

Altrex Biométrie : un outil pour l'interprétation collective des mesures de surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques

AUTEURS :

A. Martin Remy, Département Toxicologie et Biométrie, INRS

N. Nikolova-Pavageau, Département Études et Assistance Médicales, INRS

B. Atgé, Service de prévention et de santé au travail en Gironde AHI 33, Bordeaux

F. Clerc, Département Métrie des Polluants, INRS

EN RÉSUMÉ

Altrex Biométrie (<https://altrex-biometro.inrs.fr>) est un outil de traitement statistique de données de surveillance biologique des expositions professionnelles (SBEP) conçu pour aider le médecin du travail dans la visualisation, l'interprétation et la restitution des résultats à l'employeur et au collectif de travail. La méthodologie implémentée dans cet outil est directement inspirée de celle dédiée à l'analyse de mesures atmosphériques (Altrex Chimie), et a été adaptée aux spécificités des mesures de surveillance biologique. Après établissement de la stratégie de SBEP, le médecin du travail pourra saisir les mesures d'indicateurs biologiques d'exposition (IBE) dans l'application afin de disposer d'indicateurs statistiques lui permettant de restituer de manière globale et anonyme les résultats et de proposer des actions de prévention adaptées.

MOTS CLÉS

Biométrie /
Surveillance
biologique /
Méthodologie /
Évaluation
des risques

Les recommandations de bonne pratique pour la surveillance biologique des expositions professionnelles (SBEP) aux agents chimiques de la Société française de santé au travail [1] précisent les différentes étapes de la mise en place d'une surveillance biologique par le médecin du travail. Le médecin du travail établit la stratégie de la SBEP avec l'équipe pluridisciplinaire. Après étude des postes de travail et constitution de groupes d'exposition similaire (GES), il définit le ou les indicateurs biologiques d'exposition (IBE) à mesurer, le moment de prélèvement adapté, la valeur biologique d'interprétation (VBI) pertinente pour l'interprétation des mesures et il prescrit les examens de surveillance biologique. Enfin, il informe personnellement chaque travailleur concerné des résultats de ces examens ; il informe aussi l'employeur de l'interprétation anonyme et globale des résultats de cette surveillance

biologique, dans le respect du secret médical (art. R. 4412-51 du Code du travail). En ce qui concerne la restitution des résultats auprès de l'employeur, des préventeurs et du collectif, afin de permettre l'information tout en préservant le secret médical, il est recommandé de recourir à une analyse statistique pour transmettre les résultats par GES, si l'effectif des groupes est suffisant.

Altrex Biométrie est un outil développé par l'INRS pour aider les médecins du travail à réaliser le traitement statistique des données de SBEP. Il permet ainsi au médecin du travail utilisateur d'obtenir, pour chaque GES défini au préalable, des paramètres statistiques descriptifs et une présentation graphique de la dispersion des données, ainsi qu'un calcul de la probabilité de dépassement de la VBI jugée pertinente pour l'interprétation des résultats (**encadré 1 page suivante**). La méthodologie statistique utilisée par Altrex

Altrex Biométrie : un outil pour l'interprétation collective des mesures de surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques

Biométrie a été inspirée de celle dédiée à l'analyse statistique de mesures atmosphériques de l'outil Altrex Chimie.

Cet article présente les différentes étapes de l'analyse statistique et décrit l'étude ayant permis de vérifier la pertinence à appliquer cette analyse dans le cas de mesures de surveillance biologique. Il précise les adaptations méthodologiques apportées dans Altrex Biométrie et les recommandations pour le médecin du travail. L'utilisation de l'outil est illustrée avec des exemples.

MÉTHODOLOGIE STATISTIQUE UTILISÉE DANS ALTREX CHIMIE, DÉDIÉE À L'ANALYSE DE MESURES ATMOSPHÉRIQUES

La méthodologie statistique utilisée dans Altrex Chimie répond aux critères de la norme NF EN 689

[4] et du décret n° 2009-1570 du 15 décembre 2009 sur le contrôle des valeurs limites [5] qui définissent une méthode pour vérifier la conformité des mesures atmosphériques à des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP). Une étape préalable d'étude des postes de travail et de constitution de GES est indispensable. Il s'agit de groupes de travailleurs ayant des similarités de tâche, de niveau et de durée d'exposition à un agent chimique. Ce concept permet de simplifier l'évaluation de l'exposition si plusieurs travailleurs présentent le même profil d'exposition. À partir d'un nombre limité de mesures comparables (minimum de 6 mesures par GES) et sous hypothèses de distribution normale ou log normale et d'homogénéité des mesures au sein du GES (voir ci-dessous), la méthodologie permet de calculer une probabilité de dépassement des VLEP, réglementaires ou recommandées [6].

ÉTAPE 1 : CONDITIONS DE BASE

Une analyse statistique n'est recommandée que lorsqu'un nombre minimal de 6 mesures par GES est réalisé. En deçà de 6 mesures, il n'est pas possible de dérouler la suite de la méthodologie statistique.

Altrex Chimie ne peut pas être utilisé en cas de dépassement d'une VLEP réglementaire. En effet, dans ce cas, l'employeur doit immédiatement prendre les mesures de prévention et de protection pour assurer la protection des travailleurs (article R. 4412-28 du Code du travail). Dans le cas d'un dépassement d'une VLEP indicative, non réglementaire ou étrangère, l'employeur procède à l'évaluation des risques afin de déterminer des mesures de prévention et de protection adaptées (article R. 4412-29 du Code du travail) et l'outil peut être utilisé en application de la norme NF EN 689 [4].

ÉTAPE 2 : DISTRIBUTION DES MESURES

En hygiène du travail, il est admis depuis plus de 40 ans [7] que les mesures d'exposition suivent un modèle de loi de distribution log-normale. Néanmoins, l'hypothèse de la distribution log-normale ou normale des mesures au sein d'un GES doit être vérifiée.

Un nombre limité de mesures étant réalisé pour un GES, s'assurer que ces mesures suivent une loi de distribution log-normale permet de les considérer comme représentatives de l'ensemble des mesures qui pourraient être réalisées dans ce GES. Si le modèle de loi de distribution log-normale n'est pas approprié à une série de mesures, alors le modèle de loi de distribution normale est testé. Dans ces deux cas, on utilise le test de Shapiro-Wilk [8] qui teste l'hypothèse nulle selon laquelle les mesures suivent une distribution normale.

Encadré 1

> VALEURS BIOLOGIQUES D'INTERPRÉTATION (VBI)

Le terme de valeurs biologiques d'interprétation (VBI) désigne l'ensemble des valeurs de référence auxquelles peut être comparée la mesure d'un indicateur biologique d'exposition dans le cadre de la surveillance biologique [1]. Il peut s'agir de valeurs professionnelles ou de valeurs issues de la population générale [2]. En France, la seule valeur limite biologique réglementaire contraignante est celle pour le plomb sanguin (art. R. 4412-152 du Code du travail). L'arrêté du 14 mai 2019 fixe une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP)-8h indicative pour la fraction inhalable du cadmium et de ses composés inorganiques et prévoit une option alternative avec une VLEP-8h pour sa fraction alvéolaire, sous réserve du respect d'une valeur biologique maximale définie pour la concentration de cadmium mesurée dans les urines des travailleurs. Par ailleurs, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) est chargée de proposer des valeurs sanitaires de référence [3], notamment :

- des valeurs limites biologiques (VLB) qui visent

- à protéger les travailleurs des effets néfastes liés à l'exposition à moyen et long terme à l'agent chimique considéré (exposition régulière et pendant la durée d'une vie de travail) ;
- des valeurs biologiques de référence (VBR), correspondant le plus souvent au 95^e percentile des valeurs de l'indicateur mesurées dans la population générale adulte.

Au niveau européen, c'est le comité d'évaluation des risques (RAC) de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) qui élabore des propositions de valeurs biologiques (<https://echa.europa.eu/fr/oels-activity-list>). Des VBI, professionnelles ou issues de la population générale, sont également proposées par d'autres organismes, en particulier l'*American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH, États-Unis), la *Deutsche Forschungsgemeinschaft* (DFG, Allemagne), le *Finnish Institute of Occupational Health* (FIOH, Finlande). Les VBI disponibles sont référencées et régulièrement mises à jour dans la base de données Biotox de l'INRS (www.inrs.fr/biotox).

Dans le cas où aucune de ces deux lois de distribution (normale ou log normale) ne peut s'appliquer, l'analyse ne peut être poursuivie. Il est alors recommandé de réviser les définitions de GES, car il est indispensable de disposer de ce modèle pour établir le diagnostic d'exposition recherché. Des paramètres classiques tels que la médiane, la moyenne et l'écart-type géométriques (ETG), ainsi que leurs intervalles de confiance associés, sont calculés en tenant compte des mesures inférieures au seuil de quantification.

Lorsque des mesures sont inférieures au seuil de quantification, la méthode dite du maximum de vraisemblance est appliquée [9].

ÉTAPE 3 : HOMOGENÉITÉ DES MESURES

L'homogénéité des mesures dans le GES doit être vérifiée afin de s'assurer que les travailleurs sont effectivement exposés de manière similaire. En d'autres termes, il s'agit d'évaluer la variabilité des mesures au sein d'un GES.

Si la distribution des mesures s'avère être log-normale, le GES est considéré comme homogène si trois conditions sont respectées : ETG inférieur à 3 [10], absence de sous-groupes et absence de dérive des mesures au fil du temps.

La **recherche de sous-groupes** est réalisée par le biais d'une analyse de variance (ANOVA). L'analyse consiste à établir les différences de valeurs de mesures en fonction des déterminants de l'exposition définis lors de la stratégie de prélèvement (type de captage, type de procédé, port d'appareil de protection respiratoire...). Par exemple, différents types de captage peuvent être mis en œuvre au sein d'un même GES. Dans ce cas, il se peut que l'un d'entre eux soit plus efficace que les autres. L'ANOVA mettra ce fait en exergue. Une différence trop importante

par rapport à un seuil implique que le déterminant de l'exposition joue un rôle significatif. En conséquence, l'homogénéité du GES est remise en cause.

La **recherche de dérive dans le temps** est effectuée par le biais du test de tendance de Spearman [11]. Il est basé sur le coefficient de corrélation (r) des rangs de Spearman calculé sur les mesures et sur les dates auxquelles elles ont été effectuées. Si la probabilité p associée à cette corrélation est inférieure au seuil de test, alors la tendance est significative. Une valeur de r positive correspond à une augmentation, tandis qu'une valeur négative correspond à une diminution de l'exposition au cours du temps. Dans ces deux cas, cela indique que les mesures du GES ne sont pas homogènes.

ÉTAPE 4 : DIAGNOSTIC DE RESPECT D'UNE VLEP

Après avoir vérifié la conformité des mesures du GES au modèle de loi de distribution log-normale ou normale et s'être assuré de l'homogénéité des mesures, on utilise ce modèle pour calculer la probabilité qu'une mesure prise au hasard dans le GES soit supérieure à la VLEP de la substance : c'est la probabilité de dépassement (de la VLEP). Pour prendre en compte les

incertitudes, on calcule également l'intervalle de confiance à 70 % de cette probabilité de dépassement (**figure 1**).

La valeur de la borne supérieure de l'intervalle de confiance donne une bonne évaluation de la probabilité d'observer une mesure qui dépasse la valeur limite. En considérant des mesures issues de prélèvements atmosphériques, on accepte jusqu'à 5 % de mesures supérieures à la VLEP [4].

MÉTHODOLOGIE STATISTIQUE UTILISÉE DANS ALTREX BIOMÉTROLOGIE

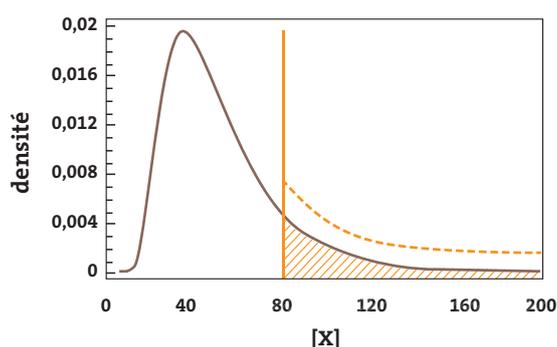
ÉVALUATION DE LA MÉTHODOLOGIE POUR L'ANALYSE DE DONNÉES BIOMÉTROLOGIQUES

Une étude a été menée afin de déterminer si les étapes d'analyse statistique employées pour les mesures atmosphériques étaient transposables pour l'analyse de mesures de biométrie.

Des mesures issues d'études menées par le laboratoire Biométrie de l'INRS ont fait l'objet d'une analyse statistique. Ces études consistaient à évaluer les niveaux d'exposition de salariés d'entreprises françaises

Figure 1

DENSITÉ DE PROBABILITÉ DES MESURES DE CONCENTRATION SOUS HYPOTHÈSE LOG-NORMALE



Abscisses : concentration de la substance X
Ordonnées : densité de probabilités
Cette densité de probabilité peut être utilisée pour calculer la probabilité qu'une mesure d'exposition dépasse une valeur limite.
L'aire sous la courbe marron représente 100 %.
La droite verticale identifie la valeur limite.
L'aire hachurée sous la courbe à droite de la valeur limite matérialise la probabilité de dépassement de cette valeur limite.
L'aire sous la courbe en pointillés représente la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 70 % de la probabilité de dépassement.

Altrex Biométrie : un outil pour l'interprétation collective des mesures de surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques

exposés à des substances d'intérêt selon un protocole dépendant des paramètres toxicocinétiques de la substance lorsqu'ils étaient connus, afin de proposer une stratégie de prélèvement applicable en médecine du travail (validation d'un indicateur biologique d'exposition, proposition d'un moment de recueil optimal).

Des mesures de différents indicateurs biologiques d'exposition ont été retenues :

- des mesures urinaires de métaux (aluminium, baryum, cadmium, chrome, cobalt, cuivre, fer, manganèse, nickel, plomb, titane, zinc) chez des salariés dans le secteur des procédés de métallisation (12 GES) ;
- des mesures urinaires d'une substance organique (bisphénol A) chez des salariés en contact avec du papier thermique (10 GES) ;
- des mesures urinaires de composés organiques volatils (benzène, chloroforme, dichlorométhane, éthylbenzène, styrène, toluène et xylènes) chez des salariés de raffineries (37 GES).

L'ensemble de ces mesures ont été analysées au sein des 59 GES prédéfinis lors des campagnes de recueil des études, en suivant les différentes étapes d'analyse statistique présentées ci-dessous.

ÉTAPE 1 : CONDITIONS DE BASE

Un minimum de 6 mesures d'indicateur biologique, requis pour dérouler la suite de la méthodologie statistique, a été vérifié au sein de chaque GES (moyenne de 9 mesures par GES).

Pour les besoins des études menées, plusieurs prélèvements ont été réalisés chez le même sujet. Toutefois, une mesure unique (échantillon collecté au moment du prélèvement défini lors de l'élaboration de la stratégie de prélèvement) a été retenue pour chaque salarié dans son GES respectif, afin d'éviter l'autocorrélation des mesures liée à la physiologie de l'individu.

ÉTAPE 2 : DISTRIBUTION DES MESURES AU SEIN DU GES

L'hypothèse de distribution log-normale des mesures a été vérifiée dans la majorité des GES étudiés : cette hypothèse n'était pas rejetée dans 48 des 59 GES soit 81 % (tableau I). Ce premier résultat est conforme à l'analyse de la littérature [12, 13] et l'expérience de traitement de données de biométrie acquise au sein du laboratoire de l'INRS.

Lorsque des mesures étaient inférieures à la limite de quantification, la méthode dite du maximum de vraisemblance a été appliquée [9].

ÉTAPE 3 : HOMOGENÉITÉ DES MESURES AU SEIN DU GES

Interprétation de l'écart-type géométrique (ETG)

Au sein des différents GES étudiés, l'ETG était inférieur à 3 dans 47 des 59 GES (soit 79 %), tout IBE confondu (tableau I). Dans le cas des mesures biologiques, l'ETG permet d'évaluer la variabilité inter-individuelle au sein des GES. Une variabilité plus importante a été mise en évidence pour les substances organiques (bisphénol -BP- A, Composés organiques volatils -COV) que pour les substances inorganiques (métaux). La variabilité biologique des mesures de surveillance biologique s'explique par la variabilité des expositions mais aussi par les différences physiologiques des sujets et la demi-vie d'élimination de l'indicateur biologique d'exposition mesuré [14]. La variabilité inter-individuelle a été quantifiée à partir de modélisations toxicocinétiques chez 500 individus virtuels [15]. Ces modélisations réalisées par l'Institut Robert-Sauvé en santé et en sécurité au travail (IRSST) ont montré que la variabilité associée à la mesure des substances organiques, davantage métabolisées, est plus élevée que celle associée à la mesure des métaux dans le sang ou l'urine. Par ailleurs, la mesure des métabolites présente une plus grande variabilité que la mesure de

↓ Tableau I

> ÉVALUATION DE LA DISTRIBUTION ET DE LA VARIABILITÉ DES MESURES D'INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION (IBE) PAR GES (DONNÉES ISSUES D'ÉTUDES MENÉES PAR LE LABORATOIRE BIOMÉTRIOLOGIE DE L'INRS).

| IBE mesuré | Distribution log-normale non rejetée en %, (n _{GES} /n _{GES} total) | Écart-type géométrique (ETG) | |
|------------------------------------|---|------------------------------|-------------------|
| | | > 3 % | Moyenne (min-max) |
| Métaux | 91 % (11/12) | 100 % (12/12) | 1.7 (1.15-2.3) |
| Bisphénol A | 100 % (10/10) | 90 % (9/10) | 2.1 (1.2-3.4) |
| Composés organiques volatils (COV) | 73 % (27/37) | 70 % (26/37) | 2.7 (0.7-9) |
| Tous IBE confondus | 81 % (48/59) | 79 % (47/59) | 2.4 (0.7-9) |

la substance inchangée (non métabolisée) dans le sang, dans l'air alvéolaire ou dans l'urine. D'autres travaux réalisés à l'IRSST [14] ont montré que, de manière générale, la variabilité inter-individuelle diminuait lorsque la demi-vie d'élimination de l'IBE augmentait.

Tous ces éléments mettent en évidence le besoin de développer une stratégie d'analyse des mesures biométriologiques différente de celle des mesures atmosphériques. Alors que dans Altrex Chimie la validation d'un GES est soumise à une limite de variabilité des mesures atmosphériques (ETG inférieur à 3), il ne semble pas approprié de poser cette même limite pour la variabilité des mesures biométriologiques au sein d'un GES dans Altrex Biométrie. En effet, d'après Truchon et al. [14], une variabilité plus grande des mesures de surveillance biologique pourrait être tolérée puisqu'elles reflètent également les différences inter-individuelles (absorption, métabolisme, élimination...) et reflètent plus directement l'exposition réelle.

Recherche de sous-groupes liés à des déterminants de l'exposition et de dérive dans le temps

Ces deux étapes n'ont pas été évaluées sur les données des études considérées. Toutefois, il n'y a pas de différence de fond entre les objectifs de l'usage de ces étapes pour des mesures atmosphériques ou des mesures de surveillance biologique.

Un déterminant supplémentaire - port de gants de protection - a été ajouté dans Altrex Biométrie. Comme dans Altrex Chimie, l'outil permet également la saisie de déterminants personnels.

ÉTAPE 4 : DIAGNOSTIC DE RESPECT DE LA VBI

Après avoir vérifié la conformité des mesures du GES au modèle de

loi de distribution log-normale et s'être assuré de l'homogénéité des mesures, on utilise ce modèle pour calculer la probabilité de dépassement de la VBI (probabilité qu'une mesure prise au hasard dans le GES soit supérieure à la VBI) et de son intervalle de confiance à 70 %.

AJUSTEMENTS DE LA MÉTHODE STATISTIQUE POUR L'ANALYSE DE DONNÉES DE BIOMÉTRIOLOGIE

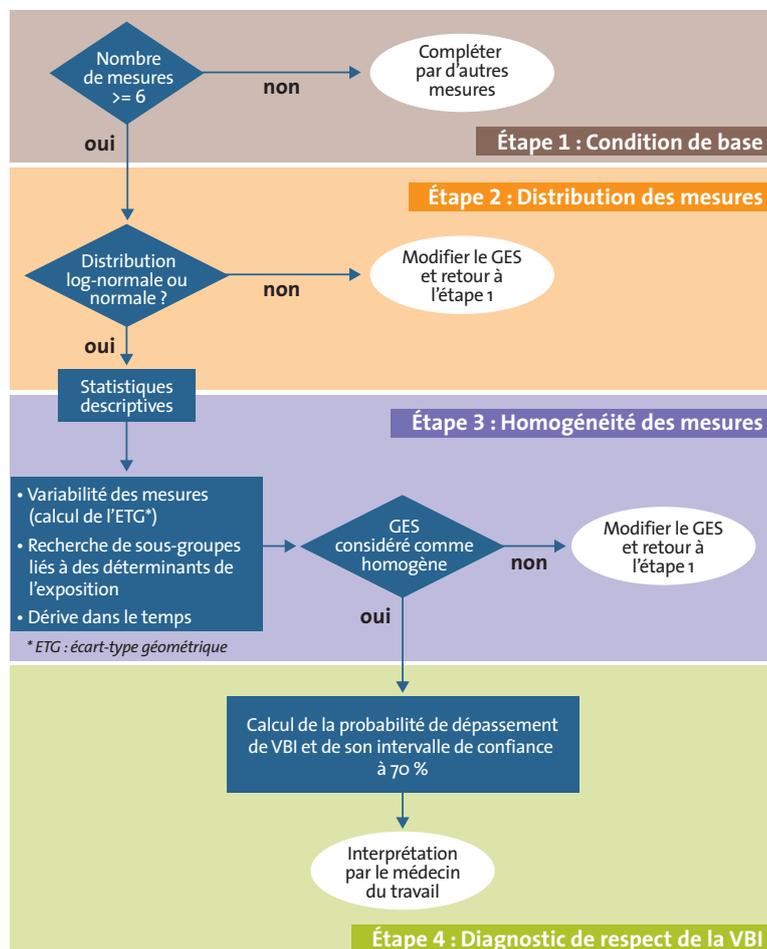
Une rencontre avec des experts en santé au travail (médecins du travail, pharmaciens biologistes,

responsables de laboratoire d'analyse) a permis d'avoir une analyse critique des résultats de l'étude présentée ci-dessus. D'un point de vue statistique, la méthodologie dédiée aux mesures de prélèvements atmosphériques peut être appliquée au traitement des données de biométrie. La **figure 2** reprend sous la forme d'un logigramme les principales étapes d'analyses des mesures de SBEP au sein d'un GES dans Altrex Biométrie.

Toutefois, des adaptations de la méthodologie, nécessaires pour tenir compte des spécificités liées

↓ **Figure 2**

LOGIGRAMME DE LA MÉTHODOLOGIE D'ANALYSE DES MESURES DE SURVEILLANCE BIOLOGIQUE AU SEIN D'UN GES DANS ALTREX BIOMÉTRIOLOGIE



Altrex Biométrie : un outil pour l'interprétation collective des mesures de surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques

à l'analyse de données de biométrie, ont été identifiées :

- une mesure unique par travailleur et par campagne de SBEP doit être prise en compte afin d'éviter toute autocorrélation des mesures liées à la physiologie des travailleurs ;
- un ETG supérieur à 3 est toléré et n'est pas bloquant pour poursuivre l'analyse. Dans ce cas, il serait cependant pertinent d'avoir une réflexion sur les causes de cette variabilité des mesures : les GES ont-ils été correctement constitués ? Le nombre de mesures est-il trop faible ? L'IBE a-t-il une variabilité plus importante en raison de sa demi-vie d'élimination courte ou de sa métabolisation ?
- une probabilité de dépassement de la VBI et son IC 70 % est

calculé mais l'interprétation est laissée à l'appréciation du médecin du travail.

Le **tableau II** reprend les différentes étapes de la méthodologie pour l'analyse de mesures atmosphériques d'une part, et l'analyse de mesures de biométrie d'autre part, implémentées respectivement dans les deux applications AltrexChimie et AltrexBiométrie.

RAPPORT D'ANALYSE STATISTIQUE GÉNÉRÉ PAR ALTREX BIOMÉTRIE

Altrex Biométrie met à disposition de l'utilisateur un rapport regroupant de nombreux indicateurs statistiques.

Le rapport indique tout d'abord la probabilité de dépassement de la VBI choisie et de la borne

supérieure de son intervalle de confiance à 70 %.

Il précise par ailleurs si l'hypothèse de distribution log-normale des mesures est retenue et si le groupe d'exposition peut être considéré comme similaire (ETG < 3, absence de variabilité en fonction de déterminants de l'exposition, absence de dérive temporelle).

Des paramètres statistiques descriptifs sont également calculés : médiane, moyenne arithmétique ou géométrique, 10^e, 25^e, 75^e, 90^e percentiles des mesures au sein du GES.

Des représentations graphiques des données sont fournies sous la forme de densité de probabilité des mesures et de boîte à moustaches, qui illustrent respectivement la probabilité de dépassement de la VBI et la dispersion des mesures au sein du GES.

↓ **Tableau II**

> COMPARAISON DES MÉTHODOLOGIES PROPOSÉES DANS ALTREX CHIMIE ET ALTREX BIOMÉTRIE

| Stratégie & analyse statistique | ALTREX CHIMIE Analyse de mesures atmosphériques | ALTREX BIOMETROLOGIE Analyse de mesures de SBEP |
|---|--|---|
| Stratégie : constitution des GES | Plusieurs mesures par travailleur possibles | Une mesure unique par travailleur |
| Étape 1 : Condition de base | Au moins 6 mesures dans le GES (trois mesures peuvent suffire dans des cas particuliers*) | Au moins 6 mesures dans le GES |
| Étape 2 : Distribution des mesures | Modèle log-normal ou normal Prise en compte des mesures censurées (méthode du maximum de vraisemblance) | |
| Étape 3 : Évaluation de l'homogénéité des mesures | Écart type géométrique < 3 | Écart type géométrique > 3 toléré, recherche d'éventuelles causes de variabilité |
| | Recherche de dérive temporelle par le test de Spearman | |
| | Recherche de sous-groupes par ANOVA | |
| Étape 4 : Diagnostic de dépassement de valeur limite | Calcul de la probabilité de dépassement et de son IC 70 % Comparaison de la borne supérieure de l'IC 70 % au seuil de 5 % Actions correctives à mener en cas de dépassement de ce seuil de 5 % | Calcul de la probabilité de dépassement et de son IC 70 % Interprétation par le médecin du travail |

* Dans le cadre d'un contrôle réglementaire, si les trois mesures sont inférieures à 10 % de la VLEP alors un diagnostic de respect est porté. Dans le cadre d'une évaluation normative, on peut comparer la valeur maximale à des fractions de la VLEP.

RECOMMANDATIONS POUR L'UTILISATION D'ALTREX BIOMÉTROLOGIE

L'outil Altrex Biométrie doit être utilisé sous la responsabilité du médecin du travail. Plusieurs éléments doivent être pris en compte.

QUALITÉ DES DONNÉES SAISIÉS

Il est important de rappeler que la pertinence de l'analyse statistique dépend de la stratégie de mise en œuvre de la SBEP et de la qualité des données saisies, notamment de leur représentativité par rapport à l'exposition au poste de travail.

La stratégie de SBEP est définie par le médecin du travail : choix de l'IBE à mesurer, du moment de prélèvement optimal, de la ou des VBI pertinentes pour l'interprétation des résultats, selon des critères précisés dans les recommandations de bonne pratique de la SFMT [1]. En pratique, pour une aide dans ce choix, le médecin du travail peut consulter la base de données Biotox (www.inrs.fr/biotox). Elle répertorie, pour une substance chimique donnée, les IBE proposés et notamment ceux pour lesquels un dosage en routine est possible, et les VBI établies pour ces indicateurs par différents organismes.

Lors de la réception des résultats individuels de surveillance biologique, le médecin du travail doit également s'assurer de leur validité et de leur représentativité par rapport à l'exposition habituelle, en s'appuyant sur le compte-rendu du biologiste et la fiche de renseignements médicaux et professionnels. Cette fiche contient des renseignements relatifs à l'individu (antécédents médicaux, prises médicamenteuses, habitudes de consommation pouvant interférer

avec les résultats) et un descriptif de l'activité au poste de travail le jour ou la semaine du prélèvement. Un exemple de fiche de renseignements médicaux et professionnels est présenté dans les recommandations de bonne pratique de la SFMT [1] et téléchargeable à partir de la page d'accueil de Biotox (www.inrs.fr/biotox) [16].

Au niveau de chaque GES, l'homogénéité des mesures est analysée par l'outil, ce qui permet au médecin du travail de valider *a posteriori* les GES constitués. En cas de dispersion importante des résultats (ETG > 3), certaines hypothèses peuvent être évoquées : nombre de mesures trop faible, constitution du GES à reconsidérer. Cette dispersion peut également être liée aux caractéristiques de l'IBE. Les mesures de métabolites de substances organiques et d'indicateurs ayant une demi-vie d'élimination courte sont en effet associées à une variabilité plus importante.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS DE SBEP DU RESSORT DU MÉDECIN DU TRAVAIL

Le diagnostic obtenu grâce à Altrex Biométrie avec calcul de la probabilité de dépassement de la VBI choisie et de la borne supérieure de son intervalle de confiance à 70 % n'est qu'indicatif. L'interprétation contextuelle en termes de risques sanitaires au poste de travail relève du médecin du travail. Elle tiendra compte notamment du type de VBI retenue (VBI professionnelle ou issue de la population générale).

RESTITUTION COLLECTIVE DES RÉSULTATS DE SBEP

Le rapport d'analyse statistique généré par l'outil Altrex Biométrie fournit au médecin du travail différents éléments : paramètres statistiques descriptifs,

calcul de la probabilité de dépassement de la VBI, représentation graphique de la dispersion des résultats. Un ou plusieurs éléments du rapport peuvent ainsi servir de base pour la rédaction de la synthèse des résultats collectifs et de support de communication lors de leur restitution, sous forme agrégée et anonyme, auprès de l'employeur et du collectif de travail.

RESPECT DU SECRET MÉDICAL

L'utilisation de l'outil doit se faire dans le respect du secret médical. Pour préserver la confidentialité des données individuelles, leur saisie doit être réservée au médecin du travail et aux membres de l'équipe pluridisciplinaire partageant le secret médical (interne en médecine, collaborateur médecin, infirmier en santé au travail). Par ailleurs, seules les données anonymes et agrégées qui figurent dans le rapport peuvent être portées à la connaissance de l'employeur, des preventeurs non médicaux et du collectif de travail (la liste des mesures individuelles présentée dans le rapport est à exclure).

Enfin, il est important de noter que seules les fonctions de calcul de l'outil sont en ligne. Ainsi, aucune donnée n'est stockée par l'INRS, il appartient donc au médecin du travail utilisateur de sauvegarder ses données.

EXEMPLES D'UTILISATION D'ALTREX BIOMÉTROLOGIE PAR UN SERVICE DE PRÉVENTION ET DE SANTÉ AU TRAVAIL

Deux exemples concrets illustrent l'utilisation pratique de l'outil Altrex Biométrie par un service de prévention et de santé au travail.

Altrex Biométrie : un outil pour l'interprétation collective des mesures de surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques

EXEMPLE 1 : ÉVALUATION DE L'EXPOSITION AU PLOMB SUR UN CHANTIER DE DÉPLOMBAGE

Dans le secteur du Bâtiment et des travaux publics (BTP), les travaux de rénovation, de réhabilitation ou de démolition des bâtiments peuvent être à l'origine d'un risque d'exposition au plomb pour les salariés. Dans le cas des charpentes métalliques, ce sont principalement les peintures au minium de plomb, utilisées notamment pour leurs propriétés antirouille avant 1948, qui sont à l'origine de ce risque. Lors d'une opération de dépose du revêtement ou de démontage des pièces métalliques recouvertes, il existe pour les salariés un risque d'ingestion ou d'inhalation de poussières de plomb. La dépose d'une peinture au plomb dans le cadre de la réhabilitation d'une charpente métallique historique a nécessité l'intervention d'une entreprise spécialisée dans ce type de travaux. Afin d'éviter au maximum la dispersion de poussière sèche, la technique d'hydrogommage par la projection, sur la surface à traiter, d'eau à très haute pression a été utilisée. Cette eau était récupérée puis filtrée avant réemploi pour l'hydrogommage ou élimination pour limiter

sa contamination. Certaines surfaces, inaccessibles au jet à haute pression, étaient traitées par l'application d'un gel émulsionnant la peinture. La pâte formée était ensuite grattée à la spatule. Les salariés devaient tous utiliser une unité mobile de décontamination pour accéder ou repartir de l'enceinte de déplombage.

L'entreprise de déplombage n'était pas la seule intervenante de ce chantier. De nombreuses entreprises réalisaient en coactivité le montage d'échafaudage, la pose du confinement, des travaux de maçonnerie ou la gestion des réseaux électriques. Bien que n'intervenant pas directement au contact des matériaux plombés ou des effluents de l'hydrogommage, les salariés évoluaient dans tout l'espace de ce chantier, en dehors de la zone de confinement réservée au déplombage.

Afin d'évaluer l'exposition des travailleurs directement et indirectement exposés au plomb lors de ce chantier, deux campagnes de SBEP ont été réalisées, avec des prélèvements sanguins pour le dosage de la plombémie, avant l'affectation du salarié et à 2 mois du début du travail sur le chantier. Afin de limiter le risque d'une contamination externe de l'échantillon,

les prélèvements étaient réalisés en début de poste et début de semaine ou le week-end, en vêtements de ville, dans un laboratoire d'analyses médicales choisi par le salarié. Deux GES ont été définis initialement vis-à-vis du risque d'exposition au plomb : le groupe des déplombeurs et celui des autres salariés.

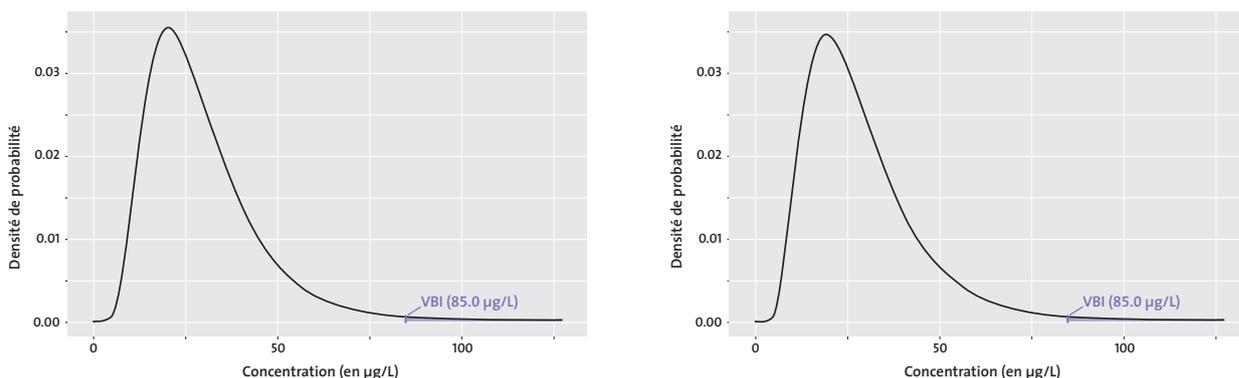
L'objectif de prévention était d'abaisser les niveaux d'exposition au niveau le plus bas techniquement possible ; la valeur biologique de référence (VBR) de l'ANSES de $85 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour le plomb sanguin chez les hommes [17] a été retenue comme valeur biologique d'interprétation (VBI) (l'ensemble des salariés était de sexe masculin).

Les représentations graphiques dans le rapport d'analyses d'Altrex Biométrie ont été utilisées pour illustrer de manière accessible les résultats de la campagne de surveillance biologique et appuyer le discours du médecin du travail lors de la restitution des résultats à l'entreprise et aux salariés, tout en garantissant le respect du secret médical (figures 3 a,b et 4 a,b,c).

Chez les salariés sans exposition directe au plomb, 40 personnes ont été incluses lors du premier

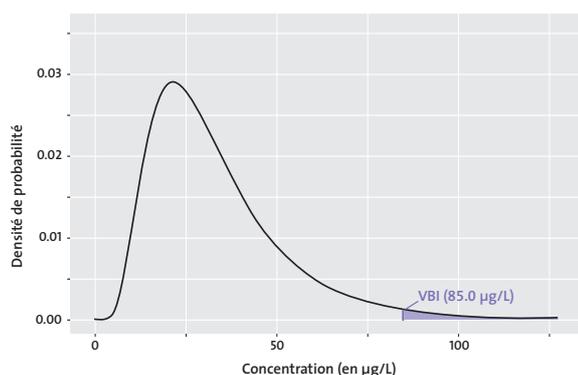
↓ Figure 3 a et b

➤ EXPOSITION AU PLOMB DES SALARIÉS ÉVOLUANT DANS LA ZONE DE TRAVAUX AVANT LE DÉBUT DU CHANTIER n = 40 (a) ET 2 MOIS APRÈS LE DÉBUT DU CHANTIER n = 26 (b)



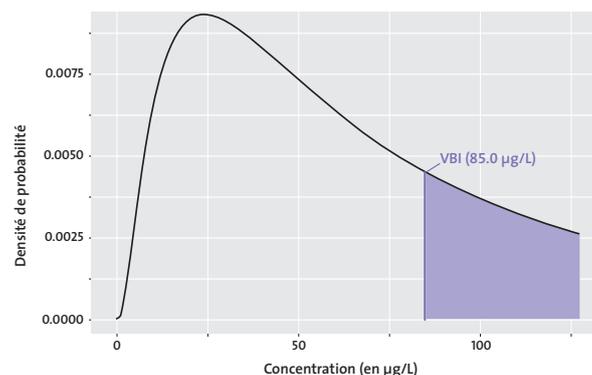
↓ Figure 4 a

➤ EXPOSITION AU PLOMB DES DÉPLOMBEURS AVANT LE DÉBUT DU CHANTIER (n = 22)



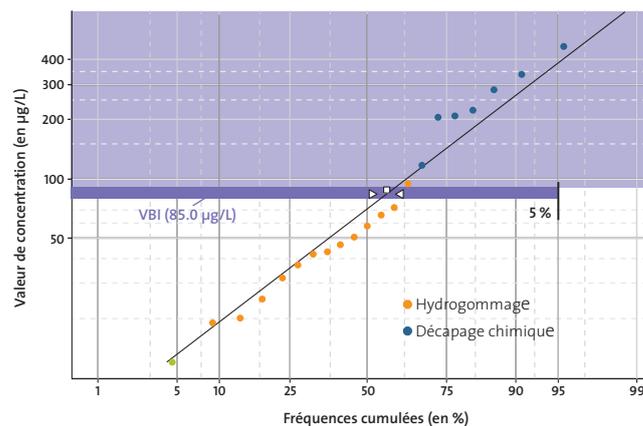
↓ Figure 4 b et c

➤ EXPOSITION AU PLOMB DES DÉPLOMBEURS 2 MOIS APRÈS LE DÉBUT DU CHANTIER (n = 21)



prélèvement et 26 personnes lors du prélèvement à 2 mois (*figure 3 a,b*). Tous les résultats étaient inférieurs à la VBR avec un maximum à $73 \mu\text{g.L}^{-1}$. Le logiciel Altrex Biométrie retrouve les mêmes caractéristiques statistiques des résultats aux deux moments de prélèvement. L'hypothèse de distribution log-normale était acceptée. La probabilité de dépassement de la VBI était inférieure à 1,2 % et la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 70 % était inférieure à 1,6 %. Il n'a pas été constaté de dérive temporelle au test de Spearman. Le T-test de Student (Excel) ne rapportait pas de différence statistiquement significative entre To et 2 mois. Chez les déplombeurs les résultats retrouvés (22 personnes incluses à To et 21 personnes à 2 mois) montraient une situation d'exposition très différente (*figure 4 a,b,c*). Avant le début du chantier, l'hypothèse de distribution log-normale était acceptée, tous les résultats étaient inférieurs à la VBR et la probabilité de dépassement de la VBI était de 2,5 % avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance à 70 % de 4,2 %. À 2 mois, la probabilité

de dépasser la VBR augmentait à 46,3 % avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance à 70 % de 51 % et un maximum de $432 \mu\text{g.L}^{-1}$. Lors de l'analyse des données à 2 mois par le logiciel Altrex Biométrie, l'hypothèse de distribution log-normale était acceptée et l'écart type géométrique était de l'ordre de 3. Après renseignement des modalités d'exposition (*figure 4c*), l'exposition des salariés était dépendante de la technique de décapage utilisée, le décapage chimique étant associé à une exposition plus importante (mesures représentées par des points bleus) par rapport à



l'hydrogommage (points rouges). Altrex Biométrie a donc permis d'objectiver une situation d'exposition non maîtrisée en identifiant une modalité d'exposition, ici la technique de décapage chimique, particulièrement exposante. Par ailleurs, le GES des déplombeurs pourra être revu *a posteriori* et séparé en deux groupes selon le procédé de décapage. À la suite de cette évaluation, des mesures correctives ont été apportées au niveau de la prévention technique, de l'information des salariés sur le risque plomb et de la formation aux respect des règles d'hygiène.

Altrex Biométrie : un outil pour l'interprétation collective des mesures de surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques

EXEMPLE 2 : EXPOSITION AU STYRÈNE DANS UN ATELIER DE STRATIFICATION

La construction navale en matériau composite stratifié fait usage de résines et de colles. Elles ont souvent une importante concentration en styrène. L'activité de stratification consiste à déposer une résine, le *gel coat*, sur un moule, à appliquer un tissu de renfort imbibé de résine et à l'ébuller au rouleau pour favoriser la solidification des strates. Cette activité peut être à risque d'exposition au styrène par voie respiratoire et par voie cutanée.

Dans l'entreprise investiguée, plusieurs femmes en âge de procréer occupaient des postes de stratifieuses. D'après les recommandations de la société française de médecine du travail de 2004 [18] concernant l'exposition des femmes aux agents toxiques pour le développement foetal, l'exposition à un solvant organique, en l'absence de VTR développement, doit être inférieure à 10 % de la VLEP-8 heures ou de la valeur limite biologique. Or, les derniers prélèvements atmosphériques et biologiques réalisés dans l'entreprise depuis plusieurs années montraient une exposition autour de 30 % de la VLEP.

Une évaluation de l'exposition professionnelle par la surveillance biologique a été programmée dans deux GES : le groupe d'exposition des stratifieurs, un groupe de menuisiers, réalisant l'assemblage des pièces au moyen d'une colle au styrène. L'indicateur biologique d'exposition sélectionné était le styrène urinaire en raison notamment d'une coexposition certaine à l'acétone. Le seuil choisi en tant que VBI a été fixé à 10 % de la valeur limite biologique (VLB) proposée par l'ANSES de 40 000 ng.L⁻¹ en fin de poste (basée sur une exposition à la VLEP-8 heures)

soit 4 000 ng.L⁻¹ [19]. Les prélèvements ont été réalisés en fin de poste et fin de semaine à l'infirmerie après une douche pour éviter toute contamination directe de l'échantillon.

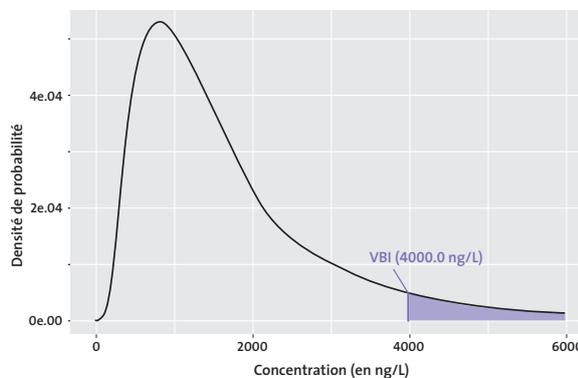
Chez les 15 stratifieurs et 6 menuisiers prélevés, aucun résultat n'était supérieur à la VBI définie comme 10 % de la VLB de l'ANSES. L'hypothèse de distribution log-normale était acceptée dans les deux groupes. L'intégration des résultats dans le logiciel Altrex Biométrie rapportait, chez les stratifieurs, une probabilité de dépassement de cette VBI de 6,5 % avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance à 70 % de

9,8 % (figure 5). Une amélioration globale des niveaux d'exposition était observée par rapport à la précédente campagne de biométrie. Chez les menuisiers, la probabilité de dépassement de la VBI était de 0,05 % avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance à 70 % de 0,6 % (figure 6).

L'exposition au styrène des menuisiers semble inférieure à celle des stratifieurs. Une étude de poste, pour rechercher notamment d'autres expositions pouvant impacter le déroulement de la grossesse, devra cependant être réalisée avant d'envisager l'affectation temporaire d'une salariée enceinte.

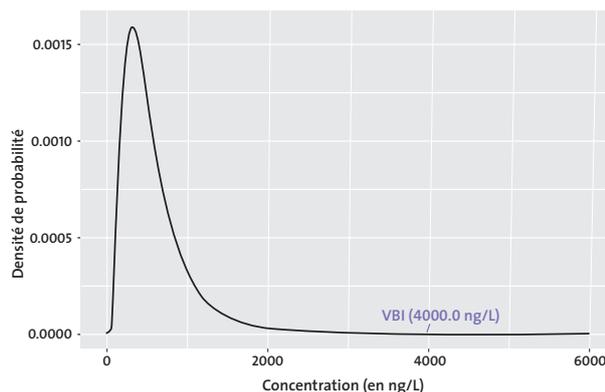
↓ Figure 5

➤ EXPOSITION AU STYRÈNE DES STRATIFIEURS (n = 15)



↓ Figure 6

➤ EXPOSITION AU STYRÈNE DES MENUISIERS (n = 6)



CONCLUSION

L'outil Altrex Biométrie est disponible sur le site de l'INRS : <https://altrex-biometro.inrs.fr>.

Un guide utilisateur, disponible dans l'onglet « Documents » de l'outil, facilite sa prise en mains et décrit pas à pas ses principales fonctionnalités.

Dans le cadre de la SBEP, cet outil permet au médecin du travail de réaliser une analyse statistique des résultats pour chaque GES constitué d'au moins 6 travailleurs, lorsqu'une VBI est disponible pour l'interprétation des résultats. La méthodologie appliquée permet, après avoir vérifié que les mesures réalisées au sein du GES suivent une loi de distribution log-normale et sont homogènes, de calculer la probabilité de dépassement de la VBI et de son intervalle de confiance à 70 %. D'autres indicateurs statistiques fournis peuvent également servir de support de communication lors de la restitution des résultats collectifs, sous forme agrégée et anonyme, auprès de l'employeur et du collectif de travail. Cependant, il revient au médecin du travail de s'assurer de la qualité des données saisies et de l'interprétation finale des résultats de SBEP.

POINTS À RETENIR

- Altrex Biométrie est un outil d'analyse statistique de mesures de surveillance biologique à destination des médecins du travail.
- La pertinence de l'analyse statistique dépend notamment de la stratégie de mise en œuvre de la surveillance biologique, conformément aux recommandations de bonne pratique.
- Altrex Biométrie constitue une aide pour les médecins du travail dans l'interprétation collective des mesures de surveillance biologique au niveau de chaque groupe d'exposition similaire (GES).
- Le rapport d'analyse statistique généré par Altrex Biométrie fournit au médecin du travail des paramètres statistiques descriptifs, le calcul de la probabilité de dépassement de la valeur biologique d'interprétation (VBI) retenue et une représentation graphique de la dispersion des résultats au sein d'un GES.
- Il peut servir de base pour la rédaction de la synthèse des résultats collectifs et leur restitution, sous forme agrégée et anonyme, auprès de l'employeur et du collectif de travail.
- Le diagnostic proposé par Altrex Biométrie n'est qu'indicatif, l'interprétation contextuelle en termes de risques sanitaires au poste de travail relève du médecin du travail.
- L'utilisation de l'outil doit se faire dans le respect du secret médical, la saisie des données individuelles étant réservée au médecin du travail et aux membres de l'équipe pluridisciplinaire partageant le secret médical.
- Seules les données anonymes et agrégées qui figurent dans le rapport peuvent être portées à la connaissance de l'employeur, des preventeurs non médicaux et du collectif de travail.

BIBLIOGRAPHIE
EN PAGE SUIVANTE



Altrex Biométrie : un outil pour l'interprétation collective des mesures de surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques. Recommandations de bonne pratique Mai 2016. Pratiques et métiers TM 37. *Réf Santé Trav.* 2016 ; 146 : 65-93.
- 2 | Signification des principales Valeurs Biologiques d'Interprétation (VBI). In: BIOTOX. INRS, 2020 (www.inrs.fr/biotox).
- 3 | Les valeurs de référence. VGAI, VTR, VLEP : définitions et substances concernées. ANSES, 2022 (www.anses.fr/fr/content/les-valeurs-de-r%C3%A9f%C3%A9rence).
- 4 | Exposition sur les lieux de travail. Mesurage de l'exposition par inhalation d'agents chimiques - Stratégie pour vérifier la conformité à des valeurs limites d'exposition professionnelle. Norme Française homologuée NF EN 689. Octobre 2018. La Plaine Saint-Denis : AFNOR ; 2018 : 57 p.
- 5 | Décret n° 2009-1570 du 15 décembre 2009 relatif au contrôle du risque chimique sur les lieux de travail. In: Légifrance. Premier ministre, Ministère chargé du travail, 2009 (www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000021487527).
- 6 | VINCENT R, WILD P, THIÉRY L, LEPLAY A ET AL. - ALTREX : un logiciel pour l'analyse statistique et l'interprétation des résultats de mesures. Cas des expositions professionnelles aux agents chimiques et au bruit. Note documentaire ND 2084. *Hyg Secur Trav. Cah Notes Doc.* 1998 ; 172 : 273-81.
- 7 | LEIDEL NA, BUSH KA, LYNCH JR - Occupational Exposure Sampling Strategy Manual. DHHS (NIOSH) Publication Number 77-173. NIOSH, 1977 (www.cdc.gov/niosh/docs/77-173/default.html).
- 8 | SHAPIRO SS, WILK MB - An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika.* 1965 ; 52 (3-4) : 591-611.
- 9 | SINGH A, NOCERINO J - Robust estimation of mean and variance using environmental data sets with below detection limit observations. *Chemometr Intell Lab Syst.* 2002 ; 60 (1-2) : 69-86.
- 10 | Interprétation statistique des résultats de mesure. In: Guide méthodologie de MétroPol. Expression et interprétation des résultats de mesure. In: MétroPol. INRS, 2019 (www.inrs.fr/publications/bdd/metropol/guide-methodologique-metropol.html).
- 11 | SPEARMAN C - The proof and measurement of association between two things. By C. Spearman, 1904. *Am J Psychol.* 1987 ; 100 (3-4) : 441-71.
- 12 | MARTIN REMY A, WILD P - Bivariate Left-Censored Measurements in Biomonitoring: A Bayesian Model for the Determination of Biological Limit Values Based on Occupational Exposure Limits. *Ann Work Expo Health.* 2017 ; 61 (5) : 515-27.
- 13 | SARAZIN P, LAVOUÉ J, TARDIF R, LÈVESQUE M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8^e édition corrigée 3. Guide et outils techniques et de sensibilisation T-03. Montréal : IRSST ; 2022 : 151 p.
- 14 | TRUCHON G, TARDIF R, LAVOUÉ J, DROLET D ET AL. - Variabilité biologique et guide de stratégies pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle. Substances chimiques et agents biologiques. Études et recherche Annexe RA-737. Montréal : IRSST ; 2012 : 34 p.
- 15 | TRUCHON G, TARDIF R, DROZ PO, NANTEL D ET AL. - Quantification de la variabilité biologique. Impact de la variation des niveaux ambiants de contaminants. Substances chimiques et agents biologiques. Études et recherches. Rapport R-526. Montréal : IRSST ; 2007 : 44 p.
- 16 | Fiche de renseignements médicaux et professionnels (FRMP). In: BIOTOX. INRS, 2016 (www.inrs.fr/biotox).
- 17 | Plomb et composés. In: BIOTOX. INRS, 2022 (www.inrs.fr/biotox).
- 18 | CONSO F, CONTASSOT JC, FALCY M, FAUPIN F ET AL. - Salariées enceintes exposées à des substances toxiques pour le développement foetal. Surveillance médicale. Recommandations de la Société française de médecine du travail, novembre 2004. Pratiques et déontologie TM 3. *Doc Méd Trav.* 2005 ; 101 : 9-20.
- 19 | Styrene. In: BIOTOX. INRS, 2022 (www.inrs.fr/biotox).