

Jugement professionnel et valeurs limites

Claude Viau, D. Sc.

Professeur associé

Département de santé environnementale et santé au travail

Université de Montréal

35^e Congrès National MST, Marseille, 5-8 juin 2018

Plan de la présentation

- Appellations contrôlées?
- Des limites – vraiment?
- Le processus d'élaboration des valeurs guides
 - Données de la littérature scientifique
 - Les facteurs d'ajustement
 - VG de biomarqueur à partir de VG « exposition externe »
- De la recommandation à l'application

Plan de la présentation

- Appellations contrôlées?
- Des limites – vraiment?
- Le processus d'élaboration des valeurs guides
 - Données de la littérature scientifique
 - Les facteurs d'ajustement
 - VG de biomarqueur à partir de VG « exposition externe »
- De la recommandation à l'application

Appellations contrôlées?

Diverses appellations, diverses philosophies?

- Valeur limite biologique (VLB)
- Indice biologique d'exposition (IBE)
- Valeur biologique guide
- Valeur biologique « tolérable »
- Valeur biologique de référence
- Valeur biologique d'interprétation

Appellations contrôlées?

Diverses définitions, diverses philosophies?

- « Les VLB (...) visent à prévenir la survenue d'effets sanitaires chez les personnes professionnellement exposées aux substances évaluées. » (ANSES)
- « Les indices biologiques d'exposition (IBE) sont des valeurs de référence auxquelles l'intervenant en santé au travail peut se référer afin d'évaluer le risque pour la santé découlant d'une exposition professionnelle à des contaminants chimiques. » (IRSST)
- « Biological Exposure Indices (BEIs[®]) are guidance values for assessing biological monitoring results. » (ACGIH)

Appellations contrôlées?

Diverses définitions, diverses philosophies?

- « Biological Limit Values (BLVs) are reference values for the evaluation of potential health risks in the practice of occupational health. » (SCOEL)
- « BMGVs are intended to be used as tools in meeting the employer's primary duty to ensure adequate control under [Control of Substances Hazardous to Health Regulations]. » (HSE)

Appellations contrôlées?

Diverses définitions, diverses philosophies?

- « The Commission establishes BAT values (“Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte”: biological tolerance values) [...] to **enable the evaluation of the risk to an individual’s health** which results from exposure to a substance at the workplace.» (DFG , commission MAK)
- « La VBI est une valeur à laquelle on **peut** se référer pour **interpréter le résultat d'un IBE** dans le cadre de la [surveillance biologique des expositions professionnelles]. » (Société française de médecine du travail)

Appellations contrôlées? La convention pour aujourd'hui...

- J'utiliserai les vocables « Valeur guide » et « biomarqueur »

Plan de la présentation

- Appellations contrôlées?
- Des limites – vraiment?
- Le processus d'élaboration des valeurs guides
 - Données de la littérature scientifique
 - Les facteurs d'ajustement
 - VG de biomarqueur à partir de VG « exposition externe »
- De la recommandation à l'application

Fixer des limites?

danger



Ceci n'est pas une valeur limite d'exposition à des substances chimiques!

Fixer des limites?



Donc, ceci n'est pas un scientifique proposant des valeurs limites d'exposition à des substances chimiques!

Nature des marqueurs d'exposition

Exposition externe	Exposition interne
Conc. atm. en milieu de travail (VLEP)	Conc. urinaire d'un produit ou d'un de ses métabolites
Dose journalière tolérable (DJT)	Conc. sanguine d'un produit, d'un de ses métabolites, d'un adduit
Conc. maximale dans l'eau, les aliments ...	Conc. dans les cheveux ou la salive d'un produit ou d'un métabolite
VTR, VGAI ...	Conc. osseuse d'un produit (Pb, Cd)

Nature des marqueurs d'exposition

- À quelques nuances près, les processus d'élaboration de valeurs guides d'exposition externe et d'exposition interne sont semblables
- Cette présentation met l'accent sur les valeurs guides d'exposition interne

Plan de la présentation

- Appellations contrôlées?
- Des limites – vraiment?
- Le processus d'élaboration des valeurs guides
 - Données de la littérature scientifique
 - Les facteurs d'ajustement
 - VG de biomarqueur à partir de VG « exposition externe »
- De la recommandation à l'application

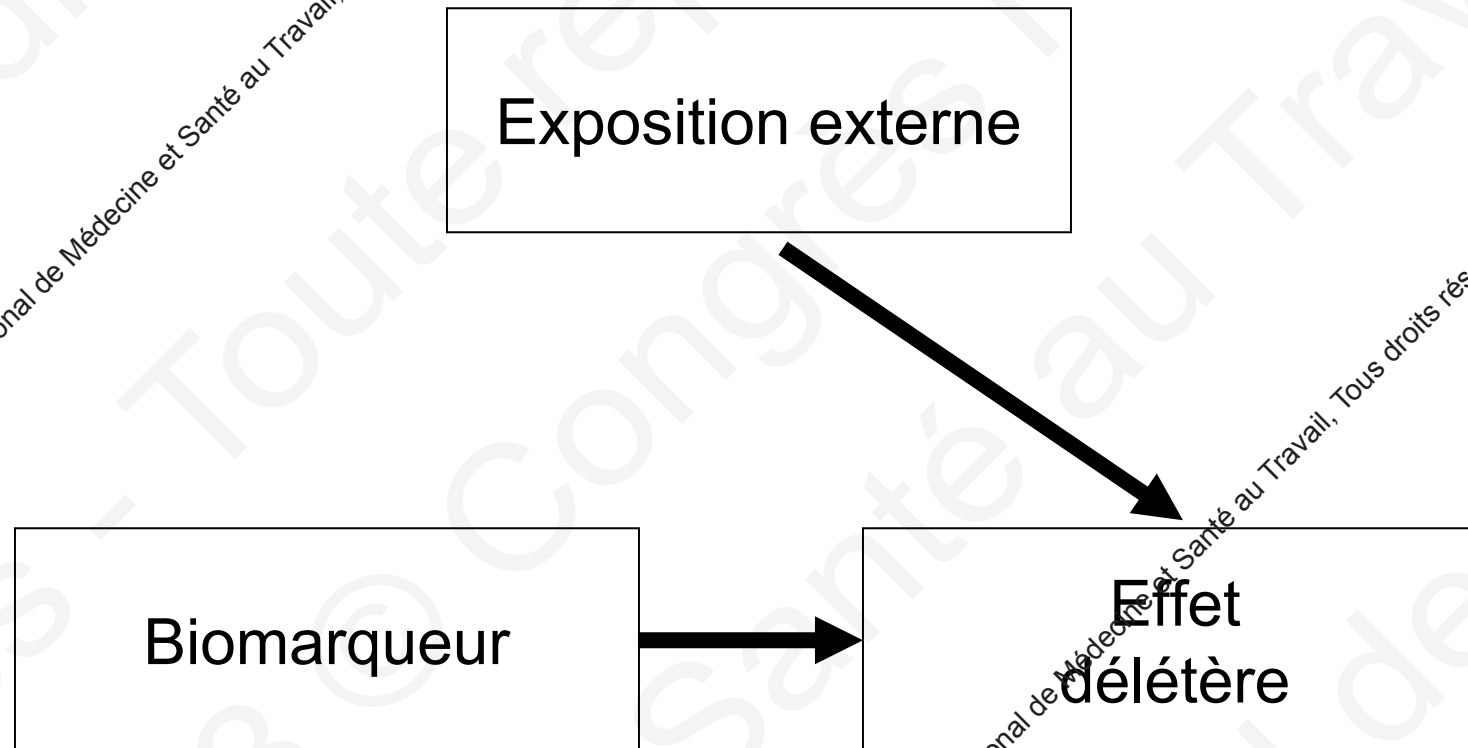
Plan de la présentation

- Appellations contrôlées?
- Des limites – vraiment?
- Le processus d'élaboration des valeurs guides
 - Données de la littérature scientifique
 - Les facteurs d'ajustement
 - VG de biomarqueur à partir de VG « exposition externe »
- De la recommandation à l'application

Et si on commençait par le commencement? D'abord les données scientifiques

- Revue de la littérature scientifique dans des bases de données comme Pubmed, Scopus, Toxline...
 - **Priorité aux publications dans des revues avec comité de lecture**
- Importance du choix des mots clés et de l'équation de recherche
- Recherche des effets « adverses » ou délétères
- Priorité aux données humaines, secondairement données animales

Et si on commençait par le commencement? Ai-je dit « effets délétères »?



Et si on commençait par le commencement? Ai-je dit « effets délétères »?

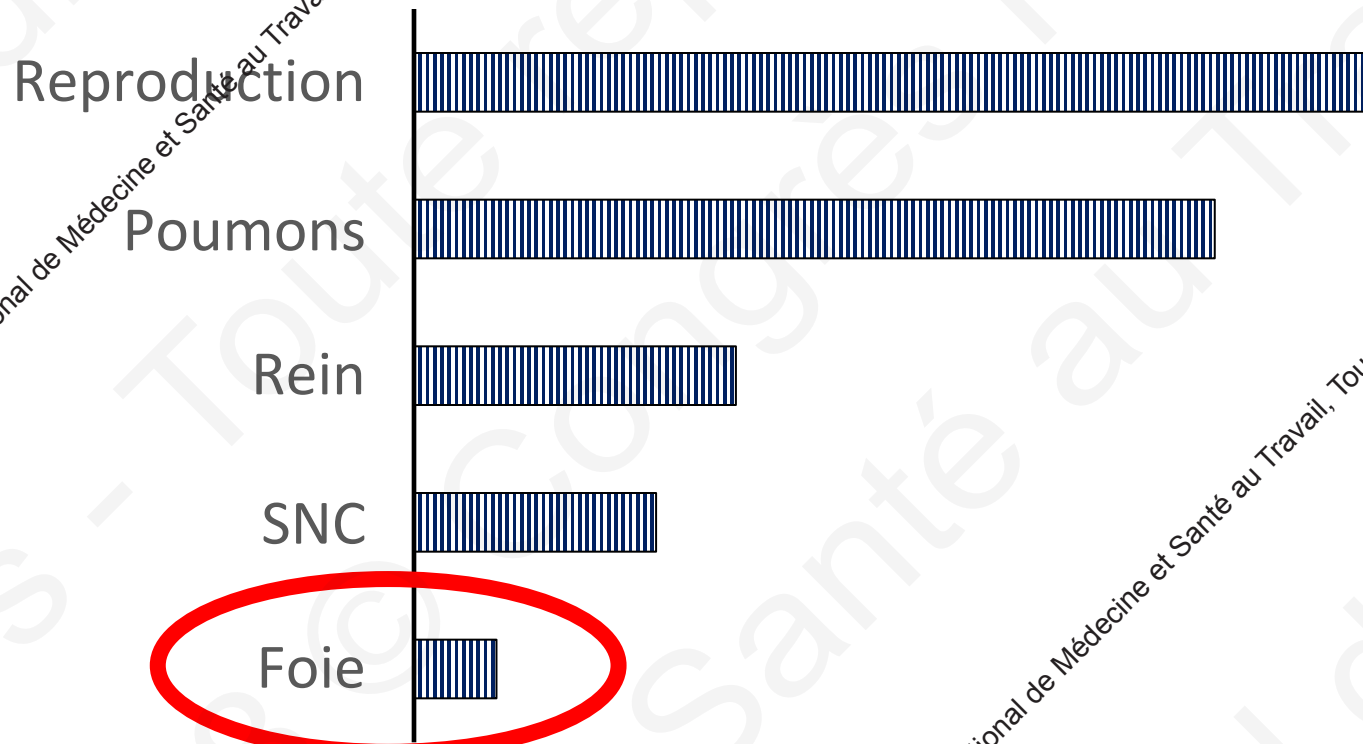
- Pas de doute pour:
 - Insuffisance hépatique
 - Insuffisance rénale
 - Coma causé par une exposition au CO ou à un solvant
- Moins évident pour:
 - Légère élévation des transaminases
 - Légère augmentation de l'excrétion urinaire de petites protéines
 - Plainte subjective de fatigue, de manque de concentration
 - Effet réversible?

Et si on commençait par le commencement? Ai-je dit « effets délétères »?

- Le Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales définit délétère
 - « Qui attaque, détruit la santé, qui met la vie en danger. »
- Selon l'ANSES, des effets délétères sont...
 - « ...des changements dans la morphologie, la physiologie, la croissance, le développement, résultant d'une détérioration de la capacité fonctionnelle ou de la capacité de compenser un stress additionnel ou une augmentation de sensibilité. »
- Les définitions tendent à évoluer avec le temps au sein des divers comités

Analyse des données de la littérature scientifique

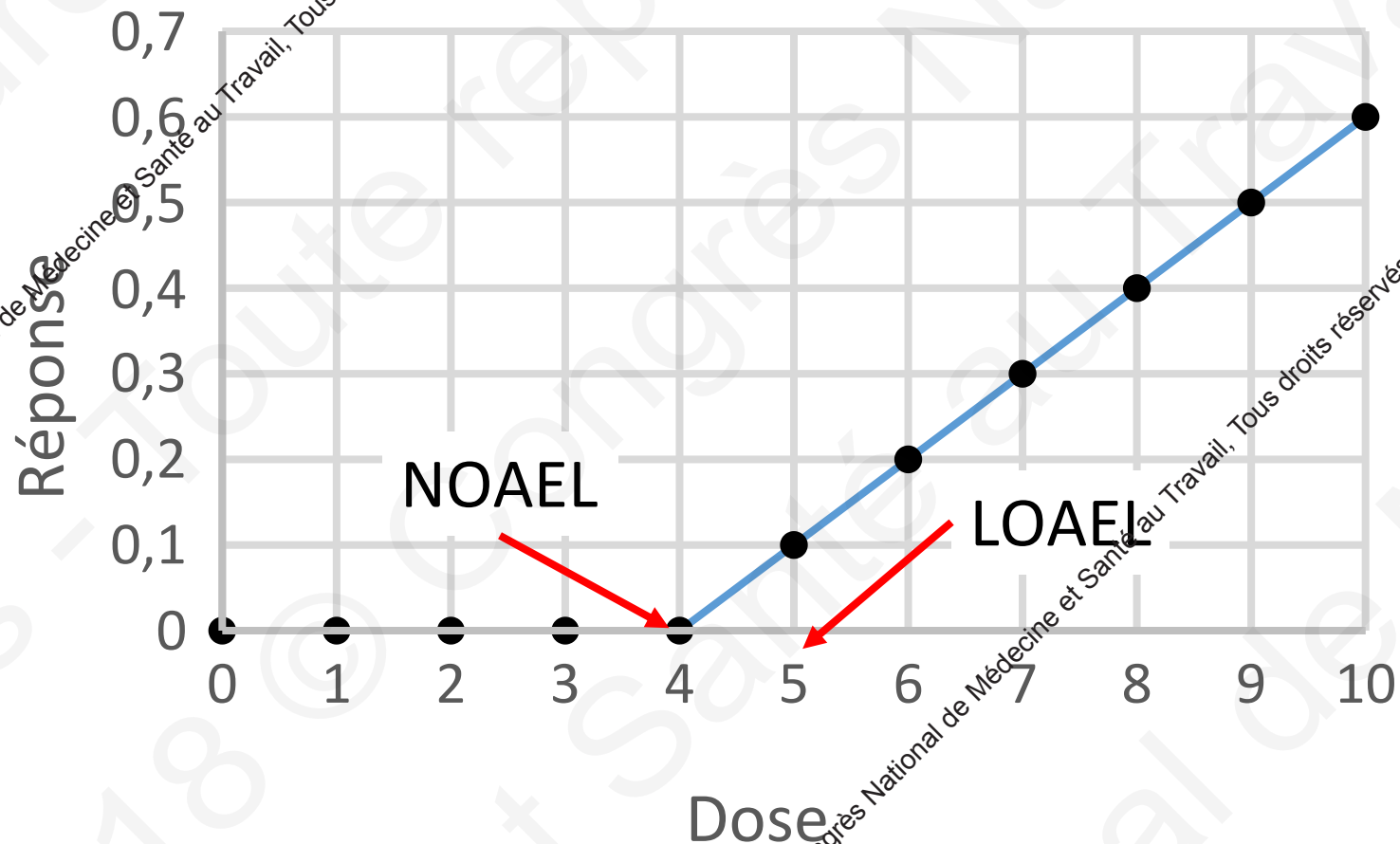
Choisir l'effet le plus sensible



Dose la plus faible causant un effet délétère

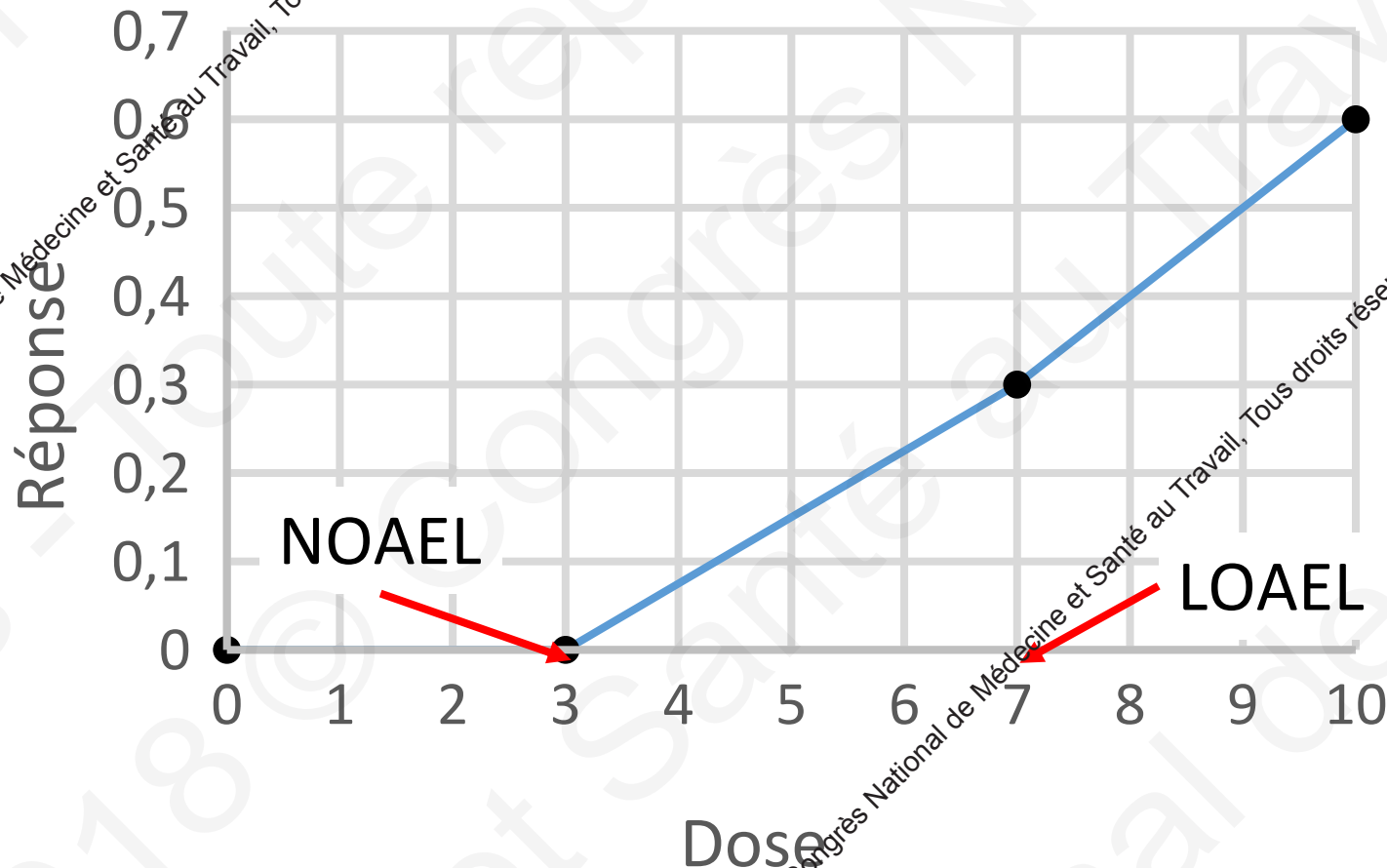
Analyse des données de la littérature scientifique

Notions de NOAEL et LOAEL



Analyse des données de la littérature scientifique

Notions de NOAEL et LOAEL



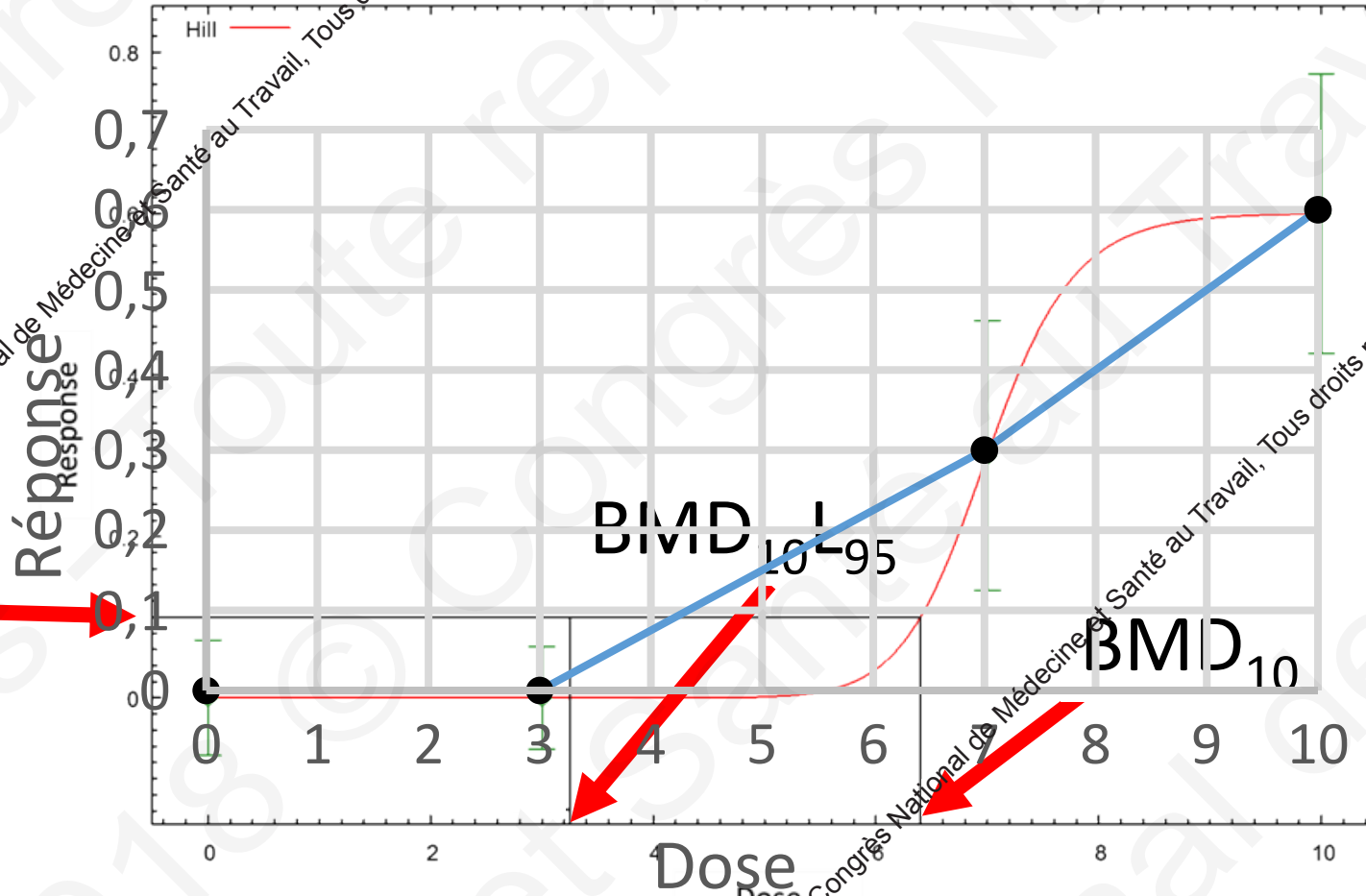
Analyse des données de la littérature scientifique

Notions de NOAEL et LOAEL

- La détermination des NOAEL et des LOAEL est tributaire du devis expérimental, en particulier du choix des doses administrées quand il s'agit d'une étude expérimentale animale

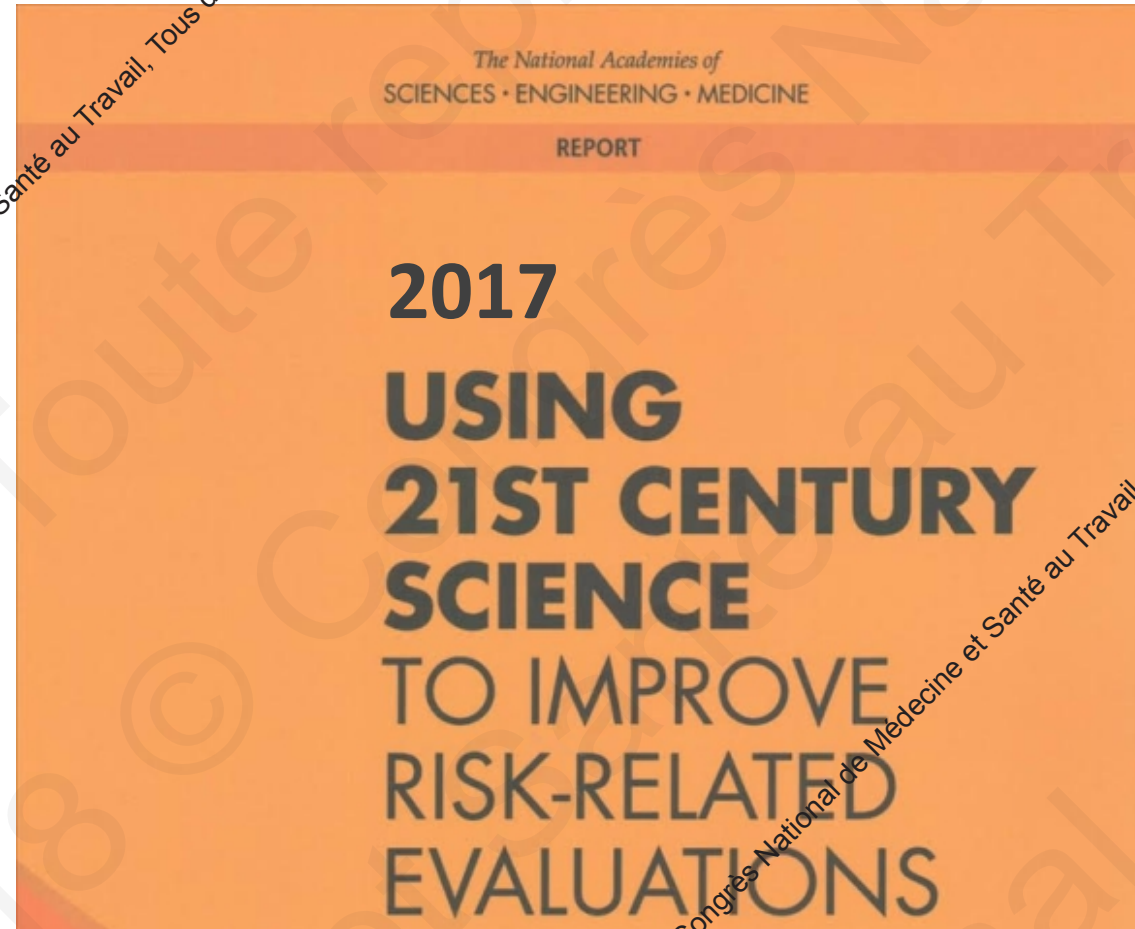
Analyse des données de la littérature scientifique

Les doses repères (« benchmark doses »)



Choix d'un
taux de
réponse de
10%

Analyse des données de la littérature scientifique Mécanismes, omiques, modélisation...



Plan de la présentation

- Appellations contrôlées?
- Des limites – vraiment?
- Le processus d'élaboration des valeurs guides (VG)
 - Données de la littérature scientifique
 - Les facteurs d'ajustement
 - VG de biomarqueur à partir de VG « exposition externe »
- De la recommandation à l'application

Notion de point de départ et de facteurs de...

- Les NOAEL, LOAEL et doses repères = « Points de départ » (PD ou POD en anglais pour « Point of departure »)
- Ces PD ne sont habituellement pas les valeurs guides (VG) proposées; pour arriver aux VG, on applique aux PD des:
 - Facteurs d'incertitude
 - Facteurs de sécurité
 - Facteurs d'estimation
 - Facteurs d'ajustement

Appellation variable
selon les comités

Notion de point de départ et facteurs de... Valeur guide biomarqueur basée sur un effet sanitaire

Exposition externe

Biomarqueur



Effet
délétère

Notion de point de départ et de facteurs de... Exemples

Paramètre		Substance A	Substance B
Source de données		Études humaines	Études animales
Nombre d'études		4	5
PD	NOAEL	50 µg/L	ND
	LOAEL	300 µg/L	200 µg/L
Qualité des données		Élevée	Élevée

Notion de point de départ et de facteurs de... Exemple ANSES - santé au travail

FA _A	Différences inter-espèces pharmacocinétique/pharmacodynamique	1 à 10
FA _H	Variabilité interindividuelle cinétique/ dynamique	1 à 5
FA _L	LOAEL à NOAEL	1 à 10
FA _S	Différences de durée d'exposition	1 à 10
FA _D	Qualité de la base de données Différence dans les voies d'exposition	1 à 10

Notez les larges plages dans les valeurs des facteurs dont le choix final tient au jugement expert

Notion de point de départ et de facteurs de... Exemple substance A - études humaines

Paramètre	Substance A	
Source de données	Études humaines	
Nombre d'études	4	
PD	NOAEL	50 µg/L
	LOAEL	300 µg/L
Qualité des données	Élevée	

$$VG = \frac{NOAEL}{F_H}$$

$$VG = \frac{50 \mu\text{g/L}}{3} = 16,7 \mu\text{g/L}$$

Arrondi à 15, 16, 17 ou 20 µg/L...

Notion de point de départ et de facteurs de... Exemple substance B - études animales

Paramètre	Substance B	
Source de données	Études animales	
Nombre d'études	5	
PD	NOAEL	ND
	LOAEL	200 µg/L
Qualité des données	Élevée	

$$VG = \frac{LOAEL}{F_A \times F_H \times F_L}$$

$$VG = \frac{200 \mu g/L}{10 \times 5 \times 10} = 0,4 \mu g/L$$

Notion de point de départ et de facteurs de...

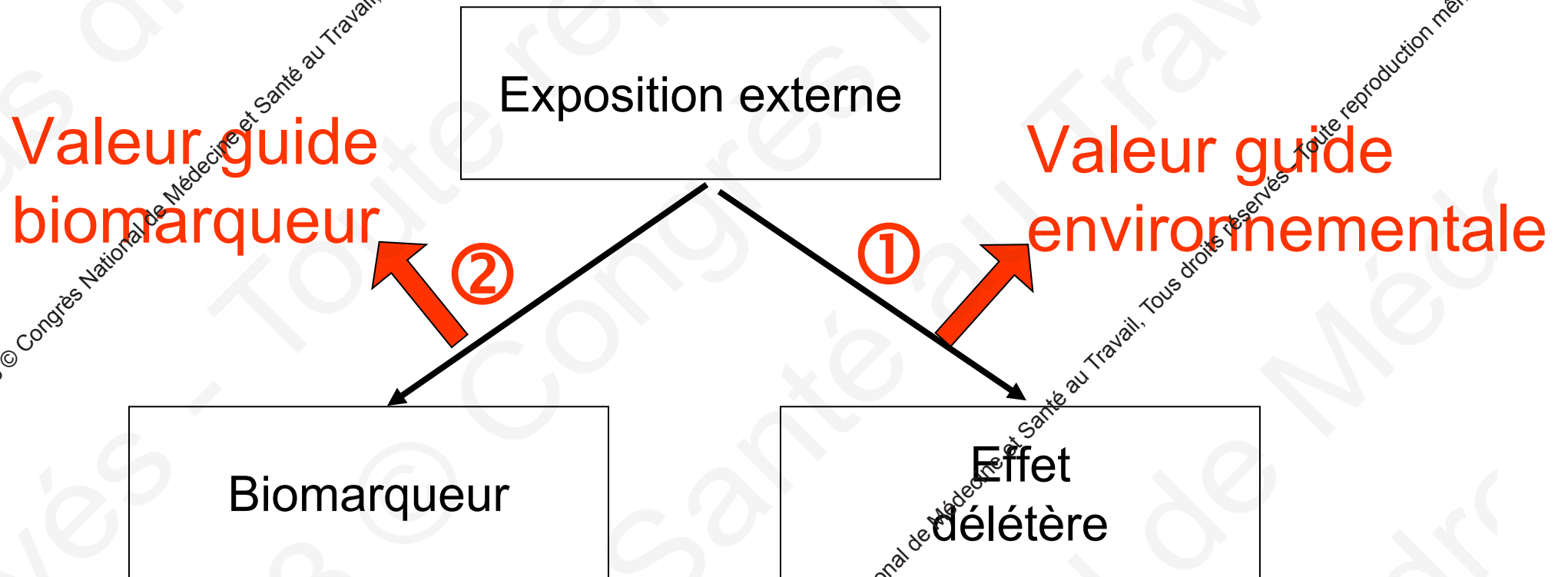
Messages clés

- Compte tenu de l'étendue et du nombre des « Facteurs »
 - Variabilité des estimations des VG entre experts
 - Variabilité des estimations des VG entre comités
- Intérêt de comités structurés pluridisciplinaires
- Choix des valeurs des facteurs est affaire de jugement professionnel (jugement d'expert)
- Transparence essentielle!

Plan de la présentation

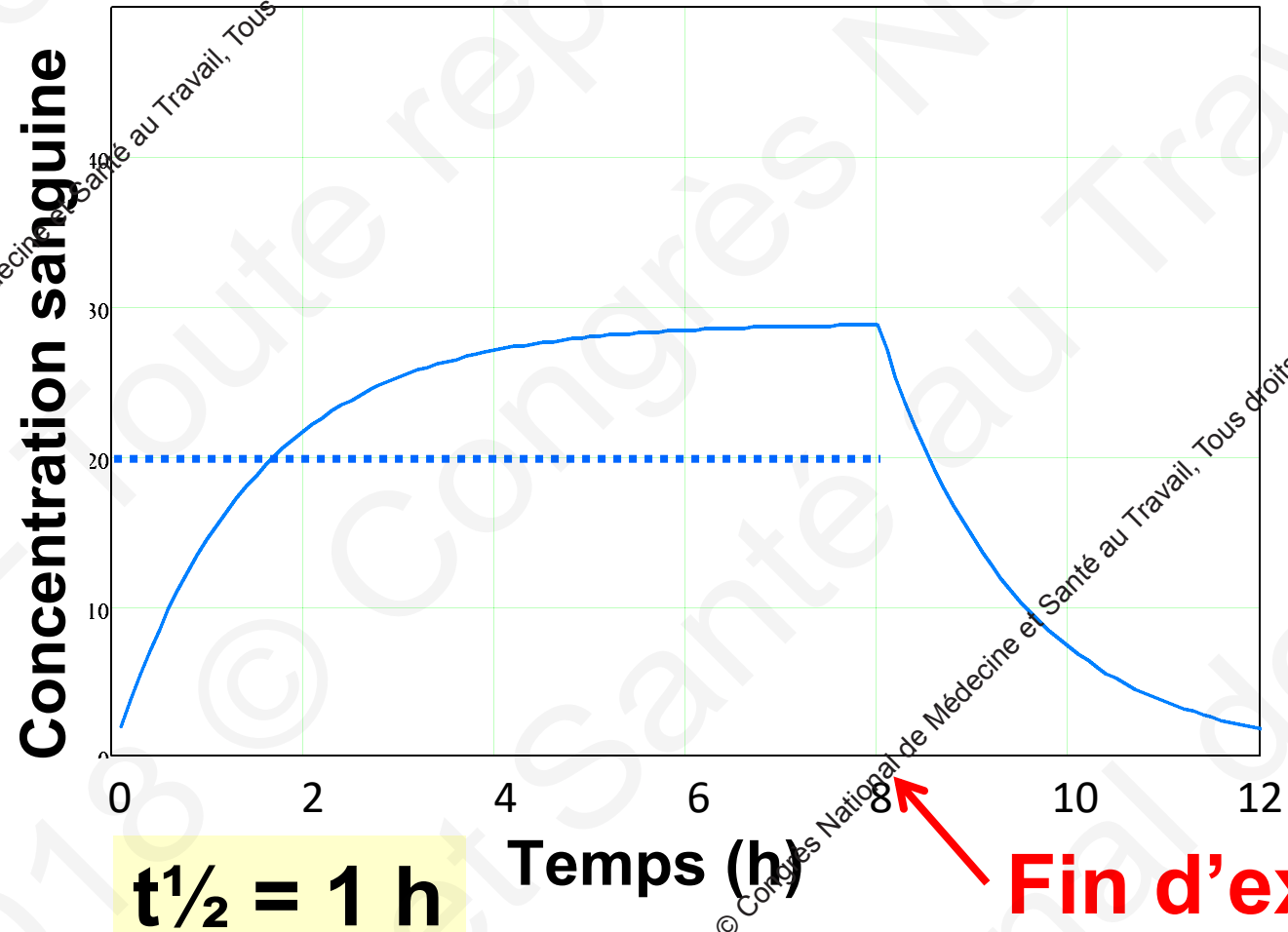
- Appellations contrôlées?
- Des limites – vraiment?
- Le processus d'élaboration des valeurs guides (VG)
 - Données de la littérature scientifique
 - Les facteurs d'ajustement
 - VG de biomarqueur à partir de VG « exposition externe »
- De la recommandation à l'application

Valeurs guides pour les biomarqueurs à partir de valeurs guides environnementales



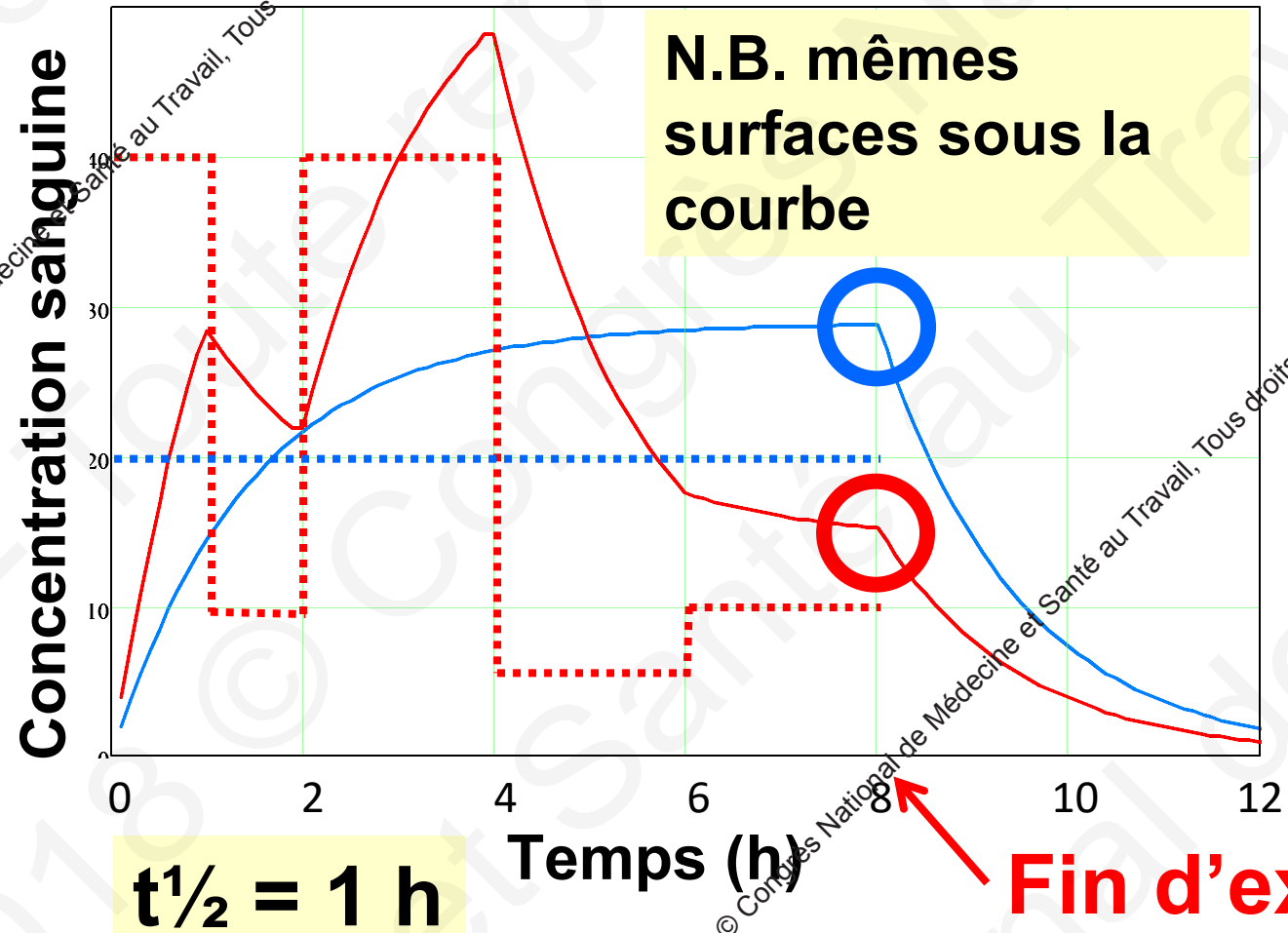
Considération additionnelle

L'importance de la cinétique des biomarqueurs



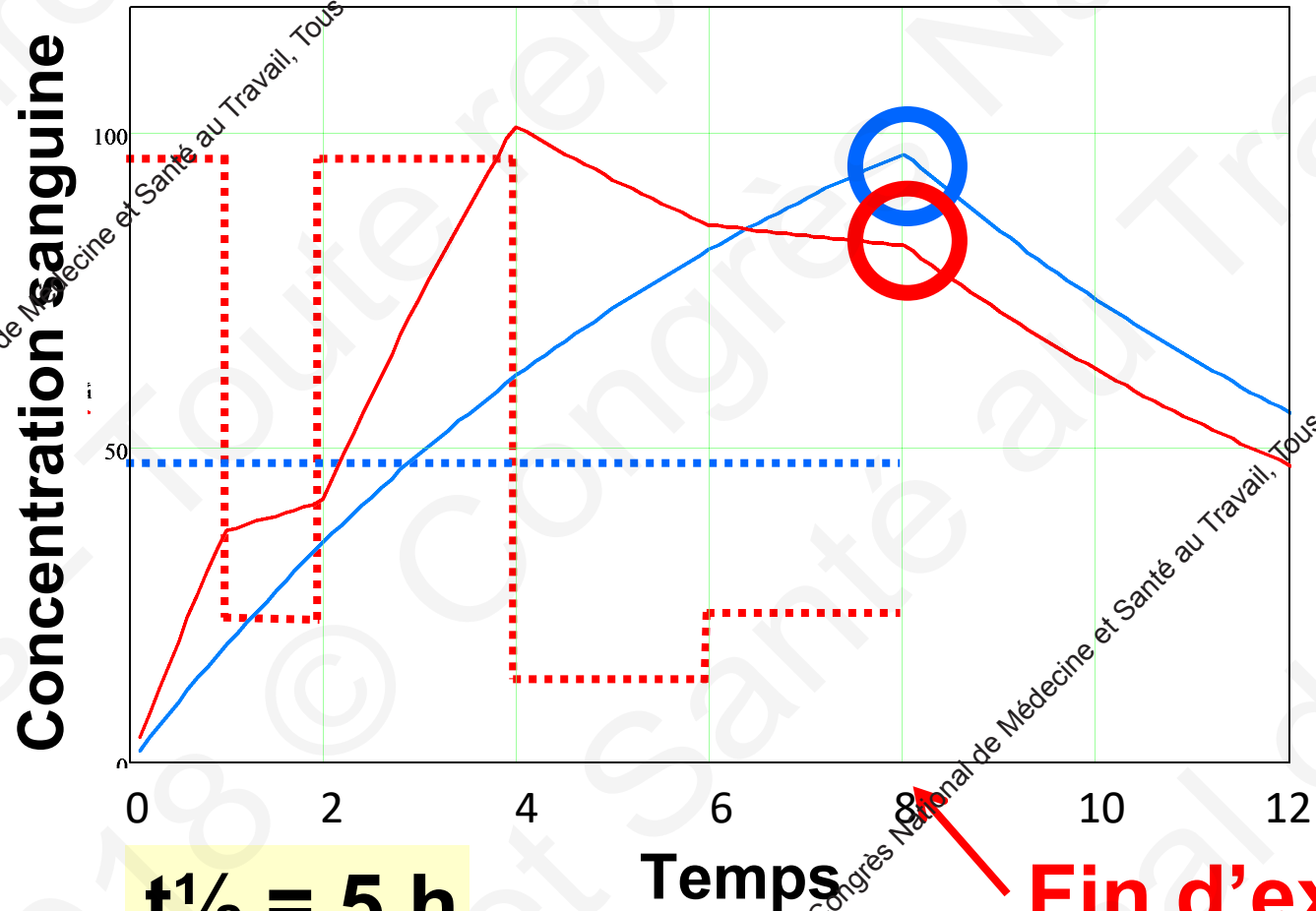
Considération additionnelle

L'importance de la cinétique des biomarqueurs



Considération additionnelle

L'importance de la cinétique des biomarqueurs



$t_{1/2} = 5 \text{ h}$

Fin d'expo

Les valeurs de référence (VR) en population générale

- Habituellement établies à partir de campagnes nationales au sein d'un échantillonnage statistique de la population:
 - ENNS (France)
 - GerES (Allemagne)
 - NHANES (États-Unis)
 - ECMS (Canada)
- VR = 95^e percentile de la distribution

Les valeurs de référence (VR) en population générale

- Ces valeurs n'ont pas de signification sanitaire!
- Elles peuvent servir de point de comparaison:
 - pour des substances sans seuil d'effet comme des cancérogènes (principe ALARA)
 - pour apprécier de manière transparente l'écart entre les VG recommandées pour les milieux de travail et les concentrations observées en population générale

La multiplication de valeurs guides Utile ou source de confusion?

Plombémie



180 $\mu\text{g.L}^{-1}$ VLB (travailleurs / travailleuses; basé sur effet sanitaire)

85 $\mu\text{g.L}^{-1}$ VBR hommes

60 $\mu\text{g.L}^{-1}$ VBR femmes

45 $\mu\text{g.L}^{-1}$ VBR femmes susceptibles de procréer

15 $\mu\text{g.L}^{-1}$ Recommandation population générale (basé sur effet sanitaire)

Surveillance biologique de l'exposition et dépistage précoce

- La surveillance biologique de l'exposition est une activité d'estimation des doses de polluants auxquels des populations ciblées sont exposées
- Elle se distingue du dépistage précoce d'effets pouvant résulter de l'exposition à ces mêmes polluants
- Il est essentiel d'expliquer clairement aux dites populations la distinction entre les deux

Plan de la présentation

- Appellations contrôlées?
- Des limites – vraiment?
- Le processus d'élaboration des valeurs guides (VG)
 - Données de la littérature scientifique
 - Les facteurs d'ajustement
 - VG de biomarqueur à partir de VG « exposition externe »
- De la recommandation à l'application

En guise de conclusion... De la recommandation à l'application

- Le travail de comité s'appuie sur des données scientifiques, mais aussi sur un **jugement d'expert** et doit s'affranchir de considérations socio-économiques
- Publication de recommandations scientifiques et période de consultation publique
- Ajustement ou pas selon les commentaires reçus
- Étape de négociation avec partenaires sociaux menant à l'adoption d'une valeur guide
- L'usage de ces VG doit aussi faire **appel au jugement!**



2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail Tous droits réservés - Toute reproduction même p?

Merci de votre attention!

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail Tous droits réservés - Toute reproduction même p?