

Intérêts et limites des études épidémiologiques pour la construction de VLEP et de VTR

Colloque de l'ADEREST, 6/12/2021

Dr Fabrice MICHIELS

*Avec le concours de Aurélie Mathieu,
Fatoumata Sissoko, Anne Chevalier*



Santé au Travail

Membre du réseau régional STL Limousin



PLAN

- Les différentes valeurs de référence et leur construction
- Intérêt des études épidémiologiques
- Quelles limites et quelles solutions pour améliorer l'utilisation des études épidémiologiques
- Evolutions réglementaires: des opportunités



Les valeurs de référence



Les différentes VR

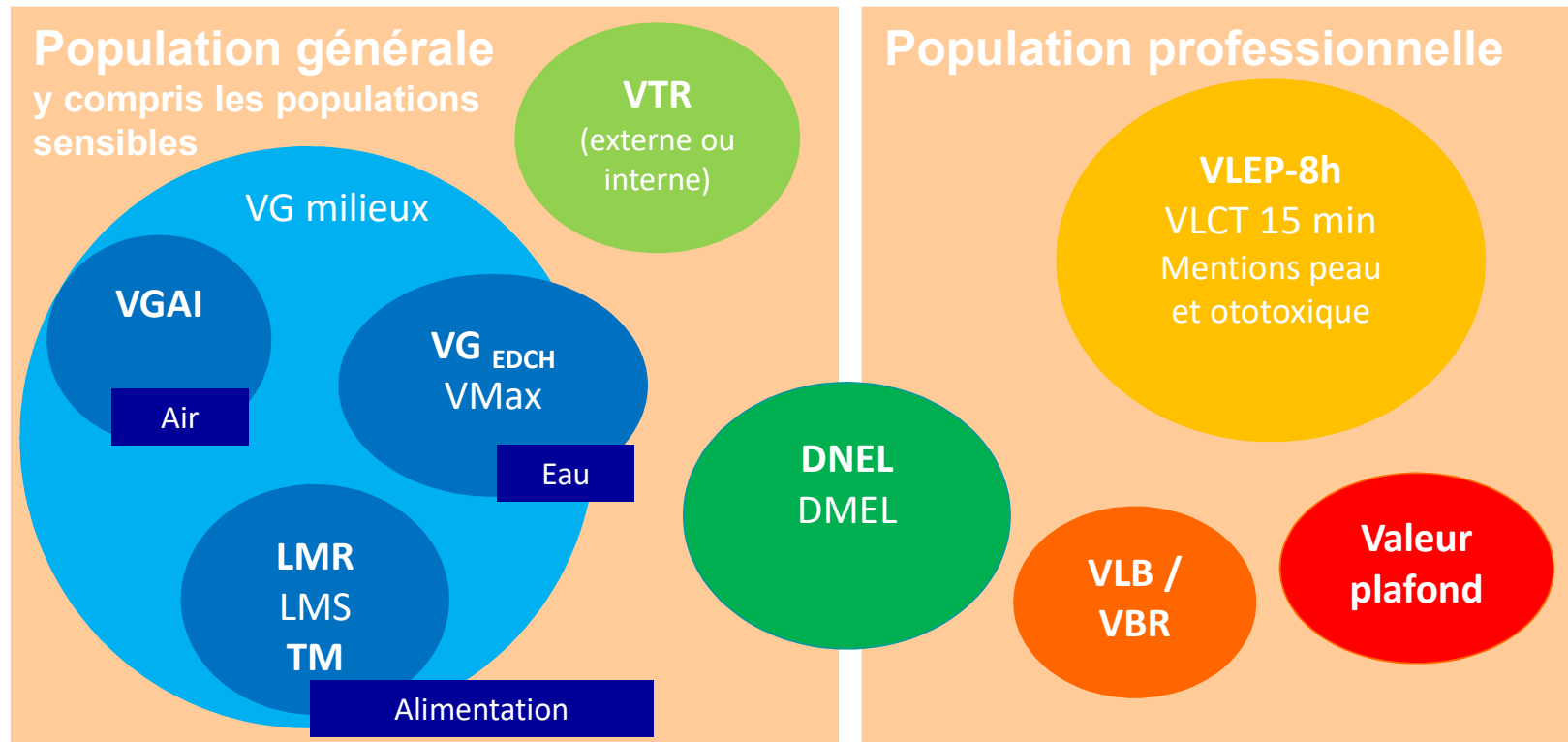
- Une valeur de référence (VR) vise à caractériser le lien entre l'exposition à une substance chimique et la survenue (ou la probabilité de survenue) d'un effet sur la santé
- On peut établir des VR en fonction:
 - ✓ d'une voie d'exposition
 - ✓ d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique)
 - ✓ d'un milieu (EDCH, air, alimentation...)
 - ✓ d'une population (professionnelle ou en population générale)

Et pour des effets différents

☞ plusieurs VR possible pour une même substance



Les différentes VR (extrait ANSES)



Nébuleuse complexe mais chacune répond à des besoins et pour des utilisateurs spécifiques



Principes généraux de construction des VR

Population cible définie par la saisine

Revue bibliographique large

Détermination d'un organe cible et de l'effet critique

Déduction du mode de construction (à seuil ou sans seuil) selon le mode d'action

Identification d'une étude clé

Caractérisation de la relation dose-réponse

Détermination de la dose critique (NOAEL, LOAEL, BMDL...)

Ajustements éventuels (temporel, allométrique)

Application des facteurs d'incertitude (UF_A , UF_H , UF_S , UF_D , UF_L) (si seuil)

(Attribution d'un niveau de confiance)



Calcul d'une VTR

$$VTR = \frac{\textit{Dose critique ajustée}}{UF_A \times UF_H \times UF_L \times UF_S \times UF_D}$$

UF_A : facteur inter-espèce (avec deux composantes toxicocinétique et toxicodynamique)

UF_H : facteur inter-individuel

UF_L : en cas d'utilisation d'une LOAEL comme point de départ

UF_S : en cas d'élaboration d'une VR chronique à partir d'une étude subchronique

UF_D : en cas d'insuffisance de la base de données



Quelques particularités

- Cas des effets « sans seuil de dose »: probabilité de survenue d'un effet
 - ✓ Typiquement les effets cancérogènes (par défaut, sauf preuve contraire)
 - ✓ Démarche similaire, mais à partir de la relation dose-réponse, extrapolation linéaire à l'origine
 - ✓ Détermination d'ERU (excès de risque unitaire) pour différents niveaux de risque
- Différence de construction VTR/VLEP
 - ✓ Durée d'exposition moindre en milieu professionnel: 8h/j, 5j/sem... comme dans (ou proche de) la majorité des études animales : souvent pas d'ajustement temporel
 - ✓ S'applique à une population plus homogène: pas d'enfants, de personnes âgées...: réduction de l' UF_h



Intérêt des études épidémiologiques

De nombreux impacts au regard de la méthode de construction des VR



Sur la détermination de l'effet critique

Pas de questionnement sur la transposabilité à l'Homme du fait de différences:

Anatomiques

Ex: arbre bronchique du rat différent de celui de l'Homme

Modification de pénétration et déposition des particules

Métaboliques

Ex: lésions rénales liées à l' α -globuline urinaire spécifique du rat mâle

Non transposabilité de diverses affections rénales du rat mâle à l'Homme

Physiologiques

Ex: clairance pulmonaire différente pour le Co inorganique entre différentes espèces

Plus grande sensibilité de l'Homme au Co (sf chien)



Impacts de l'utilisation d'une étude sur l'Homme

Population cible définie par la saisine

Revue bibliographique large

Détermination d'un organe cible et de l'effet critique

Déduction du mode de construction (à seuil ou sans seuil) selon le mode d'action

Identification d'une étude clé

Caractérisation de la relation dose-réponse

Détermination de la dose critique (NOAEL, LOAEL, BMDL...)

Ajustements éventuels (temporel, ~~autres~~)

Application des facteurs d'incertitude (~~UF_L~~, UF_H, UF_S, UF_D, UF_L) (si effet à seuil)

(Attribution d'un niveau de confiance)



Sur les principaux paramètres de l'étude

La mise en place d'une étude analytique (cohorte, cas-témoins, cohorte nichée) permet a priori de définir des paramètres adaptés au besoin:

- Population cible: tranches d'âge, sexe, statut professionnel..
- Durée d'exposition: en général adaptée à l'effet étudié
- Voie d'exposition: a priori exposition par inhalation



Impacts sur le calcul d'une VTR (idem VLEP)

$$VTR = \frac{\text{Dose critique ajustée}}{\cancel{UF_A} \times UF_H \times UF_L \times UF_S \times \cancel{UF_D} \times \cancel{}}$$

~~UF_A : facteur inter espèce (avec deux composantes toxicocinétique et toxicodynamique)~~

UF_H : facteur inter-individuel **REDUIT**

UF_L : en cas d'utilisation d'une LOAEL comme point de départ

~~UF_S : en cas d'élaboration d'une VR chronique à partir d'une étude subchronique~~

~~UF_D : en cas d'insuffisance de la base de données~~



Limites des études épidémiologiques



Toluène diisocyanates (TDI) (ANSES 2019)

- ✓ nombreuses incertitudes sur l'exposition des salariés:
 - historique des expositions (expositions antérieures) ?
 - expositions cutanées ?
 - pics d'exposition ?
 - utilisation des EPI ?
- ✓ co-expositions potentielles non prises en compte (phosgène?...)
- ✓ effectif insuffisant = manque de puissance statistique
- ✓ suivi du FEV en spirométrie sur 5 ans jugé insuffisamment convaincant
- ☞ Études épidémiologiques non retenues

VLEP du Cobalt (Anses 2013)



	Type d'étude	Effets constaté	Forme de cobalt	NOAEL mg.m ⁻³	LOAEL mg.m ⁻³	Référence
(travailleurs)		Resp	Métal	0,0175		Deng et al 1991
Travailleurs (194)	Transversale	Resp (baisse de FEV, FVC, augmentation de la toux et irritation des voies aériennes supérieures)	Métal	0,0053	0,0151	Nemery et al 1992
82 Travailleurs	Transversale (ancienneté moy 8ans)	Resp (Dyspnée) Hemato (baisse de taux d'hématies 5%) Endocr (baisse de T3 7%) Cutané (Eczema et érythème)	Metal et sels solubles		0,125	Swennen et al 1993)
48 Travailleurs	Transversale	Resp (baisse de FEV, FVC (10%), augmentation de la toux et dyspnée)	Polisseurs de diamants (métal)		0,0152-0,1355	Gennart and Lauwerys 1990
122 travailleurs	Longitudinale (suivi pendant 13 ans))	baisse significative du VEMS	Poudre métallique fine		0,04	Verougstraete et al 2004
224 travailleurs	Transversale (6-8 ans d'ancienneté)	Asthme et bronchique chronique	Chlorure de Cobalt associé au zinc		0,1	Roto et al 1980

Tableau 7 : Effets de l'exposition chronique aux composés de cobalt en milieu professionnel



VLEP du Cobalt (Anses 2013): limites

Conclusions du CES VLEP:

- « absence de mesures précises limite la fiabilité de toutes ces études
- puissance statistique insuffisante pour démontrer l'existence d'une association significative avec une effet respiratoire
- nombreux facteurs de confusion potentiels notamment les biais dans la mesure de l'association entre exposition et atteinte respiratoire du fait de l'existence d'autres facteurs de risque [...] difficulté d'établir une relation causale »

☞ Choix d'une étude animale!



Les points critiques

Population cible définie par la saisine

Revue bibliographique large

Détermination d'un organe cible et de l'effet critique

Déduction du mode de construction (à seuil ou sans seuil) selon le mode d'action

Identification d'une étude clé

Caractérisation de la relation dose-réponse

Détermination de la dose critique (NOAEL, LOAEL, BMDL...)

Ajustements éventuels (temporel, allométrique)

Application des facteurs d'incertitude (UF_A , UF_H , UF_S , UF_D , UF_L) (si seuil)

(Attribution d'un niveau de confiance)



Données descriptives: évident mais...



Descriptif détaillé de la population étudiée



Problématique de l'effectif

- Souvent insuffisant ☞ collaborer pour agrandir les cohortes
- Si étude cas-témoins, utiliser les outils en ligne de calcul d'effectif (ex: <https://biostatgv.sentiweb.fr/> ; <https://cran.r-project.org/> ...)
- Mais ne pas se freiner: possibilité ensuite de contribuer à des méta-analyses ou analyses poolées (si les données descriptives sont précises)



Données descriptives: évident mais...



Descriptif détaillé de la population étudiée



Problématique de l'effectif (mais ne doit pas être un frein)



Définition claire des effets sanitaires observés (CIM?) et le cas échéant des critères diagnostiques retenus Ex: symptômes, spirométrie, biologie, radiologie...

REPONSE



Définition de l'exposition / non exposition (finesse « technologique ») Ex: « soudage »

LE principal écueil: la relation dose-réponse

L'évaluation de l'EXPOSITION: facteur limitant majeur de nombreuses études

Préciser la DOSE

L'étalon: métrologies
atmosphériques

- ✓ +/- biométrie (manque de VLB...)
- ✓ correctement décrites, selon des méthodes validées...

A défaut, MEP aussi « fines » que possible

Préciser les conditions d'exposition

- ✓ Début, fin, durée, rythme, fréquence
- ✓ EPC, EPI
- ✓ Risque de contact cutané (surtout si substance avec « mention PEAU »)

Co-expositions d'intérêt

- ✓ Professionnelles
 - ✓ extra-professionnelles
 - ✓ comportementales
- Adaptées à l'effet critique présumé

VTR cancérogène sans seuil du trichloroéthylène

Utilisation d'une étude cas-témoins
(Charbotel & al. 2006)

- Vient confirmer de nombreuses études animales
- Avec des hypothèses mécanistiques plausibles
- Etayée par des résultats similaires de nombreuses études épidémiologiques humaines
 - ✓ De cohorte
 - ✓ Cas-témoins
- Ayant permis d'établir un lien de causalité
- Suffisamment précise pour permettre d'exploiter une relation dose-réponse



VTR cancérogène du trichloroéthylène

Charbotel <i>et al.</i> , 2006, 2007, 2009 Fevotte <i>et al.</i> , 2006	Population de la vallée de l'Arve, France (1993-2003)		
	87 cas / 316 témoins	37	1,64 (0,95-2,84)
	Exposition au TCE (matrice emploi-exposition)	16	1,88 (0,89-3,98)
	Exposition au TCE (haute confiance dans exposition)	49	1,00
	<u>Exposition cumulée - Non exposé</u>	12	1,62 (0,75-3,47)
	- Faible	9	1,15 (0,47-2,77)
	- Moyen	16	2,16 (1,02-4,60)
	- Fort		
	<u>Exposition cumulée + pic -Non exposé</u>	49	1,00
	- Faible/moyen, sans pic	18	1,35 (0,69-2,63)
	- Faible/moyen, avec pic	3	1,61 (0,36-7,30)
	- Fort, sans pic	8	1,76 (0,65-4,73)
	- Fort, avec pic	8	2,73 (1,06-7,07)
	<u>Exposition au TCE au cours d'au moins un épisode professionnel</u>		
	- Non exposé	46	1,00
	- TCE sans huiles de coupe	15	1,62 (0,76-3,44)
	- Huiles de coupe sans TCE	3	2,39 (0,52-11,03)
	- < 50 ppm TCE+ huiles de coupe	12	1,14 (0,49-2,66)
	- >50 ppm TCE + huiles de coupe	10	2,70 (1,02-7,17)

Pourquoi les huiles de coupe? Cf <https://www.cancer-environnement.fr/353-Cancer-du-rein.ce.aspx>

Principaux critères de qualité d'une étude épidémiologique

Définition claire des population, maladie et exposition

Prise en compte des facteurs de confusion, co-exposition..., comparaisons internes...

Accès aux données de base, même (voire surtout) en cas de tests statistiques sophistiqués (conserver les données source)

Évaluation rigoureuse des expositions (stratégie d'échantillonnage, prélèvements, méthode analytique)

Méthodes statistiques clairement exposées



Utiliser des méthodes statistiques modernes

- Sans renier les méthodes classiques (CHI^2 , Student ou Fisher, SMR / SIR)
- Permettent de prendre en compte :
 - ✓ plusieurs variables explicatives (donc facteurs de confusion potentiels): régression logistique, ou régression linéaire multiple (variable non dichotomique mais continue)
 - ✓ le délai de survenue d'un évènement de santé et éventuellement le caractère incomplet du suivi (données « censurées »): modèles de Cox
 - ✓ des données de comptage (incidence) sur un intervalle de temps: régression de Poisson
- En respectant des critères de validité (analyse de sensibilité, tests des résidus...)

Evolution réglementaires et contextuelles

Des opportunités pour la recherche en santé au travail



<http://labsynth.com/verre-a-moitie-vide-verre-a-moitie-plein/>



De quoi nourrir de nouvelles ambitions

- Une interopérabilité des logiciels métier en santé au travail voulue par la loi du 2/08/2021
- L'intégration des thesaurus (Presanse, INSEE, CIM...) dans tous les logiciels métier
- L'accès des médecins du travail au DMP (et à l'espace numérique de santé)
- Bientôt plus d'outils? Ex: HBM4U - PARC

Et JAMAIS sans les SPST, seuls détenteurs de la double connaissance des salariés et des entreprises (donc des employeurs...)



Quelques clés

Harmoniser la saisie des données dans les DMST

- ✓ Utiliser les thesaurus, absolument
- ✓ Sans forcément mettre la barre trop haut (ou la colonne trop à droite...)

Multiplier les collaborations inter-services

- ✓ Pour enrichir les compétences
- ✓ Pour augmenter la puissance statistique

Développer des partenariats externes

- ✓ Pour bien définir l'étude, la population, l'exposition, les effets observés
- ✓ Pour bien évaluer les expositions
- ✓ Pour bien exploiter les données



Pour conclure

Une contribution jugée essentielle



Extrait du programme de travail 2021 de l'ANSES

Œuvrer pour une meilleure programmation, coordination et visibilité de la recherche en Santé au Travail en France

Dans le cadre du programme national de recherche environnement santé travail (PNREST), l'agence accordera une place importante aux actions de soutien et d'animation de la recherche en santé travail, pour le développement des connaissances et compétences nécessaires à moyen terme à ses missions d'évaluation des risques. Le contrat d'objectif et de performance de l'Anses demande à l'agence de veiller à donner une plus grande visibilité aux niveaux national, européen et international à la recherche en santé-travail (et environnementale).



Questions ?





MERCI de votre attention

Bon appétit!



Diapositives bonus

Au cas où...



Les UF de l'ANSES pour les VTR (2017)

Acronyme	Interprétation des UF			Valeurs des UF
UF _A	Variabilité inter espèces	Composante toxicocinétique UF _{A-TK}	Si absence de donnée	4
			Si une partie de la toxicocinétique est identique entre l'Homme et l'animal	1 ou 3
			Si l'ensemble de la toxicocinétique est sensiblement la même ou si utilisation d'un coefficient d'ajustement de doses	1 ou 3
			Si modèle PBPK renseigné	1
			Si utilisation d'une étude humaine	1
		Composante toxicodynamique UF _{A-TD}	Si absence de données	2,5
			Si toxicodynamie identique	1
			Si Homme moins sensible	1
			Si utilisation d'une étude humaine	1
UF _H	Variabilité inter individuelle	Composante toxicocinétique UF _{H-TK}	Si absence de données	3 ou valeur affinée avec le modèle PBPK
			Si utilisation d'une étude réalisée sur le groupe sensible chez l'Homme (fonction de l'effet)	1
		Composante toxicodynamique UF _{H-TD}	Si absence de donnée	3
			Si utilisation d'une étude réalisée sur le groupe sensible chez l'Homme (fonction de l'effet)	1
UF _{L/B}	Utilisation d'une BMDL ou d'un couple NOAEL/LOAEL Utilisation d'un LOAEL seul ou d'un NOAEL seul			1, 3 ou 10 au cas par cas
UF _s	Transposition subchronique à chronique			1, 3 ou 10 au cas par cas
UF _D	Insuffisance des données (en qualité et en quantité)			1, 3 ou 10 au cas par cas



Facteurs d'ajustement de l'ANSES pour les VLEP (2016)

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



Prise en compte de la pénétration cutanée

Repose sur les critères de l'ECETOC (1993)

« La quantité de composé absorbé après exposition des mains et des avant-bras (2000 cm²) pendant 1h doit contribuer à plus de 10% de la dose systémique absorbée par inhalation sur une journée de travail de 8h à la VLEP-8h (ECETOC, 1993) »

$$\text{Dose cutanée} = J \times S \times D$$

J = flux en mg/cm²/h

S = surface exposée

D = durée d'exposition

$$\text{Dose respiratoire} = \text{VLEP8h} \times F \times V$$

VLEP 8h en mg/m³

F = fraction absorbée par voie pulmonaire

V = débit ventilatoire sur 8h (en m³)

A permis d'attribuer la mention « Peau » au trichloréthylène, au tétrachloroéthylène, au chrome VI, au béryllium...

Principales méthodes d'analyse de base

- Méthodes classiques : Comparaison de pourcentages (test du χ^2), de moyennes (tests de student et Fisher)
- Comparaison externe : SMR (standardized mortality ratio) et SIR (standardized incidence ratio).

Exemple de la standardisation indirecte sur l'âge : le SMR est le rapport O/M du nombre de décès dus à une pathologie observés dans la population exposée (O) et du nombre de décès que l'on aurait si le taux de mortalité par tranche d'âge était celui d'une population de référence (M).

M se calcule en multipliant dans chaque tranche d'âge le taux de mortalité de la population de référence par l'effectif de la population exposée, puis en additionnant ces nombres .

Le calcul serait identique si on considérait au lieu de l'âge tout cofacteur, en particulier une autre exposition.

Evolution des méthodes d'analyse (1)

- Parallèlement à constitution de grandes bases de données, l'utilisation de logiciels permettant **la prise en compte de plusieurs facteurs de confusion** s'est développée :
- On peut citer :
- Le modèle de régression logistique qui exprime la relation entre l'occurrence d'un événement de santé (variable Y « à expliquer », de probabilité P) et des variables « explicatives » X_1, X_2, \dots dont l'exposition d'intérêt (E). On l'utilise dans les études transversales ou les études de cohortes.
- Modèle : $\text{Log} (P/1-P) = a_0 + b E + a_1 X_1 + a_2 X_2 + \dots$
- $\exp(b)$ = odds ratio lié à l'exposition ajusté sur les X_i
- Les OR's et leur intervalle de confiance sont généralement présentés pour chaque intervalle d'exposition par rapport à l'intervalle d'exposition le plus bas.



Evolution des méthodes d'analyse (2)

- Modèles de Cox (hypothèse des risques proportionnels)

Risque instantané au temps t : $\lambda(t, E, X_1, X_2, \dots) = \lambda_0(t) \exp(\beta E + \sum \beta_i X_i)$

Les risques instantanés de maladie restent proportionnels au cours du temps et égaux à $\lambda_0(t)$.

- Régression de Poisson :

Taux d'incidence : $TI(\text{âge}, X_1, X_2, \dots) = TI_0(\text{âge}) \times \exp(\sum_j \beta_j X_j)$

Le taux d'incidence est supposé constant dans une tranche d'âge donnée

- Régression linéaire multiple lorsque la maladie n'est pas caractérisée par une variable dichotomique mais par une variable continue