

Substances chimiques et agents biologiques

Études et recherches

RAPPORT R-526



Quantification de la variabilité biologique Impact de la variation des niveaux ambiants de contaminants

*Ginette Truchon
Robert Tardif
Pierre-Olivier Droz
Philippe Nantel
Ginette Charest-Tardif
Alice de-Batz*



Solidement implanté au Québec depuis 1980, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) est un organisme de recherche scientifique reconnu internationalement pour la qualité de ses travaux.

NOS RECHERCHES

Mission *travaillent pour vous !*

Contribuer, par la recherche, à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles ainsi qu'à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes.

Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.

Assurer la diffusion des connaissances, jouer un rôle de référence scientifique et d'expert.

Doté d'un conseil d'administration paritaire où siègent en nombre égal des représentants des employeurs et des travailleurs, l'IRSST est financé par la Commission de la santé et de la sécurité du travail.

Pour en savoir plus

Visitez notre site Web ! Vous y trouverez une information complète et à jour.

De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement. www.irsst.qc.ca

Pour connaître l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement au magazine Prévention au travail, publié conjointement par l'Institut et la CSST. Abonnement : 1-877-221-7046

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales
2007

ISBN : 978-2-89631-187-3 (version imprimée)

ISBN : 978-2-89631-188-0 (PDF)

ISSN : 0820-8395

IRSST - Direction des communications
505, boul. De Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : 514 288-1551
Télécopieur : 514 288-7636
publications@irsst.qc.ca
www.irsst.qc.ca
Institut de recherche Robert-Sauvé
en santé et en sécurité du travail,
septembre 2007



Substances chimiques et agents biologiques

Études et recherches

■ RAPPORT R-526

Quantification de la variabilité biologique Impact de la variation des niveaux ambiants de contaminants

Avis de non-responsabilité

L'IRSST ne donne aucune garantie relative à l'exactitude, la fiabilité ou le caractère exhaustif de l'information contenue dans ce document. En aucun cas l'IRSST ne saurait être tenu responsable pour tout dommage corporel, moral ou matériel résultant de l'utilisation de cette information.

Notez que les contenus des documents sont protégés par les législations canadiennes applicables en matière de propriété intellectuelle.

*Ginette Truchon¹, Robert Tardif², Pierre-Olivier Droz³,
Philippe Nante², Ginette Charest-Tardif² et Alice de-Batz³*

¹ Service de la recherche, IRSST

² Département de santé environnementale et santé au travail,
Université de Montréal

³ Institut de santé au travail, Université de Lausanne

Cliquez recherche
www.irsst.qc.ca



Cette publication est disponible
en version PDF
sur le site Web de l'IRSST.

CONFORMÉMENT AUX POLITIQUES DE L'IRSS

Les résultats des travaux de recherche publiés dans ce document
ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs.

SOMMAIRE

Certaines caractéristiques liées à l'individu, aux contaminants, à la tâche ou au milieu de travail peuvent engendrer des variations importantes dans les niveaux biologiques retrouvés chez un individu pour un indicateur donné. Par le biais de la modélisation toxicocinétique à base physiologique et à base compartimentale, couplées à la simulation Monte-Carlo, la présente étude a documenté l'impact des fluctuations des niveaux ambiants des contaminants sur la valeur des indicateurs biologiques d'exposition documentés dans le *Guide de surveillance biologique – Prélèvement et interprétation des résultats* de l'IRSSST. Cette étude propose également un modèle mathématique afin d'intégrer les différentes sources de variabilité, soit celles associées à l'individu et au milieu de travail. La quantification de la variabilité totale (VT) associée aux indicateurs biologiques permettra de proposer des stratégies d'évaluation de l'exposition qui tiennent compte de l'incertitude associée respectivement à la surveillance biologique de l'exposition (SBE) et à la surveillance environnementale (SE).

Cette étude a permis de quantifier la variabilité totale associée aux différents paramètres biologiques en fonction de deux scénarios d'exposition ; un premier impliquant de faibles variations dans les niveaux ambiants de contaminants (1,5 GSD) et un second impliquant des variations moyennes (2,0 GSD). Nos résultats suggèrent que la SE constitue l'approche à privilégier pour les patrons d'exposition impliquant de faibles variations dans les niveaux ambiants. Cependant, la mesure des paramètres sanguins caractérisés par de longues demi-vies présente une variabilité en général moins importante que celle associée aux niveaux ambiants ce qui constitue une exception à cette règle. Lorsque les niveaux ambiants de contaminants présentent des variations plus importantes, c'est la SBE qui devient alors l'outil à privilégier, à l'exception de la mesure des paramètres urinaires de courtes demi-vies qui présentent des variabilités plus importantes. Dans l'ensemble, ces résultats concordent avec les données des trois seules études scientifiques recensées sur ce sujet (Lin et coll., 2005 ; Symanski et coll., 2000 ; Rappaport et coll., 1995). Nos résultats permettent également de confirmer l'additivité des variabilités de source biologique et environnementale.

Le choix du recours ou non à la SBE ne doit pas reposer uniquement sur la variabilité associée à la mesure de l'indicateur mais il doit également tenir compte de la signification toxicologique de ce dernier. L'utilité de la SBE reposera sur le fait que cette variabilité reflète ou non des différences au niveau du risque encouru. Notons cependant que dans certaines situations le recours à la SBE peut être justifié même si le degré de variabilité de l'indicateur est important. Citons à titre d'exemples, l'utilisation de la SBE pour quantifier l'absorption lorsque les voies cutanée ou digestive sont importantes ou encore lorsque les travailleurs ont recours à des équipements de protection personnelle.

Par ailleurs, les données de variabilité obtenues dans le cadre de la présente étude peuvent être utilisées afin de calculer le nombre de prélèvements biologiques requis pour obtenir le niveau de confiance voulu pour appuyer une prise de décision. Ce nombre de prélèvements peut être comparé à celui requis pour la SE et ainsi guider les intervenants en santé au travail dans le choix de la meilleure stratégie à utiliser pour l'évaluation de l'exposition des travailleurs et du risque à la santé.

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

Sigles et abréviations	Significations
ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
GSD	Écart-type géométrique. Fait référence dans cette étude à l'écart-type géométrique de l'exposition (égale à 1,5 et 2,0)
GSD _B	Écart-type géométrique associé à la variabilité biologique inter-individuelle (VB).
GSD _E	Écart-type géométrique associé à la variabilité biologique de source environnementale (VE).
GSD _T	Écart-type géométrique associé à la variabilité biologique totale (VT).
IBE	Indice biologique d'exposition
IEV _{E, B, T}	Indice d'étendue de variabilité (E : variabilité biologique de source environnementale, B : variabilité biologique interindividuelle, T : variabilité biologique totale)
SBE	Surveillance biologique de l'exposition
SE	Surveillance environnementale de l'exposition
TCBP	Toxicocinétique à base physiologique
VB	Variabilité de source biologique (interindividuelle): variabilité (en surveillance biologique) due aux paramètres biologiques différents d'un individu à l'autre.
VE	Variabilité biologique de source environnementale : variabilité (en surveillance biologique) associée aux fluctuations de l'exposition.
VT	Variabilité biologique totale : variabilité retrouvée lors des mesures de surveillance biologique, résultante de l'addition des variations de source biologique et environnementale.
μ_a	Moyenne arithmétique des valeurs de x_i
μ_g	Moyenne géométrique
μ_L	Moyenne sur l'échelle logarithmique : moyenne des valeurs de $\ln(x_i)$
$\sigma_a, \sigma_{aE}, \sigma_{aB}, \sigma_{aT}$	Écart-type autour de μ_a (E : variabilité biologique de source environnementale, B : variabilité biologique interindividuelle, T : variabilité biologique totale)
σ_g	Écart-type autour de μ_g ; synonyme de GSD
$\sigma_L, \sigma_{LE}, \sigma_{LB}, \sigma_{LT}$	Écart-type autour de μ_L (E : variabilité biologique de source environnementale, B : variabilité biologique interindividuelle, T : variabilité biologique totale)

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	i
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	ii
TABLE DES MATIÈRES.....	iii
LISTE DES FIGURES.....	iv
LISTE DES TABLEAUX.....	iv
1. INTRODUCTION.....	1
2. RAPPEL DES OBJECTIFS DE RECHERCHE.....	3
3. MÉTHODE.....	4
3.1 Modélisation.....	4
3.1.1 Modèles compartimentaux.....	4
3.1.2 Modèles toxicocinétiques à base physiologique.....	4
3.2 Simulation Monte-Carlo.....	5
3.3 Quantification de la variabilité biologique de source environnementale.....	5
3.3.1 Choix du nombre de prélèvements et du nombre de semaines d'exposition simulés.....	5
3.3.2 Distributions des concentrations d'exposition.....	6
3.4 Quantification de la variabilité totale.....	7
3.4.1 Variabilité totale simulée.....	7
3.4.2 Variabilité totale calculée.....	7
3.5 Procédures statistiques appliquées à la variabilité totale.....	7
3.5.1 Statistiques descriptives.....	7
3.5.2 Comparaison des VT simulées et calculées.....	8
3.5.3 Calcul de l'indice de l'étendue de la variabilité.....	8
3.5.4 Application de la variabilité biologique environnementale (VE) et totale (VT) autour de la mesure.....	8
3.6 Variabilité de l'effort physique.....	8
4. RÉSULTATS.....	9
4.1 Variabilité biologique de source environnementale et variabilité biologique totale.....	9
4.2 Comparaison des variabilités totales simulée et calculée.....	12
4.3 Indices de l'étendue de la variabilité.....	13
4.4 Application de la variabilité autour de la mesure.....	13
4.5 Effort physique : 25 et 50 watts.....	15
5. DISCUSSION.....	17
5.1 Variabilités et modèle mathématique.....	17
5.2 Surveillance environnementale et surveillance biologique.....	18
5.3 Stratégies de surveillance biologique.....	21

5.3.1	Surveillance d'un travailleur.....	21
5.3.2	Surveillance d'un groupe de travailleurs	22
5.3.3	Demi-vie et périodicité des prélèvements.....	22
6.	CONCLUSION.....	25
7.	APPLICABILITÉ DES RÉSULTATS.....	27
8.	RETOMBÉES ÉVENTUELLES.....	29
9.	RÉFÉRENCES	31
	Annexe I : Résultats des tests appliqués aux distributions des valeurs des indicateurs biologiques d'exposition.....	33
	Annexe II : Variabilités biologiques totales simulées et calculées pour tous les indicateurs et pour des distributions d'exposition limitées à 1,5 GSD et 2,0 GSD.....	35

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Comparaison entre la variabilité totale simulée et la variabilité totale calculée. A) patron d'exposition à 1,5 GSD. B) patron d'exposition à 2,0 GSD.	12
---	----

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 – Variabilités de source biologique, environnementale et variabilité totale	10
Tableau 2 : Indices de l'étendue de la variabilité totale en fonction du type de paramètre biologique	13
Tableau 3 – Indices de confiance supérieur (95%) calculés pour chacun des indicateurs biologiques, pour les patrons d'exposition de 1,5 et 2,0 GSD (n=1)	14
Tableau 4 - Comparaison des moyennes de la valeur prédite des indicateurs biologiques obtenues avec un effort physique à 25W et 50W.....	16

1. INTRODUCTION

Certaines caractéristiques liées aux individus, aux contaminants, à la tâche ou au milieu de travail peuvent engendrer des variations importantes dans les niveaux biologiques retrouvés chez un individu pour un indicateur donné. La variabilité biologique peut être vue comme un avantage en permettant de mettre en évidence des différences individuelles au niveau de l'absorption ou du risque à la santé (Gompertz, 1981). Dans d'autres circonstances, cette variabilité est vue comme un inconvénient lorsqu'elle est comparée à la variabilité des données de surveillance environnementale (SE) (Bowman et coll., 1990). L'avantage ou non d'avoir recours à la surveillance biologique de l'exposition (SBE) dépend en fait, dans ces circonstances, de la signification toxicologique du paramètre considéré (espèce responsable ou non des effets toxiques) et de l'importance des variabilités respectives des données de SBE et de SE.

L'évaluation de l'exposition des travailleurs devrait logiquement reposer sur l'approche présentant le moins d'incertitude. Alors que les stratégies d'échantillonnage environnemental sont bien définies (Leidel et coll., 1977; AFNOR, 1995), peu de balises existent encore du côté de la SBE. En SE, le nombre requis de prélèvements d'air dépendra essentiellement de la variabilité des niveaux d'exposition dans le temps; cependant, pour la SBE, ce nombre dépendra à la fois de la fluctuation des niveaux ambiants, de la variabilité associée au paramètre biologique et de sa demi-vie. Ainsi, pour des niveaux ambiants comparables, les mesures de certains indicateurs biologiques peuvent être relativement étendues, comparativement aux données de SE, ce qui peut être perçu comme un désavantage ou une limitation à l'utilisation de la SBE. En raison de cette variabilité, la surveillance d'un groupe de travailleurs ou le monitoring répété d'un même travailleur reflète plus fidèlement l'exposition qu'une seule mesure (ACGIH, 2003). D'un autre côté, la mesure des niveaux ambiants de contaminants peut varier grandement d'une journée à l'autre et l'évaluation de l'exposition à long terme selon cette approche demande souvent un nombre élevé d'échantillons (Rappaport, 1990). La SBE, utilisant un indicateur avec une demi-vie relativement longue, peut permettre l'intégration de ces fluctuations et requérir ainsi moins d'échantillons. De là l'intérêt de documenter la variabilité totale associée à un indicateur biologique afin d'être en mesure d'évaluer le nombre de prélèvements requis pour une évaluation fiable de l'exposition. Ce nombre peut être comparé au nombre de prélèvements requis dans le cadre de la SE pour ainsi porter un jugement sur la meilleure approche à utiliser.

Dans un premier projet (Truchon et coll., 2003), nous avons quantifié, à l'aide de la modélisation toxicocinétique, la variabilité interindividuelle attendue pour une série d'indicateurs biologiques documentés dans le *Guide de surveillance biologique – Prélèvement et interprétation des résultats* de l'IRSSST. La variabilité biologique (VB) ainsi calculée était attribuable aux différences observées au niveau de facteurs anatomiques, physiologiques et biochimiques entre individus.

Dans le présent projet, nous voulons quantifier la variabilité totale (VT) susceptible d'affecter les données de SBE en ajoutant, à la VB telle que décrite ci-haut, la variabilité de source environnementale (VE), c'est-à-dire la variabilité engendrée par la fluctuation des niveaux ambiants des contaminants. Ce projet vise également à proposer un modèle mathématique dans le but d'intégrer les différentes sources de variabilité. Selon certains auteurs (Kromhout et coll., 1993; Rappaport, 1991; Droz et Wu, 1990), la VB et la VE peuvent être considérées comme

indépendantes puisque les facteurs affectant chacune d'entre elles sont indépendants (biologie vs conditions d'exposition). Si cette condition est respectée, il est possible de calculer la variabilité totale ($VT_{\text{calculée}}$) en additionnant les différentes sources de variabilité (VB et VE).

Cependant, à notre connaissance la démonstration mathématique de l'indépendance de ces variabilités n'a jamais été faite, c'est pourquoi la présente étude vise à comparer la variabilité totale calculée ($VT_{\text{calculée}}$) avec la variabilité totale simulée ($VT_{\text{simulée}}$), soit celle mesurée suite à des études de modélisation faisant varier à la fois les paramètres physiologiques des individus et les niveaux d'exposition.

La quantification de la VT associée à un indicateur biologique permettra de proposer des stratégies d'évaluation de l'exposition qui tiennent compte de l'incertitude respective associée à la SBE et la SE.

2. OBJECTIFS DE RECHERCHE

- Étudier l'impact de la variabilité de l'exposition sur la mesure des indicateurs biologiques.
- Proposer un modèle mathématique pour le calcul de la VT entourant la mesure d'un indicateur biologique en tenant compte des différentes sources de variabilité.
- Établir des règles générales pour le guide de l'IRSST applicables aux indicateurs biologiques en fonction de leur signification toxicologique, de leur demi-vie et de leur variabilité.
- Estimer l'impact de l'effort physique (25 et 50 W) sur les concentrations d'indicateurs mesurés chez les travailleurs par une approche de modélisation.

3. MÉTHODE

3.1 Modélisation

Les 15 modèles compartimentaux ainsi que les 11 modèles toxicocinétiques à base physiologique (TCBP) utilisés dans cette étude sont tirés de l'étude de Truchon et coll. (2003)¹.

Pour l'ensemble des simulations effectuées, les individus étaient en activité physique constante (50 W) 12 heures par jour (8h d'exposition et les 4 heures suivantes) suivi d'une période de repos de 12h. La ventilation alvéolaire, le débit cardiaque et les fractions du débit sanguin dans les organes ont été ajustés en fonction de ce cycle journalier (12 heures d'activité, suivies de 12 heures au repos). Cette approche nous a permis de simuler de façon réaliste une journée de travail. Une semaine normale était constituée de 5 jours consécutifs de travail suivis de deux journées sans exposition.

3.1.1 *Modèles compartimentaux*

Description

Ces modèles permettent de représenter les cinétiques des composés chimiques dans l'organisme. Les paramètres associés aux compartiments ont été assimilés à certains paramètres physiologiques et biochimiques. Le nombre de compartiments de chacun des modèles a été ajusté en fonction de chaque composé. Les modèles sont donc formés d'au minimum un compartiment et d'au maximum quatre compartiments. L'absorption, l'excrétion et les échanges entre les compartiments sont réglés par des flux.

Outil de modélisation

Pour des raisons pratiques, dans ce projet le logiciel SAS V9.1 (SAS Institute Inc) a été utilisé. Les simulations Monte-Carlo des différents scénarios (différents paramètres physiologiques, différentes valeurs d'exposition) et les modélisations compartimentales ont été programmées dans ce logiciel. Les équations de modélisation ont été résolues à l'aide de la méthode d'Euler. Une comparaison entre les résultats obtenus dans l'étude de Truchon et coll. (2003) et ceux obtenus avec SAS a permis de s'assurer de l'intégrité des modèles suite au changement de logiciel entre ces deux études.

3.1.2 *Modèles toxicocinétiques à base physiologique*

Description

La structure de base de ces modèles correspond à celle décrite précédemment par Ramsey et Andersen (1984). En bref, on divise le corps en quatre groupes de compartiments : le foie, les tissus adipeux, les tissus richement perfusés et tissus pauvrement perfusés ; chacun reliés par la circulation sanguine et définis par des équations différentielles. Celles-ci tiennent compte du débit, du coefficient de partage et du volume correspondant à chacun des compartiments. Le

¹ Liens :

http://www.irsst.qc.ca/fr/publicationirsst_880.html

<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/RA-337.pdf>

contaminant inhalé entre dans le sang par voie pulmonaire : on présume que la concentration sortant des poumons est en équilibre avec la concentration sanguine selon le coefficient de partage sang:air spécifique au composé inhalé. Généralement, le métabolisme est limité au foie, auquel on attache des sous compartiments afin de décrire l'excrétion des métabolites urinaires, souvent utilisés comme indicateurs biologiques d'exposition. Dans cette étude, nous assumons que les prélèvements urinaires pratiqués en milieu de travail à la fin de l'exposition, correspondent aux deux dernières heures d'exposition (6 à 8h).

Outil de modélisation

Tout comme dans Truchon et coll., (2003), les équations différentielles du modèle TCBP ont été résolues à l'aide du logiciel *Advanced Continuous Simulation Language* (ACSL) (Aegis Technologies Group Inc., Huntsville, AL).

3.2 Simulation Monte-Carlo

Lorsque couplées à nos modèles, les simulations Monte-Carlo nous ont permis de quantifier la variabilité liée aux indicateurs biologiques d'exposition. Les nombres aléatoires permettant de reproduire la variabilité affectant les différents paramètres du modèle durant les simulations Monte-Carlo ont été générés grâce aux équations mathématiques fournies par les logiciels ACSL Math, pour les modèles TCBP et SAS V9.1, pour les modèles compartimentaux. Les équations mathématiques utilisées dans les modèles de la présente étude sont équivalentes à celles utilisées par Thomas et coll. (1996b). Les coefficients de variations et les distributions des paramètres physiologiques des modèles ont été tirés de Portier et Kaplan (1989) et de Thomas et coll. (1996b). Les variances de ces paramètres pour une population «générale» ont été décrites dans Tardif et coll. (2002) et Pierrehumbert et coll. (2002).

3.3 Quantification de la variabilité biologique de source environnementale

La VE, telle qu'évaluée dans la présente étude, correspond à la variabilité qui caractérise la mesure des indicateurs biologiques d'exposition simulées chez un individu moyen exposé à des concentrations ambiantes stables au cours d'une même journée, mais variant d'un jour à l'autre (exposition nulle les fins de semaine). Le nombre de semaines d'exposition (nombre de prélèvements) de même que les patrons d'exposition retenus pour cette partie de l'étude sont décrits à la section suivante.

3.3.1 Choix du nombre de prélèvements et du nombre de semaines d'exposition simulés

Afin d'optimiser les études de modélisation, nous avons voulu établir, dans un premier temps, quel serait le nombre minimal d'observations requis tout en visant à assurer une représentativité statistique acceptable des données. Pour cela nous avons déterminé les indicateurs biologiques les plus variables selon les données du projet précédent (Truchon et coll., 2003), soit ceux associés aux trois solvants suivants; le toluène, le n-hexane et le tétrachloroéthylène. Nous avons calculé par modélisation, la variance de source environnementale attendue pour un très grand nombre de prélèvements et compilé les paramètres descriptifs de la distribution correspondante.

Ainsi, pour chaque indicateur, la VE a été évaluée en exposant 500 travailleurs moyens (virtuels ayant des paramètres biologiques identiques), par inhalation à des concentrations aléatoires de contaminant variant d'un jour à l'autre, pour une durée de 100 semaines (5 jours consécutifs de travail). Ainsi, au cours de ces simulations, 50 000 observations ont été effectuées pour chacun des indicateurs retenus. Les niveaux d'exposition utilisés étaient compris à l'intérieur d'une plage de concentrations distribuées de façon lognormale (GSD=2,0) et dont la limite supérieure 95 % correspondait à la VEMP de chaque solvant (ie., $Z = 1,96$). La génération des valeurs aléatoires de concentrations d'exposition a été limitée à deux écarts-types géométriques (GSD) (Droz et coll., 1989 ; Droz et Wu, 1990). Les transformations mathématiques nécessaires pour obtenir les statistiques descriptives des expositions (moyennes arithmétique et géométrique, intervalle de confiance) ont été faites à partir des formules présentées par Rappaport (1990). Les valeurs de la moyenne géométrique, de la GSD et des limites supérieure et inférieure ainsi obtenues nous ont permis de générer des valeurs d'exposition aléatoires répondant à une distribution lognormale.

Des formules de conversion (Rappaport, 1990) ont été utilisées pour les analyses statistiques descriptives des distributions obtenues pour les indicateurs testés. Par transformation logarithmique, ces dernières ont été converties en distributions normales. Ensuite, le nombre minimal d'échantillons nécessaire pour évaluer de façon représentative la moyenne de la « population » a été calculé avec la formule suivante (U.S. Fish and Wildlife service, 2004) :

$$N = (Z)^2 * (s)^2 / (B)^2 \quad (\text{équation 1})$$

où, N = taille estimée de l'échantillon
 s = variance de la population
 Z = coefficient normal standard
 = 1,96 pour un niveau de confiance de 95%
 B = niveau de précision désiré
 = moitié de la largeur maximale acceptable pour l'intervalle de confiance
 = 10% de la moyenne arithmétique des concentrations de l'indicateur

L'indicateur nécessitant le plus grand nombre de prélèvements, soit 229, est le toluène sanguin prélevé en fin de quart de travail. Nous avons donc choisi de fixer le nombre de prélèvements à 300 pour l'ensemble des indicateurs étudiés, soit une valeur permettant une estimation statistiquement représentative de la variance caractérisant une distribution comportant 50 000 mesures.

3.3.2 Distributions des concentrations d'exposition

Pour simuler 300 semaines d'expositions, il a fallu générer aléatoirement 1500 expositions journalières. Deux patrons d'exposition différents ont été générés en limitant nos distributions à 1,5 GSD, pour une faible variabilité d'exposition, et à 2,0 GSD, pour une variabilité d'exposition moyenne.

Nous avons défini la limite supérieure à 95 % comme étant la valeur de la concentration ambiante de contaminant correspondant à l'indice biologique d'exposition (IBE) visé. Les IBE correspondent aux valeurs de référence proposées dans la littérature pour les différents

indicateurs biologiques. Les valeurs de la moyenne géométrique, de la GSD et des limites supérieure et inférieure ainsi obtenues nous ont permis de générer des valeurs d'exposition aléatoires répondant à une distribution lognormale.

3.4 Quantification de la variabilité totale

Dans le but de proposer et de valider un modèle mathématique pour le calcul de la VT, cette dernière a été quantifiée selon deux approches.

3.4.1 Variabilité totale simulée

Pour l'évaluation de la $VT_{\text{simulée}}$, 500 travailleurs virtuels différents ont été exposés pendant 300 semaines, 5 jours par semaine, selon les patrons d'exposition (1,5 et 2,0 GSD d'exposition) décrits en 3.3.2. Les distributions des concentrations d'indicateur biologique ainsi obtenues étaient basées sur 150 000 prélèvements hebdomadaires (300 prélèvements x 500 individus). Cette procédure a été appliquée à tous les indicateurs de l'étude.

3.4.2 Variabilité totale calculée

Pour chaque indicateur, la $VT_{\text{calculée}}$ peut être obtenue en additionnant les différentes sources de variabilité selon les équations suivantes :

Valeurs obtenues montrant une distribution normale

$$\sigma_{aT}^2 = \sigma_{aE}^2 + \sigma_{aB}^2 \quad (\text{équation 2})$$

Valeurs obtenues montrant une distribution lognormale

$$\sigma_{LT}^2 = \sigma_{LE}^2 + \sigma_{LB}^2 \quad (\text{équation 3})$$

3.5 Procédures statistiques appliquées à la variabilité totale

3.5.1 Statistiques descriptives

Pour la simulation de la variabilité totale, la distribution des concentrations obtenues pour les différents indicateurs biologiques a été analysée statistiquement avec *Microsoft® Excel* pour *Windows™* et SAS V9.1. La normalité de nos distributions a été testée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov (Kolmogorov-Smirnov-Goodness-of-fit Test) sur les données non-transformées et les données logarithmiquement transformées. Les coefficients d'aplatissement et d'asymétrie ont été calculés pour chaque distribution.

Puisque les échantillons obtenus lors de cette évaluation étaient très grands ($\geq 150\ 000$ valeurs) et puisque le test était très sensible à la taille de l'échantillon, la normalité a été évalué sur un échantillon aléatoire plus petit ($n=300$). Cet échantillon aléatoire était représentatif de la population simulée car sa taille est égale au nombre de prélèvements minimal requis, défini en fonction de la variance des produits les plus variables (voir section 3.3.1).

Des statistiques descriptives géométriques ont été compilées pour chacune des distributions, soit la moyenne géométrique, la GSD et les limites inférieures et supérieures. Ces dernières ont été établies en utilisant la cote Z (95 % des résultats devaient y être inclus). La formule utilisée était la suivante :

$$\text{Limites} = e^{(\mu_L) \pm 1,96(\sigma_L)} \quad (\text{équation 4})$$

3.5.2 Comparaison des VT simulées et calculées

La comparaison des VT calculée et simulée a été effectuée à l'aide du test de Wilcoxon pour échantillons appariés.

3.5.3 Calcul de l'indice de l'étendue de la variabilité

Pour chaque patron d'exposition et pour chaque indicateur biologique, la VT a été exprimée en terme d'indice de l'étendue de la variabilité (IEV). Cet indice représente le rapport entre la valeur de la limite supérieure (97,5 %) et la valeur de la limite inférieure (2,5 %) (Truchon et coll. 2003).

3.5.4 Application de la variabilité biologique environnementale (VE) et totale (VT) autour de la mesure

Afin de faciliter l'interprétation et l'utilisation des résultats présentés sous la forme de GSD, nous avons calculé, dans un premier temps, un nouveau paramètre, appelé Indice de Confiance Supérieur (ICS), lequel a servi, dans un deuxième temps, à estimer pour chaque indicateur la limite supérieure de confiance UCL à 95% s'appliquant à la valeur de la mesure du paramètre biologique (RS).

$$\text{ICS} = \text{GSD}_{ii}^{\left(\frac{1,96}{\sqrt{n}}\right)} \quad (\text{équation 5})$$

$$\text{UCL} = \text{RS} \times \text{ICS} \quad (\text{équation 6})$$

où, ii représente VE ou VT
n est le nombre de mesures effectuées (si n > 1, RS est la moyenne géométrique).

3.6 Variabilité de l'effort physique

Pour chacune des substances étudiées, des simulations ont été effectuées à l'aide des modèles compartimentaux afin de vérifier l'impact de la charge de travail (25 vs 50 W) sur la valeur des indicateurs biologiques d'exposition. Pour ces modélisations, des individus moyens ont été considérés avec une activité physique constante de 25 ou 50 W pendant 12 heures par jour (les 8 heures d'exposition et les 4 heures suivantes). Ensuite, l'activité était nulle durant le reste de la journée. La ventilation alvéolaire, le débit cardiaque et les fractions du débit sanguin dans les organes ont été ajustés en fonction de ce cycle journalier. Pour les contaminants inorganiques, les taux de déposition ont été définis selon Miller et coll. (1988).

4. RÉSULTATS

4.1 Variabilité biologique de source environnementale et variabilité biologique totale

Pour chaque indicateur nous avons évalué la distribution des valeurs obtenues lors de la simulation de la variabilité totale à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov. Selon ce test, la majorité des distributions obtenues pour les différents indicateurs biologiques étaient de type lognormal. Ces résultats sont présentés à l'annexe I. Après transformation logarithmique, les distributions se sont avérées normales avec des valeurs de coefficients d'asymétrie (skewness) et d'aplatissement (kurtosis) pratiquement nulles. Pour le cadmium (1,5 et 2,0 GSD) et les fluorures (1,5 GSD), les distributions ne sont pas normales, même après transformation logarithmique des données. En effet, dans ces cas le test de Kolmogorov-Smirnov exclut la normalité tandis que les valeurs de skewness et de kurtosis, selon le cas, sont élevées. Cependant, cette différence au niveau des distributions pour ces deux indicateurs semble avoir peu d'impact sur la combinaison des variances puisque les valeurs des $VT_{\text{simulée}}$ et des $VT_{\text{calculée}}$ sont très semblables (annexe II).

Les résultats de variabilité (VB obtenus en 2002, VE et $VT_{\text{simulée}}$) sont présentés au tableau 1 et sont exprimés sous forme de GSD. Pour le patron d'exposition dont la $GSD=1,5$ on constate, règle générale, que la majorité des paramètres urinaires présentent une variabilité (GSD_T) plus élevée que la variabilité affectant les niveaux ambiants de contaminants. La plupart des paramètres sanguins présentent pour leur part une $GSD_T < 1,5$. Pour le patron d'exposition dont la $GSD=2,0$, la plupart des indicateurs biologiques présentent une $GSD_T < 2,0$, à l'exception de 8 paramètres urinaires associés à de courtes demi-vies.

Tableau 1 – Variabilités de source biologique, environnementale et variabilité totale

Substance	Niveau d'exposition (mg/m ³)	Modèle	Indicateur	IBE	Demi-vie	VB ^a GSD _B	Patron d'exposition			
							1,5 GSD		2,0 GSD	
							GSD _E	GSD _T ^b	GSD _E	GSD _T ^b
Acétone	1780	TCBP ^c	Acétone urinaire	1,7 mmol/L	4h	1,31	1,49	1,63	1,96	2,06
Arsenic	0,01	Comp. ^d	Arsenic inorganique et métabolites urinaires	465nmol/L	5j	1,49	1,16	1,53	1,29	1,60
Benzène	3	TCBP	Acide muconique urinaire	1,2 µmol/mmol créat.	6h	1,82	1,42	2,00	1,82	2,31
Cadmium	0,01	Comp.	Cadmium urinaire	5 nmol/mmol créat.	20ans	1,68	1,01	1,64	1,01	1,64
			Cadmium sanguin	45 nmol/L	100j	1,24	1,11	1,23	1,12	1,24
Chrome	0,05	Comp.	Chrome urinaire (delta)	22 nmol/mmol créat.	7h, 15-30j, 3-5ans	1,60	1,46	1,81	1,85	2,15
			Chrome urinaire (fin)	65 nmol/mmol créat.		1,42	1,09	1,41	1,15	1,43
Cobalt	0,02	Comp.	Cobalt urinaire	255 nmol/L	30h, 10ans	1,40	1,26	1,55	1,39	1,67
			Cobalt sanguin	43 nmol/L	29h, 52j	1,19	1,26	1,40	1,39	1,54
Éther monoéthylrique de l'éthylène glycol	18	Comp.	Acide 2-éthoxyacétique urinaire	110 µmol/mmol créat.	42h	1,46	1,15	1,49	1,27	1,56
Éthylbenzène	434	TCBP	Acide mandélique urinaire	1,1 mol/mol créat.	4, 25h	1,57	1,21	1,59	1,48	1,76
		Comp.	Acide mandélique urinaire	1,1 mol/mol créat.		1,52	1,35	1,67	1,63	1,92
Fluorures	2,5	Comp.	Fluorures urinaires (début)	18 µmol/mmol créat.	4h, 18j, 8ans	1,63	1,03	1,72	1,06	1,73
			Fluorures urinaires (fin)	60 µmol/mmol créat.		1,46	1,25	1,55	1,43	1,70
Manganèse	0,2	Comp.	Manganèse urinaire	-	4, 40j	1,72	1,07	1,73	1,12	1,74
Mercure	0,025	Comp.	Mercure inorganique urinaire	20 nmol/mmol créat.	40j	1,79	1,04	1,79	1,07	1,80
			Mercure inorganique sanguin	75 nmol/L	75h	1,34	1,31	1,44	1,49	1,59
Méthanol	262	TCBP	Méthanol urinaire	470 µmol/L	2h	1,39	1,42	1,61	1,69	1,84
Méthyl isobutyl cétone	205	Comp.	MIBK urinaire	20 µmol/L	7h	1,55	1,41	1,75	1,75	2,06
Monoxyde de carbone	25	Comp.	COHb	3,5 %	5h	1,14	1,42	1,47	1,82	1,88
n-hexane	176	TCBP	2,5 hexanedione urinaire	3,5 µmol/L	15h	1,79	1,27	1,88	1,53	2,05
			PCP plasmatique	19 µmol/L	30j	1,38	1,07	1,38	1,12	1,40
Pentachlorophénol	0,5	Comp.	PCP urinaire	850 nmol/mmol créat.	40h, 4j, 72j	1,40	1,03	1,46	1,06	1,46
			Phénol urinaire	300 µmol/mmol créat.	4h	1,52	1,42	1,72	1,82	2,08
Plomb	0,15	Comp.	Plomb sanguin (discrétionnaire)	2,42 µmol/L	40j, 20ans	1,40	1,06	1,35	1,09	1,36

Substance	Niveau d'exposition (mg/m ³)	Modèle	Indicateur	IBE	Demi-vie	VB ^a GSD _B	Patron d'exposition			
							1,5 GSD		2,0 GSD	
							GSD _E	GSD _T ^b	GSD _E	GSD _T ^b
Styrène	213	TCBP	Acide mandélique urinaire	0,6 mmol/mmol créat.	4, 32h	1,60	1,33	1,61	1,70	1,89
			Acide phénylglyoxylique urinaire	0,18 mmol/mmol créat.	8, 32h	1,70	1,29	1,64	1,59	1,85
Tétrachloroéthylène	170	TCBP	Tétrachloroéthylène sanguin	3,0 µmol/L	15min, 4h, 4j	1,30 ^d	1,34	1,35	1,61	1,62
			Acide trichloroacétique urinaire	21,5 µmol/L	80h	1,25	1,23	1,35	1,45	1,54
Toluène	188	Comp.	Ortho-crésol urinaire	0,72 mmol/mmol créat.	4h	1,63	1,42	1,82	1,81	2,12
			Toluène sanguin (avant)	0,05 mg/L		1,11	1,42	1,42	1,81	1,79
		TCBP	Ortho-crésol urinaire	0,72 mmol/mmol créat.		1,68	1,33	1,77	1,68	2,03
			Toluène sanguin (avant)	0,05 mg/L		1,38	1,26	1,43	1,46	1,60
1,1,1-trichloroéthane	1910	TCBP	Acide trichloroacétique urinaire	60 µmol/L	3j	1,71	1,10	1,74	1,21	1,78
			Trichloroéthanol urinaire total	200 µmol/L	12h	1,63	1,15	1,71	1,32	1,80
			Trichloroéthanol sanguin total	6,7 µmol/L	12h	1,55	1,16	1,65	1,33	1,75
Trichloroéthylène	269	TCBP	Acide trichloroacétique urinaire	69 µmol/mmol créat.	4j	1,78	1,12	1,76	1,23	1,79
			Somme acide trichloroacétique et trichloroéthanol urinaire	207 µmol/mmol créat.	26h, 4j	1,65	1,20	1,70	1,38	1,81
			Trichloroéthanol sanguin total	27 µmol/L	12h	1,42	1,37	1,57	1,71	1,87
Xylène	434	TCBP	Acide méthylhippurique urinaire	0,89 mmol/mmol créat.	4, 30h	1,54	1,12	1,49	1,46	1,66

^a VB obtenue dans le cadre de l'étude de Truchon et coll., 2003

^b Variabilité totale simulée

^c Modèle toxicocinétique à base physiologique

^d Modèle compartimental

4.2 Comparaison des variabilités totales simulée et calculée

Les distributions étant lognormales, pour chaque indicateur, la $VT_{calculée}$ peut être obtenue en utilisant l'équation 3 présentée dans la section 3.4.2. Les valeurs de VB obtenues dans le cadre d'un projet précédent (Truchon et coll., 2003) sont utilisées pour ce calcul.

Les formules de conversion de Rappaport (1991) permettent ensuite d'exprimer l'écart-type géométrique associé à la variabilité biologique totale comme étant la somme des écart-types géométriques de VB et de VE :

$$\sigma_{LT} = \sqrt{\sigma_{LE}^2 + \sigma_{LB}^2} \quad (\text{équation 7})$$

$$GSD_T = e^{\sqrt{(\ln(GSD_E))^2 + (\ln(GSD_B))^2}} \quad (\text{équation 8})$$

Les variabilités totales calculées sont présentées dans l'annexe II.

Les $VT_{simulée}$ et les $VT_{calculée}$ ont été quantifiées pour tous les indicateurs et pour les patrons d'exposition dont la GSD est de 1,5 ou de 2,0 (annexe II). La comparaison entre ces deux valeurs de VT pour chacun des indicateurs biologiques à l'étude est présentée à la figure 1. Pour l'ensemble des résultats, la comparaison entre variabilité simulée et calculée a été évaluée à l'aide du test de Wilcoxon pour échantillons appariés (la différence entre simulée et calculée n'étant pas distribuée normalement, un test non paramétrique est utilisé). Il n'y a pas de différence significative entre les deux méthodes d'évaluation de la variabilité totale ($p = 0,0511$ pour le patron exposition ayant une GSD de 1,5 et $p=0,1116$ pour la GSD de 2,0). On constate que la corrélation entre ces deux valeurs est très forte ($R^2 \geq 0,9168$).

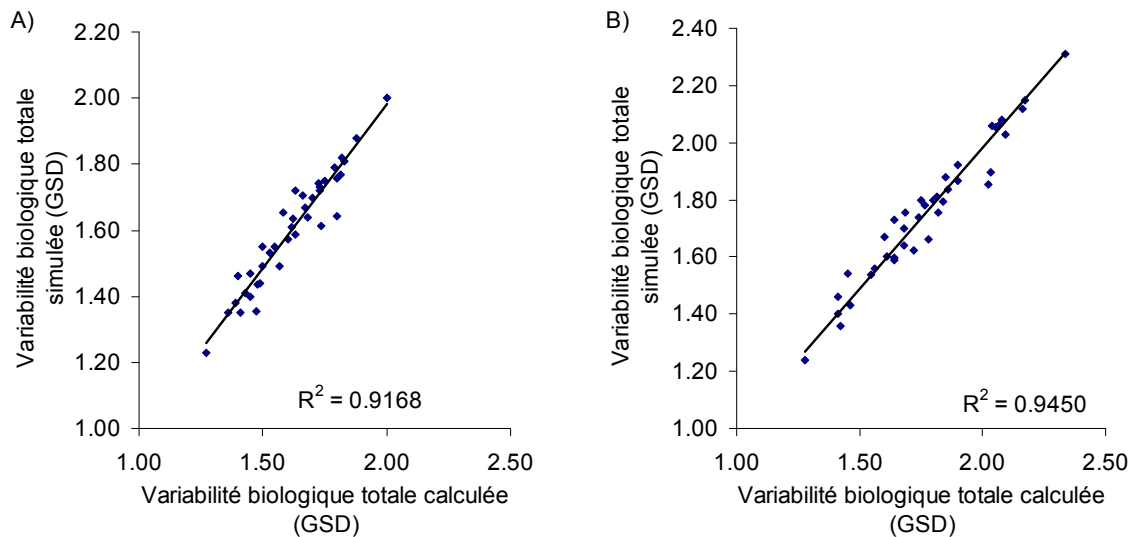


Figure 1 : Comparaison entre la variabilité totale simulée et la variabilité totale calculée.
A) patron d'exposition à 1,5 GSD. B) patron d'exposition à 2,0 GSD.

4.3 Indices de l'étendue de la variabilité

Pour chacun des indicateurs biologiques nous avons calculé un IEV_T et ce, pour chacun des deux patrons d'exposition (1,5 et 2,0 GSD). Ces données ont été regroupées en fonction des différentes catégories d'indicateurs et sont présentées au Tableau 2.

Le chrome urinaire mesuré en terme d'augmentation des concentrations entre le début et la fin du quart de travail présentait des IEV_T de 10 et 20 respectivement pour les patrons d'exposition ayant une GSD de 1,5 et 2,0. Ces valeurs très élevées ne sont pas incluses dans les données présentées au Tableau 2.

Tableau 2 : Indices de l'étendue de la variabilité totale en fonction du type de paramètre biologique

Paramètres biologiques	Indices de l'étendue de la variabilité totale	
	Patron d'exposition	
	1,5 GSD	2,0 GSD
Métabolites / sang	5—7	9—12
Métabolites / urine	3—15	5—27
Substances organiques inchangées / sang	3—4	6—10
Substances organiques inchangées / urine	6—10	8—11
Métaux / sang	2	2—3
Métaux / urine	4—7	4—7

4.4 Application de la variabilité autour de la mesure

L'influence de la VB obtenue dans le premier projet a été appliquée autour des IBE sous la forme d'un intervalle de confiance à 95%, ce qui permet d'évaluer la variabilité attendue pour un indicateur d'exposition mesuré chez un groupe d'individus exposés à la VEMP. En d'autres mots, l' IEV_B correspond à la variabilité à laquelle on peut s'attendre chez un groupe de travailleurs exposés dans les mêmes conditions.

L'influence de la variabilité environnementale sur les indicateurs biologiques peut aussi être quantifiée par le calcul de l' IEV_E correspondant. Nous avons toutefois jugé plus utile de recourir au facteur multiplicatif ICS de la mesure qui permet d'estimer la limite supérieure de confiance (95%) (voir section 3.5.4). Appliqué aux résultats de la mesure, il permet d'estimer l'incertitude entourant la mesure d'un indicateur donné chez une personne exposée à la VEMP, et cela en tenant compte du nombre de mesures effectuées. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 3 pour l'ensemble des indicateurs biologiques, et pour les variabilités environnementales de 1,5 et 2,0 GSD.

Tableau 3 – Indices de confiance supérieur (95%) calculés pour chacun des indicateurs biologiques, pour les patrons d'exposition de 1,5 et 2,0 GSD (n=1)

Substance	Niveau d'exposition (mg/m ³)	Modèle	Indicateur	Patron d'exposition			
				1,5 GSD		2,0 GSD	
				ICS _E	ICS _T ^a	ICS _E	ICS _T ^a
Acétone	1780	TCBP ^b	Acétone urinaire	2,2	2,6	3,7	4,1
Arsenic	0,01	Comp. ^c	Arsenic inorganique et métabolites urinaires	1,3	2,3	1,6	2,5
Benzène	3	TCBP	Acide muconique urinaire	2,0	3,9	3,2	5,2
Cadmium	0,01	Comp.	Cadmium urinaire	1,0	2,6	1,0	2,6
			Cadmium sanguin	1,2	1,5	1,2	1,5
Chrome	0,05	Comp.	Chrome urinaire (delta)	2,1	3,2	3,3	4,5
			Chrome urinaire (fin)	1,2	2,0	1,3	2,0
Cobalt	0,02	Comp.	Cobalt urinaire	1,6	2,4	1,9	2,7
			Cobalt sanguin	1,6	1,9	1,9	2,3
Éther monoéthylique de l'éthylène glycol	18	Comp.	Acide 2-éthoxyacétique urinaire	1,3	2,2	1,6	2,4
Éthylbenzène	434	TCBP	Acide mandélique urinaire	1,4	3,7	2,2	3,0
		Comp.	Acide mandélique urinaire	1,8	2,7	2,6	3,6
Fluorures	2,5	Comp.	Fluorures urinaires (début)	1,1	2,9	1,1	2,9
			Fluorures urinaires (fin)	1,5	2,4	2,0	2,8
Manganèse	0,2	Comp.	Manganèse urinaire	1,1	2,9	1,2	3,0
Mercure	0,025	Comp.	Mercure inorganique urinaire	1,1	3,1	1,1	3,2
			Mercure inorganique sanguin	1,7	2,0	2,2	2,5
Méthanol	262	TCBP	Méthanol urinaire	2,0	2,5	2,8	3,3
Méthyl isobutyl cétone	205	Comp.	MIBK urinaire	2,0	3,0	3,0	4,1
Monoxyde de carbone	25	Comp.	COHb	2,0	2,1	3,2	3,4
n-hexane	176	TCBP	2,5 hexanedione urinaire	1,6	3,4	2,3	4,1
Pentachlorophénol	0,5	Comp.	PCP plasmatique	1,1	1,9	1,2	1,9
			PCP urinaire	1,1	2,1	1,1	2,1
Phénol	19	Comp.	Phénol urinaire	2,0	2,9	3,2	4,2
Plomb	0,15	Comp.	Plomb sanguin (discrétionnaire)	1,1	1,8	1,2	1,8
Styrène	213	TCBP	Acide mandélique urinaire	1,7	2,5	2,8	3,5
			Acide phénylglyoxylique urinaire	1,6	2,6	2,5	3,3
Tétrachloroéthylène	170	TCBP	Tétrachloroéthylène sanguin	1,8	1,8	2,5	2,6
			Acide trichloroacétique urinaire	1,5	1,8	2,1	2,3
Toluène	188	Comp.	Ortho-crésol urinaire	2,0	3,2	3,2	4,4
			Toluène sanguin (avant)	2,0	2,0	3,2	3,1
		TCBP	Ortho-crésol urinaire	1,7	3,1	2,8	4,0
			Toluène sanguin (avant)	1,6	2,0	2,1	2,5
1,1,1-trichloroéthane	1910	TCBP	Acide trichloroacétique urinaire	1,2	3,0	1,5	3,1
			Trichloroéthanol urinaire total	1,3	2,9	1,7	3,2
			Trichloroéthanol sanguin total	1,3	2,7	1,7	3
Trichloroéthylène	269	TCBP	Acide trichloroacétique urinaire	1,2	3,0	1,5	3,1
			Somme acide trichloroacétique et trichloroéthanol urinaire	1,4	2,8	1,9	3,2
			Trichloroéthanol sanguin total	1,9	2,4	2,9	3,4
Xylène	434	TCBP	Acide méthylhippurique urinaire	1,2	2,2	2,1	2,7

^a Indices de confiance supérieur (95%) calculés à partir de la variabilité biologique de source environnementale (ICS_E) et de la variabilité biologique totale (ICS_T)

^b Modèle toxicocinétique à base physiologique.

^c Modèle compartimental.

4.5 Effort physique : 25 et 50 watts

L'impact de la charge de travail sur la mesure des indicateurs biologiques est présenté au Tableau 4. Les paramètres utilisés pour les simulations des différents scénarios de charge de travail sont présentés à la fin de ce même tableau. En général, on s'attend à ce qu'une augmentation de la charge de travail se traduise par une augmentation de la dose absorbée et de la valeur des indicateurs d'exposition en raison d'une ventilation (fréquence, volume) respiratoire accrue. À première vue les résultats de la présente étude sont assez étonnants, car si pour certains produits, la valeur de l'indicateur augmente (ex., o-crésol urinaire, MIBK urinaire) lorsque la charge de travail passe de 25W à 50W, pour d'autres, il y a diminution (ex, cadmium sanguin, fluorures urinaires). Ceci provient sans doute du fait que pour certains produits, l'impact découlant d'une augmentation de la ventilation alvéolaire est annulé par une diminution concomitante du degré de rétention trachéobronchique (poussières) ou thoracique (fumées) qui accompagne cette augmentation de ventilation alvéolaire. Ainsi le signe du changement qui n'est pas toujours le même provient d'une augmentation de la déposition à 25W (pour les aérosols). Le changement est relativement modéré par rapport aux variabilités associées aux autres facteurs (individuels, environnementaux). La conclusion est donc que les variabilités prédites dans le projet sans la contribution de la variabilité de l'effort physique donnent tout de même une bonne idée de la réalité.

Tableau 4 - Comparaison des moyennes de la valeur prédite des indicateurs biologiques obtenues avec un effort physique à 25W et 50W

Substance	Indicateur	Concentration obtenue à 50W	Concentration obtenue à 25W	Rapport 25W / 50W (%)
Arsenic	arsenic inorganique et métabolites urinaires (nmol/mmol)	90,35	76,16	84%
Cadmium	cadmium urinaire (nmol/mmol cr.)	5,57	4,73	85%
	cadmium sanguin (nmol/L)	10,66	22,93	215%
Chrome	chrome urinaire (delta) (nmol/mmol cr.)	22,59	19,17	85%
	chrome urinaire (fin) (nmol/mmol cr.)	96,15	84,6	88%
Cobalt	cobalt urinaire (nmol/L)	231,6	193,22	83%
	cobalt sanguin (nmol/L)	18,95	15,87	84%
Éther monoéthylique de l'éthylène glycol	acide 2-éthoxyacétique urinaire (µmol/mmol cr.)	69,98	61,05	87%
Éthylbenzène	acide mandélique urinaire (mmol/mmol cr.)	0,97	0,95	98%
Fluorures	fluorures urinaires (début) (µmol/mmol cr.)	17,36	19,82	114%
	fluorures urinaires (fin) (µmol/mmol cr.)	54,51	66,43	122%
Manganèse	manganèse urinaire (nmol/mmol cr.)	25,82	28,01	108%
Mercure	mercure inorganique urinaire (nmol/mmol cr.)	18,66	15,16	81%
	mercure inorganique sanguin (nmol/L)	54,56	47,88	88%
Méthyl isobutyl cétone	MIBK urinaire (µmol/L)	41,07	34,49	84%
Monoxyde de carbone	COHb	39,22	42,12	107%
Pentachlorophénol	PCP plasmatique (µmol/L)	12,38	11,3	91%
	PCP urinaire (nmol/mmol cr.)	754,19	704,33	93%
Phénol	phénol urinaire (µmol/mmol cr.)	354,56	306,07	86%
Plomb	plomb sanguin (discrétionnaire) (µmol/L)	2,75	2,7	98%
Toluène	o-crésol urinaire (µmol/mmol cr.)	1,15	0,96	83%

Pour un effort de 25W :

- Débit cardiaque ($l/h/kg^{0,7}$)= 26
- Foie (fraction du débit cardiaque)=0,19
- Reins (fraction du débit cardiaque)=0,15
- Tissus richement perfusés (fraction du débit cardiaque)=0,57
- Graisses (fraction du débit cardiaque)=0,07
- Ventilation alvéolaire ($l/h/kg^{0,7}$)=28

5. DISCUSSION

5.1 Variabilités et modèle mathématique

Dans le présent projet, nous avons quantifié la VT susceptible d'affecter les données de SBE. Dans un premier temps, nous avons simulé cette VT en modélisant l'exposition de 500 travailleurs différents exposés lors de 300 semaines, 5 jours/semaine (150 000 données) et dans un deuxième temps nous avons calculé la VT à partir de l'équation 8 (section 4.2) . Pour ce dernier calcul nous avons utilisé les données de VB obtenues dans le cadre d'un projet précédent (Truchon et coll., 2003) et les données de VE obtenues dans la présente étude. L'objectif de cet exercice visait à proposer un modèle mathématique permettant d'intégrer les différentes sources de variabilité.

Selon la littérature, les différentes sources de variabilité affectant une même mesure ne peuvent s'additionner que si ces différentes variabilités sont indépendantes. Selon certains auteurs (Kromhout et coll., 1993; Rappaport, 1991; Droz et Wu, 1990) la VB et la VE peuvent être considérées comme indépendantes puisque les facteurs affectant chacune d'entre elles sont indépendants (biologie vs conditions d'exposition). Si ces variabilités n'avaient pas été indépendantes, nous nous serions attendus à ce que la VT calculée à partir de l'équation 8 soit différente de la VT simulée. Les résultats de notre étude semble appuyer cette hypothèse puisque nous n'observons aucune différence significative entre les $VT_{\text{simulée}}$ et les $VT_{\text{calculée}}$ (figure 1).

Bien que la charge de travail soit étudiée de façon exhaustive dans le cadre d'un autre projet de recherche actuellement en cours (Tardif et coll., projet # 099-170), nous avons voulu prédire par simulation l'importance de l'impact de la charge de travail sur la variabilité des données de SBE.

La variabilité biologique engendrée par différents niveaux d'activité physique entre les individus ne peut être considérée comme indépendante de la VB puisqu'un accroissement de la charge de travail va engendrer, entre autres, une augmentation de la ventilation pulmonaire et des modifications dans les débits sanguins aux différents organes, tous des facteurs reliés à la biologie. Cependant, puisque les présents modèles ne font pas varier le niveau d'activité physique, nous avons voulu vérifier l'importance et la contribution relative de la variabilité engendrée par une modification de la charge de travail par rapport à la VE et à la VT calculées dans la présente étude. Comme le démontre les résultats présentés au Tableau 4, l'effet de la charge de travail engendre des changements relativement modérés par rapport aux variabilités associées aux facteurs individuels (VB) et environnementaux (VE), ce qui suggère que les variabilités prédites dans le présent projet, même si elle ne tiennent pas compte de l'effet de la charge de travail, sont tout de même un bon reflet de la réalité.

Au vu des résultats que l'on a observés, il est possible de proposer le modèle mathématique représenté par l'équation 2 (section 3.4.2) pour l'addition des différentes sources de variabilités caractérisant la VT associée à la mesure des indicateurs biologiques d'exposition. Ce modèle considère la VB et la VE.

D'autres facteurs que ceux énumérés précédemment peuvent également affecter les données de SBE. Il peut s'agir, par exemple, de questions liées à la conservation de l'échantillon, à la représentativité du prélèvement effectué, à l'incertitude analytique ou encore à la contamination

externe de l'échantillon. L'intervenant en santé au travail doit tenir de l'ensemble de ces facteurs au moment de l'interprétation des résultats.

La relation présentée dans l'équation 8 permet d'estimer la VT pour d'autres situations qui n'auraient pas été étudiées dans le présent projet, par exemple pour des situations d'exposition présentant des variabilités avec des GSD différentes de 1,5 et 2,0. Dans ces cas il suffit d'introduire dans l'équation 8 la VB estimée pour cet indicateur, ainsi que la VE, calculée à partir des équations 9 et 10 (Droz et coll, 1990; Rappaport, 1991) et estimée à partir de la GSD et la demi-vie ($t_{1/2}$, heure) de l'indicateur qui est souvent connue :

$$CV_E = \frac{1}{A} \sqrt{e^{(\ln GSD)^2} - 1} \quad (\text{équation 9})$$

$$\text{avec } \frac{1}{A} = \frac{[1 - e^{-24k}][1 - e^{-168k}]}{[1 - e^{-120k}]\sqrt{[1 - e^{-48k}]}} \quad k = \frac{\ln 2}{t_{1/2}}$$

$$GSD_E = e^{\sqrt{\ln(1+(CV_E)^2)}} \quad (\text{équation 10})$$

D'autres situations peuvent donc être estimées à l'aide des équations 9 et 10, permettant ainsi de définir les GSD_T et ICS_T respectifs.

5.2 Surveillance environnementale et surveillance biologique

Les données présentées dans ce rapport permettent de comparer, d'un point de vue théorique, la variabilité affectant les données de SE et de SBE. Deux scénarios d'exposition ont été retenus, soit un premier patron d'exposition qui correspond à de faibles variations des niveaux ambiants de contaminants (1,5 GSD) et un second, caractérisé par des variations moyennes (2,0 GSD). La variabilité biologique a été évaluée pour ces deux scénarios d'exposition. Dans un premier temps, nous avons évalué la VE, soit la variabilité attendue chez un même individu exposé à des niveaux ambiants de contaminants différents d'un jour à l'autre durant 300 semaines consécutives (5 jours par semaine). Pour les indicateurs biologiques urinaires présentant de courtes demi-vies (<7h), la variabilité biologique est semblable quoique toujours inférieure à la variabilité caractérisant les concentrations de contaminants dans l'air (Tableau 1). Pour les autres indicateurs biologiques (paramètres sanguins et paramètres urinaires avec demi-vie plus longue) la variabilité observée est nettement inférieure à celle caractérisant les niveaux ambiants. Cette tendance s'observe pour les deux patrons d'exposition, 1,5 et 2,0 GSD.

Dans un deuxième temps, nous avons évalué la VT, soit la variabilité totale mesurée chez 500 individus présentant des profils anatomiques, physiologiques et biochimiques différents et exposés à des niveaux ambiants de contaminants différents d'un jour à l'autre, pendant 300 semaines consécutives. Pour le patron de 1,5 GSD, la plupart des GSD_T décrivant les valeurs simulées des indicateurs biologiques sont supérieures à 1,5. Seuls quelques indicateurs, principalement des paramètres sanguins (tétrachloroéthylène, pentachlorophénol, cadmium et plomb), présentent une valeur de GSD_T inférieure à 1,5. Pour le patron d'exposition de 2,0 GSD, l'ensemble des indicateurs biologiques présente des valeurs de GSD_T inférieures à 2,0, sauf les

paramètres urinaires possédant de courtes demi-vies : acétone, acide muconique, 2,5-hexanedione libre, méthylisobutylcétone, phénol et o-crésol. Ces données suggèrent que lorsque les milieux de travail présentent de faibles fluctuations des niveaux ambiants de contaminants dans le temps, la SE semble être l'approche à privilégier, sauf lorsque la SBE est basée sur la mesure de paramètres sanguins présentant des demi-vies plus longues où la mesure d'indicateurs biologiques pourraient présenter un avantage. En revanche, nos données suggèrent que la SBE serait l'approche à privilégier lorsque les milieux de travail se caractérisent par des fluctuations importantes des niveaux ambiants d'exposition, ce qui ne saurait être le cas lorsque la SBE est basée sur la mesure de paramètres urinaires présentant de courtes demi-vies.

Droz et coll. (1989) ont estimé à l'aide de la modélisation toxicocinétique, la variabilité associée à la SE ou la SBE pour 4 solvants industriels; le tétrachloroéthylène, le trichloroéthylène, le méthylchloroforme et le styrène. Pour les paramètres biologiques, les coefficients de variation calculés varient de 20 à 200 % et reflètent à la fois les différences individuelles et les fluctuations des niveaux d'exposition. Les principales conclusions des auteurs sont à l'effet que les indicateurs biologiques ne permettent pas, en règle générale, de prédire adéquatement l'exposition récente comparativement à la mesure des concentrations ambiantes des différents solvants. En revanche, pour les solvants peu métabolisés, les prédictions des indicateurs biologiques sont meilleures comparativement aux mesures dans l'air, pour des expositions à long terme. Dans une autre étude, Droz et Wu (1990) concluent que la surveillance biologique est l'approche à privilégier pour les paramètres présentant une demi-vie supérieure à 10h lorsque les concentrations ambiantes d'exposition sont très variables.

La justesse des données de variabilité présentées dans cette étude est évidemment directement reliée à la qualité et à la représentativité des modèles toxicocinétiques utilisés. Bien que nos modèles aient tous été testés, il est important de s'assurer que les données de variabilité produites reflètent la réalité des milieux de travail. À notre connaissance, trois études ont examiné la variabilité associée aux données biologiques ou environnementales d'exposition chez des travailleurs.

Rappaport et coll. (1995) rapportent des données de styrène dans l'air ambiant et dans l'air expiré recueillies auprès de 48 travailleurs de l'industrie du fibre de verre. Les échantillons ont été prélevés sur une période d'un an à des intervalles d'environ sept semaines. Selon la variabilité mesurée pour les deux types d'indicateurs, le nombre de prélèvements requis, pour un coefficient de prédiction de la valeur exacte d'exposition correspondant à un intervalle de confiance de 90%, est de 3 pour le styrène dans l'air et de 12 pour l'air expiré. Considérant le nombre de prélèvements requis, la surveillance environnementale semble avantageuse comparativement à la surveillance biologique dans ces circonstances.

Symanski et coll. (2000) ont évalué, entre 1990 et 1997, l'exposition au mercure de 42 travailleurs des usines de production de soude caustique et de chlore, en effectuant 282 mesures d'air, 646 prélèvements sanguins (mercure sanguin) et 955 prélèvements urinaires (mercure urinaire). Selon les données de variabilité obtenues, le nombre de prélèvements requis, pour un coefficient de prédiction de la valeur exacte d'exposition correspondant à un intervalle de confiance de 90%, est de 17 pour le mercure dans l'air ($\mu\text{g}/\text{m}^3$), 8 pour le mercure sanguin (nmol/L), 7 pour le mercure urinaire (nmol/L – non corrigé pour la créatinine) et 4 pour le mercure urinaire ($\mu\text{g}/\text{g}$ créatinine). Dans ces circonstances, la surveillance biologique apparaît

plus avantageuse en comparaison à la surveillance environnementale. Les auteurs rapportent cependant un biais possible en raison du rapprochement des prélèvements comparativement à la périodicité souhaitée en fonction du temps de demi-vie des différents indicateurs étudiés.

Les résultats de Rappaport et coll. (1995) et de Symanski et coll. (2000), tout comme les résultats de la présente étude, indiquent que les données de surveillance biologique basées sur la mesure d'indicateurs caractérisés par de longues demi-vies, semblent en général moins variables que les données de SE. À l'opposé et sur la base de la variabilité et du nombre de prélèvements requis, la SE semble être l'approche à privilégier pour les substances chimiques présentant de courtes demi-vies.

L'article de Lin et coll. (2005) résume les données de 127 études terrain sous la forme d'une base de données comptant 12 077 résultats de SE et de SBE. Les variances mesurées pour un même individu (S_{intra}) ou d'un individu à l'autre (S_{inter}) sont rapportées pour différents contaminants / paramètres biologiques. La S_{intra} de Lin et coll. (2005) peut être comparée avec nos données de VE. Par contre la S_{inter} calculée par ces auteurs implique une exposition différente d'un travailleur à l'autre ce qui n'est pas le cas dans notre étude. En effet, notre VT n'inclut pas cette variabilité interindividuelle puisque que tous les travailleurs « virtuels » sont exposés simultanément à la même concentration. Nous ne comparerons donc que nos données « intra ».

Se basant sur leur S_{intra} , Lin et coll. (2005) rapportent des IEV (médiane) de 44,6 pour les demi-vies courtes ($t_{1/2} \leq 2$ jours), 3,7 pour les demi-vies intermédiaires ($2 \text{ jours} < t_{1/2} \leq 2 \text{ mois}$) et 3,3 pour les demi-vies plus longues ($t_{1/2} > 2 \text{ mois}$). En utilisant le même découpage, les données de notre étude nous permettent de prédire des IEV allant de 2 à 14 pour les demi-vies courtes, de 1 à 5 pour les demi-vies intermédiaires et de 1-2 pour les demi-vies plus longues. La différence la plus marquée entre nos données et celles de Lin s'observe pour les demi-vies courtes. Ceci peut s'expliquer par le fait que Lin et coll. (2005) ont effectués plusieurs mesures d'indicateurs prélevés dans l'air expiré lesquels présentent de très courtes demi-vies. Les données terrain de Lin incluent également l'incertitude associée à la mesure (prise de l'échantillon, analyse de laboratoire) ce qui n'est pas pris en compte dans nos données. En tenant compte de ces quelques précisions, nous constatons que les données de variabilité « terrain » présentées par Lin et coll. (2005) sont très près des données de variabilité obtenues avec nos modèles. Cette comparaison nous permet de dire que les données de variabilité présentées dans la présente étude semble être du même ordre de grandeur que ce qui peut être mesuré en milieu de travail.

La demi-vie des paramètres biologiques est un facteur important à considérer à l'égard de la variabilité. Les substances ayant des valeurs de $t_{1/2}$ plus courtes seront davantage influencées par l'exposition de la journée, voire même de l'heure précédant le prélèvement (Rappaport, 1990). L'importance de la variation intra- et interindividuelle est plus importante pour ces indicateurs. Plus le $t_{1/2}$ d'un paramètre est long, plus ce dernier représentera une mesure intégrée de l'exposition dans le temps et les niveaux biologiques fluctueront peu au site d'action (Droz and Wu, 1990; Symanski and Greeson, 2002).

Lin et coll. (2005) concluent que la mesure des indicateurs biologiques est en général moins variable que la mesure des contaminants dans l'air ambiant et que ceci devrait être pris en compte dans le choix de l'approche à appliquer pour l'évaluation des expositions. Nos résultats vont également dans ce sens. Notre étude permet cependant d'apporter une nuance à l'effet que la

mesure des paramètres urinaires présentant une courte demi-vie ne semble pas présenter d'avantages par rapport à la SE, du moins si l'on considère comme seul critère, l'incertitude ou la variabilité associée à ces différentes mesures.

Le choix de recourir ou non à la SBE ne repose pas uniquement sur l'importance de la variabilité associée à la mesure mais dépend également de la signification toxicologique du paramètre biologique. Dans le cas de forte variabilité, l'utilité de la SBE dépendra dans quelle mesure cette variabilité reflète ou non des différences significatives quant au niveau du risque encouru. Prenons l'exemple du n-hexane et de son indicateur biologique, la 2,5-hexanedione libre urinaire. Ce métabolite est responsable des effets neurotoxiques associés à ce solvant. Ainsi il est logique de croire que tous les facteurs susceptibles d'affecter les niveaux de 2,5-hexanedione, qu'ils soient d'origine environnementale ou biologique, puissent influencer le risque associé à cette exposition. Dans ces circonstances, même si la variabilité associée à la mesure du 2,5-hexanedione urinaire s'avérait supérieure à la variabilité associée à la mesure du n-hexane dans l'air, la signification toxicologique du paramètre biologique milite en faveur du choix de la SBE.

D'autres situations peuvent également justifier le recours à la SBE malgré une variabilité importante des données. Citons à titre d'exemples, l'utilisation de la SBE pour quantifier la contribution de l'absorption par les voies cutanée ou digestive ou encore pour évaluer l'exposition des travailleurs portant des équipements de protection personnelle.

5.3 Stratégies de surveillance biologique

Le présent projet ainsi que le précédent (Truchon et coll., 2003) ont permis d'apporter de nombreuses informations concernant la variabilité associée aux résultats de SBE. On connaît maintenant pour chaque indicateur étudié les répercussions de la VB et de la VE sur les résultats des mesures dans les liquides biologiques. Quelques cas de figure sont à considérer.

5.3.1 Surveillance d'un travailleur

Dans ce cas, avec les données à disposition dans ce projet, nous devons considérer cette personne comme reproductible d'un jour à l'autre (variabilité biologique intra-individu négligée). La surveillance du travailleur n'est donc qu'influencée par la variabilité environnementale. Au résultat biologique (RS) obtenu on peut donc associer la variabilité provenant de l'environnement. Par exemple le calcul de la limite supérieure de confiance à 95% (UCL₉₅) (équations 11 et 12) permet de mieux définir les incertitudes liées à l'environnement. Une comparaison de cet intervalle avec la valeur de l'IBE, voire son intervalle de confiance supérieur, doit ainsi permettre de décider si la situation d'exposition est acceptable ou non.

$$UCL_{95} = RS \times GSD_E^{1,96} \quad (\text{équation 11})$$

Afin d'améliorer la prise de décision on peut envisager d'augmenter le nombre de mesures n sur la même personne et ainsi d'obtenir une UCL plus basse :

$$UCL_{95} = RS \times GSD_E^{\left(\frac{1,96}{\sqrt{n}}\right)} \quad (\text{équation 12})$$

Dans ce cas RS correspond à la moyenne géométrique.

À titre d'exemple, prenons la mesure du plomb sanguin (PbS) pour un patron d'exposition de 2,0 GSD. La GSD_E évaluée pour le PbS dans le présent projet pour ce patron d'exposition est de 1,09. Lors d'une intervention en milieu de travail, un prélèvement sanguin est effectué auprès d'un travailleur et le résultat de l'analyse de laboratoire est de 2,10 $\mu\text{mol/L}$. À l'aide de l'équation 11, il est possible de calculer l'UCL qui est de 2,48. Comme l'intervalle de confiance supérieur associé à cette mesure est supérieur à l'IBE proposé pour le PbS (2,42 $\mu\text{mol/L}$), il est impossible de conclure que la mesure effectuée chez ce travailleur se situe en dessous de l'IBE. Par contre, si la moyenne de deux prélèvements effectués chez ce même travailleur donne 2,10 $\mu\text{mol/L}$, l'UCL correspondant (équation 12) est alors de 2,37, ce qui signifie que nous pouvons affirmer avec un niveau de confiance de 95% que ce résultat (moyenne) est en dessous de l'IBE.

5.3.2 Surveillance d'un groupe de travailleurs

La surveillance biologique est aussi souvent utilisée pour définir l'exposition d'un groupe de travailleurs occupant le même poste (même exposition moyenne à long terme). Dans ce cas un raisonnement identique à celui fait ci-dessus permet d'obtenir la relation de calcul suivante pour n prélèvements sur un groupe de travailleurs.

$$UCL_{95} = RS \times GSD_T^{\left(\frac{1,96}{\sqrt{n}}\right)} \quad (\text{équation 13})$$

5.3.3 Demi-vie et périodicité des prélèvements

En fonction de la vitesse d'élimination des contaminants de l'organisme, une mesure biologique pourra être influencée par l'exposition des journées ou des semaines précédant le prélèvement. Ainsi, pour un paramètre tel la plombémie qui présente une demi-vie de l'ordre de 35 jours, les mesures effectuées lors de deux journées consécutives seront fortement auto-corrélées, c'est-à-dire que ces mesures reflèteront toutes deux l'exposition des dernières semaines plutôt que les niveaux respectifs d'exposition prévalent lors des deux journées d'échantillonnage. Cette caractéristique fait en sorte que cette mesure est moins variable que la mesure du plomb dans l'air, mais par contre, l'on doit tenir compte de cette auto-corrélation lorsque l'on veut utiliser la mesure des indicateurs biologiques d'exposition afin de mettre en évidence des changements dans les niveaux d'exposition. Ainsi, Droz et Wu (1990) ont calculé le coefficient d'auto-corrélation pour des paramètres biologiques présentant différents temps de demi-vie et ont proposé une périodicité de prélèvement à respecter pour éviter que les données recueillies soient auto-corrélées entre elles. Par exemple, pour les paramètres présentant une demi-vie comprise entre 5 et 50h, la fréquence des prélèvements devrait être, au plus, d'une fois par semaine. Pour l'ensemble de la gamme des demi-vie on peut établir l'échelle suivante.

Intervalle minimal entre deux prélèvements Δt :

Demi-vie < 5h : Δt = une journée

Demi-vie entre 5 et 50h : Δt = une semaine

Demi-vie entre 50 et 200h : Δt = un mois

Cette approche qui est basée sur une absence d'autocorrélation entre des mesures consécutives peut poser en pratique des difficultés, notamment par l'introduction d'un temps de réaction trop grand pour certaines demi-vies. En effet, un des objectifs de la surveillance de l'exposition est aussi de détecter des changements dans la situation d'exposition et par conséquent au niveau du risque à la santé. Ces changements devraient être détectés le plus rapidement possible. Une approche complémentaire pour définir la fréquence de la surveillance consiste à comparer les intervalles de confiance de mesures successives, en considérant qu'un éventuel changement brusque d'exposition se produit entre deux mesures. Pour ce faire, il s'agit de calculer l'UCL₉₅ (avant changement) en utilisant l'équation 6 (section 3.5.4) ainsi que la limite inférieure à 95 % (LCL₉₅), après changement, selon l'équation 14. Cette équation tient compte de la demi-vie ($t_{1/2}$) de l'indicateur biologique, du changement supposé de l'exposition « n » (en multiple) ainsi que du temps qui s'est écoulé entre les deux mesures (Δt).

$$LCL_{95} = nRS(1 - e^{-\Delta t \ln 2 / t_{1/2}}) / ICS_E \quad (\text{équation 14})$$

On obtient alors en considérant l'UCL (avant changement) égale à la LCL (après changement), et en réarrangeant les équations:

$$\Delta t = -\frac{t_{1/2}}{\ln 2} \ln\left(1 - \frac{ICS_E^2}{n}\right) \quad (\text{équation 15})$$

Ce Δt indique la durée qu'il faut attendre depuis le changement d'exposition pour que la limite inférieure d'exposition LCL₉₅ estimée sur la base d'un comportement cinétique simple devienne supérieure à la UCL₉₅ que l'on estime à partir du prélèvement précédent. Il représente donc l'intervalle minimal à prévoir entre 2 mesures.

À titre d'exemple, on peut reprendre le cas du plomb discuté plus haut, avec une demi-vie de 35 jours (840 heures) pour la plombémie. Pour une situation d'exposition ayant une GSD de 2,0 et en utilisant l'ICS_E correspondant qui est de 1,2, l'équation (15) indique que pour un saut de concentration suspecté de 2, le Δt est de 1126 h ou 46 jours. Ce résultat suggère que sur la base d'une surveillance biologique effectuée à intervalle de 1,5 mois, il est statistiquement possible de détecter un changement d'exposition d'un facteur 2.

D'autre part, pour une exposition au styrène, l'utilisation de l'acide mandélique dans une situation d'exposition avec une GSD de 2,0 donne les résultats suivants. La demi-vie de l'acide mandélique urinaire étant de 4,32 heures et l'ICS_E de 2,8 (patron de GSD 2,0), on obtient avec l'équation (15) des valeurs négatives dans l'argument du log pour tous les n inférieurs à 7,8. Il est donc impossible statistiquement avec l'acide mandélique de détecter des changements d'exposition inférieurs à un facteur 7,8, quelque soit le Δt utilisé. À partir de cette valeur ($n \geq 7,8$), la fréquence d'échantillonnage peut être élevée car il n'y a que très peu d'autocorrélation en fonction de la courte demi-vie de l'acide mandélique.

La surveillance biologique de l'exposition au tétrachloroéthylène par l'acide trichloroacétique urinaire représente une situation intermédiaire ($t_{1/2}$ 80 h, ICS_E 1,25 pour un patron de 1,5 GSD). Dans ce cas on peut espérer détecter un changement d'exposition d'un facteur 2 en échantillonnant l'urine toutes les semaines (Δt 175 h).

L'équation 15 permet donc d'estimer la fréquence optimale de prise d'échantillons quelque soit l'indicateur biologique et la situation d'exposition présumée. Cette équation indique par ailleurs que pour certaines combinaisons de ICS_E et de n l'argument du logarithme est négatif, indiquant que pour ces situations il n'est pas possible de détecter un changement d'exposition. Cela arrive lorsque ICS_E est supérieur à \sqrt{n} .

6. CONCLUSION

Cette étude a permis de quantifier la variabilité totale associée aux différents paramètres biologiques en fonction de deux scénarios d'exposition ; un premier impliquant de faibles variations dans les niveaux ambiants de contaminants (1,5 GSD) et un second impliquant des variations moyennes (2,0 GSD). Nos résultats suggèrent que la SE constitue l'approche à privilégier pour les patrons d'exposition impliquant de faibles variations dans les niveaux ambiants. Cependant, la mesure des paramètres sanguins caractérisés par de longues demi-vies présente une variabilité en général moins importante que celle associée aux niveaux ambiants ce qui constitue une exception à cette règle. Lorsque les niveaux ambiants de contaminants présentent des variations plus importantes, c'est la SBE qui devient alors l'outil à privilégier, à l'exception de la mesure des paramètres urinaires de courtes demi-vies qui présentent des variabilités plus importantes. La justesse des données de variabilité présentées dans cette étude est évidemment directement reliée à la qualité et à la représentativité des modèles toxicocinétiques utilisés. Bien que nos modèles aient tous été testés relativement à leur capacité à reproduire des données expérimentales obtenus à partir de travailleurs ou de volontaires, il est important de s'assurer que les données de variabilité produites reflètent la réalité des milieux de travail. Bien que dans l'ensemble, les résultats obtenus dans cette étude concordent avec les données des trois études scientifiques recensées sur ce sujet (Lin et coll., 2005 ; Symanski et coll., 2000 ; Rappaport et coll., 1995), ceux-ci devront être validés par d'autres données obtenues de la littérature ou par des études expérimentales.

Le choix d'avoir recours ou non à la SBE ne doit pas reposer uniquement sur la variabilité associée à la mesure de l'indicateur, mais il doit également tenir compte de la signification toxicologique du paramètre biologique. L'utilité de la SBE reposera sur le fait que cette variabilité reflète ou non des différences au niveau du risque encouru. Malgré une variabilité importante, d'autres situations peuvent également justifier le recours à la SBE.

Les données de variabilité obtenues dans le cadre de la présente étude peuvent être utilisées afin de calculer le nombre de prélèvements biologiques requis pour obtenir le niveau de confiance voulu pour appuyer une prise de décision. Ce nombre de prélèvements peut être comparé à celui requis pour la SE et ainsi guider les intervenants en santé au travail dans le choix de la meilleure stratégie à utiliser pour évaluer l'exposition des travailleurs.

7. APPLICABILITÉ DES RÉSULTATS

Cette étude, en complément avec les recherches déjà effectuées par notre groupe, fournira aux différents intervenants québécois en santé au travail des informations essentielles sur la variabilité totale pouvant affecter les données de surveillance biologique. Ces données permettront de comparer, en fonction de différents scénarios d'exposition, les variations attendues pour les paramètres de surveillance environnementale avec celle des indicateurs biologiques. Ces informations seront ajoutées au Guide de surveillance biologique de l'IRSST ce qui permettra aux diverses clientèles de l'IRSST de disposer d'un outil d'aide à la décision relativement aux stratégies de surveillance biologique.

8. RETOMBÉES ÉVENTUELLES

Ces connaissances permettront une utilisation plus judicieuse de la surveillance biologique, en complémentarité avec les activités de surveillance environnementale. Elle permettra de consolider notre expertise dans ce domaine, entre autres, par la bonification du contenu du guide de surveillance biologique par des données originales. De plus, dans le cadre d'une activité ultérieure, il sera proposé de développer un utilitaire permettant de faciliter les calculs du nombre de prélèvements requis en fonction des variabilités calculées dans la présente étude. Les résultats de cette recherche ont été présentés au niveau international dans le cadre de communications et feront l'objet de publications scientifiques.

9. RÉFÉRENCES

ACGIH. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. Cincinnati, Ohio, 2001.

ACGIH, Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, Cincinnati, Ohio, 2003.

AFNOR. Atmosphères des lieux de travail – “Conseils pour l’évaluation de l’exposition aux agents chimiques aux fins de comparaison avec des valeurs limites et stratégie de mesurage”. NF EN 689, 1995.

Bowman, J.D., Held, J.L. et Factor, D.R. A field evaluation of mandelic acid in urine as a compliance monitor for styrene exposure. *Appl. Ind. Hyg.* 5: 526-535, 1990.

Droz, P.O., Wu, M.M., Cumberland, W.G. et Berode, M. Variability in biological monitoring of solvent exposure. I development of a population physiological model. *Br. J. Ind. Med.* 46 : 447-460, 1989.

Droz, P.O. et Wu, M.M. Biological monitoring strategies (chapitre 17, page 251-270). *Exposure assessment for epidemiology and hazard control*. Rappaport, S.M. et Smith, T.J. eds. Lewis Publishers. Chelsea. Michigan. 313 pages, 1990.

Gompertz, D. The relationship between biological monitoring strategies and metabolic handling. A review. *Ann. Occup. Hyg.* 23 : 405-410, 1981.

Leidel, N.A., Busch, K.A. and Lynch, J.R. Occupational exposure sampling strategy manual, Department of Health, Education and Welfare, NIOSH, 1977.

Lin, Y.S., Kupper, L.L. and Rappaport, S.M. Air sample versus biomarkers for epidemiology. *Occup. Environ. Med.* 62: 750-760, 2005.

Miller, F.J., Martonen, T.B., Menache, M.G., Graham, R.C., Spektor, D.M., and Lippmann, M. Influence of breathing mode and activity level on the regional deposition of inhaled particles and implications for regulatory standards. *Ann. Occup. Hyg.* 32(Suppl. 1): 3-10, 1988.

Pierrehumbert, G., Droz, P.O., Tardif, R., Charest-Tardif, G. et Truchon, G. Impact of human variability on the biological monitoring of exposure to toluene : II. Compartmental based toxicokinetic modelling. *Toxicology Letters.* 134 : 165-175, 2002.

Portier, C.J. et Kaplan, N.L. Variability of safe dose estimates when using complicated models of the carcinogenic process. A case study: methylene chloride. *Fund. Appl. Toxicol.* 13 (3) : 533, 1989.

Rappaport, S.M. Exposure assessment strategies. *Exposure assessment for occupational epidemiology and hazard control*. Rappaport and Smith eds. Lewis Publishing Co., Chelsea, Michigan, 1990.

Rappaport, S.M. Assesment of long-term exposures to toxic substances in air. *Ann. Occup. Hyg.* 35 (1) : 61-121, 1991.

Rappaport, S.M., Symanski, E., Yager, J.W. and Kupper, L.L. The relationship between environmental monitoring and biological markers in exposure assessment. *Environ. Health Perspect.* 103: 49-54, 1995.

Symanski, E., Sällsten, G. and Barregard, L. Variability in airborne and biological measures of exposure to mercury in the chloralkali industry: Implications for epidemiologic studies. *Environ. Health Perspect.* 108: 569-573, 2000.

Symanski, E. and Greeson, N.M.H. Assessment of variability in biomonitoring data using a large database of biological measures of exposure. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 63 : 390-401, 2002.

Tardif, R., Droz, P.O., Charest-Tardif, G., Pierrehumbert, G. et Truchon, G. Impact of human variability on the biological monitoring of exposure to toluene : I. Physiologically based toxicokinetic modelling. *Toxicology Letters.* 134 : 155-163, 2002.

Thomas, R.S., Bigelow, P.L., Keefe, T.J. et Yang, R.S. Variability in biological exposure indices using physiologically based pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation. *Am. Ind. Hyg. Ass. J.* 57 (1) : 23-32, 1996.

Truchon, G., Tardif, R., Droz, P.O., Charest-Tardif, G., Pierrehumbert, G. et Drolet, D. Quantification de la variabilité biologique à l'aide de la modélisation - Élaboration d'un guide de stratégie pour la surveillance biologique de l'exposition. *Études et recherches / Rapport R-337.* IRSST. Montréal. 89 pages, 2003.

U.S. Fish and wildlife service. Fuel and Fire Effects Monitoring Guide : Sample size equation. [En ligne.] <http://fire.fws.gov/ifcc/monitor/RefGuide/ssequations.htm> (Page consultée le 26 août 2004.

ANNEXE I : RÉSULTATS DES TESTS APPLIQUÉS AUX DISTRIBUTIONS DES VALEURS DES INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION

Tableau I : Résultats du test de Kolmogorov-Smirnov et valeurs des coefficient d'asymétrie (skewness) et d'aplanissement (kurtosis) pour les résultats de variabilité totale lorsque l'exposition était limitée à 1.5 ou 2.0 GSD.

Substance	Modèle	Indicateur	Exposition limitée à 1.5 GSD				Exposition limitée à 2.0 GSD			
			p-value	Normalité	Skewness ^a	Kurtosis ^b	p-value	Normalité	Skewness ^a	Kurtosis ^b
Acétone	PBPK ^c	Acétone urinaire	>0.10	oui	-0.23	-0.10	>0.10	oui	0.20	-0.07
Arsenic	Comp. ^d	Arsenic inorganique et métabolites urinaires	>0.15	oui	0.12	-0.37	>0.15	oui	0.003	0.06
Benzène	PBPK	Acide muconique urinaire	>0.10	oui	-0.12	-0.33	>0.10	oui	-0.11	-0.28
Cadmium	Comp.	Cadmium urinaire	<0.01	non	0.32	-0.24	>0.15	oui	0.18	-0.05
		Cadmium sanguin	<0.01	non	1.01	2.13	<0.01	non	0.66	-0.12
Chrome	Comp.	Chrome urinaire (delta)	>0.15	oui	-0.07	-0.19	0.09	oui	-0.45	0.61
		Chrome urinaire (fin)	0.08	oui	0.28	-0.36	0.08	oui	0.38	-0.31
Cobalt	Comp.	Cobalt urinaire	0.12	oui	0.05	-0.09	>0.15	oui	-0.16	0.22
		Cobalt sanguin	>0.15	oui	-0.07	-0.30	>0.15	oui	-0.02	0.21
Éther monoéthylique de l'éthylène glycol	Comp.	Acide 2-éthoxyacétique urinaire	0.13	oui	0.28	-0.37	0.12	oui	0.22	0.04
Éthylbenzène	PBPK	Acide mandélique urinaire	>0.10	oui	0.25	-0.29	>0.10	oui	0.05	-0.16
	Comp.	Acide mandélique urinaire	>0.15	oui	0.07	-0.23	0.06	oui	0.18	0.18
Fluorures	Comp.	Fluorures urinaires (début)	<0.01	non	-0.49	1.84	>0.15	oui	-0.37	0.79
		Fluorures urinaires (fin)	>0.15	oui	0.10	-0.36	>0.15	oui	-0.36	0.03
Manganèse	Comp.	Manganèse urinaire	>0.15	oui	0.08	-0.30	>0.15	oui	0.13	0.12
Mercure	Comp.	Mercure inorganique urinaire	>0.15	oui	0.16	-0.12	>0.15	oui	0.12	-0.45
		Mercure inorganique sanguin	>0.15	oui	-0.01	-0.26	>0.15	oui	0.03	-0.19
Méthanol	PBPK	Méthanol urinaire	>0.10	oui	-0.05	-0.48	>0.10	oui	0.21	-0.46
Méthyl isobutyl cétone	Comp.	MIBK urinaire	>0.15	oui	-0.01	-0.18	>0.15	oui	0.02	-0.25
Monoxyde de carbone	Comp.	COHb	0.14	oui	0.20	-0.54	0.10	oui	0.09	-0.71
n-hexane	PBPK	2,5 hexanedione urinaire	>0.10	oui	-0.07	-0.20	>0.10	oui	-0.07	-0.32
Pentachlorophénol	Comp.	PCP plasmatique	>0.15	oui	0.08	-0.21	>0.15	oui	-0.13	-0.13
		PCP urinaire	>0.15	oui	0.39	0.11	>0.15	oui	0.20	-0.18
Phénol	Comp.	Phénol urinaire	>0.15	oui	0.23	-0.42	>0.15	oui	0.06	-0.61

Tableau I : Résultats du test de Kolmogorov-Smirnov et valeurs des coefficient d'asymétrie (skewness) et d'aplanissement (kurtosis) pour les résultats de variabilité totale lorsque l'exposition était limitée à 1.5 ou 2.0 GSD.

Substance	Modèle	Indicateur	Exposition limitée à 1.5 GSD				Exposition limitée à 2.0 GSD			
			p-value	Normalité	Skewness ^a	Kurtosis ^b	p-value	Normalité	Skewness ^a	Kurtosis ^b
Plomb	Comp.	Plomb sanguin (discrétionnaire)	>0.15	oui	0.47	0.54	>0.15	oui	0.45	0.67
Styrène	PBPK	Acide mandélique urinaire	>0.10	oui	0.31	-0.40	>0.10	oui	0.12	0.17
		Acide phénylglyoxylique urinaire	>0.10	oui	0.45	0.31	>0.10	oui	-0.05	-0.13
Tétrachloroéthylène	PBPK	Tétrachloroéthylène sanguin	>0.10	oui	-0.04	-0.63	>0.10	oui	0.09	-0.60
		Acide trichloroacétique urinaire	>0.10	oui	-0.31	-0.24	>0.10	oui	-0.24	-0.21
Toluène	Comp.	Ortho-crésol urinaire	>0.15	oui	0.33	-0.01	>0.15	oui	0.14	-0.36
	PBPK	Ortho-crésol urinaire	>0.10	oui	0.06	-0.38	>0.10	oui	0.002	-0.16
		Toluène sanguin (avant)	>0.10	oui	-0.01	-0.17	>0.10	oui	0.29	0.31
1,1,1-trichloroéthane	PBPK	Acide trichloroacétique urinaire	>0.10	oui	-0.04	-0.48	>0.10	oui	0.02	-0.41
		Trichloroéthanol urinaire total	>0.10	oui	-0.16	-0.13	>0.10	oui	-0.09	-0.18
		Trichloroéthanol sanguin total	>0.10	oui	-0.14	0.24	>0.10	oui	0.15	-0.26
Trichloroéthylène	PBPK	Acide trichloroacétique urinaire	>0.10	oui	-0.19	-0.55	>0.10	oui	-0.04	-0.34
		Somme acide trichloroacétique et trichloroéthanol urinaire	>0.10	oui	0.11	-0.72	>0.10	oui	0.01	-0.61
		Trichloroéthanol sanguin total	>0.10	oui	-0.08	-0.38	>0.10	oui	-0.18	-0.48
Xylène	PBPK	Acide méthylhippurique urinaire	>0.10	oui	0.06	-0.38	>0.10	oui	-0.01	-0.09

^a Coefficient d'asymétrie.^b Coefficient d'aplanissement.^c Modèle toxicocinétique à base physiologique.^d Modèle compartimental.

ANNEXE II : VARIABILITÉS BIOLOGIQUES TOTALES SIMULÉES ET CALCULÉES POUR TOUS LES INDICATEURS ET POUR DES DISTRIBUTIONS D'EXPOSITION LIMITÉES À 1,5 GSD ET 2,0 GSD

Tableau I : Comparaison entre la variabilité totale simulée et la variabilité totale calculée pour des distributions d'exposition limitées à 1,5 et 2,0 GSD.

Substance	Modèle	Indicateur	VB	Variabilité d'exposition limitée à 1.5 GSD			Variabilité d'exposition limitée à 2.0 GSD		
				VE	VT calculée	VT simulée	VE	VT calculée	VT simulée
Acétone	TCBP	Acétone urinaire	1.31	1.49	1.62	1.63	1.96	2.07	2.06
Arsenic	Comp.	Arsenic inorganique et métabolites urinaires	1.49	1.16	1.53	1.53	1.29	1.61	1.60
Benzène	TCBP	Acide muconique urinaire	1.82	1.42	2.00	2.00	1.82	2.34	2.31
Cadmium	Comp.	Cadmium urinaire	1.68	1.01	1.68	1.64	1.01	1.68	1.64
		Cadmium sanguin	1.24	1.11	1.27	1.23	1.12	1.28	1.24
Cobalt	Comp.	Cobalt urinaire	1.40	1.26	1.50	1.55	1.39	1.60	1.67
		Cobalt sanguin	1.19	1.26	1.45	1.40	1.39	1.45	1.54
Chrome	Comp.	Chrome urinaire (delta)	1.60	1.46	1.83	1.81	1.85	2.17	2.15
		Chrome urinaire (fin)	1.42	1.09	1.43	1.41	1.15	1.46	1.43
Éther monoéthylrique de l'éthylène glycol	Comp.	Acide 2-éthoxyacétique urinaire	1.46	1.15	1.50	1.49	1.27	1.56	1.56
Éthylbenzène	TCBP	Acide mandélique urinaire	1.57	1.21	1.63	1.59	1.48	1.82	1.76
	Comp.	Acide mandélique urinaire	1.52	1.35	1.67	1.67	1.63	1.90	1.92
Fluorures	Comp.	Fluorures urinaires (début)	1.63	1.03	1.63	1.72	1.06	1.64	1.73
		Fluorures urinaires (fin)	1.46	1.25	1.55	1.55	1.43	1.68	1.70
Manganèse	Comp.	Manganèse urinaire	1.72	1.07	1.73	1.73	1.12	1.74	1.74
Mercure	Comp.	Mercure inorganique urinaire	1.79	1.04	1.79	1.79	1.07	1.80	1.80
		Mercure inorganique sanguin	1.34	1.31	1.49	1.44	1.49	1.64	1.59
Méthanol	TCBP	Méthanol urinaire	1.39	1.42	1.62	1.61	1.69	1.86	1.84
Méthyl isobutyl cétone	Comp.	MIBK urinaire	1.55	1.41	1.75	1.75	1.75	2.04	2.06
Monoxyde de carbone	Comp.	COHb	1.14	1.42	1.45	1.47	1.82	1.85	1.88
n-hexane	TCBP	2,5 hexanedione urinaire	1.79	1.27	1.88	1.88	1.53	2.05	2.05
Pentachlorophénol	Comp.	PCP plasmatique	1.38	1.07	1.39	1.38	1.12	1.41	1.40
		PCP urinaire	1.40	1.03	1.40	1.46	1.06	1.41	1.46
Phénol	Comp.	Phénol urinaire	1.52	1.42	1.73	1.72	1.82	2.08	2.08

Tableau I : Comparaison entre la variabilité totale simulée et la variabilité totale calculée pour des distributions d'exposition limitées à 1,5 et 2,0 GSD.

Substance	Modèle	Indicateur	VB	Variabilité d'exposition limitée à 1.5 GSD			Variabilité d'exposition limitée à 2.0 GSD		
				VE	VT calculée	VT simulée	VE	VT calculée	VT simulée
Plomb	Comp.	Plomb sanguin	1.40	1.06	1.41	1.35	1.09	1.42	1.36
Styrène	TCBP	Acide mandélique urinaire	1.60	1.33	1.74	1.61	1.70	2.03	1.89
		Acide phénylglyoxylique urinaire	1.70	1.29	1.80	1.64	1.59	2.02	1.85
Tétrachloroéthylène	TCBP	Tétrachloroéthylène sanguin ^a	1.30	1.34	1.48	1.35	1.61	1.72	1.62
		Acide trichloroacétique urinaire	1.25	1.23	1.36	1.35	1.45	1.55	1.54
Toluène	Comp.	Ortho-crésol urinaire	1.63	1.42	1.82	1.82	1.81	2.16	2.12
	TCBP	Ortho-crésol urinaire	1.68	1.33	1.81	1.77	1.68	2.09	2.03
		Toluène sanguin (avant)	1.38	1.26	1.48	1.43	1.46	1.64	1.60
1,1,1-trichloroéthane	TCBP	Acide trichloroacétique urinaire	1.71	1.10	1.73	1.74	1.21	1.77	1.78
		Trichloroéthanol urinaire total	1.63	1.15	1.66	1.71	1.32	1.75	1.80
		Trichloroéthanol sanguin total	1.55	1.16	1.58	1.65	1.33	1.68	1.75
Trichloroéthylène	TCBP	Acide trichloroacétique urinaire	1.78	1.12	1.80	1.76	1.23	1.84	1.79
		Somme acide trichloroacétique et trichloroéthanol urinaire	1.65	1.20	1.70	1.70	1.38	1.81	1.81
		Trichloroéthanol sanguin total	1.42	1.37	1.60	1.57	1.71	1.90	1.87
Xylène	TCBP	Acide méthylhippurique urinaire	1.54	1.31	1.57	1.49	1.71	1.78	1.66

^a Pour cet indicateur, la VBB correspond à la moyenne géométrique calculée à partir des données du projets 097-099.