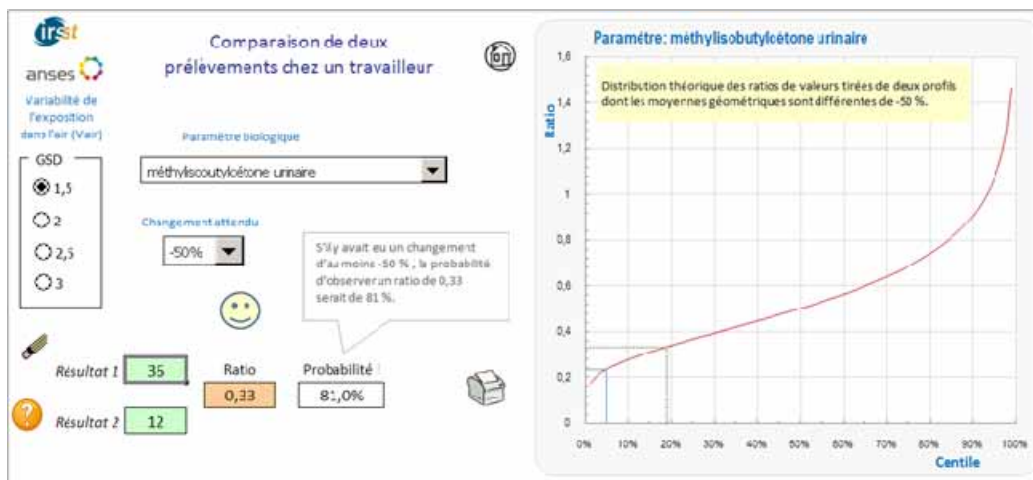
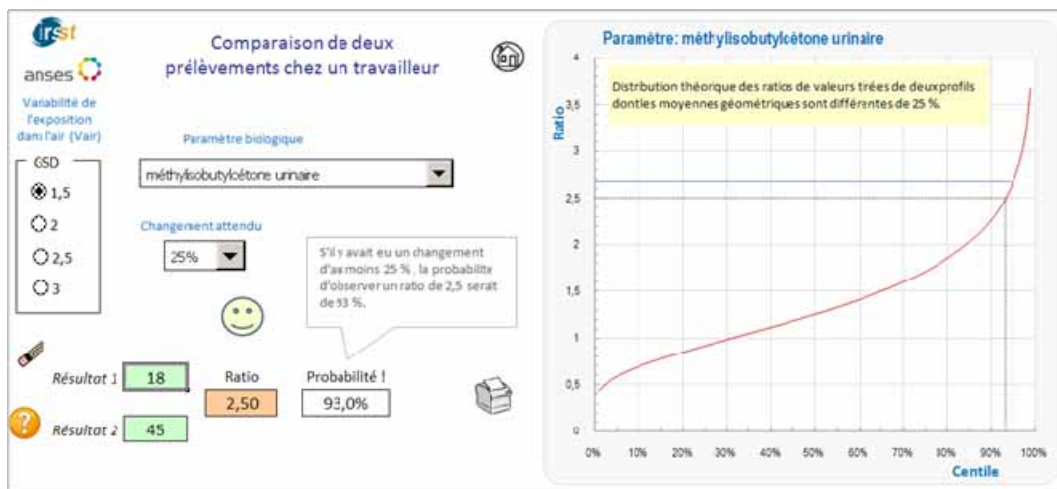


Figure 14 – Page d'accueil du module 3 de l'utilitaire développé pour une augmentation attendue de l'exposition



### 5.3 Proposition d'une démarche stratégique de surveillance biologique

Le logigramme présenté à la figure 15 résume la démarche stratégique proposée pour l'utilisation de la surveillance biologique en fonction des différents objectifs d'intervention susceptibles d'être rencontrés en milieu de travail de même que des avantages, limites et variabilités respectives des SE et SB. Chaque point de cette démarche est décrit en détail à la section 2 du guide.

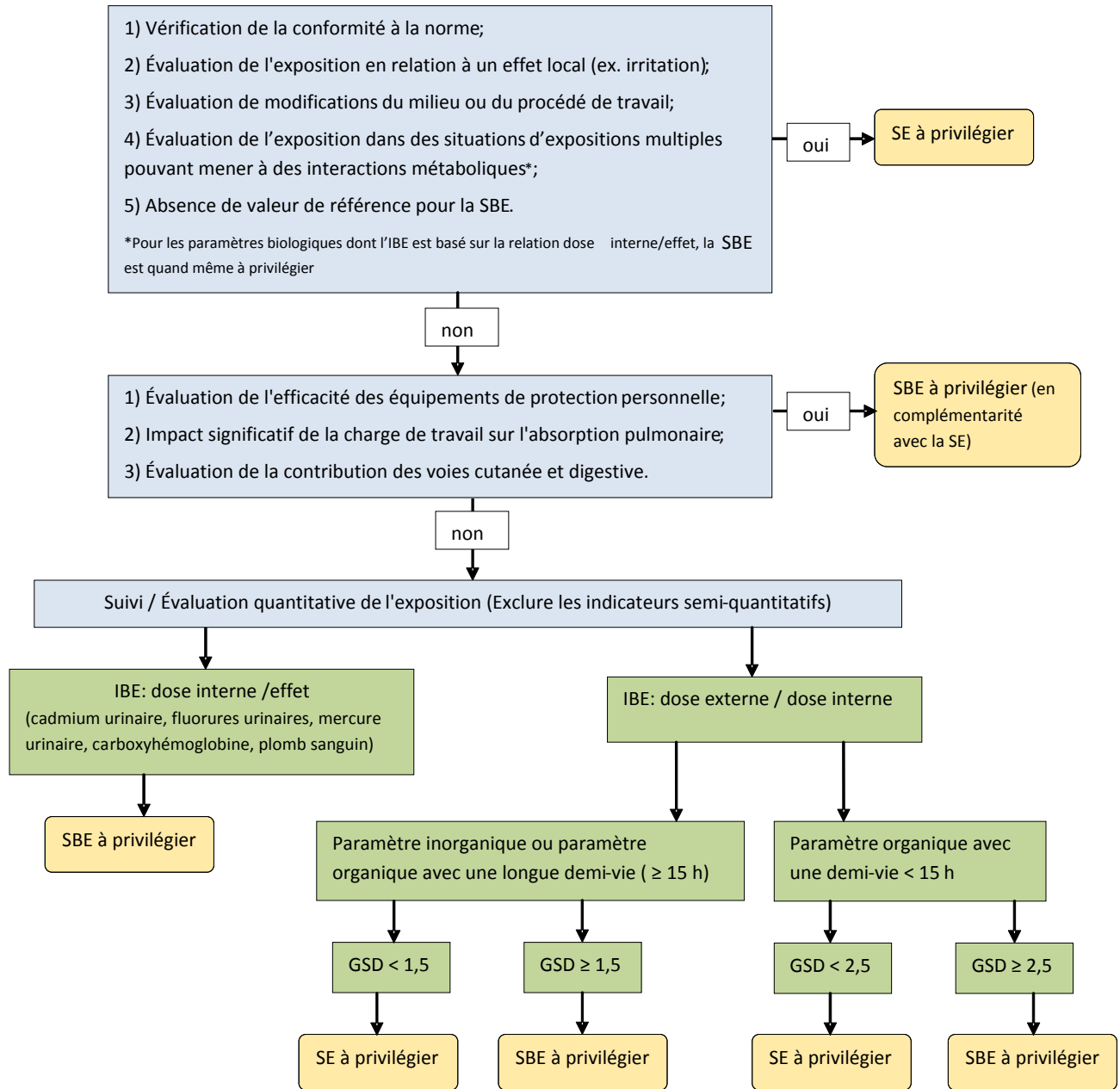
En résumé, la SE est à privilégier lorsque l'objectif d'intervention consiste à vérifier la conformité à la valeur limite d'exposition dans l'air, à évaluer l'exposition des substances qui présentent un effet local, à évaluer l'exposition suite à des modifications du milieu de travail ou des procédés et à évaluer l'exposition dans des situations d'expositions multiples. Cependant, dans le cas des expositions multiples, la SB devrait être utilisée pour les paramètres biologiques dont l'IBE est basé sur la relation *dose interne/effet*, soit les mesures du cadmium urinaire, des fluorures urinaires, du mercure inorganique urinaire, du plomb sanguin et de la carboxyhémoglobine. Nous suggérons également d'utiliser la SE lorsque aucune valeur de référence fiable n'existe du côté de la SB.

Lorsque l'objectif de l'intervention est d'évaluer l'exposition réelle ou globale des travailleurs en intégrant l'apport de la variabilité biologique, l'impact de la charge de travail, la contribution des voies digestive et cutanée ou l'évaluation de l'efficacité des équipements de protection individuelle, la SB est alors l'approche qui s'impose. Dans un tel contexte, l'utilisation simultanée des SE et SB peut constituer une source précieuse d'informations pour les intervenants en santé au travail.

Lorsque l'une ou l'autre des SE et SB peut être utilisée, l'approche à privilégier devrait être celle présentant le moins de variabilité tel que décrit à la section 5.1. Ainsi, pour les paramètres inorganiques et les paramètres organiques avec un  $t_{1/2}$  plus long ( $t_{1/2} \geq 15\text{h}$ ), la SB est à privilégier pour des  $\text{GSD} \geq 1,5$ , c'est-à-dire lorsque la *Vair* est de faible à modérée. Pour les paramètres organiques présentant un  $t_{1/2} < 15\text{h}$ , la SB est à privilégier pour des  $\text{GSD} \geq 2,5$ , c'est-à-dire pour des *Vair* de modérées à fortes. Lorsque la *Vair* est faible ( $\text{GSD} < 1,5$ ), la SE serait toujours l'outil à privilégier. Toutefois, la SB est toujours à privilégier pour les indicateurs biologiques dont les IBE reposent sur la relation *dose interne/effet*.

Lorsque la SB est l'approche retenue, la stratégie proposée à la section 5.1.4 peut alors être utilisée afin de permettre un diagnostic sur une situation d'exposition en regard de l'IBE

**Figure 15 - logigramme**



## 5.4 Rédaction du guide

Un guide intitulé : [\*Guide de surveillance biologique de l'exposition – Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats\*](#) a été rédigé. Ce guide se présente en deux parties. Une première partie qui détaille les points abordés aux sections 5.1, 5.2 et 5.3 et une seconde section qui présente une série de fiches-contaminants résumant les connaissances disponibles relativement à la SB pour chacune des 25 substances à l'étude.

L'originalité de ce guide réside notamment dans sa première partie qui décrit de façon exhaustive une démarche stratégique de SB qui tient compte des objectifs possibles d'intervention en milieu de travail, de la variabilité biologique ainsi que de plusieurs déterminants reliés à la substance, au paramètre biologique et à la nature de la tâche ou des expositions. La deuxième partie du guide est constituée de 25 fiches-contaminants présentant chacune les paramètres biologiques à utiliser, les valeurs de référence correspondantes ainsi qu'un résumé des données de la littérature pertinentes pour l'interprétation des résultats de SB. Outre leur mise à jour en fonction des données récentes de la littérature, l'élément original de ces fiches consiste en l'ajout d'un paragraphe intitulé « démarche stratégique de surveillance biologique » pour chaque substance/paramètre biologique.

## 6. DISCUSSION/CONCLUSION

La présente activité de recherche a permis d'exploiter de façon originale les données de variabilité biologique générées dans le cadre de 2 études précédentes (Truchon et coll., 2003; 2007). Elle a permis de proposer une démarche stratégique pour l'utilisation des données de SB, démarche résumée dans le logigramme présenté à la figure 15 de la section 5.3. Ce projet a également conduit à la rédaction d'un guide intitulé *Guide de surveillance biologique – démarche stratégique et interprétation des résultats*. Ce guide est complété d'un utilitaire sur plateforme Excel, présenté sous la forme de trois modules permettant aux intervenants en santé au travail i) de comparer les variabilités respectives de la SE et de la SB et de choisir l'approche la plus avantageuse, ii) de connaître l'intervalle de valeurs entourant l'IBE pour différents pourcentages de la population couverte, cet intervalle correspondant aux variations interindividuelles normales autour d'une valeur moyenne de population, soit l'IBE. iii) d'évaluer si la différence obtenue entre les résultats de deux prélèvements effectués chez un même travailleur est attribuable à des modifications significatives du profil d'exposition et non à des facteurs liés à la biologie de l'individu.

L'exploitation des données de variabilité biologique a permis de constater que pour les paramètres inorganiques et les paramètres organiques avec un  $t_{1/2}$  plus long ( $t_{1/2} > 15h$ ), l'utilisation de la SB est préférable pour des  $GSD \geq 1,5$ , c'est-à-dire pour des *Vair* de faibles à modérées. Pour les paramètres organiques présentant un  $t_{1/2} < 15h$ , la SB est également suggérée pour des *Vair* de modérées à fortes, c'est-à-dire correspondant à un  $GSD \geq 2,5$ . Lorsque la *Vair* est faible ( $GSD < 1,5$ ), le recours à la SE est préférable. Toutefois, la SB s'impose pour les indicateurs biologiques dont les IBE reposent sur la relation *dose interne/effet*.

Un constat intéressant associé aux données de variabilité considérées dans la présente étude est que la SB semble être l'approche à privilégier pour des milieux de travail caractérisés par des *Vair* de modérées à fortes ( $GSD \geq 2,5$ ). Puisque de tels profils d'exposition semblent être la règle plutôt que l'exception en milieu de travail (Weber et coll., 2003; Peretz et coll., 1997; Kromhout et coll., 1993) ceci confirme, sur une base théorique du moins, les avantages liés à l'utilisation de la SB pour l'évaluation de l'exposition professionnelle. Ce constat est en accord avec les résultats de publications récentes dans lesquelles les auteurs concluent que les indicateurs biologiques présentent une variabilité souvent moins importante que les données de SE et que leur mesure doit donc être privilégiée, sauf pour certains paramètres biologiques présentant de courtes demi-vies (Liljelind et coll., 2003; Lin et coll., 2005; Symanski et coll., 2007). À la limite, une plus grande variabilité des données de SB pourrait même être tolérée puisque ces mesures reflètent également des différences interindividuelles dans les quantités de contaminant absorbées et reflètent de façon plus directe le risque (Symanski et coll., 2007).

Le calcul d'un facteur d'atténuation moyen à partir des données de  $VB_{totale}$  modélisées dans l'étude de Truchon et coll. (2007) pour deux valeurs de *Vair* ( $GSD$  de 1,5 et 2,0) a permis d'extrapoler des valeurs de  $VB_{totale}$  pour toute une gamme de *Vair* et ainsi permettre la comparaison des variabilités respectives des SE et SB pour différents scénarii d'exposition. Le facteur d'atténuation moyen obtenu a également été utilisé dans la proposition de la stratégie discutée à la section 5.1.4. Cette stratégie, inspirée d'une approche développée par l'INRS (2008) pour l'interprétation des mesures de contaminants dans l'air, permet d'estimer la proportion des mesures biologiques qui dépasse l'IBE. Cette stratégie peut être utilisée afin d'estimer le profil d'exposition d'un individu ou d'un groupe de

travailleurs. Ces deux derniers éléments constituent des apports originaux de la présente activité de recherche.

La démarche proposée peut être extrapolée à d'autres substances chimiques qui ne sont pas considérées dans le présent guide ou pour lesquelles aucune donnée de variabilité n'est disponible. Ainsi, à titre d'exemple, il est possible de proposer une démarche stratégique de SB pour le pentoxyde de vanadium, substance pour laquelle aucune donnée de variabilité n'est disponible alors qu'un IBE (mesure du vanadium urinaire) est proposé par l'ACGIH® (2007). Le vanadium urinaire est un paramètre inorganique urinaire ce qui implique selon les données discutées dans les paragraphes précédents que la SB est l'approche à privilégier pour les milieux de travail où les Vair sont caractérisées par des  $GSD \geq 1,5$ , soit des variations de faibles à modérées.

En conclusion, cette activité de recherche a permis de baliser l'utilisation de la SB, notamment en comparant la variabilité des données de SB à celle de la SE. Lorsque la Vair est faible à modérée, il est préférable de recourir à la SE, sauf pour les paramètres biologiques présentant de longues demi-vies. Lorsque la fluctuation des niveaux ambiants devient plus importante (modérée à forte) la SB constitue alors une approche plus appropriée et ce pour l'ensemble des substances étudiées.

## 7. PUBLICATIONS ASSOCIÉES À CE PROJET

La présente activité de recherche mènera à la publication d'un guide intitulé : *Guide de surveillance biologique. Démarche stratégique et interprétation des résultats*, lequel pourra être disponible sur les sites de l'ANSES et de l'IRSSST suite à l'évaluation scientifique. Également, une publication scientifique à venir traitera des aspects originaux associés au traitement statistique des données de variabilité biologique effectué dans la présente recherche.

Les résultats de cette étude ont également été présentés sous la forme d'une affiche à l'ANSES :

- ✓ Truchon, G., Tardif, R., Lavoué, J., Drolet, D., Lévesque, M., Boucher, J. Variabilité biologique et guide de stratégies pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle. Les rencontres scientifiques de l'Anses. Exposition aux contaminants de l'environnement. Paris, 6 décembre 2010.

## 8. BIBLIOGRAPHIE

ACGIH<sup>®</sup>, Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, Cincinnati, Ohio, 2007.

ACGIH<sup>®</sup>, Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, Cincinnati, Ohio, 2008.

ACGIH<sup>®</sup>, Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, Cincinnati, Ohio, 2010.

AFNOR. Atmosphères des lieux de travail – “Conseils pour l'évaluation de l'exposition aux agents chimiques aux fins de comparaison avec des valeurs limites et stratégie de mesurage ». NF EN 689, 1995.

AIHA - American Industrial Hygiene Association, A strategy for assessing and managing occupational exposures 3e Éd., J. S. Ignacio et W. H. Bullock, AIHA Publication, 2006.

Bowman, J.D., Held, J.L., Factor, D.R. A field evaluation of mandelic acid in urine as a compliance monitor for styrene exposure. *Appl. Ind. Hyg.* 5: 526-535, 1990.

Droz PO., Wu MM. Biological monitoring strategies. In *Exposure assessment for epidemiology and hazard control*, Rappaport and Smith, eds., Chelsea, Michigan, Lewis Publishing, 1990, p251-270.

Droz PO., Berode, M., Wu, MM. Evaluation of concomitant biological and air monitoring results. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 6(6): 465-474, 1991.

Gompertz, D. The relationship between biological monitoring strategies and metabolic handling. A review. *Ann. Occup. Hyg.* 23 : 405-410, 1981.

Hawkins, NC., Norwood, SK., Rock, JC. A strategy for occupational exposure assessment. Fairfax, VA: American Industrial Hygiene Association, 1991.

Ignacio, JS., Bullock, WH. *A Strategy for Assessing and Managing Occupational Exposures*. Fairfax, VA: AIHA Press, 2008.

INRS. Institut national de recherche et de sécurité. Fiche méthodologique METROPOL A3. Aide au diagnostic. Dépassement/non-dépassement de la VLEP dans l'évaluation de l'exposition professionnelle. Fiche A3/V02, INRS, 2008.

Kromhout, H., Symanski, E., Rappaport, M. A comprehensive evaluation of within- and between-worker components of occupational exposure to chemical agents. *Ann. Occup. Hyg.* 37(3) : 253-270, 1993.

Lavoué, J. Pratiques de contrôle des expositions professionnelles aux agents chimiques dans différents pays. Journée d'information sur la nouvelle réglementation française en matière de valeurs limites d'exposition des contaminants dans l'air des milieux de travail. Ministère du Travail / INRS. Paris. 29 avril 2010a.



Lavoué, J. Évaluation des performances des stratégies de mesures en milieu de travail par la simulation. Colloque sur les stratégies d'évaluation de l'exposition des travailleurs aux substances chimiques. Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail. Montréal. 20-21 Octobre 2010b.

Leidel, N.A., Busch, K.A., Lynch, J.R. Occupational exposure sampling strategy manual, Department of Health, Education and Welfare, NIOSH, 1977.

Liljelind, I., Rappaport, S., Eriksson, K., Andersson, J., Bergdahl, IA., Sunesson, A-L. Exposure assessment of monoterpenes and styrene: a comparison of air sampling and biomonitoring. *Occup. Environ. Med.* 60: 599-603, 2003.

Lin, Y.S., Kupper, L.L., Rappaport, S.M. Air sample versus biomarkers for epidemiology. *Occup. Environ. Med.* 62: 750-760, 2005.

Ministère du travail, des relations sociales, de la famille, de la solidarité et de la ville. Décrets, arrêtés, circulaires. Textes généraux. Arrêté du 15 décembre 2009.

Mulhausen, JR., Damiano, J. In : A strategy for assessing and managing occupational exposures, AIHA Press, second edition, pp120-124, 1998.

Peretz, C., Goldberg, P., Kahan, E., Grady, S., Goren, A. The variability of exposure over time : a prospective longitudinal study. *Ann. Occup. Hyg.* 41(4) : 485-500, 1997.

Symansky, E., Greeson, M.H., Chan, W. Evaluating measurement error in estimates of worker exposure assessed in parallel by personal and biological monitoring. *Am. J. Ind. Med.* 50: 112-121, 2007.

Tola, S., Hernberg, S. Strategies of biological monitoring. In *Recent advances in occupational Health*. JC. McDonald, ed., Churchill Livingstone, 1981, p185-197.

Truchon, G., Tardif, R., Droz, PO., Charest-Tardif, G., Pierrehumbert, G., Drolet, D. Quantification de la variabilité biologique à l'aide de la modélisation – Élaboration d'un guide de stratégie pour la surveillance biologique de l'exposition. Études et recherches, Rapport R-337, IRSST, Montréal, 2003.

Truchon, G. Guide de surveillance biologique. Prélèvement et interprétation des résultats. Guide technique T-03, IRSST, 2004.

Truchon, G., Droz, P.-O., Tardif, R., Nantel, P., Carest-Tardif, G., de-Batz, A. Quantification de la variabilité biologique – Impact de la variation des niveaux ambiants de contaminants. Études et recherches, Rapport R-526, IRSST, 2007.

Weber, J-P., Bergeret, A., Berode, M., Droz, P-O., Gérin, M., Goyer, N., Héroux, P., Laroche, C., Le Moullec, Y., Payment, P. Mesure de l'exposition. In: *Environnement et santé publique – Fondements et pratiques*, pp 163-202. Gérin, M., Gosselin, P., Cordier, S., Viau, C., Quénel, P., Dewaillé, É. Rédacteurs. Edisem/Tec & Doc, Acton Vale / Paris, 2003.

## ANNEXE

### Liste des substances étudiées

**ACÉTONE**/acétone urinaire

**ARSENIC**/ arsenic inorganique urinaire et ses métabolites méthylés

**BENZÈNE**/ acide muconique urinaire

**CADMIUM**/ cadmium urinaire et sanguin

**CHROME**/ Chrome urinaire

**COBALT**/ cobalt urinaire

**2-ÉTHOXYÉTHANOL**/ acide 2-éthoxyacétique urinaire

**ÉTHYLBENZÈNE**/ acides mandélique et phénylglyoxylique

**FLUORURES**/ fluorures urinaires

**N-HEXANE**/ 2,5- hexadione urinaire

**MERCURE**/ mercure urinaire et sanguin

**MÉTHANOL**/ méthanol urinaire

**MÉTHYLÉTHYLCÉTONE**/ méthyléthylcétone urinaire

**MÉTHYLISOBUTYLCÉTONE**/ méthylisobutylcétone urinaire

**MONOXYDE DE CARBONE**/ carboxyhémoglobine

**PENTACHLOROPHÉNOL**/ pentachlorophénol plasmatique et urinaire

**PHÉNOL**/ phénol urinaire

**PLOMB**/ plomb sanguin

**STYRÈNE**/ acide mandélique urinaire

**TÉTRACHLOROÉTHYLÈNE**/ tétrachloroéthylène sanguin

**TOLUÈNE**/ o-crésol urinaire

**1,1,1-TRICHLOROÉTHANE**/ acide trichloroacétique urinaire, trichloroéthanol urinaire total, trichloroéthanol sanguin total

**TRICHLOROÉTHYLÈNE**/ acide trichloroacétique urinaire, somme des acide trichloroacétique et trichloroéthanol urinaires, trichloroéthanol (total) sanguin

**VANADIUM**/ vanadium urinaire

**XYLÈNES**/acides méthylhippuriques urinaires