

Factsheet

Monitoring biologique et valeurs biologiques tolérables

Michael Koller, Claudia Pletscher

Deux méthodes complémentaires sont utilisées pour quantifier l'exposition des travailleurs aux substances chimiques et le risque ainsi encouru: la mesure de la substance dans l'air ambiant («air monitoring»), réalisée par un hygiéniste du travail, et le monitoring biologique ainsi que les examens préventifs dans le domaine de la médecine du travail effectués par un médecin du travail. L'utilité du monitoring biologique comme instrument de la médecine du travail n'a été reconnue que tardivement, dans les années 1980. C'est en 1994 que la Suva a publié les premières valeurs biologiques tolérables (VBT) pour l'appréciation du monitoring biologique. Au fil des ans, le nombre des VBT recensées dans la liste des valeurs limites de la Suva a augmenté continuellement, jusqu'à 93 entrées à ce jour (version de 2018).

Nous expliquerons ci-après ce qui fait l'intérêt du monitoring biologique, la manière dont les VBT sont définies et déterminées, les problèmes pratiques posés par le monitoring biologique et les applications de celui-ci dans le cadre de la protection de la santé.

Qu'est-ce que le monitoring biologique?

Le monitoring biologique sert à quantifier l'exposition d'un travailleur à une substance chimique par la détermination d'un paramètre biologique dans un substrat biologique adéquat. Le paramètre biologique peut être la substance employée elle-même, l'un de ses métabolites ou un paramètre de l'organisme sur lequel elle a une influence (p. ex. ALA, CRP). Le substrat biologique est le plus souvent l'urine ou le sang.

Le monitoring biologique permet d'apprécier la charge interne d'une substance ou la mise à l'épreuve en résultant de l'organisme du travailleur exposé. La concentration dans l'air ambiant décrit l'exposition externe. L'effet au niveau de l'organe cible consiste en une mise à l'épreuve ou un effet indésirable.

Le monitoring biologique permet d'estimer:

- la quantité d'une substance dangereuse absorbée (par inhalation, pénétration à travers la peau ou ingestion)
- les effets biologiques d'une exposition à une substance de travail
- les différences dans le métabolisme de chaque individu
- l'efficacité des nouvelles mesures de protection
- l'hygiène lors de la manipulation des substances de travail

Avantages du monitoring biologique par rapport à l'air monitoring

Le monitoring biologique présente plusieurs avantages par rapport à la mesure dans l'air ambiant. La quantification de la substance ou de ses métabolites dans un substrat biologique permet de déterminer la charge toxique interne de l'individu exposé. En principe, pour les substances toxiques systémiques, l'évaluation du risque est toujours basée sur la charge interne, c'est-à-dire sur la quantité de substance toxique absorbée. Cette méthode permet de prendre en compte toutes les voies d'absorption de la substance, autrement dit aussi la résorption par voie digestive et transcutanée. L'absorption accrue d'une substance en cas d'efforts physiques avec augmentation du volume respiratoire n'échappe pas non plus à cette méthode, de même que les expositions dans le cadre de travaux effectués pendant les loisirs ou liées à l'environnement. De même, on peut mettre en évidence une augmentation de l'absorption due à un manque d'hygiène personnelle chez certains travailleurs, ainsi que l'effet des mesures de protection comme la protection de la peau et des voies respiratoires. Les interactions et les différentes vitesses de dégradation sont également prises en compte. Le fait que, pour certains paramètres, on tienne compte de l'exposition intégrée sur un laps de temps déterminé facilite la continuité de la surveillance. Alors que l'air monitoring donne un instantané de la situation (généralement sur quelques heures de mesure), le monitoring biologique peut, selon la demi-vie du paramètre biologique, donner une indication soit de l'exposition aiguë (p. ex. solvants organiques dans le sang), soit de l'absorption et de l'accumulation d'une substance sur une longue durée (p. ex. métaux dans le sang, DDT ou PCB).

Influence sur la charge interne

Entre la concentration d'une substance dans l'air ambiant et l'effet observé au niveau de l'organe cible, plusieurs variables peuvent influencer sur la relation dose-effet (fig. 1).



Fig. 1: facteurs d'influence entre exposition externe et charge interne

Au niveau des voies respiratoires, les facteurs de variation à prendre en compte sont l'ampleur de l'exposition de l'organisme, la biodisponibilité et le port d'un dispositif de protection des voies respiratoires. La résorption additionnelle de la substance au niveau des voies digestives et de la peau constitue un autre facteur de variation. Par ailleurs, des facteurs tels que ceux mentionnés ci-dessous peuvent également influencer sur la relation entre la contamination externe et l'effet au niveau de l'organe cible: expositions extraprofessionnelles et expositions environnementales, mais aussi facteurs individuels (notamment taille, poids, différences interindividuelles en matière de métabolisme et d'élimination) ainsi qu'interactions avec des substances d'origine professionnelle, des médicaments ou l'alcool.

Perméabilité de la peau

La résorption transcutanée des substances revêt une importance particulière. Dans le cas de substances facilement absorbées par voie transcutanée avec une faible pression de vapeur et donc une résorption relativement faible de la substance par les voies respiratoires, le risque lié à la résorption transcutanée est nettement supérieur à celui lié à l'inhalation de la substance. Des lésions du stratum corneum, par exemple en cas d'eczéma, favorisent de manière décisive cette résorption, qui peut même être plus importante que la résorption par les poumons. D'infimes lésions cutanées peuvent déjà accroître de façon significative la charge des substances dangereuses.

Les substances pour lesquelles la résorption transcutanée est particulièrement importante dans la survenue d'une intoxication sont notamment le phénol, les amines aromatiques, les composés nitrés, les organophosphates (en particulier dans les produits phytosanitaires) ou la classe des éthers de glycol. Les solvants organiques qui, en tant que tels, ne peuvent pas être résorbés par la peau, peuvent l'être en combinaison avec d'autres substances telles que le DMSO, le DMF ou les composés du glycol (effet dit «porteur»). La substance peut donc être résorbée par contact direct avec la peau, mais également par des vêtements contaminés ou par la phase gazeuse ou la phase vapeur d'un solvant, ainsi que cela a été démontré pour le 2-méthoxyéthanol, le 2-éthoxyéthanol, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, le DMF, le sulfure de carbone ou la N-méthylpyrrolidone.

Les substances dont il convient de surveiller particulièrement la résorption transcutanée sont marquées d'un R (pour résorption transcutanée) dans la liste des valeurs limites. On en dénombre actuellement près de 300 (sur 774 entrées au total dans la liste).

Interactions et métabolisme

Les interactions constituent un facteur supplémentaire de variation entre la contamination externe et l'effet au niveau de l'organe cible. On distingue les interactions toxicocinétiques et toxicodynamiques. Les interactions toxicocinétiques concernent l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'excrétion. Les interactions toxicodynamiques peuvent se produire au niveau des récepteurs des substances.

En cas d'inhibition de la détoxification, on assiste d'une part à une élévation des concentrations sériques des substances et, d'autre part, à un ralentissement accompagné d'un pic moins important de l'excrétion des métabolites dans les urines. Cela peut entraîner des erreurs d'interprétation. A l'inverse, le métabolisme peut aussi être activé et la charge interne diminue alors. De façon générale, l'effet d'une substance peut être affaibli (antagonisme) ou renforcé (synergie) par un mécanisme suradditif.

Des interactions significatives entre **substances** dans le sens d'une inhibition du métabolisme d'une substance par une autre ont été rapportées, notamment pour les couples de substances suivantes: toluène/hexane, tétrachloroéthylène/trichloroéthane, méthyléthylcétone/hexane ainsi que méthanol/dichlorométhane. Une inhibition mutuelle du métabolisme de deux substances est également possible. Ceci a été observé notamment avec les couples de substances toluène/xylène, toluène/styrène et toluène/benzène. Par ailleurs, on peut aussi avoir affaire à une accélération du métabolisme par une autre substance, comme dans le cas de l'action simultanée du toluène/acétate d'éthyle, xylène/acétate de butyle ou de l'acétone/styrène. Les facteurs extraprofessionnels peuvent également agir sur la relation entre l'exposition externe et l'effet au niveau de l'organe cible, et ainsi influencer sur les paramètres du monitoring biologique. C'est ainsi que le métabolisme du xylène, du styrène, du trichloroéthane, de la méthyléthylcétone ou du toluène peut être inhibé par une ingestion aiguë d'**alcool**, ce qui se traduit par une élévation des concentrations sanguines des substances concernées et une diminution des concentrations des métabolites urinaires. On a également pu mettre en évidence, en tant que paramètre d'exposition, un ralentissement de l'élimination urinaire du N-méthylformamide par rapport au diméthylformamide (DMF) sous l'influence de l'alcool. Chez les **fumeurs**, il existe une exposition supplémentaire, par exemple au monoxyde de carbone, au cadmium, au nickel et aux hydrocarbures polycycliques. Les fumeurs présentent ainsi des concentrations plus élevées de ces substances dans le sang et les urines que les non-fumeurs. Des charges toxiques internes plus élevées peuvent aussi résulter de la contamination des cigarettes, par exemple dans le cas d'un tabagisme à un poste de travail exposé au plomb.

Les interactions entre **médicaments** et substances, telles que le monitoring biologique peut les révéler ou qui modifient les résultats du monitoring, n'ont pas jusqu'à présent fait l'objet d'études systématiques. On sait par exemple que des médicaments comme les dérivés nitrés, la nitroglycérine ou les sulfamides peuvent aboutir à une méthémoglobinémie, et compliquer le monitoring biologique des substances à l'origine d'une méthémoglobinémie.

La concentration d'une substance dans l'organe cible dépend aussi des **différences génétiques** des enzymes assurant sa métabolisation. On connaît ainsi des polymorphismes des isoenzymes du CYP450, de la glutathion-S-transférase ou de la N-acétyltransférase.

Valeurs biologiques tolérables

Les résultats de laboratoire obtenus dans le cadre du monitoring biologique sont comparés aux valeurs biologiques tolérables (VBT) de la substance. Pour mémoire, la mesure de l'exposition externe se réfère à la concentration de la substance dans l'air comparée à la VME¹.

¹ La VME (valeur limite moyenne d'exposition au poste de travail) est la concentration moyenne dans l'air en un polluant donné qui ne met pas en danger la santé de la très grande majorité des travailleurs sains qui y sont exposés, et ceci pour une durée de 42 hebdomadaires, à raison de 8 heures par jour, pendant toute leur vie.

La VBT décrit, sur le plan de la toxicologie professionnelle, la concentration d'une substance, de ses métabolites ou d'un paramètre indicateur d'effet dans un liquide biologique correspondant, pour laquelle la santé d'un travailleur n'est, dans la vaste majorité des cas, pas mise en danger, même lors d'exposition répétée ou à long terme.

Les valeurs VBT reposent sur une relation entre l'exposition externe et interne ou entre l'exposition interne et l'effet causé par la substance. Leur détermination prend comme base de référence les expositions internes moyennes.

La VBT est considérée comme dépassée lorsque la concentration moyenne du paramètre est au-dessus de la VBT lors d'examens répétés du travailleur. On ne peut pas nécessairement conclure à une atteinte à la santé sur la base d'un dépassement unique de la VBT (sauf pour les substances produisant des effets toxiques aigus: voir ci-dessous). La raison en est que les études concernant la relation entre exposition externe et charge interne montraient en général une dispersion considérable des paramètres biologiques et les résultats de laboratoire obtenus dans le cadre du monitoring biologique présentent une grande variabilité (voir plus loin). Compte tenu du fait que la valeur tolérable est en général déduite des études comme valeur moyenne et qu'on ne peut pas définir une limite nette entre expositions à risque et expositions non risquées, de nombreux groupes de travail ne définissent pas les valeurs biologiques tolérables comme des valeurs maximales chez un seul travailleur.

VBT se rapportant à une somme de paramètres

Quand la VBT fait référence à une somme de paramètres biologiques, elle est indiquée seulement en unité de masse et ne peut pas être convertie en unités molaires. On peut donner comme exemples de VBT concernant une somme de valeurs la VBT pour la somme de l'acide mandélique et de l'acide phénylglyoxylique dans le monitoring biologique du styrène ou de l'éthylbenzène, ou la VBT pour la somme de la 2,5-hexanedione et de la 4,5-dihydroxy-2-hexanone dans le monitoring du n-hexane.

Valeurs biologiques tolérables et valeurs limites dans d'autres pays

DFG	Deutsche Forschungs gemeinschaft (Allemagne)	BAT	Biologischer Arbeitsplatz-Toleranzwert
		BLW	Biologischer Leitwert
		EKA	Expositionsäquivalent für krebserzeugende Arbeitsstoffe
AGS	Ausschuss für Gefahrstoffe (Allemagne)	BGW	Biologische Grenzwerte (selon TRGS 903) Äquivalenzwerte (selon Bekanntmachung 910)
CSLEP	Comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelles de l'Union européenne	BLV	Biological Limit Value
ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists (Etats-Unis)	BEI	Biological Exposure Indices

FIOSH	Finnish Institute of Occupational Health (Finlande)	BAL	Biological Action Level (concentration d'action biologique)
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire (France)	VLB	Valeur limite biologique

Valeurs de référence pour la population générale

Il convient de distinguer les VBT des valeurs de référence pour la population générale, qui représentent des moyennes pour des personnes non professionnellement exposées. Ces limites sont nettement plus basses que les valeurs limites aux postes de travail car la population peut être exposée 24 heures sur 24 et inclut aussi des enfants, des personnes âgées ou malades qui peuvent être particulièrement sensibles.

La liste des valeurs MAK élaborée en Allemagne par la Deutsche Forschungsgemeinschaft fixe ainsi des valeurs biologiques de référence pour les substances de travail (Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte, BAR) qui décrivent l'exposition de fond de la population générale en âge de travailler. Le dépassement de ces valeurs de référence n'entraîne pas nécessairement des effets indésirables.

Le tableau ci-dessous répertorie quelques valeurs de référence et de fond connues:

DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft (Allemagne)	BAR	Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte
UBA	Human-Biomonitoring-Kommission des Umweltbundesamts (Allemagne)		Referenzwerte
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire (France)	VBR	Valeurs biologiques de référence
CDC	Centers of Disease Control (Etats-Unis)	Valeurs de référence	National Health and Nutrition Examination Survey

Notations

Pour chaque VBT, la liste des valeurs limites d'exposition donne des indications sur le substrat dans lequel le paramètre biologique doit être mesuré, le moment du prélèvement, la spécificité du paramètre biologique, etc.:

Substrat

L'effet sur l'organe cible est estimé par la détermination d'un paramètre biologique dans un substrat biologique adéquat:

- En règle générale, on mesure le paramètre biologique dans les **urines** car celles-ci sont faciles à obtenir. L'urine convient particulièrement bien pour le monitoring des marqueurs biologiques hydrophiles de faible poids moléculaire. En outre, certaines substances peuvent encore être décelables dans les urines longtemps après la fin de l'exposition, alors qu'elles ne le sont plus dans le sang.

- Le meilleur indicateur de la charge interne est cependant la mise en évidence de la substance d'origine dans le **sang**, car l'exposition de l'organisme se reflète directement dans ce substrat. Si une substance est mesurable pendant longtemps dans le sang, il faut penser à une accumulation dans l'organisme avec libération lente à partir du réservoir (voir «Métaux lourds»). Une prise de sang est plus désagréable qu'une analyse d'urine pour les travailleurs. Une substance peut être recherchée dans le sang entier ou, plus rarement, dans le plasma ou le sérum. Des analyses de la fraction érythrocytaire sont également possibles, mais seulement pour quelques éléments (acétylcholinestérase ou époxypropane). Le sang convient particulièrement bien pour la recherche d'adduits macromoléculaires, de formes d'hémoglobine, de solvants faiblement métabolisés (p. ex. PER).
- Plus rarement, on analyse **l'air expiré**, notamment pour rechercher les COV (composés organiques volatils) hydrophobes stables et peu métabolisés.
- Les **analyses capillaires** ne sont que rarement utiles en médecine du travail (sauf pour l'exposition aux composés inorganiques d'arsenic, aux composés organiques de plomb et au méthylmercure).

Moment du prélèvement de l'échantillon

Le moment du prélèvement est crucial pour obtenir des résultats exploitables. Il est particulièrement important, à cet égard, de connaître la demi-vie de la substance. On peut trouver des exemples de demi-vies et des indications sur la toxicocinétique dans Patty's Industrial Hygiene (chapitre 13), la banque de données GESTIS (<http://gestis.itrust.de>), la banque de données des matières dangereuses GDL (<https://www.gefahrstoff-info.de/igs/>) ou auprès de l'ACGIH: Biological Indices Values, Introduction. On distingue, pour l'essentiel, trois moments différents de prélèvement:

- Pour les substances ayant une **demi-vie très longue** et qui s'accumulent dans l'organisme au fil des années, le moment de prélèvement n'est pas limité. Les substances en question sont libérées par les réservoirs de façon relativement constante et indépendante de la concentration dans l'environnement. C'est le cas de nombreux métaux (aluminium, plomb, cadmium, etc.).
- Pour les substances de **demi-vie courte**, le prélèvement doit être effectué, en règle générale, après la fin de l'exposition ou de la période de travail, ou après plusieurs périodes de travail successives. La substance peut s'accumuler sur la durée d'une période de travail et atteint sa concentration maximale à la fin de la période de travail.
- Exceptionnellement, le prélèvement peut aussi être effectué avant le début de la période de travail suivante; c'est le cas notamment pour la détermination du mercure inorganique dans les urines ou du tétrachloréthylène dans le sang, deux substances qui ont une longue demi-vie dans l'organisme.

Spécificité du paramètre biologique

- **Les paramètres non spécifiques** qui aussi sont mesurés lors des expositions à d'autres substances de travail et doivent donc être complétés par des paramètres spécifiques, sont signalés par «N».

- Les paramètres **influencés par un facteur de l'environnement** sont signalés par «X». C'est le cas, par exemple, de l'acide hippurique dans l'urine, paramètre de l'exposition au toluène qui est influencé, entre autres, par l'absorption d'acide benzoïque avec la nourriture.

Paramètres difficiles à interpréter

Les analytes dont l'interprétation quantitative est difficile sont signalés par «Q». Ces paramètres représentent un test de dépistage.

Substances produisant une toxicité aiguë

Les substances de travail produisant des effets toxiques aigus sont notées «T». Leur VBT est considérée comme une valeur maximale au cas par cas et ne doit pas être dépassée. On peut citer comme exemple les esters d'acide phosphorique, l'aniline, le dichlorométhane ou le monoxyde de carbone.

Cancérogènes à seuil d'effet

Les cancérogènes des classes C_{1A} et C_{1B} à seuil d'effet sont signalés par le symbole «#»; le risque de cancer créé par ces substances n'est normalement pas accru si la VBT est respectée. Le cadmium en est un exemple. Du point de vue de l'hygiène du travail, les cancérogènes de la classe C₂ sont traités comme des substances non cancérogènes.

Réalisation d'un programme de monitoring biologique

Le monitoring biologique s'organise en trois étapes:

- Avant les analyses: réflexions sur la détermination de l'indication, la stratégie de mesure, le plan de mesures, le substrat biologique, le moment de prélèvement, l'entreposage et le transport du substrat biologique.
- Analyses: examen du substrat biologique au laboratoire (avec assurance qualité). Les procédés d'analyse reconnus sont indiqués dans la liste des valeurs limites d'exposition.
- Après les analyses: interprétation des résultats

Détermination de l'indication

Le monitoring biologique est utilisé dans le cadre de la prévention en médecine du travail, de l'éclaircissement des cas de maladies professionnelles, de l'évaluation des postes de travail (en complément des mesures de l'air ambiant) et de la documentation des expositions sur des périodes prolongées. Une visite de l'entreprise est généralement nécessaire pour pouvoir déterminer l'indication d'un programme de monitoring biologique, au besoin en faisant participer un hygiéniste du travail. Le travailleur doit consentir au monitoring biologique. Cela suppose qu'il soit bien informé des buts de l'examen et de l'utilisation des résultats.

L'évaluation inclut les méthodes et processus de travail, le temps de travail, les substances dangereuses utilisées et les possibilités d'exposition à celles-ci. La réalisation d'un monitoring biologique se justifie dans les situations suivantes :

- exposition à des substances dangereuses ayant une faible pression de vapeur ou facilement absorbées par la peau
- conditions pouvant contribuer à l'ingestion de substances dangereuses, par exemple en cas d'hygiène personnelle insuffisante au travail
- exposition à des substances dangereuses ayant une longue demi-vie biologique
- substances pouvant entraîner des interactions
- situations dans lesquelles la mesure dans l'air ambiant est difficile à effectuer ou à interpréter, p. ex. lors du port de protections respiratoires, de travaux dans des espaces confinés, de travaux de réparation et de dépannage, de travaux à l'air libre, de fortes variations de la concentration dans l'air ou d'exposition intermittente en raison de sorties fréquentes du lieu de travail
- contrôle de l'efficacité des mesures de protection individuelle et/ou techniques ou lors de modifications notables des processus ou méthodes de travail
- estimation individuelle du risque en cas d'exposition à des substances cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques
- exposition à des substances dangereuses modifiées par les travaux physiquement exigeants ou par des modèles d'horaires de travail différents (plus de 8 heures/jour, plus de 5 jours/semaine)
- identification de zones ou de groupes de travailleurs exposés, notamment dans le cadre des enquêtes d'entourage en cas de maladies professionnelles ou d'expositions accidentelles.

Un programme de monitoring biologique doit avoir les qualités suivantes:

- spécificité
- sensibilité
- faible variation intra-individuelle
- méthode d'analyse validée
- faisabilité des analyses (coût, faisabilité technique, mesure peu invasive)
- bonne corrélation entre dose interne et dose d'exposition externe et/ou entre dose interne et effet
- possibilité d'une évaluation quantitative
- existence de VBT ou d'autres valeurs de référence
- connaissance des conditions aux postes de travail (visite de l'entreprise)
- information des travailleurs concernés et des responsables dans l'entreprise à propos de la teneur et de la finalité des analyses
- présence d'un médecin MSST appelé par l'entreprise

Planification

Lorsqu'il existe une indication claire pour le monitoring biologique, il y a lieu d'élaborer un programme concret, comprenant: la détermination du paramètre biologique, du substrat, du moment du prélèvement, des intervalles d'analyse et de la méthode d'analyse. Pour chaque

paramètre, la liste des valeurs limites donne des indications sur le substrat, le moment du prélèvement et la méthode d'analyse. L'intervalle d'analyse doit être fixé par le médecin du travail. On en trouvera des propositions dans le document Leitlinie S1 de la DGAUM. L'entreprise et le médecin du travail intervenant doivent être informés sur les points suivants du déroulement du monitoring biologique:

- substance dangereuse, risque pour la santé
- paramètre biologique étudié
- substrat biologique examiné
- moment le plus judicieux pour le(s) prélèvement(s)
- méthode de prélèvement
- méthode de conservation et de transport des prélèvements
- intervalles normalisés et durée de la campagne de monitoring biologique
- Explication concernant l'obligation du secret médical: les résultats du monitoring biologique sont soumis au secret médical. Ils ne sont pas communiqués par la Suva s'ils sont normaux. En cas d'élévation des valeurs, la Suva prend tout d'abord contact avec la personne surveillée. Les résultats ne peuvent être transmis à son employeur ou au préposé à la sécurité qu'avec son consentement. Si elle s'y refuse, les résultats ne doivent être communiqués que sous forme anonymisée. Leur communication reste toutefois importante pour que l'on puisse vérifier en temps utile les conditions d'hygiène au travail lorsque les mesures sont élevées à plusieurs reprises et déterminer quelles mesures de protection sont insuffisantes.

Déroulement du prélèvement

Le prélèvement doit généralement être effectué selon les recommandations du laboratoire chargé des analyses. Il est également possible de s'aider de directives publiées, comme la Leitlinie S1 de la DGAUM:

1. Pour les analyses de paramètres dans le sang, le plasma et les érythrocytes:
 - prise de sang par ponction veineuse
 - nettoyage du point de ponction avec un désinfectant sans solvants
 - prélèvement dans des tubes à essais avec un anticoagulant tel que de l'EDTA (p. ex. Monovette ou Vacutainer avec EDTA)
 - Le plasma doit être extrait (par centrifugation) immédiatement après la prise de sang, les érythrocytes (par lavage) quelques heures après («rapidement»)
 - contenants particuliers pour les composés organiques volatils (p. ex. toluène, xylène, dichlorométhane, tétrachloréthylène): déposer environ deux millilitres d'un échantillon de sang extemporané dans une ampoule perforable, utilisée comme contenant d'entreposage et de transport, à l'aide d'une seringue jetable
 - entreposage à 4 °C au réfrigérateur en règle générale, pendant plusieurs heures à 5 jours au maximum
 - transporter dès que possible au laboratoire d'analyses
2. Pour les analyses de paramètres dans les urines:
 - recueil de l'échantillon (généralement miction spontanée) après retrait de la tenue de travail et lavage des mains

- recueil directement dans le flacon d'urine (à goulot large, capacité de 50 à 100 ml); utiliser si nécessaire des flacons spécialement nettoyés et stockés fermés afin d'éviter les contaminations avant le prélèvement (p. ex. pour l'aluminium)
 - au besoin, transvaser une aliquote dans des tubes à urine Monovette
 - contenants particuliers pour les composés organiques volatils (p. ex. acétone, méthanol, voir ci-dessous): déposer environ deux millilitres d'un échantillon d'urine de miction spontanée dans une ampoule perforable, utilisée comme contenant d'entreposage et de transport, à l'aide d'une seringue jetable
 - Entreposage à 4 °C au réfrigérateur en règle générale, pendant jusqu'à 5 jours au maximum
 - transporter dès que possible au laboratoire d'analyses
 - Les échantillons doivent être clairement étiquetés (nom, date de naissance, type de substrat biologique, moment du prélèvement). Attention: le plasma et les érythrocytes doivent être extraits avant la congélation.
3. Substrat: la liste suisse des valeurs limites d'exposition précise dans quel substrat le paramètre biologique doit être déterminé.
 4. Moment du prélèvement: le moment du prélèvement est indiqué dans la liste des valeurs limites d'exposition.
 5. Expédition des échantillons: les échantillons doivent en principe être envoyés au laboratoire dès leur collecte. Dans quelques rares cas, ils doivent être constamment réfrigérés avant l'analyse.

Interprétation des résultats de laboratoire

L'interprétation d'un résultat de laboratoire vise avant tout à déterminer si la concentration du paramètre biologique dépasse la VBT. Un dépassement unique de la VBT ne doit pas être considéré comme pathologique car les résultats ont de grandes chances d'être très variables; il n'y a lieu de prendre des mesures que si la VBT est dépassée de façon répétée. Les facteurs suivants, en particulier, expliquent la grande **variabilité** inter- et intra-individuelle des résultats de monitoring biologique:

- paramètre non spécifique
- solubilité différente dans le sang, selon la composition des repas
- absorption dermique différente selon l'état de la peau, l'humidité, la température, etc.
- répartition différente dans le corps selon la composition de celui-ci
- métabolisme différent selon l'activité des enzymes, les interactions (médicaments, tabac, alcool, etc.), le débit sanguin, la liaison des protéines
- ventilation pulmonaire et rendement cardiaque pour les substances exhalées au niveau pulmonaire, filtration rénale pour les substances excrétées par le rein
- exposition de fond et influences de l'environnement: lors de la discussion des valeurs mesurées, il importe de distinguer les valeurs de référence pour la population non professionnellement exposée des valeurs VBT. Alors que le fait d'excéder la valeur de référence pour la population non professionnellement exposée signale simplement une exposition professionnelle ajoutée à l'exposition environnementale, le dépassement de

la VBT, surtout s'il est répété, doit faire pressentir la possibilité de survenue d'effets indésirables.

- heure de prélèvement imprécise: l'heure du prélèvement est cruciale.
- Les valeurs de laboratoire pour la détermination des **métaux** peuvent être influencées par la teneur en minéraux dans l'alimentation et l'eau de boisson, l'âge du travailleur (concentration plus élevée avec l'âge), la consommation de tabac, la coexposition à d'autres métaux en compétition pour les sites de liaison, le traitement avec des agents complexants tels que l'EDTA, le DMPS ou le DMSA.

Les anomalies répétées des résultats de monitoring biologique suggèrent que les conditions d'hygiène du travail et/ou les mesures de protection sont insuffisantes. Des mesures de prévention sont alors le plus souvent nécessaires.

Pour les substances produisant des effets toxiques aigus et les cancérigènes sans seuil d'effet, des règles particulières s'appliquent à l'interprétation des résultats:

- Les substances produisant des **effets toxiques aigus**, dont la VBT représente un maximum qui ne doit jamais être dépassé même individuellement, sont signalées de manière spécifique dans la liste des valeurs limites d'exposition.
- Le monitoring biologique des **substances cancérigènes sans seuil d'effet** des catégories C1A et C1B doit suivre le principe de minimisation.

Autres points à prendre en compte pour l'interprétation

- La résorption transcutanée doit être prise en considération lors de la mesure des substances dans le sang car les **valeurs veineuses mesurées en périphérie** lors d'une ponction au niveau du bras ne correspondent pas toujours à la valeur du sang veineux mêlé.
- La demi-vie du paramètre biologique étudié détermine sur quelle **durée d'exposition** le résultat donne des informations. Ainsi, la neurotoxicité des solvants organiques est principalement corrélée à leur concentration instantanée dans le sang, tandis que la néphrotoxicité du cadmium dépend de la quantité accumulée, qui dépend à son tour non pas de la moyenne dans l'air par période de travail mais plutôt de la concentration dans les urines. Le tableau 1 du chapitre «Sources of variability in biological monitoring» dans l'introduction à la Documentation of the Threshold Limit Values & Biological Exposure Indices publiée par l'ACGIH, par exemple, indique dans quelle mesure la concentration d'un paramètre biologique concorde avec l'exposition au cours des heures, jours, semaines ou années qui précèdent.
- **Une forte concentration ou une dilution de l'urine** peut également causer des problèmes d'interprétation. Lors de la fixation des valeurs limites, la commission des valeurs limites compétentes vérifie s'il est nécessaire d'introduire une correction en se référant à la créatinine pour la mesure des métabolites ou des substances dans l'urine (voir l'annexe «Prise en compte de la créatinine dans les résultats de laboratoire»). Il serait également possible de normaliser les résultats en se référant au poids spécifique de l'urine, mais pas pour la détermination des VBT. Une correction par référence à la créatinine est en général indiquée si le paramètre biologique à doser est éliminé majoritairement par filtration glo-

mérulaire (phénols, glucuronides, acides organiques, etc.). Si l'élimination a lieu essentiellement par diffusion tubulaire, on peut normalement se passer de cette correction lors de la fixation des valeurs VBT. Cependant, même la correction par la créatininurie a ses limites dans le cadre du monitoring biologique. En cas d'urines très concentrées (créatininurie supérieure à 3 g/l) ou très diluées (créatininurie inférieure à 0,3 g/l), il est recommandé de renoncer à interpréter les valeurs mesurées et de renouveler l'analyse. Attention! Il n'est pas possible de différencier une diurèse augmentée d'une dilution avec de l'eau.

Interprétation de l'exposition à partir de mesures dans l'air et de données de monitoring biologique

Si l'on dispose aussi bien de résultats des mesures dans l'air ambiant que de dosages biologiques, leur analyse peut déboucher en principe sur quatre types de situations (fig. 2): 1) la VME et la VBT sont respectées; 2) la VME est dépassée, la VBT est respectée; 3) la VME est respectée mais la VBT est dépassée; 4) les deux valeurs limites sont dépassées. Si la concordance du dépassement ou du respect des valeurs limites entre les deux méthodes ne soulève pas de difficultés, on est en revanche forcé de trouver une interprétation en cas de divergence entre ces valeurs.

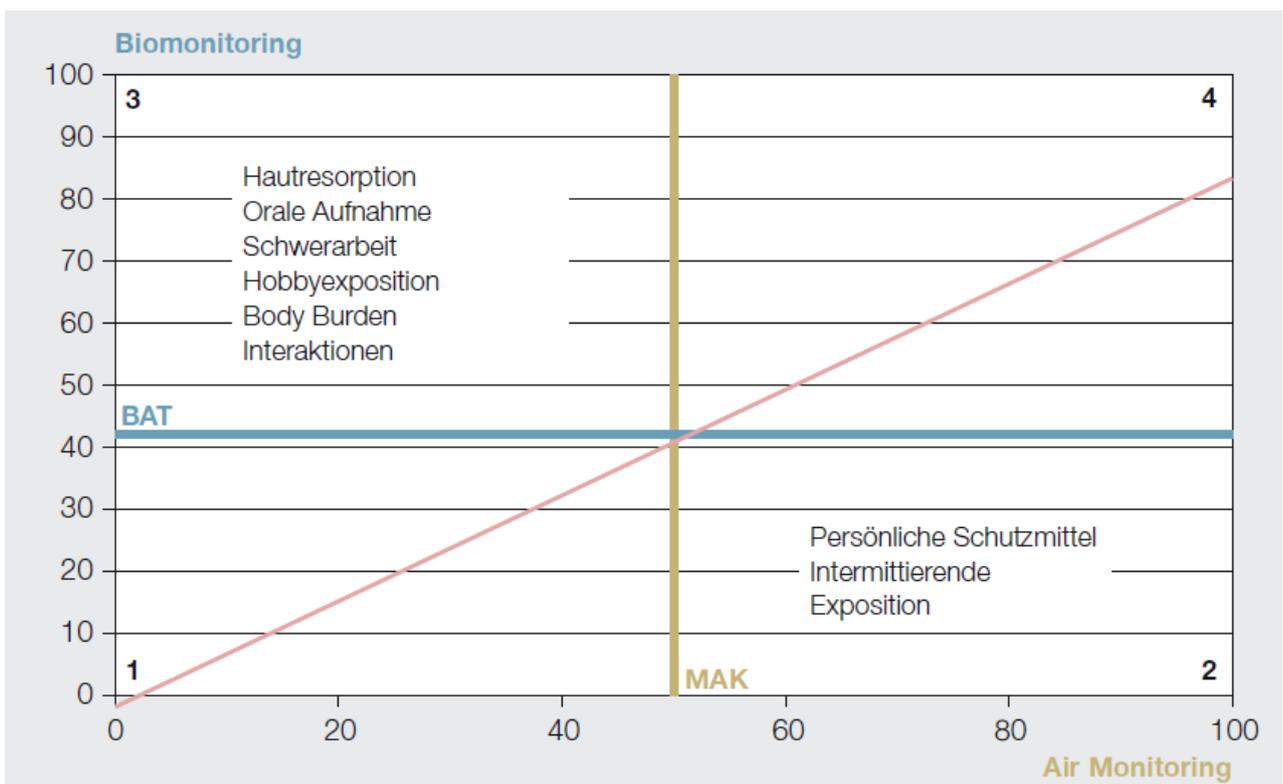


Fig. 2: appréciation d'une situation de travail à l'aide des VME et VBT

Lorsque la VBT est dépassée et la VME respectée, il convient d'envisager les causes possibles suivantes: résorption transcutanée additionnelle de la substance, résorption par voie digestive, hygiène personnelle insuffisante, résorption accrue par les voies respiratoires en cas de travail physique, exposition complémentaire due à des travaux effectués pendant les loisirs ou à des facteurs environnementaux, ou encore exposition antérieure inacceptable à la substance lorsque les paramètres biologiques liés à une longue demi-vie révèlent une charge cor-

porelle. Les interactions avec les substances d'origine professionnelle ou avec l'alcool peuvent aussi aboutir à ce cas de figure.

Si la VME est dépassée mais la VBT respectée, il est possible que le port d'un dispositif de protection individuelle fasse que, malgré une exposition inacceptablement forte dans l'air ambiant, la charge interne reste faible. Il est également possible qu'une forte exposition externe ne soit mesurée que par intermittence et ne soit donc pas décelée par un paramètre biologique, celui-ci reflétant le cas échéant une exposition au long cours.

L'approche à suivre dépend de l'interprétation des résultats. En cas de dépassement isolé de la valeur VBT, on prendra surtout soin de vérifier les moyens de protection individuelle ainsi que l'hygiène personnelle, sans oublier de rechercher et d'exclure des expositions ou des interactions additionnelles extraprofessionnelles. Si l'on a affaire à un dépassement isolé de la valeur VME, on recourra à des mesures d'ordre technique et organisationnel.

Monitoring biologique des substances de travail sans VBT

A l'heure actuelle, il n'est pas possible de fixer une VBT pour la plupart des substances de travail parce qu'il n'existe pas de données toxicologiques suffisantes. Lorsqu'il n'y a pas de VBT suisse, on peut utiliser les valeurs limites biologiques fixées par d'autres groupes de travail (voir p. ex. www.inrs.fr/publications/bdd/biotox.html, www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/Biomonitoring/), la littérature spécialisée (p. ex. Lauwerys et Hoet: «Industrial Chemical Exposure. Guidelines for Biological Monitoring»), des études, des revues ou des méta-analyses, afin d'interpréter les résultats d'analyse d'un monitoring biologique. Au besoin, on peut aussi utiliser le 90^e percentile des mesures d'entreprises présentant des conditions optimales aux fins de comparaison [Cocker, HSE, 2016].

Outre les valeurs limites biologiques au poste de travail, il existe parfois aussi des valeurs de référence pour la population générale (voir plus haut). Ces valeurs sont utilisables, par exemple, pour le tri des données de monitoring biologique ou pour évaluer l'efficacité des mesures de protection mises en œuvre. Le dépassement d'une valeur de référence ne signifie pas nécessairement que le travailleur va présenter des effets indésirables.

La règle est qu'en l'absence de VBT, le monitoring biologique doit être restreint car il n'est pas possible de déterminer avec certitude, sans valeur limite, si un résultat de laboratoire se situe dans une plage dangereuse ou sans danger. Le monitoring biologique sans valeur limite peut être utile, par exemple, pour mettre en place de nouvelles mesures de protection et surveiller l'évolution, ou pour comparer la situation entre postes de travail.

Cholinestérases

Les cholinestérases sont utilisées en relation avec le monitoring biologique des esters d'acide phosphorique. On distingue les cholinestérases spécifiques (acétylcholinestérase AChE, cholinestérase I, cholinestérase érythrocytaire, cholinestérase proprement dite) et les cholinestérases non spécifiques ChE (pseudocholinestérase, cholinestérase II, cholinestérase du sérum et du plasma, benzoyl- et but(yl)-cholinestérase, acylcholine-acylhydrolase). L'AChE dégrade l'acétylcholine dans les synapses et la plaque motrice. Les cholinestérases non spécifiques (ChE) dégradent non seulement l'acétylcholine mais toutes les acylcholines. Elles sont également présentes dans le plasma et le sérum.

L'inhibition des ChE n'a pas d'incidence physiologique. En revanche, celle de l'AChE provoque

un syndrome cholinergique car l'acétylcholine n'est pas dégradée et s'accumule dans les synapses et les plaques motrices. La détermination de l'activité de l'AChE est donc importante quand on travaille avec ses inhibiteurs, par exemple des insecticides tels que les carbamates et les esters d'acides phosphoriques (p. ex. le parathion). Les carbamates inhibent les cholinestérases de façon réversible, les esters phosphoriques de façon irréversible.

L'activité AChE ne pouvant pas être déterminée au niveau des neurones, on utilise à la place l'AChE liée aux érythrocytes. Il existe une VBT pour l'acétylcholinestérase liée aux érythrocytes, indiquée en pourcentage de l'activité de la valeur initiale (sans exposition). Il s'agit donc d'une valeur relative individuelle. Si des travailleurs ont déjà été exposés lors du premier prélèvement, on ne connaît pas l'activité enzymatique initiale sans exposition. On peut s'en rapprocher dans de tels cas à l'aide des valeurs de référence des dosages.

La détermination de l'activité des ChE (non spécifiques) dans le sérum ou le plasma donne aussi des indications sur une possible inhibition de l'AChE. La plupart des groupes de travail ne lui reconnaissent toutefois aucune importance diagnostique dans la prévention en médecine du travail et il n'y a donc pas non plus de VBT au niveau international.

Substances cancérigènes sans seuil d'effet

Les cancérigènes sans seuil d'effet constituent un cas particulier parmi les substances de travail sans VBT (voir le factsheet correspondant de la Suva). Le principe de minimisation doit être appliqué pour les cancérigènes sans seuil d'effet des classes C1_A et C1_B, dans la mesure cela est possible (principe «ALARA», **as low as reasonably achievable**).

Certaines substances cancérigènes sans seuil d'effet ont toutefois une VBT. Dans ces conditions, la VBT ne vise pas la protection contre le cancer mais

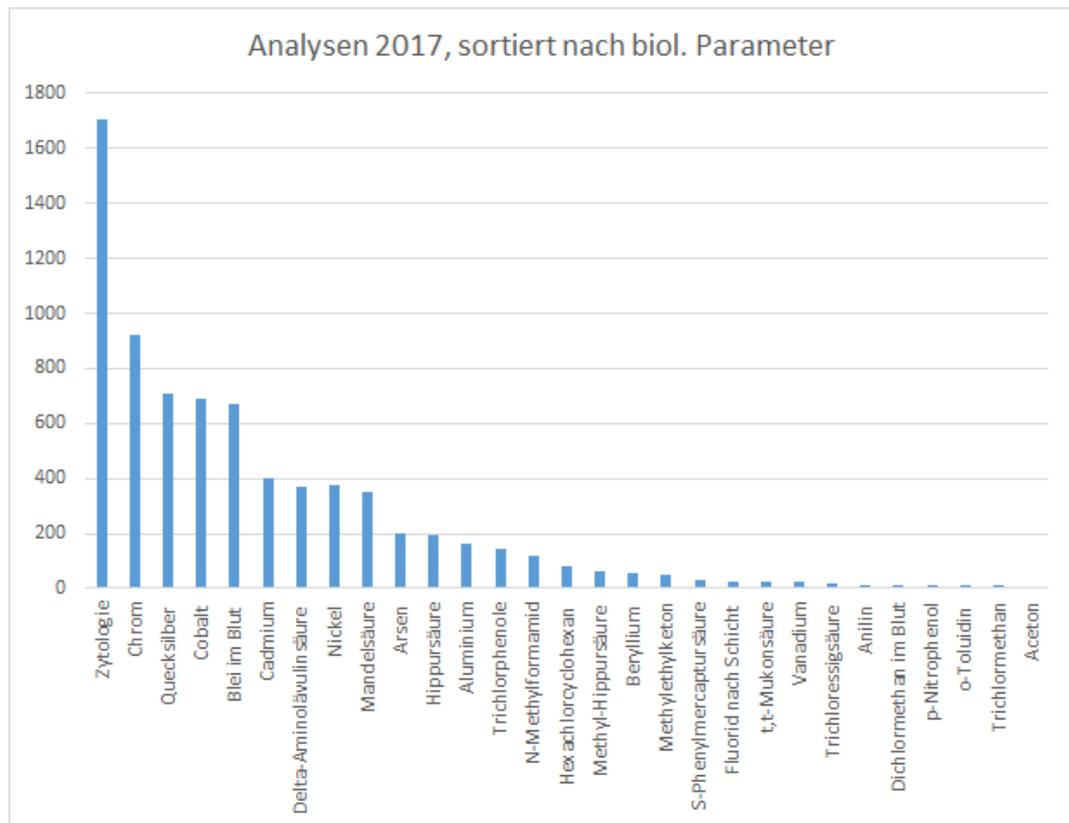
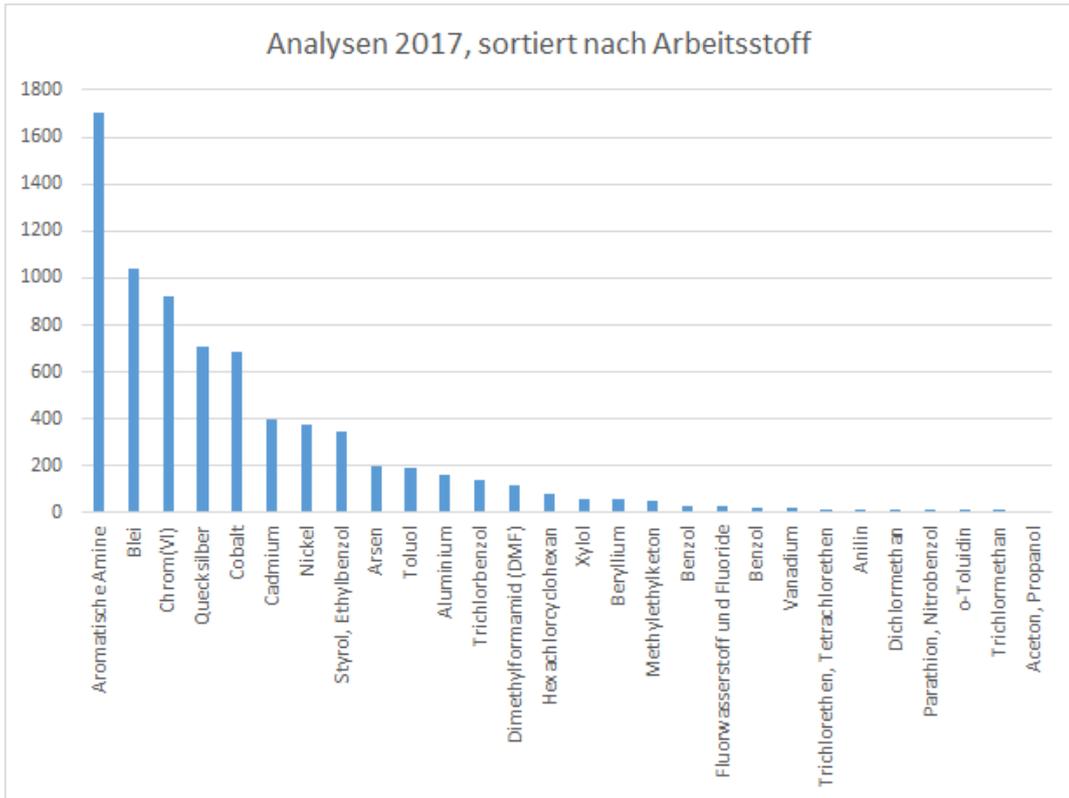
- l'effet nocif non génotoxique qui se produit à la plus basse concentration, ou bien
- elle reflète la valeur la plus basse réalisable en pratique, ou
- elle correspond à la valeur EKA² de la DFG, qui équivaut à la VME suisse.

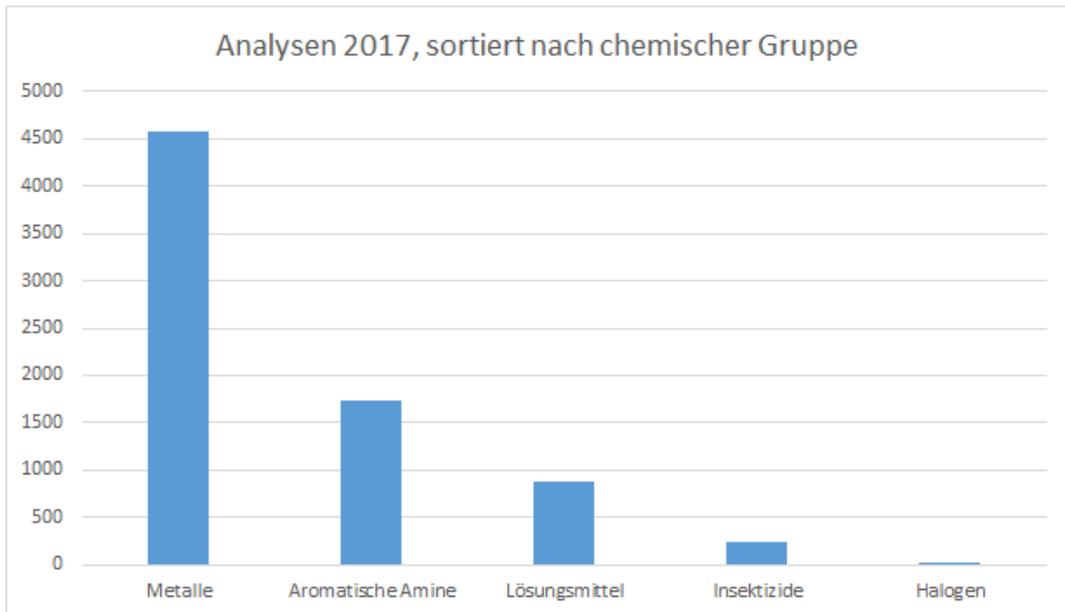
Attention! Une VBT peut être indiquée pour les substances cancérigènes à seuil d'effet. Le risque de cancer créé par ces substances n'est normalement pas accru si cette valeur est respectée. Ces substances sont désignées par le symbole «#» dans la liste des valeurs limites. Les cancérigènes de classe C2, quant à eux, ne sont pas signalés par un «#» car les données ne sont pas suffisantes pour les classer dans la catégorie C1. En conséquence, du point de vue de l'hygiène au travail, un cancérigène de la classe C2 est traité comme une substance non cancérigène.

Informations sur le monitoring biologique de la Suva

En 2017, la Suva a réalisé environ 7500 examens de monitoring biologique dans environ 200 entreprises, dans le cadre de la prévention en médecine du travail:

² Valeur EKA = équivalent d'exposition aux substances cancérigènes entre les concentrations dans l'air ambiant et celles de la substance et de ses métabolites dans le substrat biologique.





Résumé

La mesure des substances dans l'air ambiant et le monitoring biologique constituent des méthodes complémentaires et non concurrentes. La surveillance biologique ne dispense pas de la surveillance par des mesures de l'air ambiant. Le monitoring biologique doit surtout être envisagé dans les circonstances suivantes: lorsqu'une résorption transcutanée significative, une absorption orale importante ou un travail physiquement pénible peuvent influencer sensiblement sur la relation dose-effet entre l'exposition dans l'air ambiant et l'effet biologique; lorsqu'il s'agit d'apprécier une exposition sur une période prolongée dans le cas d'une substance à longue demi-vie et s'étant accumulée; enfin, lorsqu'on a affaire à des travaux s'accompagnant de fortes variations des concentrations de la substance incriminée dans l'air ambiant. Dans la mesure où ils permettent de dépister les expositions indésirables avant même la survenue de signes cliniques évidents d'intoxication, les programmes bénéficiant d'un monitoring biologique dans le cadre de la prévention en médecine du travail sont précieux pour la prévention individuelle.

Bibliographie non exhaustive

- www.suva.ch/valeurs-limites
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists ACGIH: Documentation of the threshold values for biological exposure indices. 7th Edition, ACGIH
- Ausschuss für Gefahrstoffe AGS: Technische Regel für Gefahrstoffe TRGS 710 «Biomonitoring», édition de février 2000.
- Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin BAuA: Bekanntmachung von Arbeitsmedizinischen Regeln zu AMR 6.2 Biomonitoring ; GMBI Nr. 5, 24 février 2014, p. 91 ss.
- Cocker J. et Jones K.: Biological Monitoring Without Limits; Ann Work Exp Health (2017) 61; 4: 401-405
- Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG: MAK- und BAT-Werteliste, Verlag Wiley-VCH
- Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin DGAU: S1 Leitlinie «Biomonitoring», AWMF-Register Nr. 002/027; 03/2013
- Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung DGUV: Grundsätze für arbeitsmedizinische Untersuchungen. 6^e édition, Gentner Verlag
- Fabian D., Koller M. et Miedinger D.: Monitoring biologique de l'exposition professionnelle aux métaux; Suva Medical 2015: 150-162
- Fabian D., Baumann M. et Koller M.: Sens et non-sens des analyses capillaires 2016; Forum médical suisse; 16(22): 466-71
- Hagmann M. et al.: Die betriebliche Umsetzung des Risikokonzepts für krebserzeugende Gefahrstoffe. Belastung durch PAK beim Recycling von Bahnschwellen und der Aufarbeitung kontaminierter Böden. ASU 2017; 52: 670-81
- Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles INRS: Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques. Recommandations de bonne pratique. Références en santé au travail, n° 146, juin 2016 : 65-93
- Lauwerys R.R., Hoet P.: Industrial Chemical Exposure. Guidelines for Biological Monitoring. 3^e édition, CRC Press 2001, ISBN 1-56670-545-2
- Patty's Industrial Hygiene: Biological Monitoring of Exposure to Industrial Chemicals. 6^e édition, Wiley, 2011
- Comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle CSLEP: Methodology for the Derivation of Occupational Exposure Limits. Version 7, 2013
- Suva: Monitoring biologique et valeurs biologiques tolérables. Suva Medical 2009; 32-42

Annexe: Prise en compte de la créatinine dans les résultats de laboratoire

La créatinine est un sous-produit du métabolisme des protéines, filtré par les glomérules rénaux sans réabsorption tubulaire. Sa production est proportionnelle à la masse musculaire et son élimination sur 24 heures est donc constante. Elle peut cependant fluctuer à court terme sur une journée, avec des amplitudes de variation d'autant plus importantes que les mictions sont rapprochées. L'analyse des urines collectées sur 24 heures donne donc les meilleurs résultats, mais elle n'est toutefois pas possible en pratique dans le cadre d'un monitoring biologique.

Outre la masse musculaire, le sexe, l'âge, l'appartenance ethnique et la consommation de viande ont aussi une influence sur l'excrétion de la créatinine.

Le taux de créatinine doit être vérifié dans chaque échantillon d'urine car il permet de reconnaître les échantillons très dilués ou très concentrés. L'OMS recommande de ne prendre en considération que les échantillons d'urine dont le taux de créatinine est

$$> 0,3 \text{ g/l (= 2,65 mmol/l)} \text{ et } < 3 \text{ g/l d'urine (= 26,5 mmol/l)}$$

Le facteur de conversion entre l'unité molaire et l'unité de masse de la concentration de créatinine est le suivant:

$$g \text{ de créatinine/l d'urine} \times 8,8 = \text{mmol de créatinine/l d'urine}$$

Si le taux de créatinine est très bas, cela peut signifier que l'urine est diluée, mais aussi que l'échantillon a été manipulé (ajout d'eau, de jus de fruit ou de boissons au lactosérum). Le cas ne se présente toutefois que rarement en médecine du travail, à la différence des contrôles antidopage ou d'examens dans le cadre de la médecine du trafic.

Résultats de laboratoire prenant en compte la créatinine

Une substance éliminée au niveau glomérulaire (sans sécrétion ni réabsorption tubulaire) peut être rapportée (étalonnée) à la teneur en créatinine de l'échantillon d'urine. Le quotient ainsi calculé n'est pas influencé par les variations de concentration de l'urine. Aussi, les VBT des substances filtrées par le glomérule sont indiquées en corrélation avec la créatinine, par exemple l'aluminium dont la VBT se situe à 60 µg d'aluminium/g de créatinine (= 0,25 µmol d'aluminium/mmol de créatinine).

La liste des valeurs limites d'exposition donne la VBT à la fois en unités molaires et en unités de masse. Il est ainsi possible de comparer des résultats d'analyse avec la VBT sans conversion, quelle que soit l'unité de concentration employée. En revanche, si l'on veut convertir un résultat de laboratoire d'une unité de concentration à l'autre, on a besoin du poids moléculaire (PM) du paramètre biologique:

$$g \text{ du paramètre/g de créatinine} \times 113,1 \text{ g/PM} = \text{mol du paramètre/mol de créatinine}$$

113,1 g/mol est le poids moléculaire de la créatinine. Supposons, par exemple, que l'on veuille convertir les unités de concentration de l'acide méthylhippurique, un paramètre biolo-

gique du xylène: le poids moléculaire de l'acide méthylhippurique est de 193,2 g/mol et la VBT en unités de masse est de 1,5 g/g de créatinine. La conversion en unités molaires donne:

$$1,5 \text{ g/g de créatinine} \times 113,1/193,2 = 0,87 \text{ mol/mol de créatinine}$$

On peut trouver les poids moléculaires des paramètres biologiques sur Wikipédia et sur d'autres sites Web, par exemple <https://www.chemie.fu-berlin.de/cgi-bin/molform> ou <http://de.webqc.org/mocalc.php>. Les formules de somme sont également données sur Wikipédia ou, par exemple, sur <http://www.commonchemistry.org/>.

Résultats de laboratoire ne prenant pas en compte la créatinine

La corrélation à la créatinine n'est pas applicable aux substances dont la clairance rénale ne donne pas une relation à la créatinine proportionnelle à la concentration, par exemple à cause d'une réabsorption tubulaire. C'est le cas de la plupart des substances exogènes. La conversion d'un résultat de laboratoire des unités molaires en unités de masse (et inversement) utilise à nouveau le poids moléculaire du paramètre biologique:

$$g \text{ de paramètre/l} = mol \text{ de paramètre/l} \times PM$$

La liste des valeurs limites d'exposition donne les VBT à la fois en unités de masse et en unités molaires, de sorte qu'il n'est généralement pas nécessaire de convertir les résultats de laboratoire.