

Biométrie en Santé au Travail (ST) et en Santé Publique (SP)

Différences et complémentarités

Plan

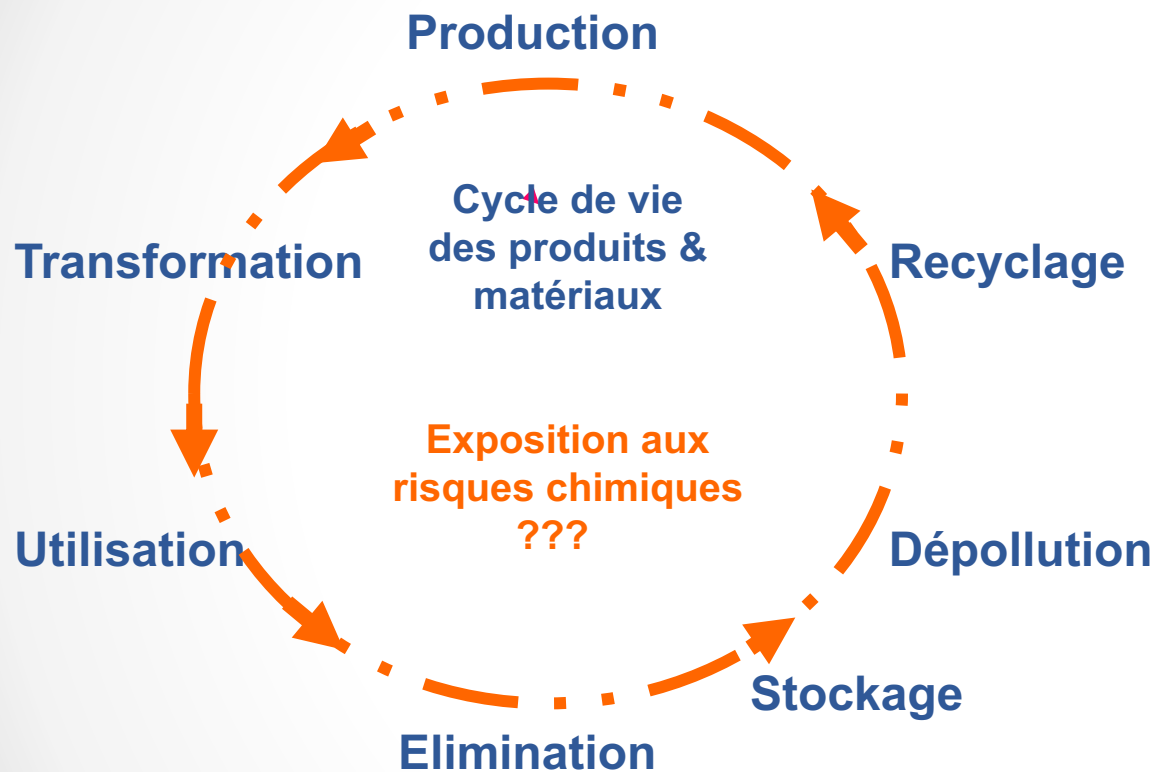
1. Similitudes entre ST et SP
2. Différences entre ST et SP
3. Enquête SP France en ST juillet 2020: ses conclusions
4. Biosurveillance en SP
 - Etudes françaises
 - Démarche Européenne
5. Evolution de la Biosurveillance en ST
 - Diversité des VBI ST + SP
 - Evolution des IBE
 - Quelle VBI choisir ?
6. Conclusions

Risques chimiques Omniprésents



**Difficultés de trouver
un équilibre**





ST

Salarié exposé
professionnellement

⇒ risques liés aux substances,
procédés, durée, fréquence,
quantités (Kg.....Tonnes !?)

8h/jour /45 ans ?

SP

Population générale

risques d'exposition à des
niveaux « traces » (ng, µg ?)
varient selon
âge, comportements,
habitudes de vie.....

+/- vie entière ?

Santé Publique France et Biosurveillance

**1/ Programme national de Biosurveillance environnementale
sous l'égide du Ministère de la Santé
(absence de professionnels de santé identifié)**

**2/ Programme du Plan Santé Travail
(Médecins du Travail ,IST, Laboratoires)**

INRS

**met au point des méthodes analytiques,
étudie l'imprégnation liée à substances et/ou
procédés**

Anses publie des expertises et fixe des VLB

2019 Des Risques chimiques médiatisés et gérés en ST et SP



Similitudes entre les 2 Biosurveillances (ST et SP)

- Toutes les voies d'absorption et sources d'exposition intégrées
- Métabolisme et toxicocinétique influent / IBE choisi
- Evaluation des niveaux d'exposition à des substances chimiques
- Evolution temporelle suivie
- Sous-groupes identifiés et comparés
- Facteurs de risques d'exposition identifiés
- Rigueur imposée à toutes les étapes:
 - Prélèvements, échantillonnage,
 - Conservation, transport,
 - Choix du laboratoire d'analyse.

Différences entre Biosurveillance en ST et SP

ST → cadre réglementaire

- Acteurs de santé très impliqués
- Moment du prélèvement variable selon activité exposante
- Dosages par des laboratoires d'analyses très variés
- FRMP personnalisée selon métier
- VBI « spécifiques »
- Restitution individuelle des résultats >> collective
- Approche populationnelle quasi-inexistante en France
- Biosurveillance individuelle ou collective à petite échelle, dans un objectif d'évaluation des risques, sans visée épidémiologique
- LOQ utilisée par les LBM accrédités Cofrac

Différences entre Biosurveillance en ST et SP

SP

- Approche populationnelle systématique
- Biosurveillance collective grande échelle, à visée épidémiologique
- Questionnaire très détaillé:
 - Données démographiques, socio-économiques, alimentation, activité physique, sédentarité, environnement résidentiel, santé, produits de soins
- 1 seul laboratoire ou plusieurs soumis au même contrôle de qualité
- LOD et LOQ (x 3 LOD) utilisées → incertitude ≠
- Evolution vers l'harmonisation des pratiques / UE

Limites communes aux Biosurveillance en ST, SP

- Absence de biomarqueurs pour l'ensemble des substances chimiques,
- Difficulté de relier le résultat d'un dosage à un effet sanitaire

.....

Les deux approches de biosurveillance contribuent à une meilleure connaissance des risques chimiques de la population.

Enquête Santé Publique France: Pratiques de Biosurveillance des Expositions professionnelles (ST)

Conclusions Juillet 2020

Biosurveillance peu pratiquée au regard des 2,2 millions de salariés exposés à des nuisances chimiques cancérogènes et du tiers des salariés exposés à au moins un agent chimique dangereux.

Prédominance des mesures atmosphériques pour respecter la législation //VLEP R et VLEP C

Enquête Santé Publique France: Pratiques de Biosurveillance des Expositions professionnelles (ST)

...Conclusions Juillet 2020

Frilosité des médecins du travail à se reposer sur la biosurveillance pour l'évaluation des risques et le suivi des expositions des travailleurs

Quelques causes:

- Complexité des protocoles d'étude,
- Nécessité d'avoir des connaissances pointues en toxicologie pour les mettre en œuvre
- Absence de Valeur Limite sanitaire réglementaire (sauf Pb)
- **Difficulté d'interprétation des résultats individuels, collectifs**

Biosurveillance en SP

Etudes françaises

- ENNS
- ESTEBAN

Démarche Européenne

- HBM4EU Human Biomonitoring

Valeurs Biologiques d'Interprétation VBI

Panorama

Programme de Biosurveillance nationale (SP)

- Etude ENNS: Nutrition-Santé 2006-2007
42 IBE: métaux, PCB-NDL, pesticides
- Etude cohorte Elfe 2011: exposition des femmes enceintes: Bisphénol A, PCB, métaux, dioxines, perfluorés
- Etude Estéban 2014-2016:
Facteurs alimentaires, produits cosmétiques, de soins

Objectifs:

- ➔ Réduire les expositions
- ➔ Promouvoir des comportements individuels moins exposants
- ➔ Etablir des valeurs d'imprégnation critique

Etude Esteban 2014-2016

Imprégnation population de 6 à 74 ans par substances de l'environnement d'intérêt en terme de Santé Publique

3 Bisphénols A, S ,F; 9 Phtalates,

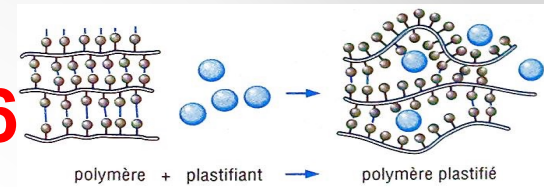
Retardateurs flamme 6 bromés , 16 perfluorés

8 Ethers de glycol, 9 Parabens

→ Exposition généralisée, niveau d'imprégnation plus élevé des enfants.

- Comparer les résultats aux autres études
- Etablir des valeurs de référence
- Suivi temporel afin d'estimer l'impact des politiques publiques visant à réduire les expositions
- Comprendre les déterminants des expositions
- Surveillance des maladies chroniques

Etude Estéban 2014-2016



Effectifs 500 enfants, 897 adultes

- Imprégnation/**Phthalates** Plastifiants

Métabolites de $\frac{1}{2}$ vie d'élimination 2 à 48 H

DEHP, Imprégnation Σ métabolites du DEHP (95^{ème} perc.)

Enfants 6-17 ans **92** $\mu\text{g/g}$ créat

Adultes 18-74 ans : **58.6** $\mu\text{g/g}$ créat

Exposition par Aliments, Air intérieur, Poussières sédimentées

- Imprégnation/Bisphénols Monomère des résines époxydiques, polycarbonates, révélateur thermique/tickets de caisse, impression 3D

Bisphénol total

Enfants 6-17 ans $\mu\text{g/g}$ créat

Adultes 18-74 ans $\mu\text{g/g}$ créat

A

7,1

8.1

S

8,3

6.3

F

2

1

**Harmonisation Européenne en surveillance
populationnelle débutée en 2004:**

Définir les substances prioritaires (3 listes établies)

Effets des mélanges de substances

**Plateforme Européenne de laboratoires
compétents (EIL européen)**

**Base scientifique en vue de l'élaboration de politiques
visant à améliorer la sécurité chimique**

Science et Politique au sein d'un avenir sain



La science et la politique au service d'un avenir sain

Partenaires du consortium



- États membres de l'UE
- États associés
- Associés à certains piliers du programme H2020

Cette carte a été conçue à l'aide du site <http://ghilanches.org/stary/2013/euromap/>

Coordination du projet

L'initiative HBM4EU est coordonnée par l'Agence allemande pour l'environnement, département II 1.2 Toxicologie, surveillance environnementale liée à la santé

Adresse électronique: HBM4EU@uba.de

Co-coordination du projet

VITO

Adresse électronique: HBM4EU@vito.be

Interlocuteur HBM4EU pour les parties prenantes

L'Agence autrichienne pour l'environnement a pour mission d'entretenir le dialogue avec les parties prenantes dans le cadre de l'initiative HBM4EU.

Adresse électronique: stake-hbm4eu@umweltbundesamt.at

À propos de l'initiative HBM4EU

L'environnement, les produits de consommation, les aliments, l'eau que nous buvons et notre lieu de travail nous exposent chaque jour à un mélange complexe de substances chimiques.

L'initiative HBM4EU utilisera la biosurveillance humaine pour évaluer l'exposition humaine aux substances chimiques en Europe, pour mieux comprendre les effets sur la santé qui y sont associés et pour améliorer l'évaluation des risques chimiques. Au niveau individuel, les données issues de la biosurveillance humaine peuvent servir de base aux traitements médicaux ou à l'élaboration de lignes directrices sur la nécessité de réduire l'exposition.

Les partenaires de l'initiative engageront un dialogue avec les responsables politiques afin de garantir que nos résultats pourront être utilisés pour soutenir l'élaboration de politiques, évaluer les politiques existantes et concevoir des mesures destinées à réduire l'exposition aux substances chimiques toxiques.

Les résultats de l'initiative contribueront à la gestion en toute sécurité des substances chimiques et donc à la protection de la santé humaine en Europe.



Le projet HBM4EU bénéficie d'un financement du programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'Union européenne dans le cadre de la convention de subvention n° 733032.



De la science à la politique

L'initiative HBM4EU jettera un pont entre la science et la politique. Nos recherches exploreront les questions actuelles en matière d'évaluation et de gestion des risques chimiques et apporteront des réponses qui aideront les responsables politiques à protéger la santé humaine.

Les responsables politiques, les parties prenantes et les scientifiques définiront ensemble la direction stratégique que prendront les activités de l'initiative HBM4EU. Cette approche transparente et collaborative permettra de garantir que nos recherches génèrent des connaissances répondant à de véritables enjeux sociétaux.

Ces connaissances seront communiquées de manière active et efficace aux responsables politiques pour leur permettre d'élaborer des mesures stratégiques ciblées et efficaces en vue de réduire l'exposition humaine aux substances chimiques et pour évaluer l'efficacité des politiques existantes.



Une plateforme européenne de biosurveillance humaine

Un obstacle majeur à l'évaluation et à la gestion fiables des risques chimiques est le manque actuel d'informations harmonisées à l'échelle de l'UE concernant l'exposition des citoyens aux substances chimiques.

La biosurveillance humaine contribue à l'évaluation de l'exposition humaine aux substances chimiques en mesurant ces substances, leurs métabolites ou les marqueurs présents dans les fluides ou les tissus corporels qui signalent des effets ultérieurs sur la santé.

L'initiative HBM4EU s'appuiera sur l'excellence scientifique existante et renforcera les capacités afin de mettre en place une plateforme européenne de biosurveillance humaine dans le but d'harmoniser les activités de biosurveillance humaine menées dans nos 28 pays partenaires.

Cette plateforme fournira des données européennes comparables sur l'exposition aux substances chimiques et aux mélanges de telles substances, qui serviront de base scientifique en vue de l'élaboration de politiques visant à améliorer la sécurité chimique.



Exposition aux substances chimiques et santé

Les effets sur la santé liés à l'exposition demeurent incertains pour de nombreuses substances chimiques. Les effets de l'exposition humaine aux mélanges de substances chimiques et aux nouvelles substances sont également encore mal compris.

Dans le cadre de l'initiative HBM4EU, nous combinerons des informations sur la santé avec les résultats de la biosurveillance humaine afin d'améliorer notre compréhension de la relation exposition/réponse.

Nous évaluerons les effets potentiels de l'exposition chimique sur la santé dans différents groupes d'âge et en fonction des genres, et nous examinerons l'incidence de facteurs tels que le statut socio-économique, le mode de vie, l'alimentation et les conditions environnementales.

Nous étudierons également les effets de l'exposition à des mélanges de substances chimiques et nous utiliserons des technologies de pointe pour rechercher la présence de nouvelles substances dans les matrices humaines qui pourraient constituer des signes avant-coureurs de problèmes à venir.

HBM4EU Substances prioritaires

• 1^{ère} liste 2016

- Aniline family
- Bisphenols
- Cadmium and chromium VI
- Mélanges de substances
- Substances émergentes
- Retardateurs de flamme
- HAP
- Composés Per-/poly-fluorés
- Phtalates et Hexamoll® DINCH

2^{ème} liste 2017-18

- Acrylamide
- Aprotic solvents
- Arsenic
- Diisocyanates
- Plomb
- Mercure
- Mycotoxins
- Pesticides
- Benzophénones

Valeurs Biologiques d'Interprétation

VBI en Santé environnementale

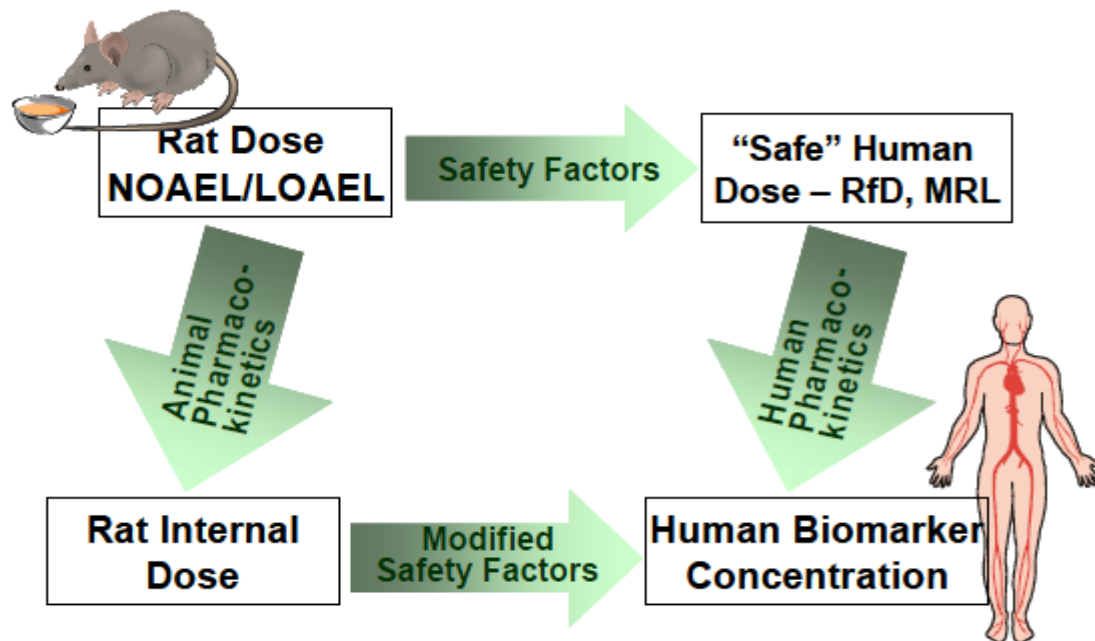


Approche sanitaire:
HBM-I HBM-II, BE_s



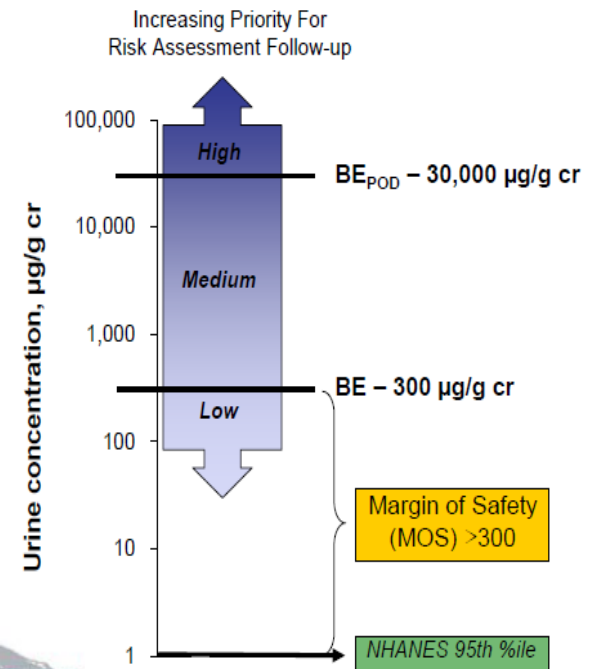
Biomonitoring Equivalents (BEs)

Biomonitoring Equivalents (BEs) concentration ou plage de concentration d'un agent chimique ou de ses métabolites dans un milieu biologique, correspondant à une valeur guide sanitaire : Dose Journalière **Tolérable** par ingestion DJT, ou dose de référence par **inhalation** RfC ou la Dose de référence par **ingestion** RfD.



NOAEL: no adverse effect level, LOAEL: low adverse effect level, RfD: reference dose,
PK: Pharmacokinetic, TDI: tolerable daily intakes, UF: uncertainty factor

Example: Using the 2,4-D Biomonitoring Equivalent to place human biomonitoring data into a risk context (2,4-D in urine from CDC's 3rd National Exposure Report)



Biosurveillance en ST

Diversification des VBI

Abaissements successifs des VLEP, VBI...+/-

Valeurs Biologiques d'Interprétation VBI

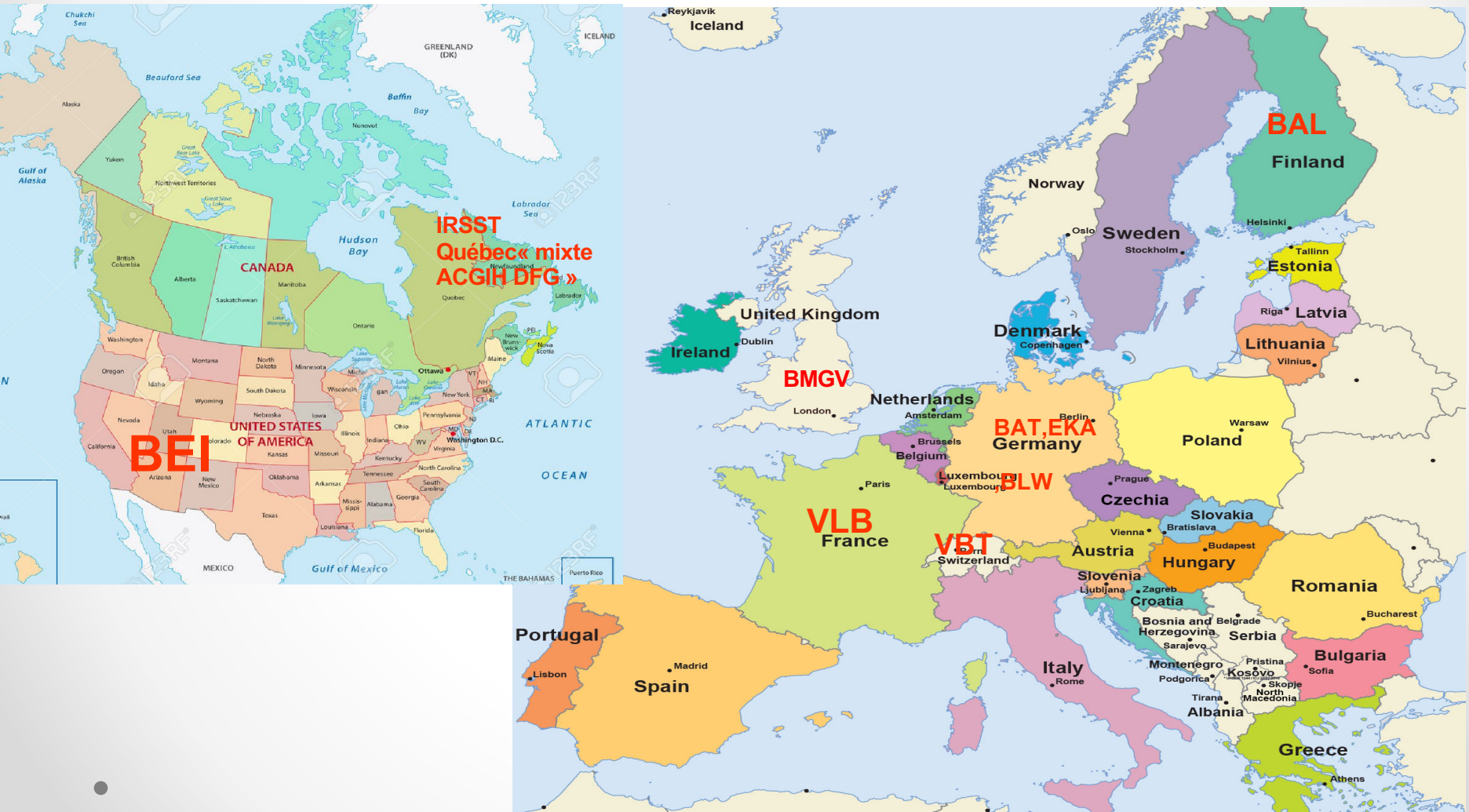
Evolution des IBE

Diversité des VBI ST + SP

Quelle VBI choisir ?

Origines de Valeurs Biologiques d'Interprétation

VBI en Santé au Travail



Evolution de Valeurs Biologiques d'Interprétation

1998

2020

IBE	1998	2020
Cadmium sang $\mu\text{g/L}$	5	4
Chrome urinaire $\mu\text{g/g}^*$ Nickel urinaire $\mu\text{g/L}^*$	soudage 30	projet* 0.7 insoluble :5-soluble:30
Aluminium urinaire $\mu\text{g/g}^{**}$	120	50
Mercure urine $\mu\text{g/g}^*$	35	20
Plomb sanguin $\mu\text{g/L}$	700 H 300 F < 45 ans	280 H 45 F < 45 ans
Benzène		
Styrène		
Toluène sang		
Trichloréthylène		

Evolution des VBI Plomb (Anses juillet 2019)

Expertise Anses proposition VLEP agents chimiques juillet 2019 Evaluation IBE et recommandations VLB Plomb

HCSP juin 2015 Saturnisme infantile:

abaissement du seuil Pb sang de 100 à 50 µg/L

Plombémie et Effets sur la Santé:

- Tests neurocomportementaux

LOAEL Pb sang: 210 µg/L

NOEL: 180 µg/L

→ Recommandation d'abaissement VLB à 180 µg/L

- Effets reprotoxiques si Pb sang Femme < 300 µg/L

Effet sur T.A., prématurité, mortalité, poids de naissance

Impossibilité d'identifier un seuil sans effet sur la reproduction

→ Recommandation Pb sang

Femme susceptible de procréer VBR 45 µg/L

Evolution des VBI, IBE

- Multiplication des Valeurs Biologiques d'Interprétation VBI françaises, européennes, internationales
 - Abaissement des VBI (influence de l'évolution des VLEP)
 - Evolution des LOQ associées aux dosages
 - Multiplication des IBE proposés
exemples: Benzène (4 IBE), Styène (6 IBE) , Toluène (7 IBE)
- Bases de données BIOTOX plus riche,
choix plus complexe

Plusieurs IBE pour 1 substance exemple:

Benzène

IBE choisi en tenant compte de sa sensibilité et sa spécificité et la possibilité d'encadrer le prélèvement....

Acide
muconique
0.05 mg/L

acide S
phénylmercapturique
1 µg/L

benzène
sang
0.5 µg/L

benzène
urine
0.05 µg/L

Sensibilité-

Spécificité -

Sensibilité ++

Spécificité ++

Committee for Risk Assessment RAC/ECHA

ECHA/PR/18/07 recommends an occupational exposure limit for: Benzene OEL of 0.05 ppm

will protect workers from leukaemia as well as other adverse health effects

OEL 8 h TWA: 0.05 ppm (0.16 mg/m³)

→ BLV: SPMA 2 µg/g créat. Benzène Ur.: 0.7 µg/L (700 ng/L)

BAR (DFG) et BGV (RAC ECHA): 0.3 µg/L (300 ng/L)

Benzene [71-43-2] H

Air Benzene		Sampling time: end of exposure or end of shift		
		S-Phenyl- mercapturic acid	Urine <i>trans, trans</i> - Muconic acid	Benzene
[ml/m ³]	[mg/m ³]	[µg/g creatinine]	[µg/g creatinine]	[µg/l]
0.03	0.1	1,5*	—	0.5*
0.06	0.2	3*	—	0.8*
0.15	0.5	5	—	1.5
0.3	1.0	12	300	2.75
0.6	2.0	25	500	5.0
1.0	3.3	45	750	7.5
2.0	6.5	90	1200	12.5

* evaluated for non-smokers

Expertise ANSES 1,3 Butadiène 2020

Mécanisme d'action cancérogène sans seuil chez l'Homme.

Air mg/m ³	Risque additionnel de décès /leucémie
0.08	10 ⁻⁴
0.008	10 ⁻⁵
0.0008	10 ⁻⁶

VLB théoriques très proches ou en-dessous des valeurs retrouvées chez les personnes non-exposées.

Polymorphisme génétique influence le métabolisme en MHBMA .

VBR permettent une comparaison avec les concentrations d'IBE mesurées chez des professionnels exposés.

Elles ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires

VBR ANSES 1,3 Butadiène 2020

VBR (NHANES 2013-14) 95 ^{ème} perc.	DHBMA µg/L µg/g créat.		MHBMA µg/L µg/g créat.	
Non Fumeur	750	550	20	15
Fumeur	1100	0750	120	110

DFG EKA 2000

(BAR/ 400 µg/g= 0.4 mg/g créat.)

1,3-Butadiene [106-99-0]

Air 1,3-Butadiene		Urine	
[ml/m ³] [mg/m ³]		3,4-Dihydroxybutyl mercapturic acid ^{###)} [µg/g creatinine]	2-Hydroxy-3-butenyl mercapturic acid ^{###)} [µg/g creatinine]
0.2	0.45	600	10
0.5	1.1	1000	20
1	2.3	1600	40
2	4.5	2900	80
3	6.8	4200	120

^{###)} synonym for N-acetyl-S-(3,4-dihydroxybutyl)-L-cysteine

^{###)} synonym for N-acetyl-S-(2-hydroxy-3-butenyl)-L-cysteine

Constats de 25 ans d'expérience en Biométrie

- Diminution de l'imprégnation Biologique
Facteur 10 à 50: Arsenic, Trichloroéthylène
5 à 10: Chrome, Plomb

Comment ?

Substitution

EPI

Travail en vas clos

Modification des procédés

- FRMP de son inexistence à sa généralisation
- Multiplication des VBI publiées: Laquelle retenir?

Diversité des Valeurs Biologiques d'Interprétation

VBI Santé Travail <i>« Dose externe corrélée à dose interne »</i>	
VLB réglementaire	MT France Plomb
VLB recommandées	VLB VBR ANSES
BLVs	RAC SCOEL
BEI	ACGIH
BAT, BLW, EKA	DFG
BAL	FIOH
BMGV	HSL
VBT	SUVA
Proches BEI,BAT	IRSST Québec

VBI Santé Publique <i>Imprégnation population générale *approche risque sanitaire</i>	
VBR	ANSES
BGV	RAC
ENNS, ESTEBAN	Santé Publique France
NHANES	ACGIH
BAR	DFG
*BEs	Internationaux US EPA, Health Canada....
*HBMT_I *HBMT_{II}	Human Biomonitoring Values Allemagne

IBE en ST ayant +/- perdu de son intérêt

Composé chimique	IBE
Benzène	Acide muconique U?
Toluène	Acide hippurique U
Trichloroéthylène	Acide trichloroacétique U
Méthanol , Formaldéhyde	Acide formique U
Plomb	+/- PPZ

Valeurs guides des concentrations dans l'Air

air intérieur

VGAI

$\mu\text{g}/\text{m}^3$

air lieux travail

VLEP

mg/m^3



2 domaines d'interprétation distants d'un facteur
500 à 1000 ?

Biométrie: Valeurs d'interprétation VBI

Sang, urine

Population générale

VBR ng/L-µg/L

Salariés

VLB µg/L-mg/L



2 domaines d'interprétation tendant à se rapprocher au fil du temps!

36

Conséquences

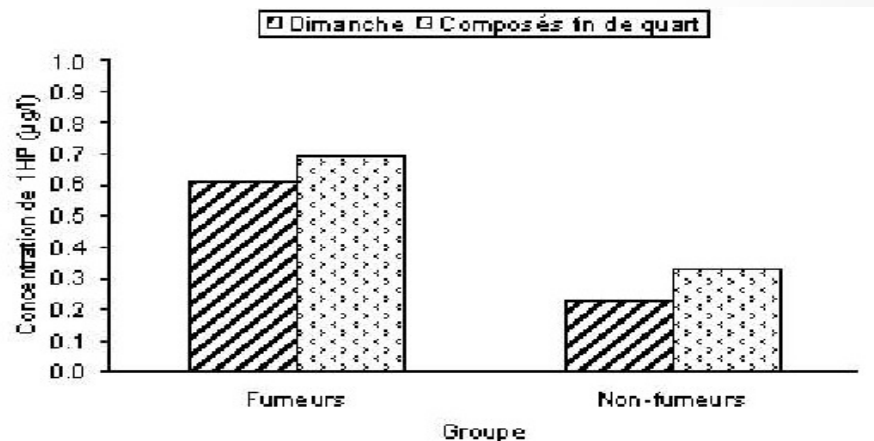
Bruit de fond environnemental individuel à caractériser pour interpréter les résultats fin d'exposition professionnelle.

Facteurs interférents dont le tabagisme

Exemples

Métabolites urin. HAP, 1,3 butadiène; Acrylonitrile

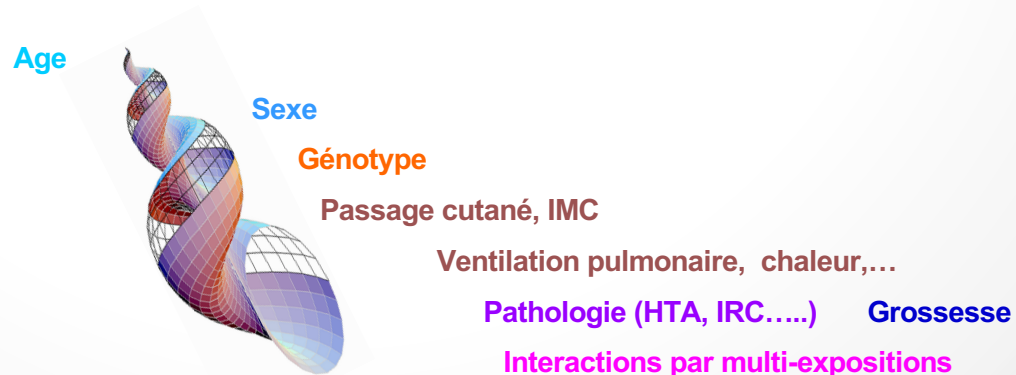
COV: benzène urin.



Poly-exposition: Risques chimiques et les autres...

- Effets synergiques bruit + solvants aromatiques sur audition
- Effets additifs des solvants sur le SNC
- Effets additifs entre métaux sur fonction respiratoire, effets à LT cancérogènes
- Exposition à plusieurs CMR

Valeur Limite Biologique par substance à interpréter au sein d'un **ensemble** de risques : chimiques + autres influençant l'état de santé (Bruit, chaleur, radiations, électromagnétiques, rythme de travail, RPS...)



Conclusions

- Démarche en Santé Travail et en Santé Publique en constante évolution
- Objectif commun: prévention, protection des populations
- Tendance à l'harmonisation en SP
- Disponibilité de multiples VBI élaborées selon des critères +/- différents

Une vision panoramique des évolutions de ces 25 dernières années met en évidence une frontière devenant plus étroite entre VLB et VBR (CMR)

Bibliographie

- BEH Bulletin épidémiologique hebdomadaire, Santé publique France N°18-19, 7 juil.2020
- Santé publique France, juin 2020

Risques chimiques en entreprise et biosurveillance des expositions professionnelles

Enquête sur les pratiques de Biosurveillance des expositions professionnelles en France Action 1.10 du troisième Plan santé travail

- Signification des principales Valeurs Biologiques d'Interprétation (VBI), Biotox base de données INRS juil.2020
- List of MAK and BAT values DFG 2020
- TLVs and BEIs values ACGIH 2020
- Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Le 1,3-butadiène Avis de l'Anses Rapport d'expertise collective Janvier 2020