



Des indicateurs d'exposition aux biomarqueurs : des outils pour l'évaluation et la surveillance des risques sanitaires

Mercredi 30 mai 2012



Restitution du programme national
de recherche environnement santé travail



Suivi biologique des expositions professionnelles

Travaux d'expertise de L'Anses

Marie-Laure Cointot



1. Le cadre de la SBE en France
2. Le choix des indicateurs biologiques d'exposition
3. Méthodologie de construction des valeurs
limites biologiques
4. Les valeurs biologiques de référence



- Dans le cadre d'expositions à des ACD ou CMR : milieu professionnel
- L'employeur fait l'évaluation des risques pour la santé et la sécurité aux postes de travail (code du travail)
- Eléments à prendre en compte entre autres : nature et niveau des expositions
 - Méthode simplifiée (indices de danger)
 - **Niveau chiffré : VLEP, VLB**

Expertise scientifique : seule étape confiée à l'Anses (2005)

- Groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition » - Comité d'experts spécialisés « valeurs limites d'expositions professionnelles »
- Analyse des effets sur la santé
- → Proposition de **concentrations** atmosphériques/**dans les matrices biologiques** objectif de protection de la santé des travailleurs

Projet réglementaire : Direction Générale du Travail (Ministère du Travail)

Concertation sociale : Conseil d'orientation sur les conditions de travail (COCT)

- Faisabilité technico-économique



Les définitions du CES VLEP



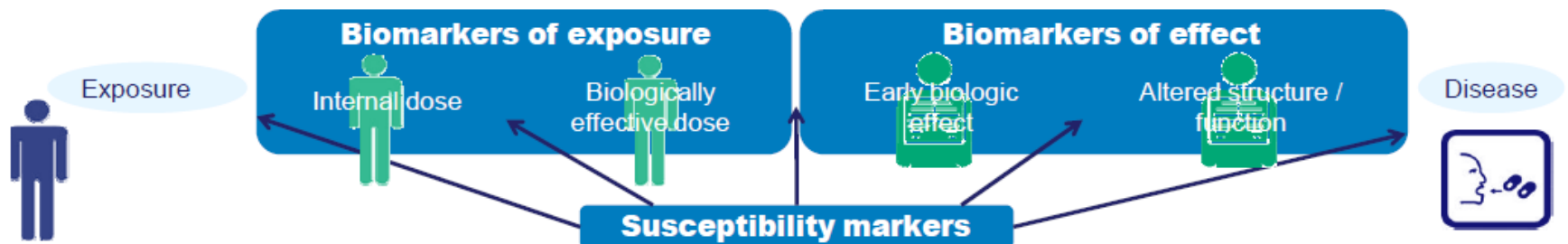
- IBE
 - Substance mère ou un de ses métabolites
 - Dosé(e) dans un milieu biologique
 - Variation est associée à une exposition à l'agent visé par l'IBE
- Valeurs limites biologiques (VLB)
 - Valeurs à ne pas dépasser pour des IBE pertinents
 - Visent à protéger des effets néfastes liés à l'exposition à moyen et long termes
 - Concernent les travailleurs exposés à l'agent chimique considéré (durée d'une vie de travail)



1. Le cadre de la SBE en France
2. Le choix des indicateurs biologiques d'exposition
3. Méthodologie de construction des valeurs limites biologiques
4. Les valeurs biologiques de référence

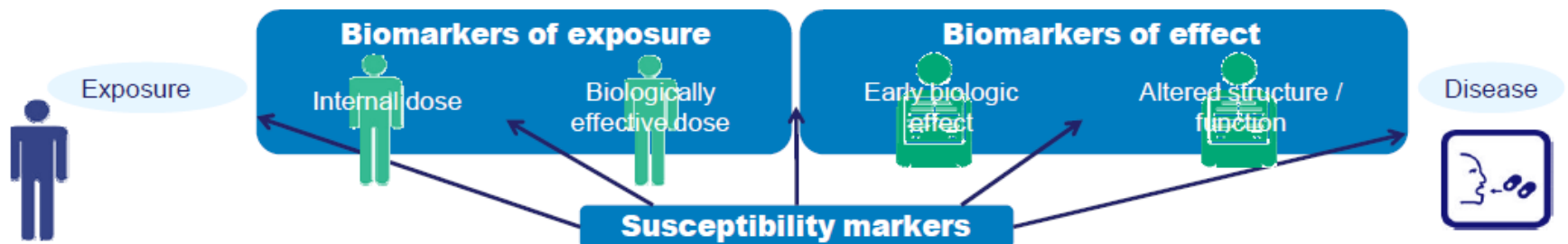


- Quand ?
 - Une autre voie que l'inhalation participe à la charge corporelle
 - Les conditions d'exposition entraînent une variabilité de la charge corporelle (débit ventilatoire, port d'EPI)
 - Des effets systémiques à long terme sont attendus
- Identification des indicateurs biologiques d'exposition **dans la littérature**
- Données disponibles/nécessaires
 - Données cinétiques : demi-vies, biodisponibilité, fractions d'élimination....
 - Concentrations de BM : population générale, professionnels exposés, expositions contrôlées
 - Modélisation pharmacocinétique à base physiologique



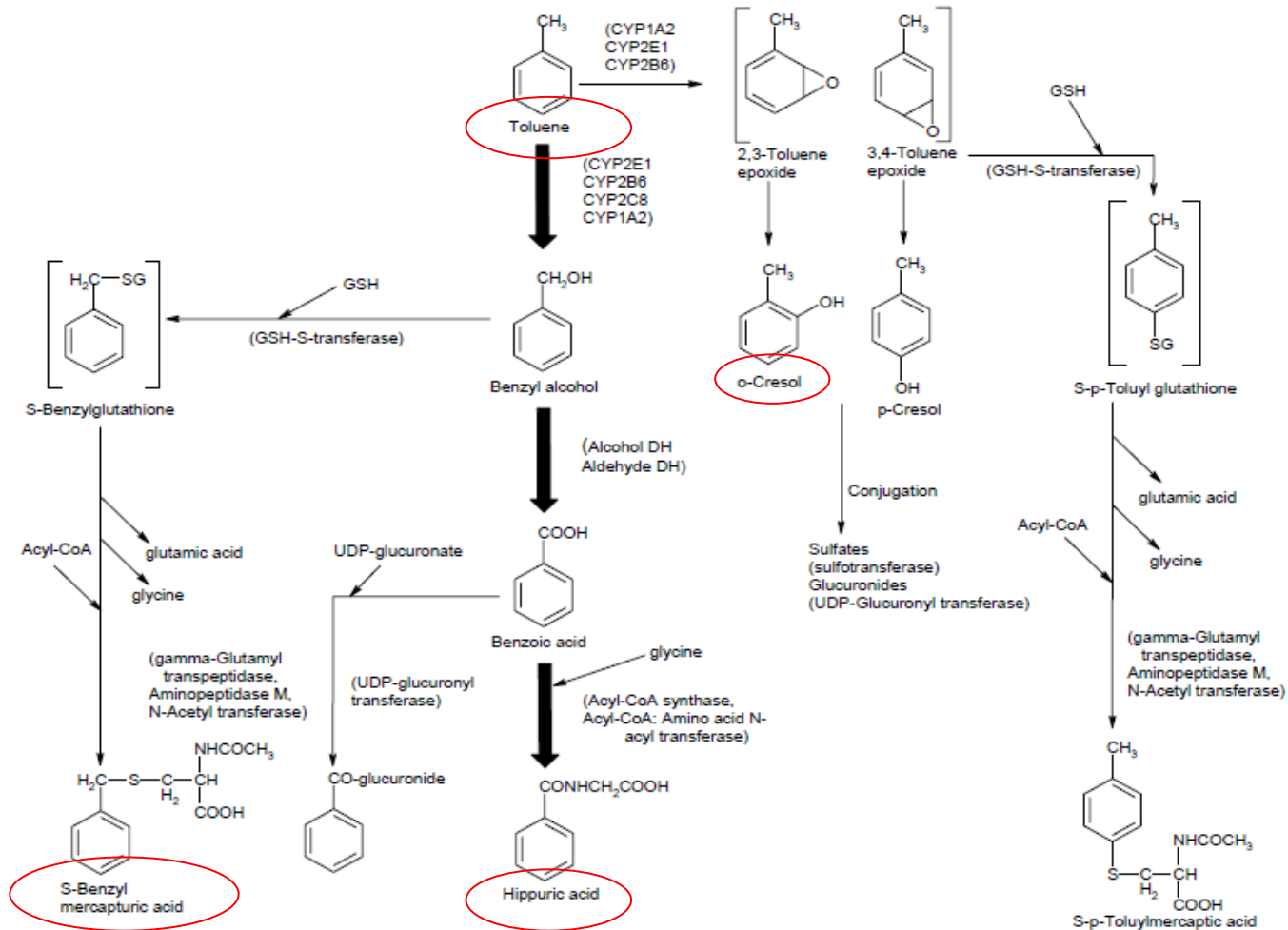
Concentration d'indicateurs biologiques d'exposition

- Valeurs limites biologiques (VLB)
 - **Déterminées au mieux à partir d'une relation avec un effet jugé critique**
 - A défaut, à partir de la **concentration moyenne** correspondant à une exposition à la **VLEP-8h**
- Valeurs biologiques de référence
 - Déterminées en population générale ou chez des témoins non professionnellement exposés
 - Caractéristiques proches de la population française
 - Pas considérée comme protectrice de l'apparition d'effets sanitaires



Le choix des IBE

Figure 2-3. Scheme for Toluene Metabolism in Humans and Animals





- Avantages
 - Spécifique
 - Sensible
 - Directement lié aux effets sanitaires
 - Bien corrélé avec l'exposition
 - Non influencé par alimentation/tabac/alcool
- Inconvénients
 - Non spécifique
 - Peu sensible
 - Méthodes non reproductibles
 - Absence d'information cinétique d'élimination



1. Le cadre de la SBE en France
2. Le choix des indicateurs biologiques d'exposition
3. Méthodologie de construction des valeurs
limites biologiques
4. Les valeurs biologiques de référence



Etude de la relation concentration interne – effet sanitaire

- Profil toxicologique
 - Données chez l'animal (voie orale ou IV, exposition chronique)
 - Etudes épidémiologiques (cohortes de travailleurs)
- Effet critique retenu
 - Tests : oculaires, auditifs, ventilation...
 - Dosages anormaux : protéinurie, numération de la formule sanguine...
- Concentration critique de l'indicateur d'exposition
 - NOAEL, LOAEL, benchmark-doses
- Elaboration de la VLB
 - Concentration critique / facteurs de sécurité (voir VLEP)
 - « **VLB basée sur un effet sanitaire** (préciser lequel) »



Substances à seuil d'effet

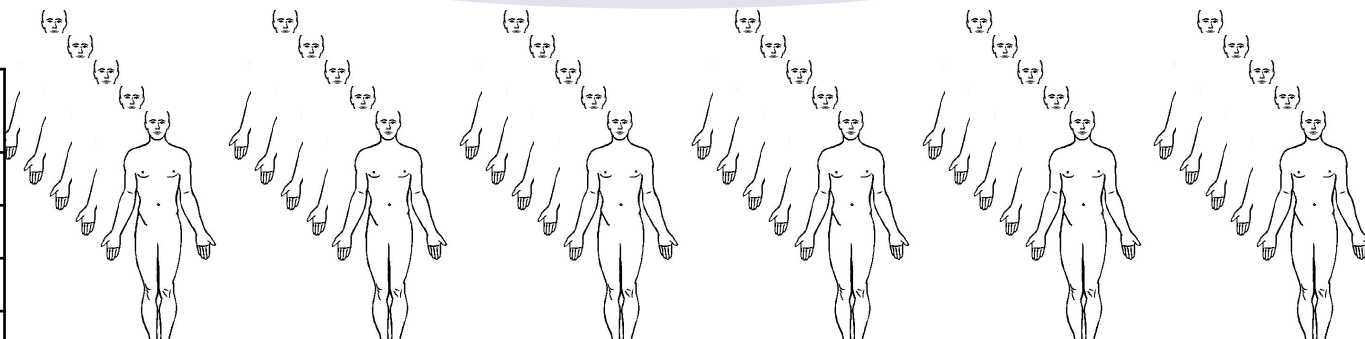


Restitution du programme national
de recherche environnement santé

Etude de la relation concentration interne – effet sanitaire



Cohorte de travailleurs

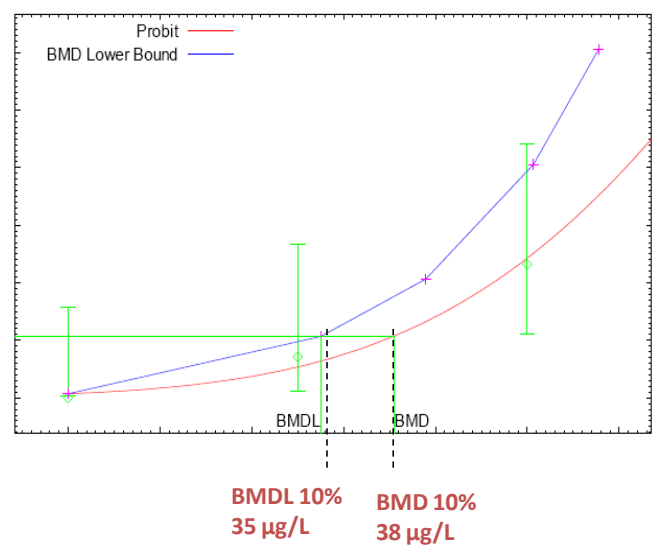
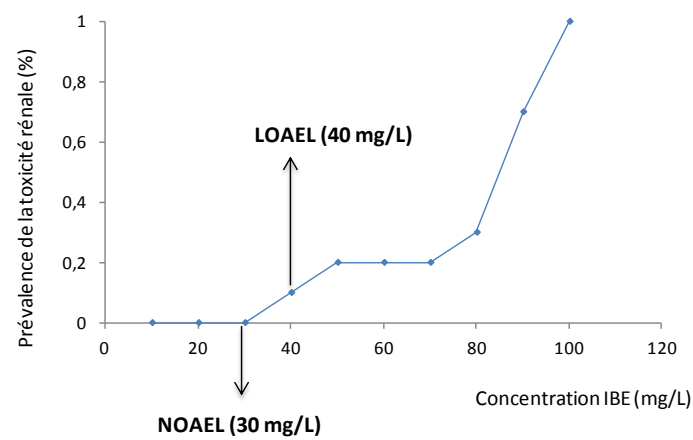


Concentration d'un métabolite urinaire

+

Prévalence des altérations rénales

Concentration IBE	Prévalence altération fonction rénale
10	0/30
30	0/30
40	50/300
60	70/300
80	100/300
100	300/300





Etude de la relation concentration interne – concentration atmosphérique

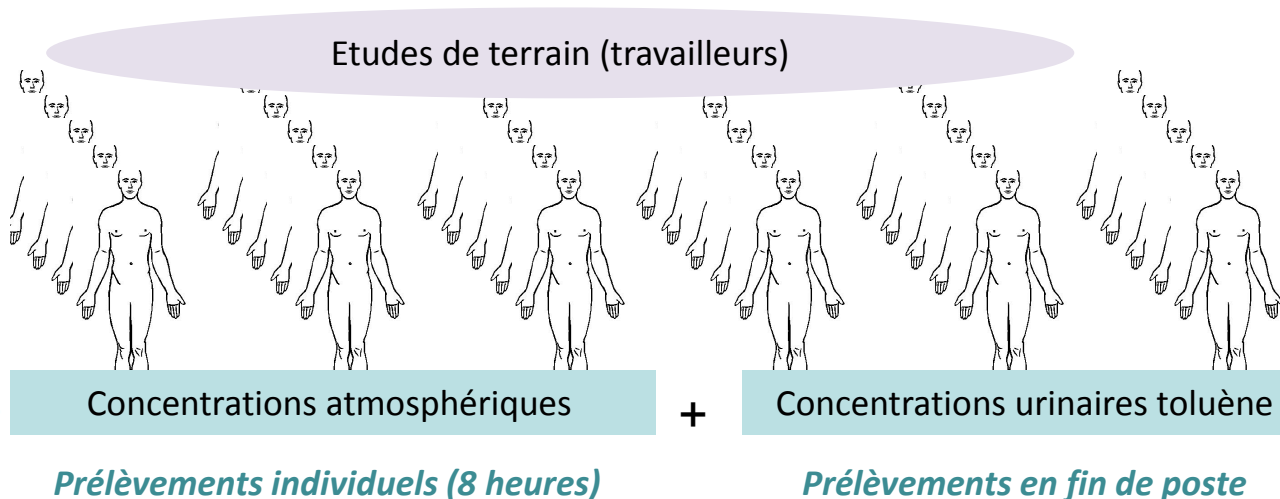
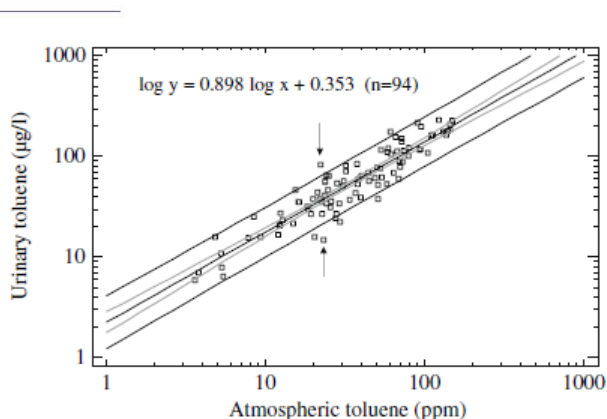
- Corrélation concentrations atmosphériques – concentrations d'IBE
 - Études de terrain
 - Études sur volontaires
- Données cinétiques
- Modèles PBPK (physiologically based pharmacokinetic)
 - Modèles mathématiques pour simuler des concentrations de substances en fonction de :
 - Voies d'exposition, distribution, voies d'excrétion
 - Si bien validés (comparaison avec des données expérimentales)
- Elaboration de la VLB
 - Moyenne de la concentration de l'IBE pour une exposition à la VLEP-8h
 - « **VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h** »



Etude de la relation concentration interne – concentration atmosphérique

- Corrélation

Toluène atmosphérique → Toluène urinaire



Régressions linéaires ou logarithmiques

Equations reliant l'exposition aux concentrations urinaires de toluène

[TOLu] (µg.L⁻¹) pour VLEP-8h

$$\log[\text{TOLu}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 0,898 \log[\text{TOLa}] (\text{ppm}) + 0,353 (r = 0,921)$$

33

$$[\text{TOLu}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 0,38 [\text{TOLa}] (\text{mg.m}^{-3}) + 13,37 (r = 0,846)$$

42

$$[\text{TOLu}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 1,47 [\text{TOLa}] (\text{ppm}) - 0,6 (r = 0,83)$$

29

$$[\text{TOLu}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 1,523 [\text{TOLa}] (\text{ppm}) + 2,284 (r = 0,843)$$

33

Substances à seuil d'effet

Etude de la relation concentration interne – concentration atmosphérique

- Données de cinétique

Agent chimique → métabolite urinaire

Profil toxicologique

Etudes sur volontaires

NOAEL ($\text{mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$)

Fraction d'excrétion molaire

Equation de conservation (mol à mol)
Dose métab = dose sub mère/f

Dose de métabolite excrétée quotidiennement

Taux d'excrétion urinaire

Concentration métab = dose métab/CE

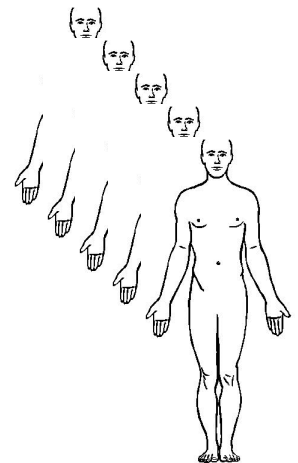
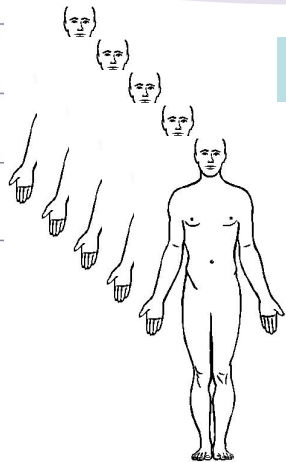
Concentration de métabolite excrétée quotidiennement

CE : taux d'excrétion de créatinine normalisé sur le poids corporel

0,02 g de créat. $\text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$

f : fraction d'excrétion molaire du métabolite urinaire sur 24 heures

40 %

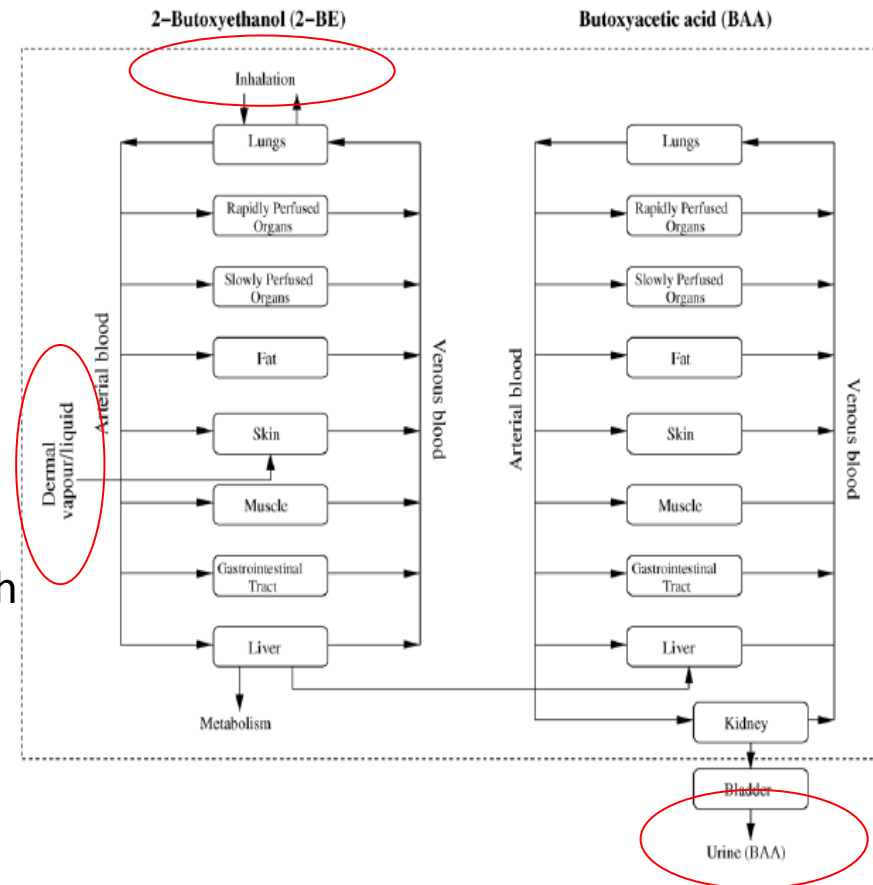


Etude de la relation concentration interne – concentration atmosphérique

- PBPK

Butoxyéthanol → métabolite acide butoxyacétique

- Modèle PBPK publié
- Anses : logiciel de modélisation mathématique et simulation numérique
- Reprendre paramètres de la publication
- Adapter à une exposition à la VLEP-8h
- Calculer des concentrations urinaires de BAA en fin de poste





Etude de la relation concentration interne – effet sanitaire

- Elaboration des VLB
 - Excès de risque individuel (ERI)
 - $ERI = \text{concentration (IBE, atmosphérique...)} \times ERU$
 - 3 ERI : 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6}
 - 3 concentrations d'IBE
 - 1^{ère} concentration : $10^{-4}/ERU$
 - 2^{ème} concentration : $10^{-5}/ERU$
 - 3^{ème} concentration : $10^{-6}/ERU$
 - « **VLB basée sur des niveaux de risque** »



Substances sans seuil d'effet

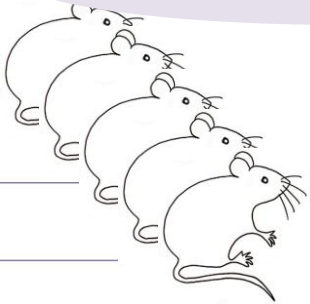


Etude de la relation concentration interne – effet sanitaire

Pas d'exemple pour l'instant mais des manières de s'en rapprocher

Agent chimique → adduit agent chimique à l'Hb

Profil toxicologique



3 DJ rat (inhalation) → ERI 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6}

Ajustement allométrique

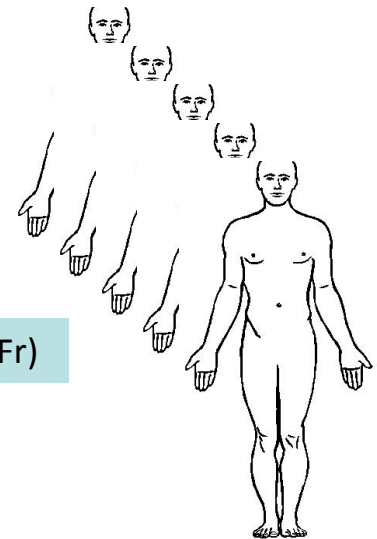
3 DJ homme (inhalation) → ERI 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6}

Taux incrémentation adduits agent à Hb (Fr)

[adduits] = D(agent chimique) x Fr / (Téryth/2)

3 concentrations adduits (Hb) formés quotidiennement → 3 ERI

Etudes sur volontaires





Etude des données reliant concentration interne – effet sanitaire

- Pas de données pour calculer des excès de risque
 - Recherche d'autres effets sanitaires à seuil
 - Démarche des substances à seuil d'effet
 - Etude de la relation concentration interne – effet (autre que le cancer)
 - A défaut concentration interne – concentrations atmosphériques
 - « **VLB pragmatique basée sur ...** »





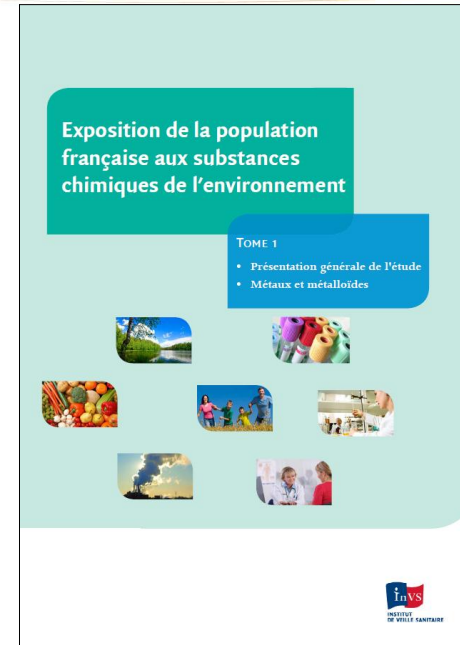
1. Le cadre de la SBE en France
2. Le choix des indicateurs biologiques d'exposition
3. Méthodologie de construction des valeurs
limites biologiques
4. Les valeurs biologiques de référence

Valeurs biologiques de référence



Restitution du programme national
de recherche environnement santé

- Données
 - Etude des données en population générale
 - Enquêtes nationales
 - Etudes épidémiologiques
 - Caractéristiques de la population
 - Proche de la population française
- Valeur biologique de référence
 - Si possible 95^{ème} percentile de la distribution des concentrations
 - Médiane



Les publications de l'Anses



Restitution du programme national
de recherche environnement santé

- Déjà publiés

2-butoxyéthanol

Toluène

- A venir

Styrène

Acrylamide

DEHP

Consultation publique



Merci de votre attention

Et merci aux experts scientifiques du groupe de travail
IBE et du CES VLEP

GT IBE (2010-2013)

M. Berode, D. Bicout, M. Canal-Raffin, C. Laurent, B. Lelièvre, N. Noisel, A. Robert, I. Sari-Minodier, C. Viau

CES VLEP de l'Anses (2010-2013)

B. Amzal; M. Baril; M. Berode; S. Binet; P. Breton, F. EL Ghissassi; M. Falcy; L. Fontana; Y. Iwatsubo; J-P. Lepoittevin; F. Paquet; R. Persoons; F. Pillière; D. Vernez; C. Viau; R. Vincent; A. Vyskocil

CES VLEP de l'Afsset (2007-2010)

S. Binet; M. Bisson; B. Diers; M. Donnadiou-Claraz ; M. Falcy ; A. Fastier ; S. Grimbühler; J-M Haguenoer; Y. Iwatsubo; S. Kerdine-Roemer; C. Lecarpentier; F. Paquet; T. Macé; M. Matrat; C. Nisse; F. Pillière; M-O. Rambourg; J-P. Sandino; M. Sloïm; A. Soyeze; M. Stoklov ; C. Viau; R. Vincent