

Quelles valeurs **biologiques** d'interprétation à disposition du médecin du travail pour estimer les risques sanitaires ?

Dr Fabrice MICHIELS
Médecin du travail, SPST 19-24

PLACE DES PRÉLÈVEMENTS EN SANTÉ AU TRAVAIL

- Métro- et biométrie (ou SBEP: surveillance biologique des expositions professionnelles) sont des outils d'évaluation et de prévention du risque chimique
- Mise en œuvre dans le respect des 9 principes de prévention
 - ⇒ EVITER le DANGER demeure la première étape...
 - ⇒ La (bio)métrie ne doit pas servir à justifier une abstention de prévention!

PRÉPARATION DES CAMPAGNES DE MESURE

- Identifier la substance d'intérêt (FDS)
 - Recueillir les éléments permettant d'anticiper les voies d'exposition
 - Inhalation: tension de vapeur (>1000Pa surtout)
 - Pénétration cutanée: Log Kow (présomption si entre 2 et 3)(et sites spécialisés)
 - Aller sur le terrain:
 - process industriel
 - conditions de mise en œuvre (température, aérosols...)
 - Séquences de travail (horaire, durée, régularité, pires cas...)
 - Définir le marqueur, la stratégie, le laboratoire... (pour la SBEP: R4 à19 SFMT)
 - Se préparer à interpréter les résultats: facteurs de confusion, **choix des VR**
- 

LES DIFFÉRENTES VALEURS DE RÉFÉRENCE

- Une valeur de référence (VR) vise à caractériser le lien entre
 - ✓ l'exposition à une substance chimique
 - ✓ et la survenue (ou la probabilité de survenue) d'un effet sur la santé
- On peut établir des VR en fonction:
 - ✓ d'une voie d'exposition
 - ✓ d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique)
 - ✓ d'un milieu (eau, air, alimentation, poussière...)
 - ✓ d'une population (professionnelle ou générale)
- Et pour des effets différents (effets à seuil ou sans seuil)

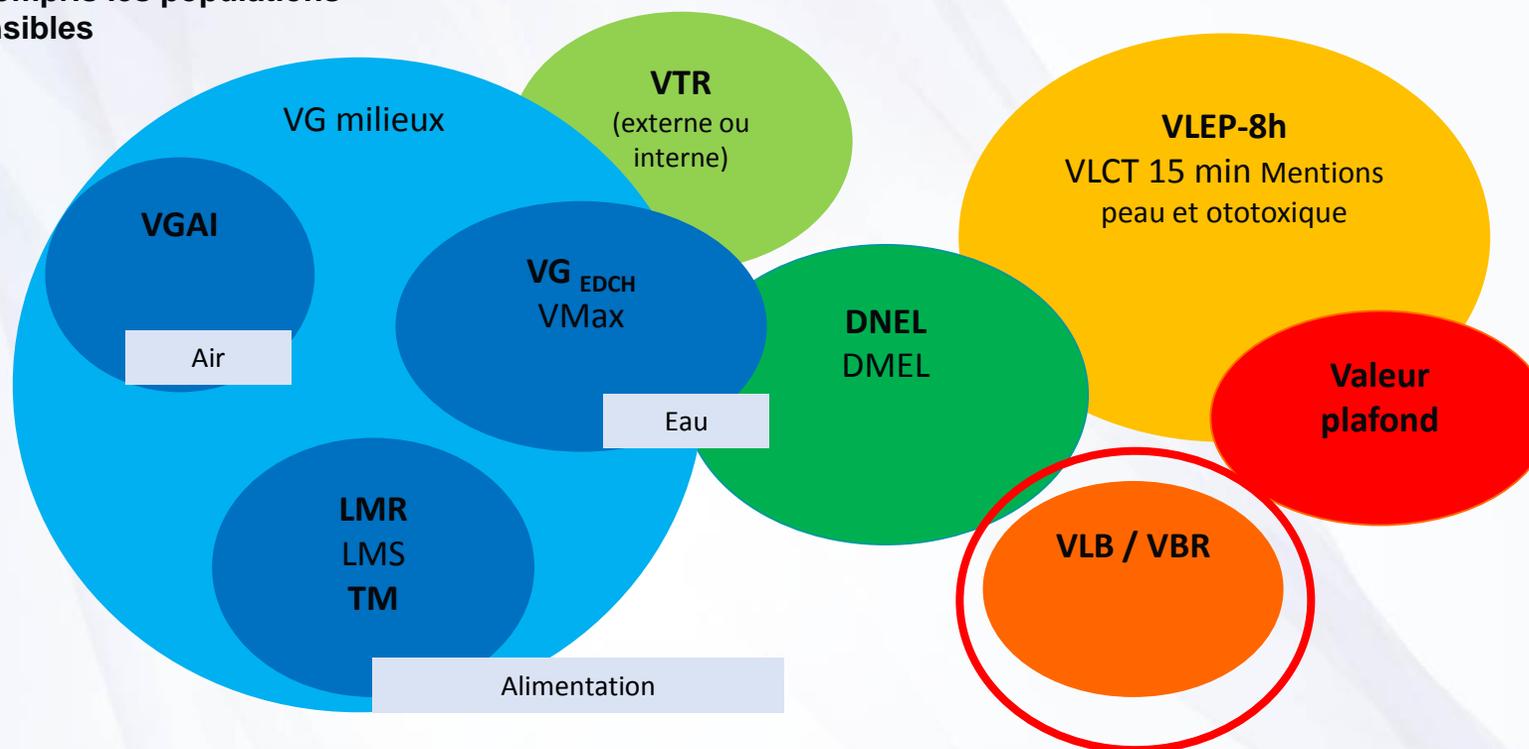
☞ plusieurs VR possibles pour une même substance

<https://www.anses.fr/fr/content/les-valeurs-de-referance>

LES DIFFÉRENTES VR (EXTRAIT ANSES)

Population générale
y compris les populations
sensibles

Population professionnelle



Nébuleuse complexe mais chacune répond à des besoins et est développée pour des utilisations spécifiques

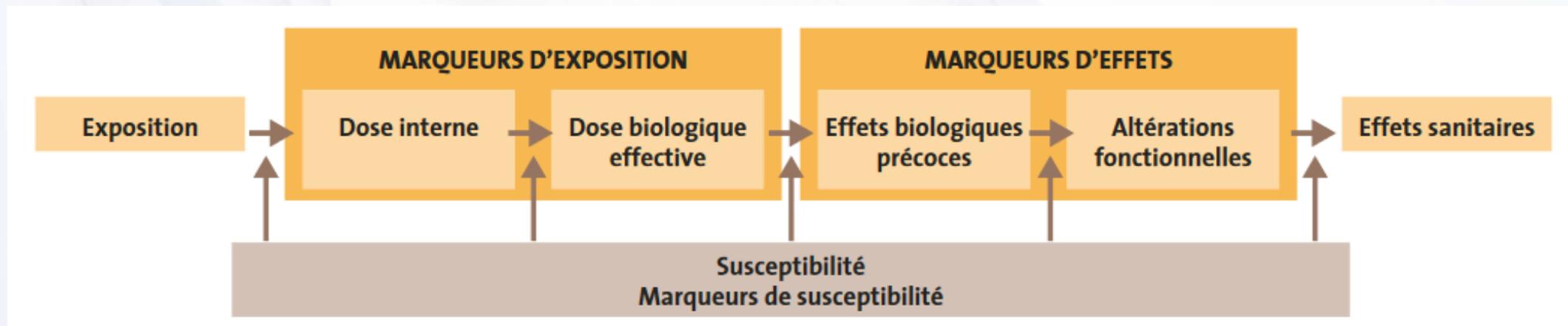
Exemple: le trichloroéthylène

Valeurs
toxicologiques de
référence
externes

Type de VTR (inhalation)	Effet	
VTR subchronique VTR chronique VGAI intermédiaire (14j à 1 an)	Atteinte rénale	3,2mg/m ³
VTR chronique cancérogène VGAI long terme (vie entière)	Cancer rénal	10 ⁻⁶ (µg/m ³) ⁻¹
VLEP-8h (pragmatique)	Atteinte rénale	40 mg/m ³ (7ppm)
VLCT-15min	/	200 mg/m ³ (35ppm) et mention peau

SBEP: définitions

« Identification et la mesure des substances de l'environnement du poste de travail ou de leurs métabolites dans les tissus, les excréta, les sécrétions ou l'air expiré des travailleurs exposés, pour évaluer l'exposition et les risques pour la santé, en comparant les valeurs mesurées à des références appropriées ».



Marqueur idéal = corrélé à l'exposition ET à l'effet ... Très rare!

INTÉRÊT DE LA SBEP

Le pendant des limites de la métrologie...

- Intègre l'ensemble des voies d'exposition
- Reflète la dose effectivement absorbée, l'exposition interne, la dose « biologiquement active », donc le risque d'effets systémiques
- Intègre les spécificités individuelles du salarié (ses tâches (données ergotoxicologiques...), son comportement (onychophagie?...), ses paramètres physiologiques (débit ventilatoire?...))
- Intégration temporelle pour les toxiques cumulatifs (charge corporelle)

NB: la SBEP n'est pas adaptée à l'évaluation des effets locaux, liés à des pics d'exposition (voire immuno-allergiques)

LES DIFFÉRENTES VTR INTERNES DISPONIBLES

- Valeurs en milieu professionnel (valeur limite biologique = VLB):
 - VLB réglementaire
«limite de concentration dans le milieu biologique approprié de l'agent concerné, de ses métabolites ou d'un indicateur d'effet » (R4412-4)
 - VLB ANSES (21 substances)
 - Valeurs en milieu professionnel étrangères
Recommandation 22 de la SFMT: la plus récente ou la plus basse parmi BLV du SCOEL (Europe), BEI de l'ACGIH (USA), BAT du FIOH (Finlande), valeurs de la DFG (Allemagne)
- Valeurs en population générale (Valeur biologique de référence = VBR)
 - Valeur biologique de référence (VBR) en population générale française (ANSES ou Valeur de référence d'exposition (VRE) de SPF)
 - Valeurs en population générale étrangères

MODE DE CONSTRUCTION DES VLB (1)

Idéalement en s'appuyant sur une étude fournissant une relation entre la dose et l'effet sanitaire « critique »

- Si l'effet est « à seuil », la VLB est construite à partir de la plus haute concentration sans effet (NOAEC) (à défaut: de la plus basse concentration avec effet: LOAEC)

👉 Le respect de cette VLB traduit a priori l'absence de risque de survenue de l'effet

- Si l'effet est « sans seuil » (K typiquement), la VLB correspond à un niveau de risque (entre 10^{-4} et 10^{-6} en général)

👉 Le respect de la VLB ne garantit pas l'absence de risque, mais l'existence d'un risque « acceptable » (« négligeable » dit la circulaire 2010/03 de la DGT)

MODE DE CONSTRUCTION DES VLB (2)

En l'absence de relation dose-réponse:

- Pour un effet à seuil: concentration correspondant à l'exposition à la VLEP-8h
 - VLEP construite sur un effet à seuil ou sans seuil: mêmes conséquences sur l'interprétation
 - Mais la VLEP (donc cette VLB) ne couvre que l'exposition par voie respiratoire...
 - Pour un effet sans seuil, VLB « pragmatique » construite sur un autre effet pour lequel on dispose d'une relation dose-réponse exploitable
- 👉 Ne garantit pas l'absence de risque de survenue de l'effet, mais permet de fournir un repère pour limiter les expositions

- Etablies en se fondant sur des études en population générale
 - Correspondent le plus souvent au 95^{ème} percentile de la répartition des valeurs de l'indicateur dans la population générale non exposée professionnellement
- 👉 **Avoir une valeur inférieure à la VBR ne signe donc pas l'absence de risque**
- Certaines valeurs définies sur des échantillons non représentatifs de la population générale (ex: groupe « non exposé » d'une étude en milieu de travail) sont utilisables en milieu professionnel uniquement

INTERPRÉTATION: LA VLB EN PREMIÈRE INTENTION

RECOMMANDATIONS R20 À 25 DE LA SFMT

- Seulement 2 VLB réglementaires en France:
 - la plombémie (R4412-152)
 - VLB à 400µg/l (hommes) ou 300 µg/l (femmes)
 - ANSES:
 - Propose une VLB de 180 µg/l (toxicité neurocomportementale)
MAIS
 - Recommande de respect de la VBR (45µg/l) pour les femmes enceintes (effets reprotoxiques sans seuil)
 - la cadmiurie (R4412-150, arrêté du 14/03/2019): définit une VLEP (4µg/m³) conditionnée par le respect d'une cadmiurie de 2µg/g de créatinine
- Respecter une VLB:
 - peut signifier « absence » de risque sanitaire: VLB établie sur une relation dose-réponse pour un effet critique à seuil
 - mais ne signifie pas absence d'exposition

LES VALEURS EN POPULATION GÉNÉRALE: CIBLE IDÉALE?

- La VBR est utile:
 - Si on ne dispose pas de VLB
 - Même si la VLB est respectée
- Elle ne protège pas d'un effet sanitaire, mais en théorie permet de rester dans le « bruit de fond » du risque de survenue d'une pathologie (en tout cas de la fraction imputable à l'exposition à la substance)
- Être en deçà de la VBR signifie a priori l'absence de surexposition professionnelle par rapport à la population générale de référence

👉 Pour les effets sans seuil notamment les cancérogènes, la cible idéale est de respecter la VBR

Exemple: le trichloroéthylène

Valeurs toxicologiques de référence externes

Type de VTR (inhalation)	Effet	
VTR subchronique VTR chronique VGAI intermédiaire (14j à 1 an)	Atteinte rénale	3,2mg/m ³
VTR chronique cancérogène VGAI long terme (vie entière)	Cancer rénal	10 ⁻⁶ (µg/m ³) ⁻¹
VLEP-8h (pragmatique)	Atteinte rénale	40 mg/m ³ (7ppm)
VLCT-15min	/	200 mg/m ³ (35ppm) et mention peau

Paramètre dosé	VLB/effet sanitaire	VLB pragmatique	VBR
Trichloroéthylène	Aucune	10µg/L	1,5µg/L
Acide trichloroacétique	Aucune	15mg/g de créat 21 mg/L	9µg/g de créat 8µg/L
trichloroéthanol	Aucune	30mg/g créat 40mg/L	Aucune

VTR internes

INTERPRÉTER ET RESTITUER LES RÉSULTATS

- Interprétation individuelle prudente (mais peut signer des pratiques inadaptées)
 - Interprétation avant tout collective:
 - comparaison des résultats du groupe à la VLB et à la VBR : excès d'exposition et/ou de risque sanitaire
 - comparaison du GEH (groupe d'exposition homogène) à des GEH similaires: marge de progrès en termes de prévention
 - auto-comparaison du groupe dans le temps
- ☞ Seuls les résultats collectifs sont transmissibles à l'employeur (R4412-51)

COUPLAGE MÉTROLOGIE/BIOMÉTROLOGIE

- Ne pas savoir A L'AVANCE quelle interprétation on fera des résultats... doit remettre en question la campagne de mesure
- coupler métro- et biométrie affine l'interprétation

	Biométrie +	Biométrie -
Métrie atmosphérique +	Insuffisance EPC ET EPI	Sauvé par les EPI... améliorer EPC
Métrie atmosphérique -	1) Substance non volatile (métrie inappropriée) 2) Exposition extra professionnelle	1) Tout va bien 2) Substance non volatile (sauvé par les gants ou pas de pénétration cutanée)

CONCLUSIONS SUR LA BIOMÉTROLOGIE

- Complémentaire de la métrologie
- Impose le respect d'un protocole rigoureux
- Constitue un élément majeur de traçabilité des expositions

- Maitriser son interprétation (VLB ET VBR) notamment en association avec la métrologie, permet d'optimiser son impact en termes de prévention (alors qu'être en deçà d'une VLEP ou d'une VLB peut fournir un prétexte pour ne pas aller plus loin en prévention...)

- Pour simplifier, objectif des mesures de prévention:
 - Marqueurs d'effet inférieurs aux VLB
 - Marqueurs d'exposition inférieurs aux VBR

Merci de votre attention