



# Etablissement de Valeurs Limites Biologiques (VLB) : le cas des cancérogènes

**Florence Pillière**, Département Études et Assistance Médicales,  
INRS, Paris

**Marie Laure Cointot**, Unité Evaluation des dangers et des risques  
des substances, Anses, Maisons-Alfort

Institut national de recherche et de sécurité  
pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles

# Surveillance biologique des exposition (SBE)

- ☞ La SBE se base sur la mesure **d'indicateurs biologiques d'exposition**, méthode bien adaptée à l'estimation des risques sanitaires des populations professionnellement exposées
- ☞ La SBE est un **outil complémentaire** des mesures atmosphériques voire des mesures de contamination surfacique sur les postes de travail
- ☞ Avantages : prise en compte de toutes les voies d'exposition, des facteurs influençant les expositions (port d'EPI, ventilation pulmonaire augmentée par l'activité physique)...
- ☞ Inconvénients : intégration de toutes les sources d'exposition (y compris celles non professionnelles)

## Quand est il pertinent de recommander une SBE ?

- ☞ Quand des effets systémiques à long terme sont attendus :
  - ✓ et/ou une autre voie que l'inhalation participe à la charge corporelle
  - ✓ et/ou la substance mère est un toxique cumulatif
  - ✓ et/ou les conditions d'exposition entraînent une variabilité de la charge corporelle (débit ventilatoire, port d'EPI, ...)

➤ **Indicateurs biologiques d'exposition (IBE)** *(définition selon le guide méthodologique du comité d'experts spécialisés CES VLEP de l'Anses)*

- Substance mère ou un de ses métabolites mesurés dans un milieu biologique ; sa variation est associée à une exposition à l'agent visé par l'IBE
- mais aussi indicateurs biologiques d'effets précoces et réversibles s'ils peuvent être spécifiquement corrélés à l'exposition

## 👉 Critères de choix des IBE

- ✓ Données toxicocinétiques et toxicodynamiques de la substance mère et IBE identifiés,
- ✓ Spécificité, sensibilité
- ✓ Relation entre les concentrations biologiques et les effets sanitaires
- ✓ Bonne corrélation avec les concentrations atmosphériques (études de terrains, volontaires, modèles toxicocinétiques)
- ✓ Conditions de prélèvement et stabilité des échantillons
- ✓ Données pouvant affecter l'interprétation des résultats (tabac, alcool, co-expositions, aliments...)

# Valeurs de référence : quelques définitions

- **Valeurs limites biologiques pour des sujets professionnellement exposés**
  - ✓ **Valeurs à ne pas dépasser pour les IBE pertinents**
  - ✓ Pour être interprétés, les résultats de la SBE doivent pouvoir être comparés à des valeurs de référence appropriées
- En fonction des données disponibles, les valeurs limites biologiques recommandées n'ont pas la même signification (*définitions du CES VLEP de l'Anses*)
  - ✓ VLB basée **sur un effet sanitaire** : niveau d'un indicateur biologique IBE pour lequel les données scientifiques ne rapportent pas d'effets sanitaires → absence d'effet pour les substances à seuil ou niveaux de risque pour les substances cancérigènes sans seuil
  - ✓ VLB basée **sur une exposition à la VLEP-8h** : niveau moyen d'un IBE correspondant, selon les données scientifiques, à une exposition à la VLEP-8h
  - ✓ VLB **pragmatique pour les cancérigènes**, s'il n'est pas possible de construire la VLB en considérant la cancérigénicité comme effet critique

# Valeurs de référence : quelques définitions

## ➤ Valeurs biologiques de référence *(définitions du CES VLEP de l'Anses)*

- ✓ Pour les indicateurs d'exposition : niveaux d'imprégnation retrouvés dans la population générale

en considérant les valeurs hautes de la distribution de ces concentrations (population française ou population aux caractéristiques proches de celle ci)

- ✓ Pour les indicateurs d'effet : niveaux d'imprégnation retrouvés dans une population de professionnels non exposés au polluant considéré (ou à un autre polluant ayant le même effet)

en considérant les valeurs hautes de la distribution de ces concentrations

☞ Valeurs non considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires

☞ Valeurs reflétant plutôt le niveau de base de l'indicateur d'exposition au sein d'une population de travailleurs considérés comme non exposés au polluant

# Dispositif français d'établissement des VLEP / VLB

## ➤ Expertise scientifique

Seule étape confiée à l'Afsset puis l'Anses (depuis 2005)

- Analyse des effets sur la santé
  - Proposition de concentrations dans l'atmosphère / 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 valeurs de référence en France : rôle de l'Anses

- **Groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition » - GT IBE**
  - Experts pluridisciplinaires : médecins du travail, chimistes, modélisateurs, biologistes...
- **Comité d'Experts Spécialisés « Valeurs Limites d'Exposition à des agents chimiques en milieu Professionnel » - CES VLEP**
  - **Recommandations pour le suivi de certains IBE**
  - **Construction et recommandations de valeurs biologiques**
  - En libre accès sur le site de l'Anses <https://www.anses.fr/fr/content/vlep-consultation-en-aval-des-expertises>
- **Expertise : à partir de la littérature scientifique existante**
  - Sélection des IBE pertinents pour le suivi en milieu professionnel (routine)
  - Proposition de valeurs biologiques (nature et niveau)
    - Valeurs limites biologiques **VLB**
    - Valeurs biologiques de référence **VBR**
  - Modalités de prélèvement
  - Éléments pouvant interférer dans l'interprétation des résultats

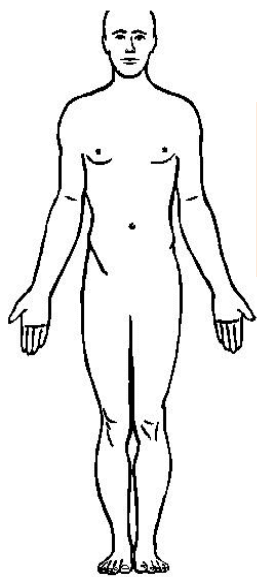
# Construction des VLB proposées par l'Anses

## Pour les substances à seuil d'effet

➤ Au mieux **VLB basée sur un effet sanitaire** (études épidémiologiques, données expérimentales)

➤ Sinon **VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h** (études de terrain, études sur volontaires, modélisation)

### Etudes de terrain publiées

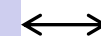


Mesure d'effet  
(marqueur d'effet/diagnostic)

Mesure d'exposition



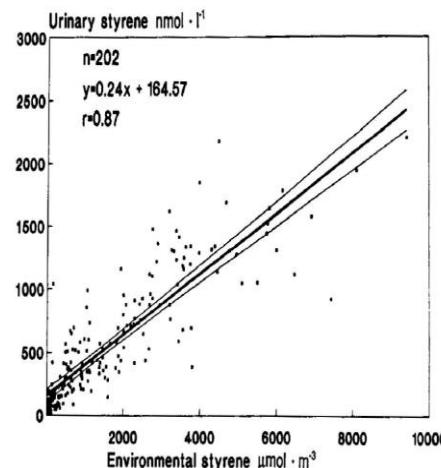
Concentrations atmo



Concentrations IBE

*Prélèvements individuels (8h)*

*Prélèvements sur matrice bio (ex FP)*



Régressions linéaires  
ou logarithmiques



## Pour les substances cancérogènes sans seuil d'effet

### ➤ **Elaboration des VLB « basées sur des niveaux de risque »**

#### ✓ Excès de risque individuel (ERI) :

- Probabilité d'occurrence d'un cancer supplémentaire (par rapport au niveau de base dans la population générale française) pour la vie entière des sujets exposés pendant 40 ans (durée d'une vie de travail)
- $ERI = \text{concentration (IBE, atmosphérique)} \times ERU$
- 3 ERI :  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$  (par convention mais dépend des incertitudes sur les études épidémiologiques)
- 3 concentrations d'IBE calculées :  $10^{-4}/ERU$ ,  $10^{-5}/ERU$  et  $10^{-6}/ERU$

### ➤ **Elaboration des VLB pragmatiques**

#### ✓ En l'absence de donnée d'évaluation quantitative du risque de cancer : recherche d'autres effets sanitaires

##### ☞ même démarche que pour les substances à seuil

- étude de la relation concentration interne – effet (autre que le cancer)
- à défaut étude de la relation concentration interne – concentration atmosphérique

#### ✓ pas d'objectif de protection mais de réduction des expositions

# Un exemple de VLB, l'acrylamide

- **Cancérogène sans seuil d'effet (CES VLEP)**
- **CES VLEP** : Risque additionnel de cancer vie entière :
  - $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$  d'ERI pour 40 ans d'exposition ⇔ **4 ; 0,4 et 0,04  $\mu\text{g}/\text{m}^3$**
- **IBE potentiels retenus : Adduits de l'acrylamide à l'hémoglobine (sang) : AAVaI**
- **Construction de la VLB pour l'acrylamide (ACM)**
- ✓ **1<sup>ère</sup> approche : VLB basée sur un niveau de risque**
  - **Effet critique : cancer (mésothéliome testiculaire)**
  - Pas de donnée chez l'Homme pour relier cc d'IBE ⇔ niveaux de risque pour le cancer
    - ☞ **approche non retenue car trop d'incertitudes (utilisation des données chez l'animal)**
- ✓ **2<sup>ème</sup> approche : VLB basée sur un effet sanitaire autre que le cancer (VLB pragmatique)**
  - **Effet critique : neurotoxicité**
  - Etudes de terrain rapportant des doses repères pour les effets neurotoxiques de l'ACM
    - ☞ **approche écartée car présentant trop de limites (délai entre l'évaluation des effets et la quantification des expositions par des biomarqueurs)**

# Exemple de VLB : acrylamide

## Construction de VLB pour l'acrylamide (suite)

- **3<sup>ème</sup> approche considérée : VLB basée sur une exposition à la VLEP**
  - ✓ Corrélation AAVal (pmol /g globine) =  $25.9 + 5.08 C_c$  atmosphérique ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ),  $r = 0.61$
  - ✓ Permettrait de calculer les cc d'AAVal pour les 3 ERI ( $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$ )
    - ☞ **Étude non-retenue** : concentrations atmosphériques recommandées par le CES VLEP inférieures à la limite de détection dans cette étude

## Conclusions

- **Pas de proposition de VLB**
- **Proposition de Valeurs Biologiques de Référence (VBR) pour l'acrylamide**
  - ✓ Etude de Vesper et al. (2008) : population européenne de 35-60 ans ( $n = 510$ ) (population proche de la population française)
  - ✓ VBR pour l'AAVal : 95<sup>ème</sup> percentile dans la population générale (40 à 60 ans) telles que :
    - ✓ Fumeurs : 285 pmol/g. globine
    - ✓ Non-fumeurs : 85 pmol/g. globine

# Autre exemple de VLB, le cadmium

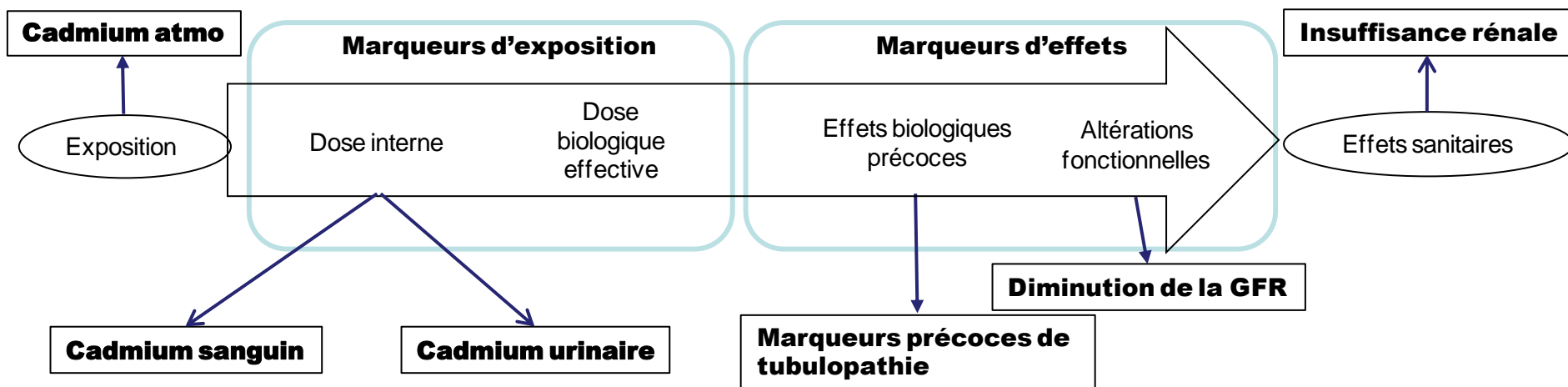
- Cancérogène à seuil d'effet (Cadmium et ses composés) (CMR 1B à 2, IARC 1)
- Choix des indicateurs biologiques d'exposition
  - ✓ **Cadmium urinaire** : reflet de l'exposition à long terme
  - ✓ **Cadmium sanguin** : reflet de l'exposition à court terme et de l'augmentation de la charge corporelle
- Impossible de relier l'effet cancérogène aux concentrations d'IBE  
(pas de VLEP sur l'effet cancérogène ; construction d'une VLEP à partir de l'IBE)
- ☞ En l'absence de données quantitatives suffisantes pour les effets cancérogènes, c'est sur la base d'un autre effet qu'une VLB sera calculée  
**(VLB pragmatique)**
  - ✓ Effet critique retenu : toxicité rénale

# Exemple de VLB : cadmium

## Tubulopathie

- Toxicité tubulaire : marqueurs précoces
  - ✓ **Protéine transporteuse de rétinol (RBP) ; Béta-2-microglobuline ( $\beta$ 2M)**
- Toxicité tubulaire irréversible [ $\beta$ 2M] ou [RBP] urinaire > 1000  $\mu$ g/g créat
- Etudes de terrain : 95<sup>ème</sup> perc [ $\beta$ 2M] ou [RBP] urinaire = 300  $\mu$ g/g créat (toxicité tubulaire réversible) → seuil de toxicité du cadmium

## Continuum exposition – effet pour le cadmium



# Exemple de VLB : cadmium

## Proposition de VLB pour le cadmium urinaire

### ➤ Construction de la VLB pragmatique

- Cohorte 600 travailleurs de l'industrie batteries Ni-Cd (âge moyen : 45 ans) (Chaumont et al. 2011)
- ↑ prévalence des concentrations urinaires anormales de RBP ou  $\beta$ 2M chez 5% des travailleurs (non fumeurs)  $\Leftrightarrow$  Cd urinaire 5 à 6  $\mu\text{g/g}$  créat (Benchmark dose  $\text{BMD}_{5\text{L}95}$ )
- Seule étude avec calcul de BMD + calcul incertitude, large pop utilisant réponse RBP et  $\beta$ 2M

**VLB pragmatique (toxicité tubulaire) = 5  $\mu\text{g.g}^{-1}$  créat**

### ➤ Valeur seuil pour un suivi médical complémentaire couplée à la VLB

- A partir d'une cohorte de travailleurs (> 60 ans) : suivi des marqueurs RBP et  $\beta$ 2-microglobuline
- Permet de prendre en compte des paramètres pas totalement intégrés dans la VLB : âge des travailleurs, caractère très cumulatif de la charge rénale en raison de la longue demi-vie et tabagisme

**Valeur seuil pour un suivi complémentaire : 2  $\mu\text{g.g}^{-1}$  créat**

## Proposition de VLB pour le cadmium sanguin

- **Etudes de terrain (corrélations) :** Cd urinaire 5  $\mu\text{g/g}$  créat  $\Leftrightarrow$  Cd sanguin entre 3 et 5  $\mu\text{g/L}$ 
  - **VLB pragmatique (toxicité tubulaire) = 4  $\mu\text{g/L}$**

# Valeurs limites biologiques (VLB) disponibles en France

## ➤ Les publications du CES VLEP de l'Anses

- Des avis/rapports IBE/VLB disponibles sur le site de l'Anses :
  - 2-butoxyéthanol et son acétate ; toluène
- Des avis/rapports IBE/VLB à venir sur le site de l'Anses (**dont plusieurs cancérogènes**)
  - DEHP, DnBP, BBzP, Styène, **Cobalt, Chrome VI, Cadmium, Acrylamide,**
- Les futurs travaux du GT IBE du CES VLEP de l'Anses
  - Perchloroéthylène, PGME, **Plomb**
  - **Trichloroéthylène, Dichlorométhane, 1,3-Butadiène, Béryllium**



## ➤ Une seule **valeur limite biologique réglementaire et contraignante** dans le dispositif réglementaire actuel français : **la plombémie**

- Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2012 : laboratoires accrédités par le Cofrac norme NF EN ISO 1518
- A noter qu'il existe en France d'autres valeurs de référence, appelées « **valeurs guides françaises (VGF)** » qui concernent plusieurs cancérogènes **non revues depuis 1997 !**
  - elles n'ont pas de valeur réglementaire (« valeurs conseils »)

## un outil d'aide à la mise en place d'une SBE

- Une base de données **Biotox** depuis 2003, mise à jour annuellement (dernière mise à jour mai 2013/ MAJ partielles en février et juin 2014), en français et en accès libre sur le site de l'INRS (<http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/biotox.html>)
- Des synthèses en français avec des informations nécessaires à la mise en place de la SBE pour 120 substances, **dont plus de 30 cancérogènes**
- Des informations pratiques sur les dosages (220) et les laboratoires susceptibles de les réaliser en routine
- Les valeurs de référence pour chaque IBE
  - distributions de référence de la population générale (le plus souvent le 95<sup>ème</sup> percentile)
  - valeurs biologiques pour la population professionnellement exposée (VLB ; VGF ; BEI ; BAT, EKA, BLW, BAL ; VBA)
  - les dates de dernière modification.

The screenshot shows the 'Base de données Biotox' website. At the top, it says 'BIOTOX. Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. Inventaire des dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés à des produits chimiques'. Below this is a search interface with two main sections: 'SUBSTANCES OU DOSAGES' and 'LABORATOIRE/DOSAGE'. The 'SUBSTANCES OU DOSAGES' section has a dropdown for 'Famille chimique' (set to 'Choisissez une famille'), a text input for 'Substance', a text input for 'Nature du dosage', and a text input for 'N° CAS'. The 'LABORATOIRE/DOSAGE' section has a dropdown for 'Région' (set to 'Choisissez une région'), a text input for 'Ville', and a text input for 'Nature du dosage'. Both sections have 'Effacer' and 'Rechercher' buttons. On the right side, there is a sidebar with 'En savoir plus sur Biotox' and 'A remplir avec tout prélèvement' sections, each containing a list of links to various resources like author information, collection integrals, and questionnaires.



# Biométrie des cancérogènes : les pistes de progrès

- Poursuivre des travaux du CES VLEP de l'Anses pour l'élaboration de recommandations de VLB
- Favoriser les enquêtes nationales de biosurveillance pour permettre l'élaboration de valeurs biologiques de référence
- Poursuivre **les mises à jour de Biotox**
  - en particulier celles sur les valeurs de référence **des cancérogènes**
  - réfléchir à l'introduction de nouveaux biomarqueurs d'exposition (adduits, ..),
- Réflexion pour la mise en place de recommandations de bonnes pratiques pour les médecins du travail dans le domaine de la SBE
- Poursuivre la réflexion sur la mise en place d'une centralisation nationale des données de biométrie,
  - pour une meilleure connaissance des secteurs et postes à risques à des fins de prévention