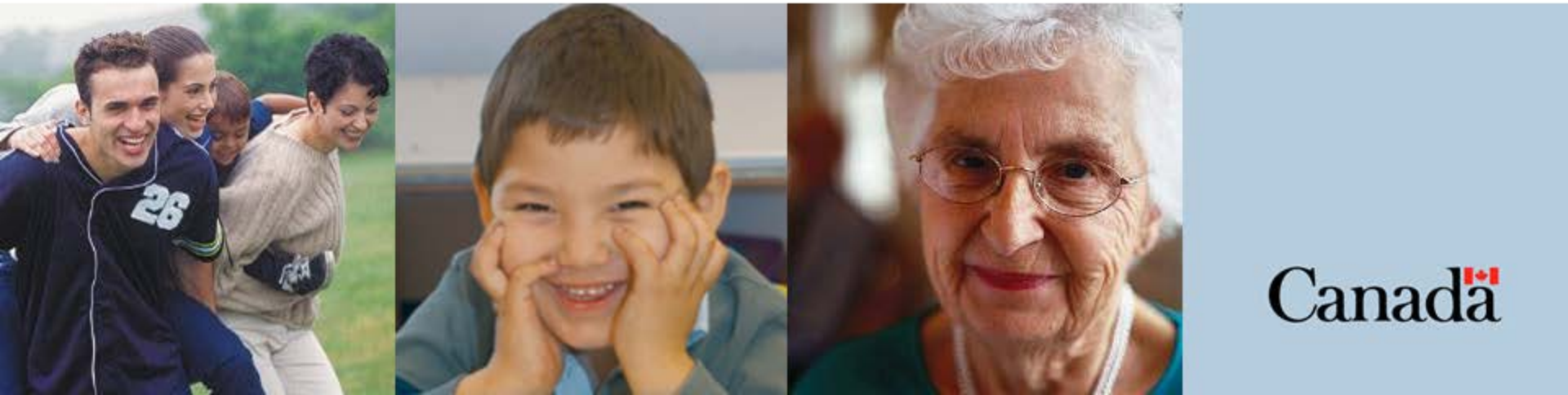
L'interprétation des données de biosurveillance de l'enquête canadienne sur les mesures de la santé

Réseau d'échange sur les enjeux en santé environnementale
3 décembre, 2013

Annie St-Amand
Bureau de la surveillance des produits chimiques
Santé Canada



Objectifs de la présentation

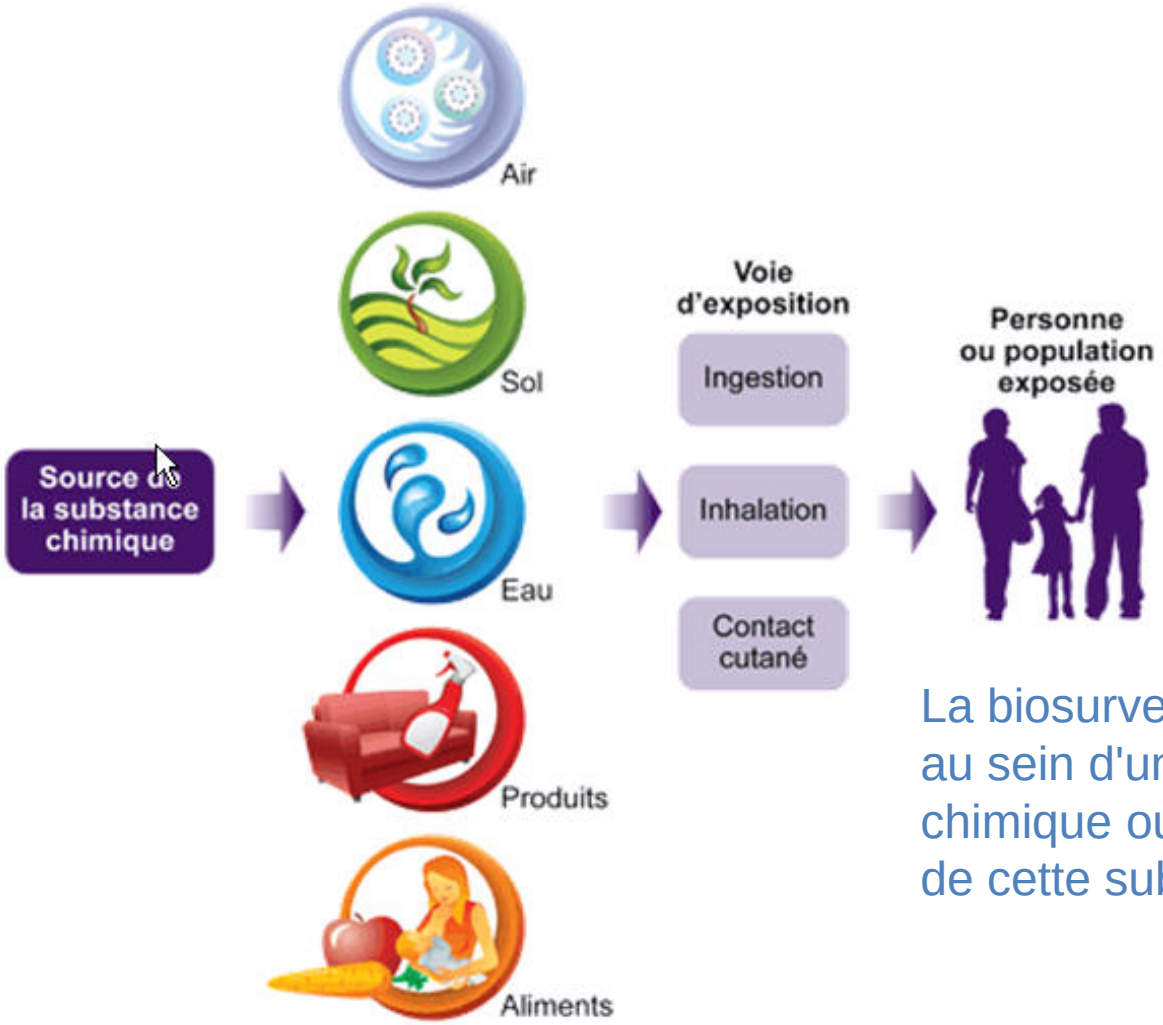
1. Introduire le concept de la biosurveillance humaine

2. Fournir un aperçu du volet de la biosurveillance humaine de l'Enquête canadienne sur les mesures de santé (ECMS)

3. Discuter de l'interprétation des données de biosurveillance de l’ECMS en utilisant différentes approches

☺ **Quiz!**

Concept de la biosurveillance humaine

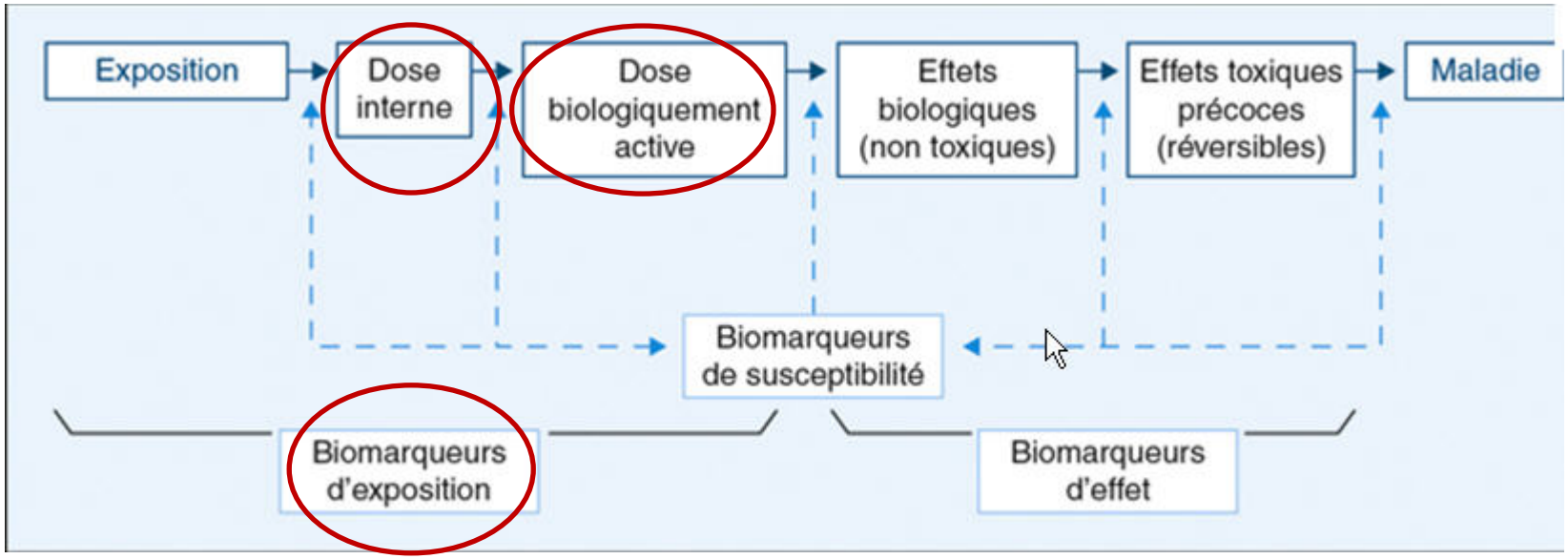


La biosurveillance consiste à mesurer, au sein d'une population, une substance chimique ou les produits de dégradation de cette substance.

Limites des données de biosurveillance

- La biosurveillance ne peut déterminer la source ou la voie d'exposition
- L'absence d'une substance chimique ne signifie pas nécessairement qu'une personne n'y a pas été exposée
- La présence d’une substance ne signifie pas qu’il y a automatiquement un risque pour la santé.

Concept du biomarqueur d'exposition



Biomarqueurs d'exposition: substance exogène elle-même, un de ses métabolites, ou son association avec des molécules cibles comme l'ADN ou des protéines.

(i) un marqueur de dose interne, c'est-à-dire un indicateur de la présence du polluant dans l'organisme et/ou

(ii) un marqueur de la dose efficace, dose qui entrera en contact avec la molécule, la cellule ou l'organe cible.

Source: INVS, 2012

Limites des biomarqueurs d'exposition

- Si le biomarqueur choisi est un métabolite, il doit être relié à l'exposition à la substance exogène
- Le biomarqueur doit être relié aux effets chroniques associés à l'exposition. La matrice choisie doit être pertinente pour l'effet toxique (ex: Cadmium urinaire vs sanguin)
- La demi-vie doit être prise en considération pour comprendre le type d'exposition.

Objectifs de la présentation

1. Introduire le concept de la biosurveillance humaine et les biomarqueurs d’exposition

2. **Fournir un aperçu du volet de la biosurveillance humaine de l'Enquête canadienne sur les mesures de santé (ECMS)**

3. Discuter de l'interprétation des données de biosurveillance de l’ECMS en utilisant différents outils

Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS)

Enquête nationale sur la santé visant à recueillir des données sur l'état de santé général et le mode de vie des Canadiens en vue de fournir de l'information sur les maladies chroniques et infectieuses, la condition physique, la nutrition et d'autres facteurs qui ont une influence sur la santé

- volet sur la biosurveillance des substances chimiques dans l'environnement

Partenaires:
Statistique Canada
Santé Canada
Agence de la santé publique du Canada

Plan

- Étude transversale effectuée selon un cycle de deux ans
- Taille de l'échantillon: n=5,604 (cycle 1) or 6,395 (cycle 2)
- Groupes d'âge (ans): 3-5, 6-11, 12-19, 20-39, 40-59 et 60-79
- Échantillon représentatif à l'échelle nationale couvrant 96% de la population

Domicile

- Entrevue (~90 minutes)
- Air intérieur (≥ cycle 2); eau potable (≥ cycle 3)

Centre d'examen mobile (CEM)

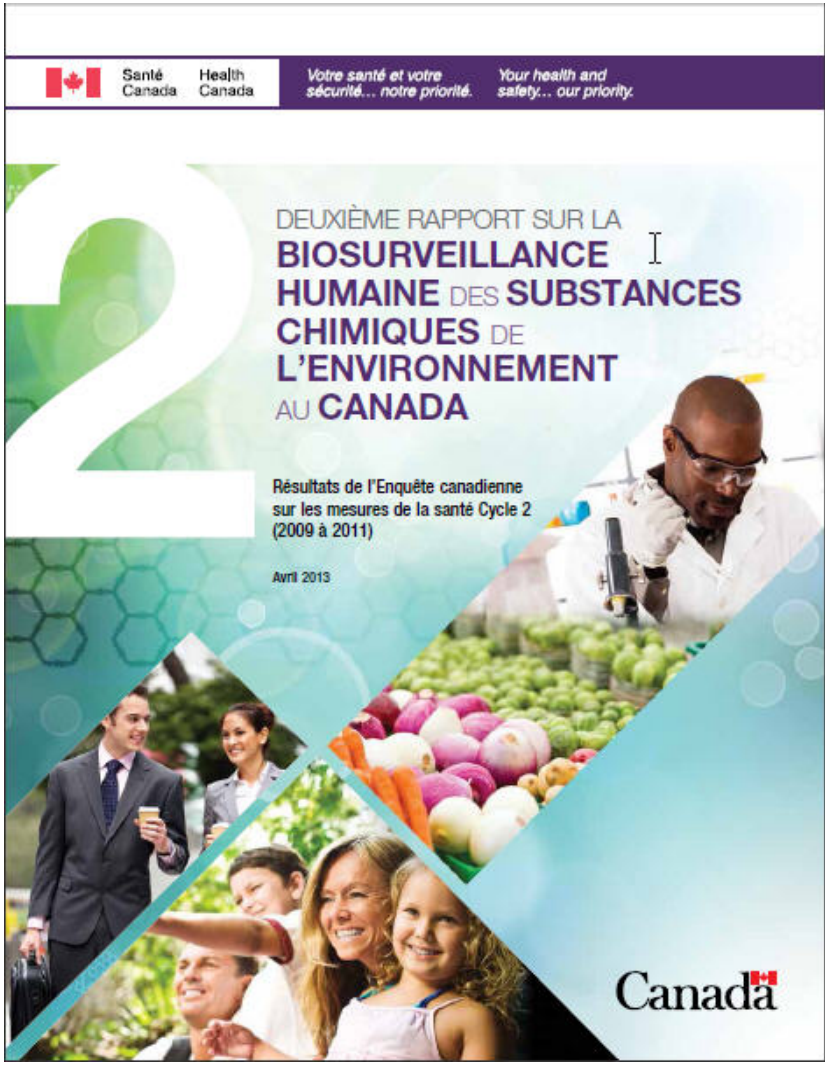
- Mesures directes, y compris le collecte du sang et de l'urine
- Entrevue

ECMS – Substances chimiques

CYCLE 1	CYCLE 2	CYCLES 3 & 4
		Parabènes
		Composés organiques volatils
		Acrylamide
		Dioxins/Furans
	Benzène (métabolites)	
	Hydrocarbures aromatiques polycycliques	
Ignifugeants bromés		Inifugeants bromés
Biphényles polychlorés		Biphényles polychlorés
Composés organochlorés		Composés organochlorés
Chlorophénols		
Phtalates		
Composés d’alkyle perfluoré		
Tabagisme		
Pesticides		
Phénols environnementaux		
Métaux et éléments traces		

Volet sur la biosurveillance de l ’ECMS Cycle 2

2ème Rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l’environnement au Canada: avril 2013



- Des résumés descriptifs sont fournis pour chaque substance ou groupe de substances mesurés
- Données présentées pour la population canadienne totale et subdivisées selon le sexe et le groupe d’âge
- Le Rapport n’examine pas les risques pour la santé, ni les résultats en matière de santé

Objectifs du volet sur la biosurveillance de l’ECMS

(1) Établir des concentrations sanguines et urinaires représentatives à l’échelle nationale pour des substances chimiques présentes dans l’environnement

(2) Constituer une base de référence pour suivre les tendances temporelles et établir des comparaisons avec des sous-populations canadiennes et avec d’autres pays

(3) Recueillir des données permettant d’explorer les relations entre les substances chimiques dans l’environnement, d’autres mesures de santé et des renseignements déclarés volontairement

Objectifs de la présentation

1. Introduire le concept de la biosurveillance humaine et les biomarqueurs d’exposition

2. Fournir un aperçu du volet de la biosurveillance humaine de l'Enquête canadienne sur les mesures de santé (ECMS)

3. Discuter de l'interprétation des données de biosurveillance de l’ECMS en utilisant différentes approches:

- Valeurs populationnelles de référence
- Équivalents de biosurveillance / Biomonitoring Equivalents (BE)
- Valeurs guides

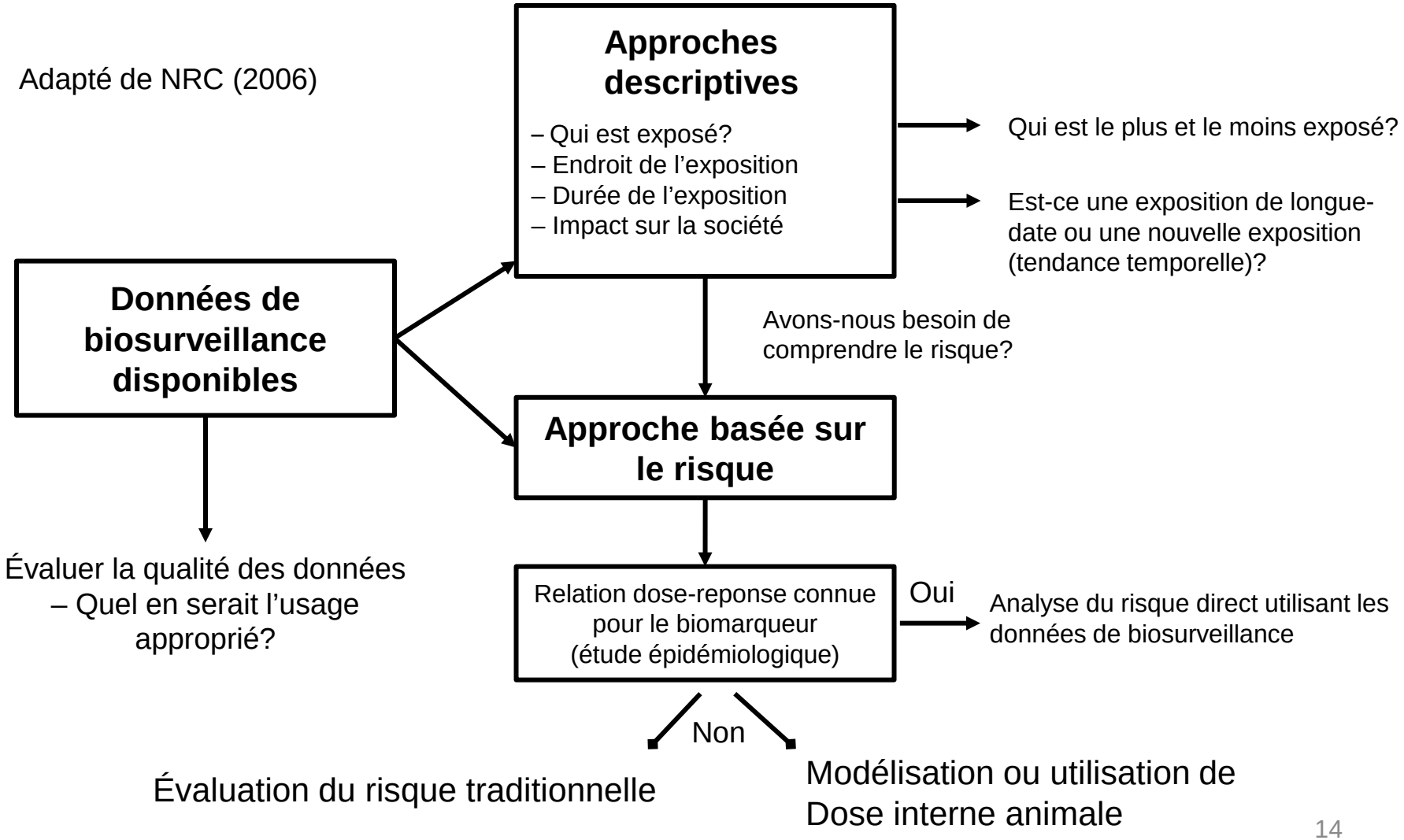
L’interprétation des données de biosurveillance

État de la situation:
Dans le cadre de L’ECMS, Santé Canada a publié des résultats pour quelques 140 substances dans le sang et l’urine de la population canadienne.

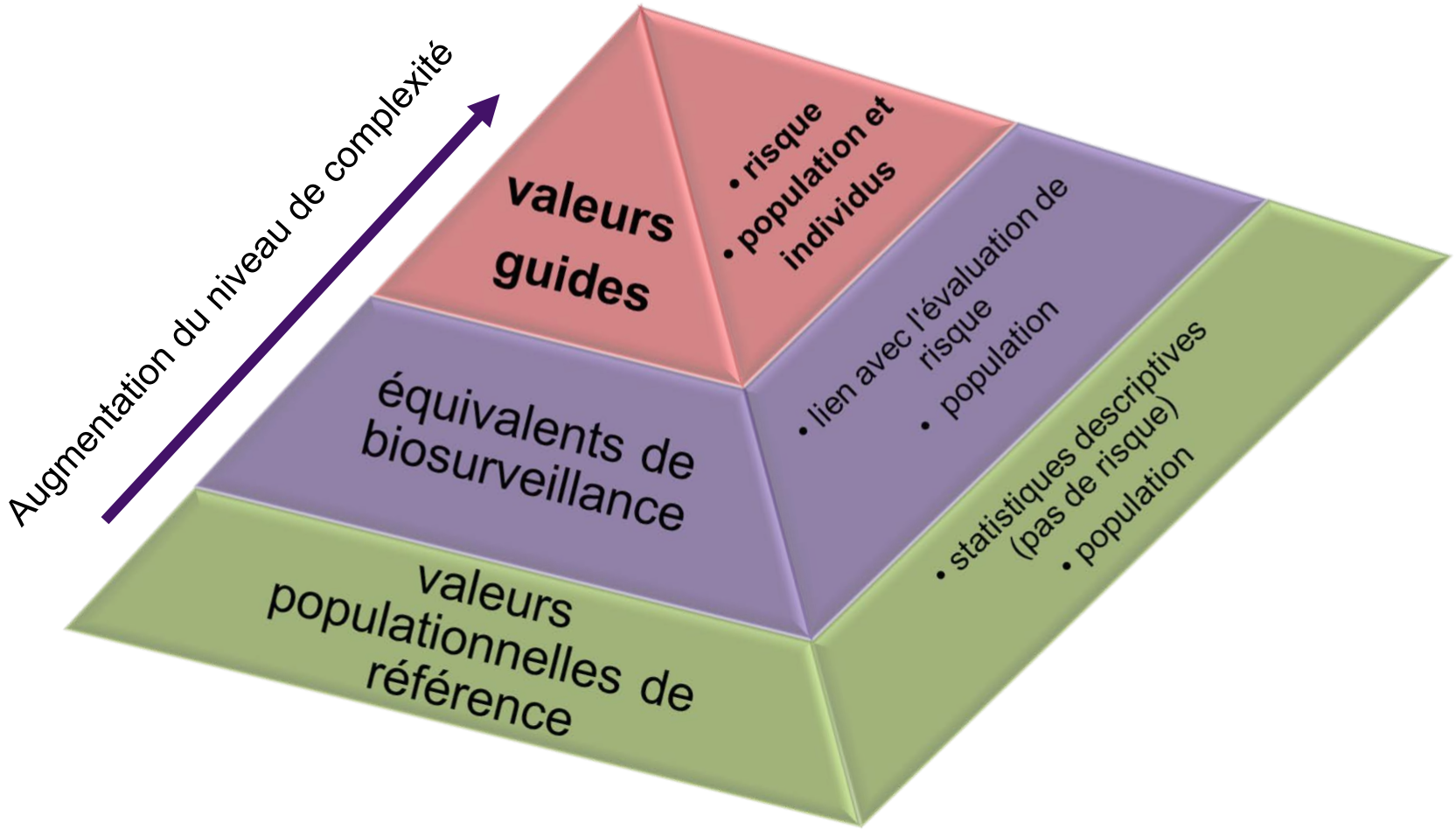
Questions clés: «Que veulent dire ces mesures? Le fait qu’une substance soit mesurée chez la population signifie-t-il qu’il y ait une menace à la santé? Comment donc interpréter les résultats de ces mesures?» (Adapté de Viau, 2005)

L'interprétation des données de biosurveillance: Modèle suggéré

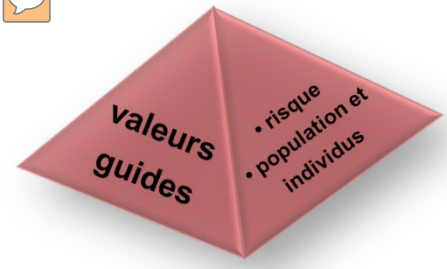
Adapté de NRC (2006)



Modèle simplifié: interprétation des données



Adapté de Hays, 2008

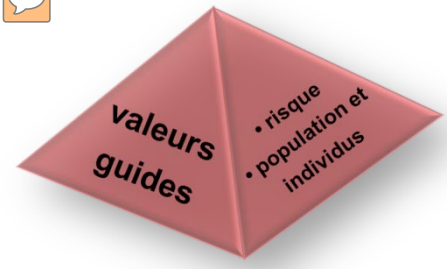


Approche basée sur le risque: Valeurs guides

Valeurs guides:

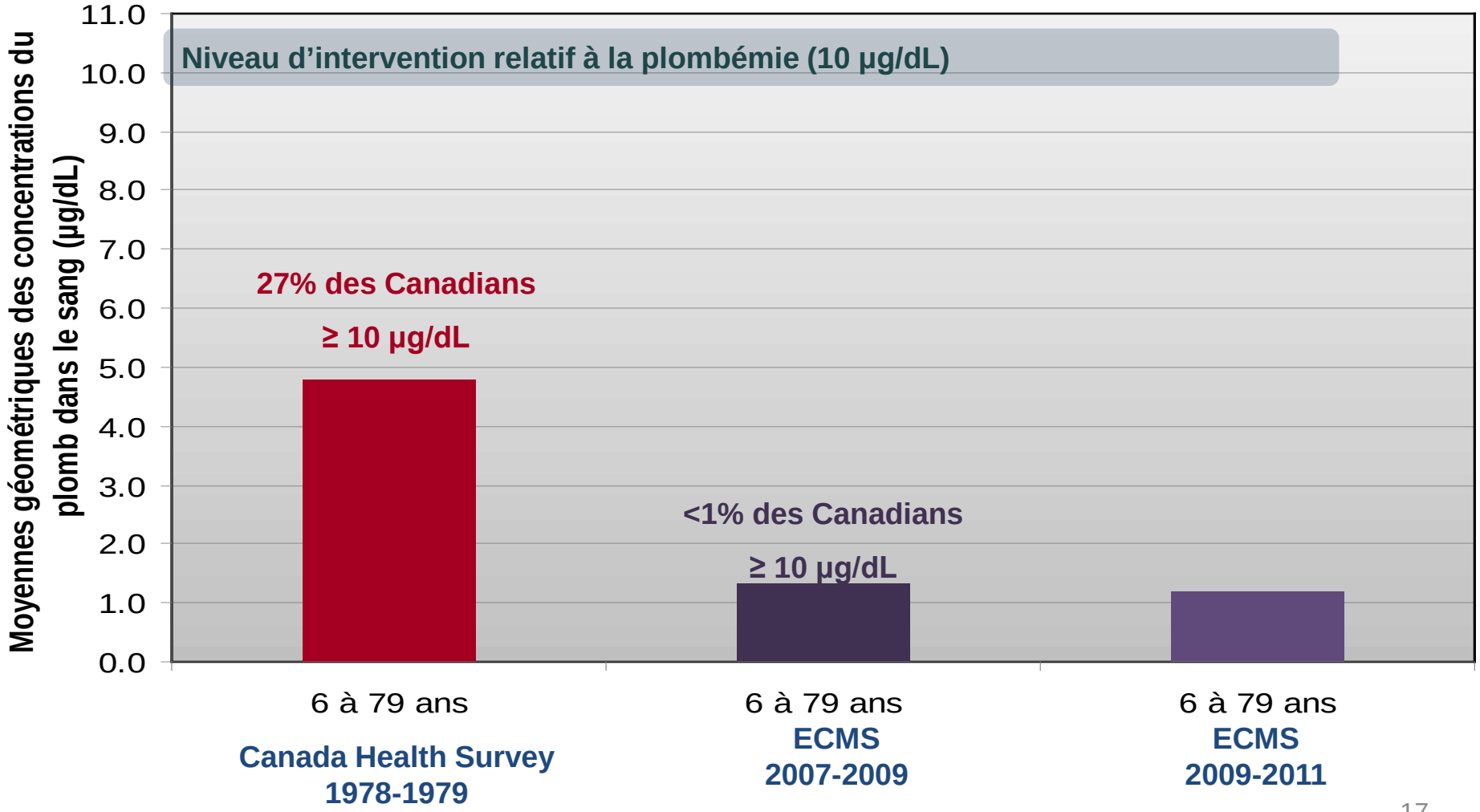
- Issues d'études toxicologiques humaines et épidémiologiques
- Servent à l'interprétation des données tant au niveau individuel que populationnel
- Représentent un seuil à partir duquel le risque sanitaire augmente

Ex: niveau d'intervention (plombémie et mercure sanguin) de Santé Canada, MADO chimique du Québec, les valeurs HBM-2 de la Commission allemande pour la biosurveillance humaine.

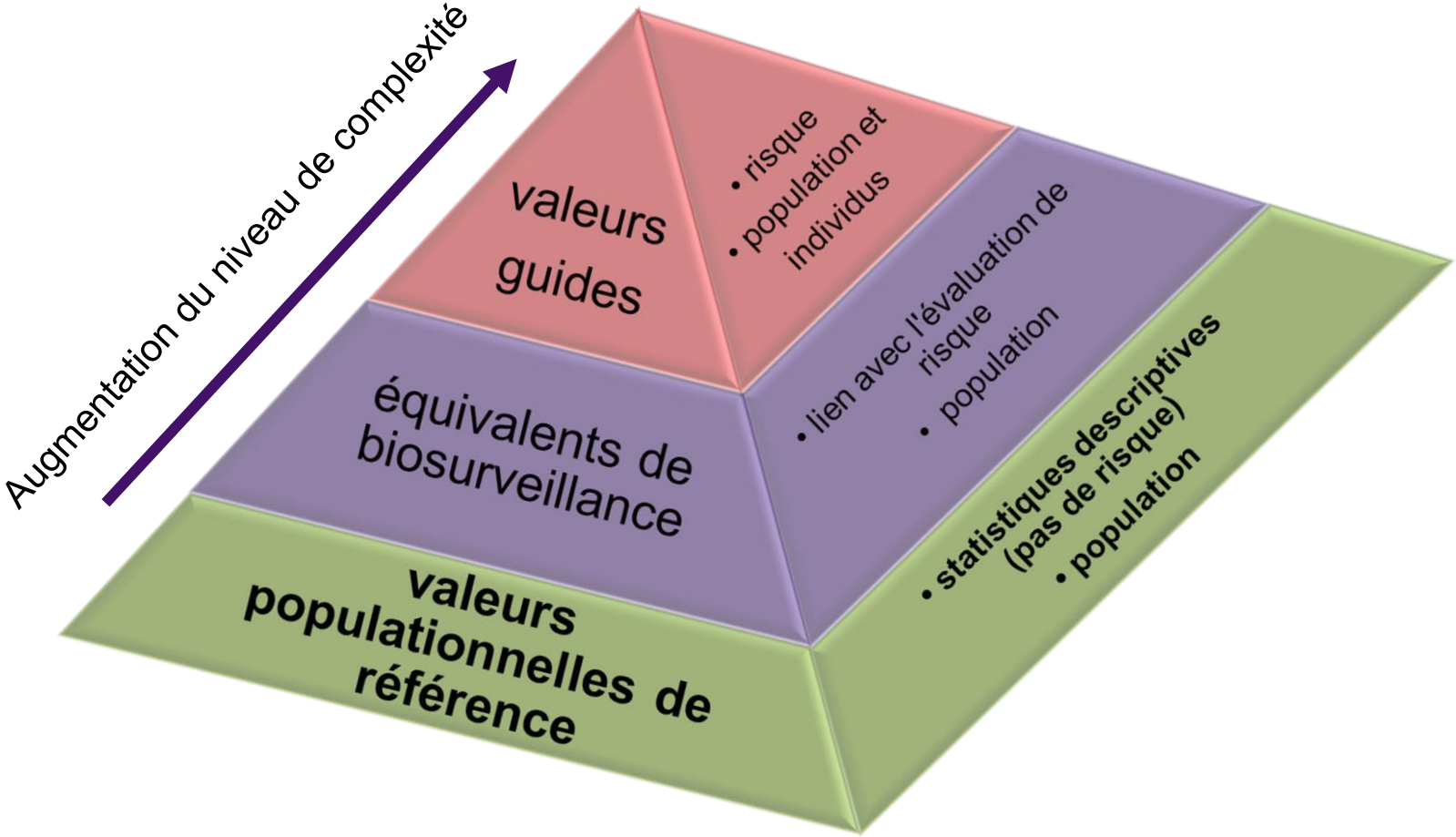


Approche basé sur le risque: Valeurs guides

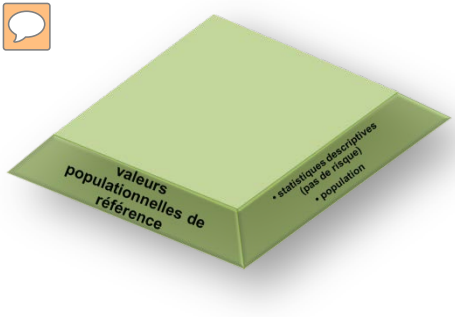
PLOMB



Modèle d'interprétation simplifié



Adapté de Hays, 2008



Approche descriptive: Valeurs populationnelles de référence

Définitions:

- La Commission allemande pour la biosurveillance humaine établit des Valeurs de Références nommé RV_{95}:

  "95ème percentile de la concentration du polluant mesuré dans la matrice pertinente arrondi dans l'intervalle de confiance de 95%"

  (Schulz et al. 2007)

- Conseil National de Recherche des États-Unis:

  "Bien que 95ème percentile est couramment utilisé pour fournir une valeur de référence pratique, il est recommandé de porter une attention au cas par cas pour la sélection du percentile approprié "

  (NRC, 2006)

Approche descriptive: Valeurs populationnelles de référence

Caractéristiques:

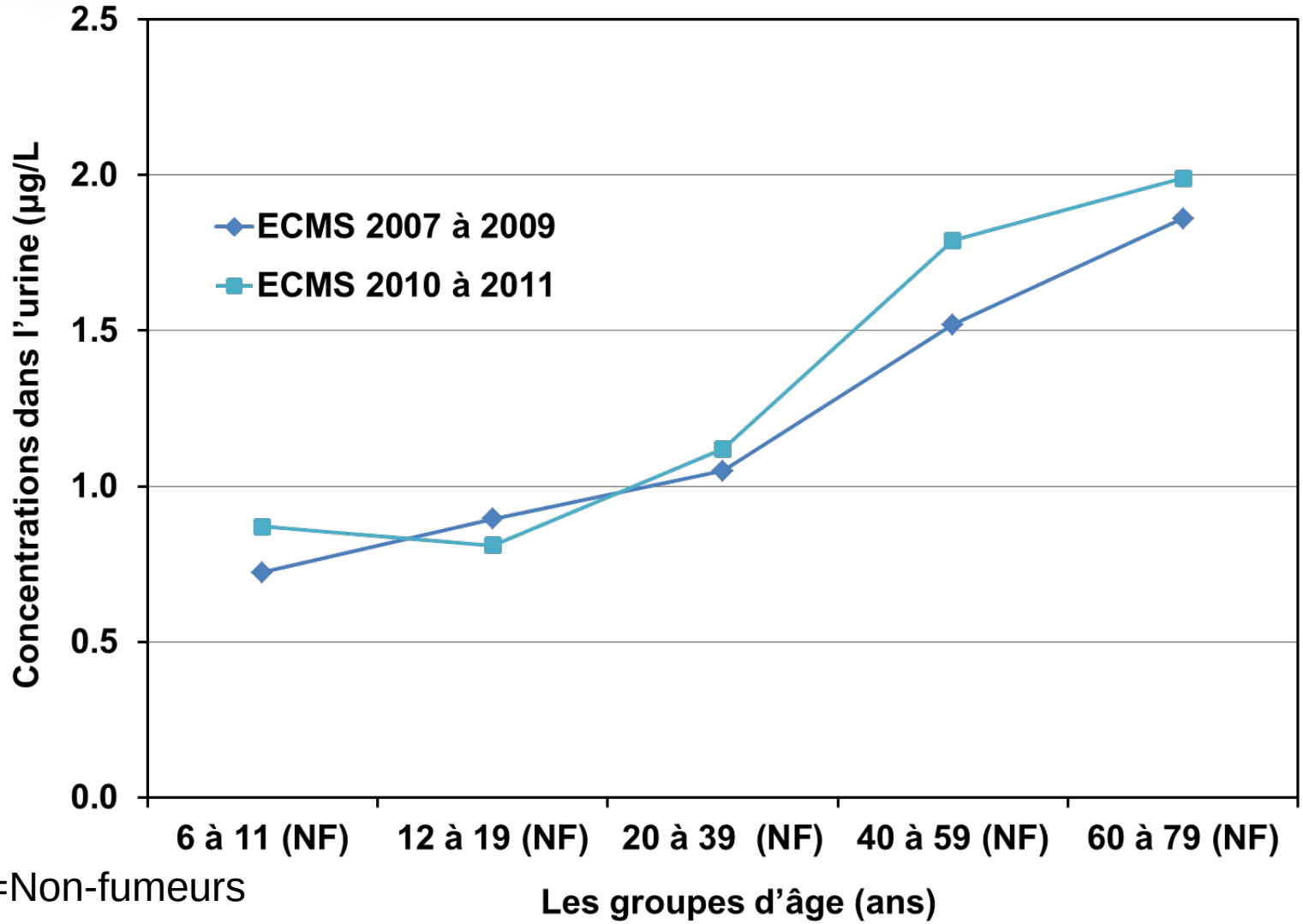
- Valeur dérivée des statistiques descriptives
- Spécifique pour une toxine, une population et un temps donnés.
- Étude de biosurveillance humaine doit être suffisamment vaste (N> 120)
- Sélection a posteriori est souvent employée: critères d'exclusion et de stratification appropriées sont utilisées pour identifier une « population de référence » dite homogène

Utilisations:

- Sert à évaluer l'exposition à des individus ou des groupe (s) par rapport à l'exposition « de référence »
- Peut être utilisé comme un indicateur pour évaluer les tendances temporelles de l'exposition
- Ne peut pas être utilisée pour évaluer les risques pour la santé

Approche descriptive: Valeurs populationnelles de référence

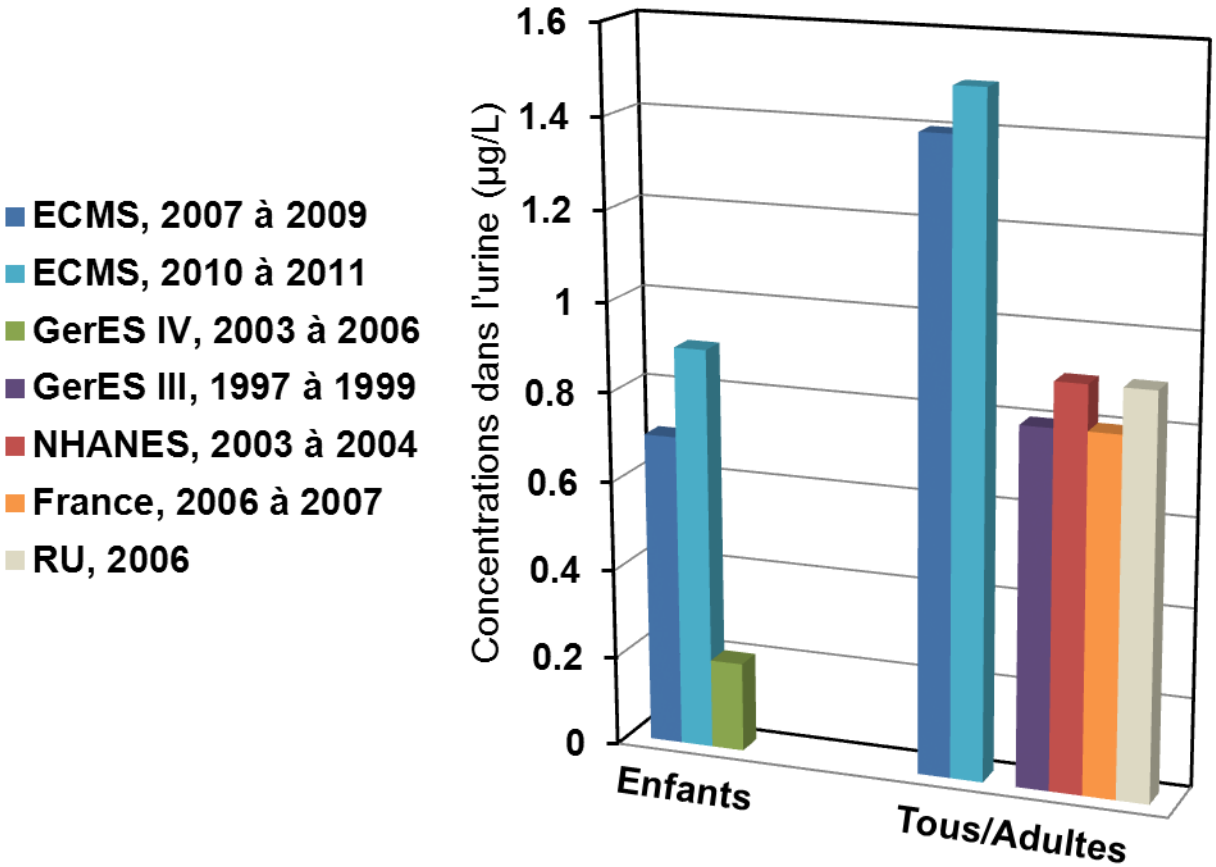
Cadmium



NF=Non-fumeurs

Approche descriptive: Valeurs populationnelles de référence

Cadmium

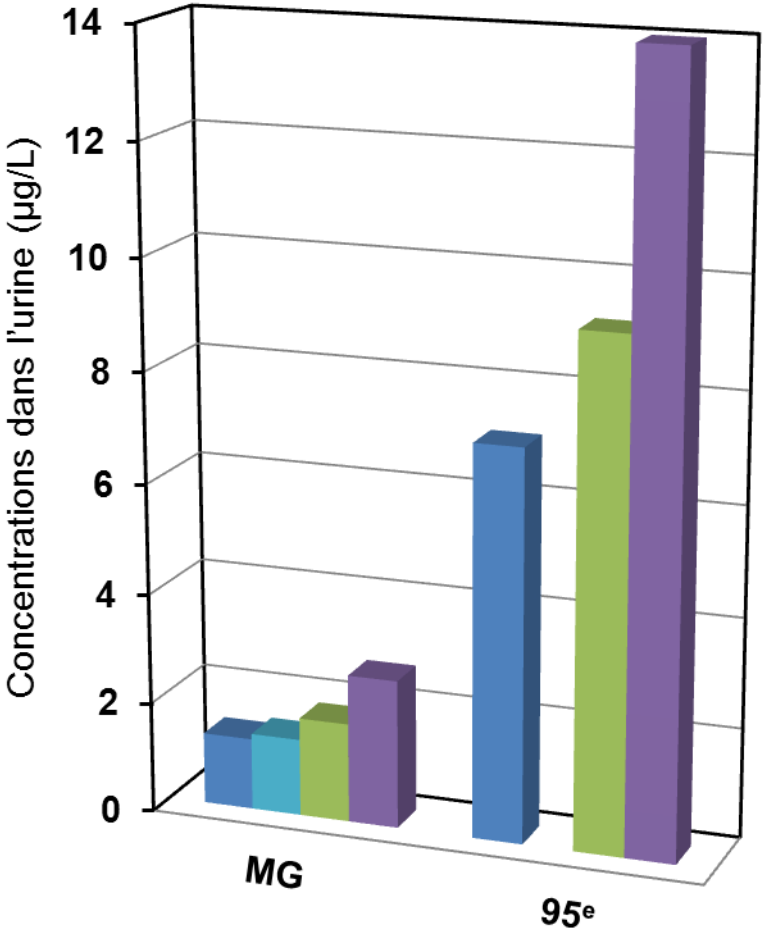


Approche descriptive: Valeurs populationnelles de référence

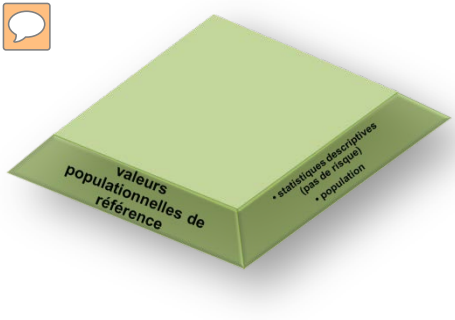
BPA

Enfants:

- **ECMS, 2007 à 2009 (6 à 11 ans)**
- **ECMS, 2010 à 2011 (6 à 11 ans)**
- **NHANES, 2009 à 2010 (6 à 11 ans)**
- **GerES IV, 2003 à 2006 (3 à 14 ans)**



BPA= Bisphénol A
MG= Moyenne géométrique
95$^{e=}$ 95ème percentile



Les valeurs de référence/ Substances avec courte demi-vie: P95 ou moyenne géométrique?

- Demi-vie (ordre de quelques heures)
- 95ème percentile (≠ très exposé)
- Moyenne géométrique pourrait mieux représenter la "valeur normale" dans le population
- Plusieurs facteurs contribuent à la variabilité, y compris:
  - Les échantillons ponctuelles (urine)
  - Féquence d’exposition
  - Etc.

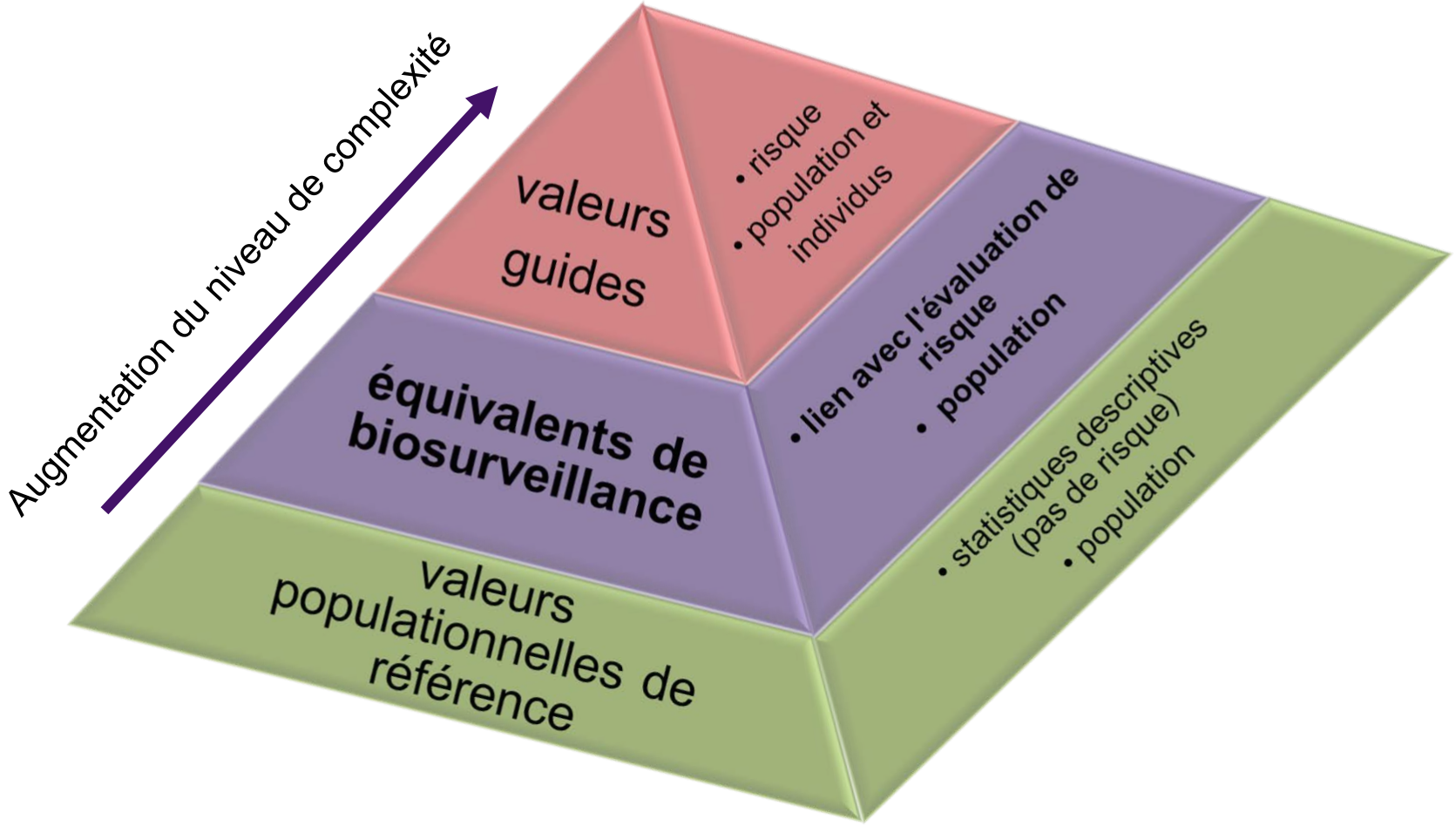
Approche descriptive: Valeurs populationnelles de référence

Valeur de référence:

- Limite supérieure d'une exposition à un polluant environnemental dans une population donnée à un moment donné
- Sert à caractériser l'exposition les données au niveau populationnel seulement (typique vs atypique)
- Basée sur les statistiques descriptives, ne représente pas des critères liés à la santé, donc leur dépassement n'a pas de signification sanitaire

Ex: RV_{95} de la Commission allemande pour la biosurveillance humaine

Modèle simplifié



Adapté de Hays, 2008

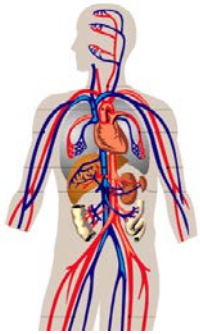
Équivalents de biosurveillance/ Biomonitoring Equivalents (BE)

(1) Valeur guide d'exposition externe: Ex:DJA en mg/kg-d

Retirer les facteurs d'incertitudes

(2) Point de départ (Point of Departure-POD) en mg/kg-d

Toxicocinétique



(3) Niveau urinaire/sanguin - **POD**
BE_{POD}: µg/L

Ajouter les facteurs d'incertitudes

(4) Niveau urinaire/sanguin
BE: µg/L

BE - Concentration du biomarqueur consistant avec la valeur guide d'exposition externe (ex: DJA) *(Hays et al., 2007).*

Approche basée sur l'évaluation du risque: Biomonitoring Equivalents (BE)

Le BE:

- Dérivé à partir de valeurs guides d'exposition externe

- Ne représente pas un seuil associé à un risque sanitaire, son dépassement indique plutôt une priorité de suivi

- Sert à l'interprétation des données au niveau de la population seulement

Ex: certaines valeurs HBM-1 de la Commission allemande pour la biosurveillance humaine ex. DEHP

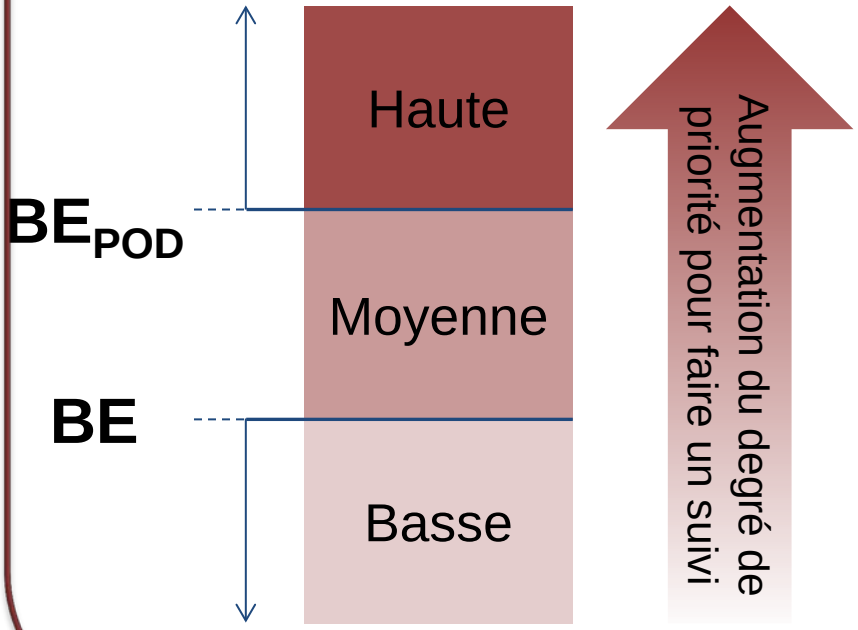
Approche basée sur l'évaluation du risque: BE

- Métaux (urinaire): arsenic and cadmium
- Phénols environnementaux: bisphénol A, triclosan
- Phtalates
- POPs: DDT, hexachlorobenzène, BPC, PBDE 99, dioxines/furanes
- Pesticides: 2-4D, cyfluthrin, deltamethrin

Total: Environ 50 biomarqueurs ont des BE associés

Approche basée sur l'évaluation du risque: Interprétation avec les BE

Une substance



Plusieurs sustances "dépistage"

Hazard Quotient (HQ)

$$HQ = \frac{[\text{Biomarqueur}]}{BE}$$

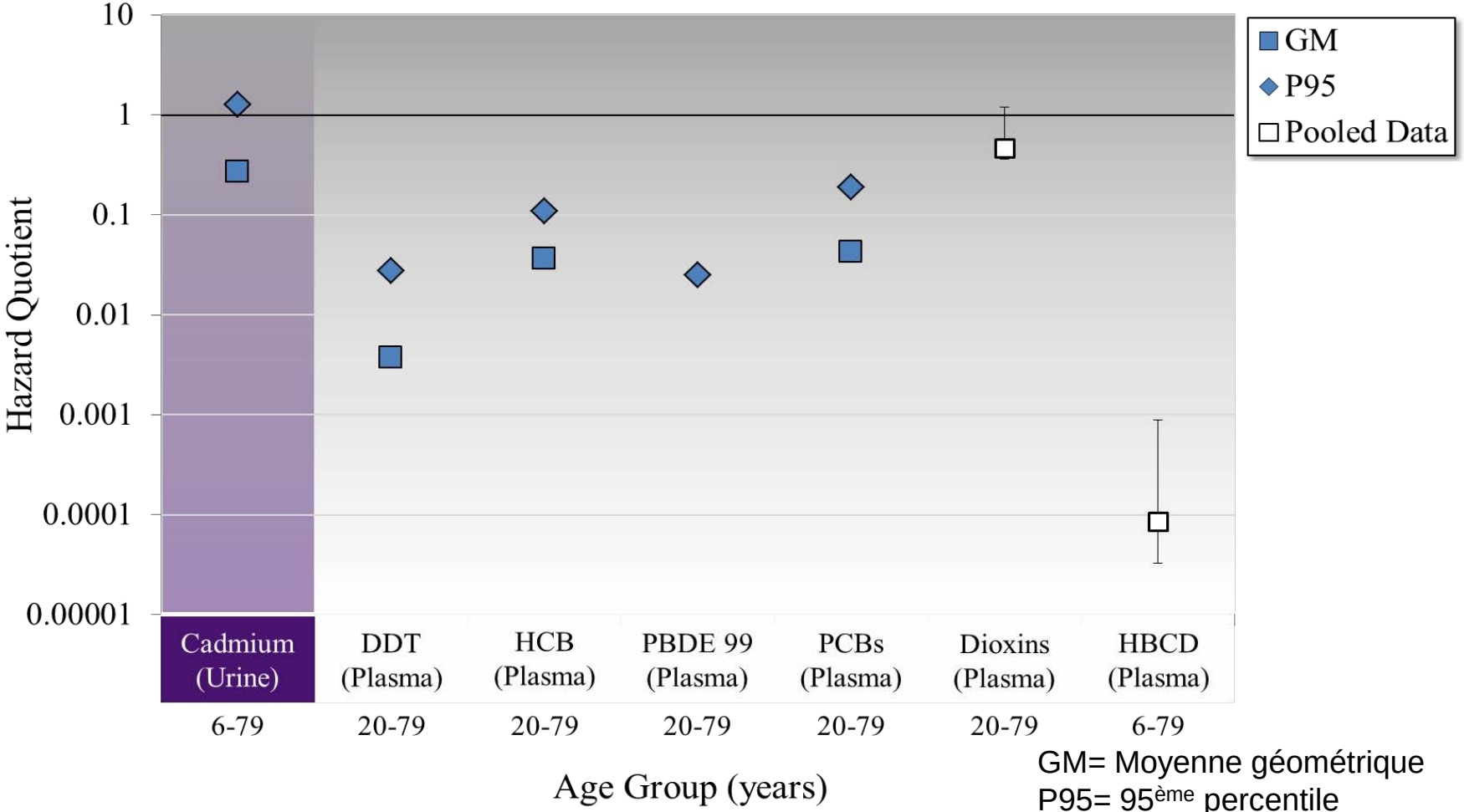
HQ > 1

Indique que les conc mesurés semblent dépasser la valeur guide d'exposition

Source: LaKind et al., 2008

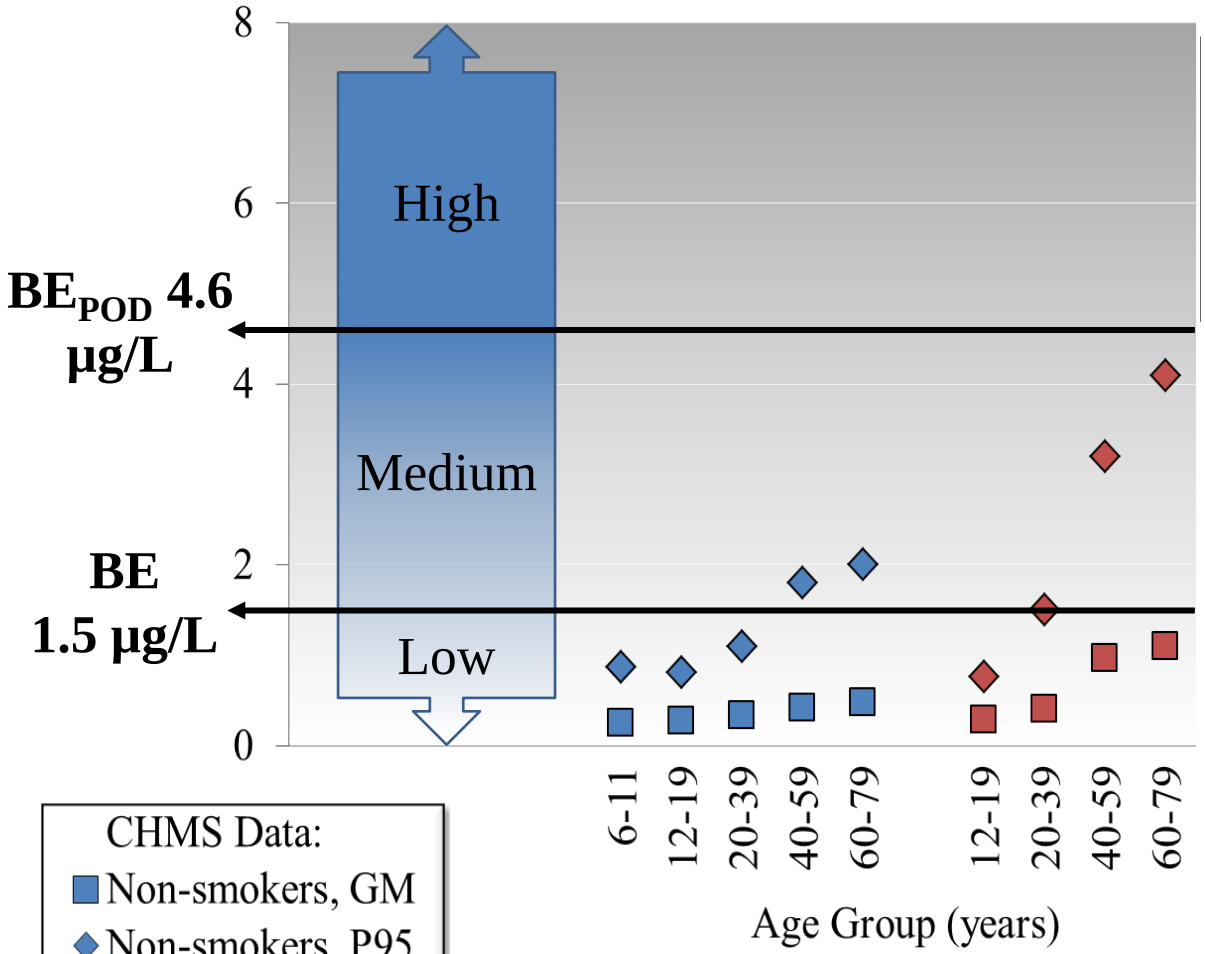
Interprétation des données de l'ECMS avec les BE

Hazard Quotient = [Biomarqueur] / BE



GM= Moyenne géométrique
P95= 95ème percentile

Cadmium urinaire: Résultats de l'ECMS (2009-2011) vs BE



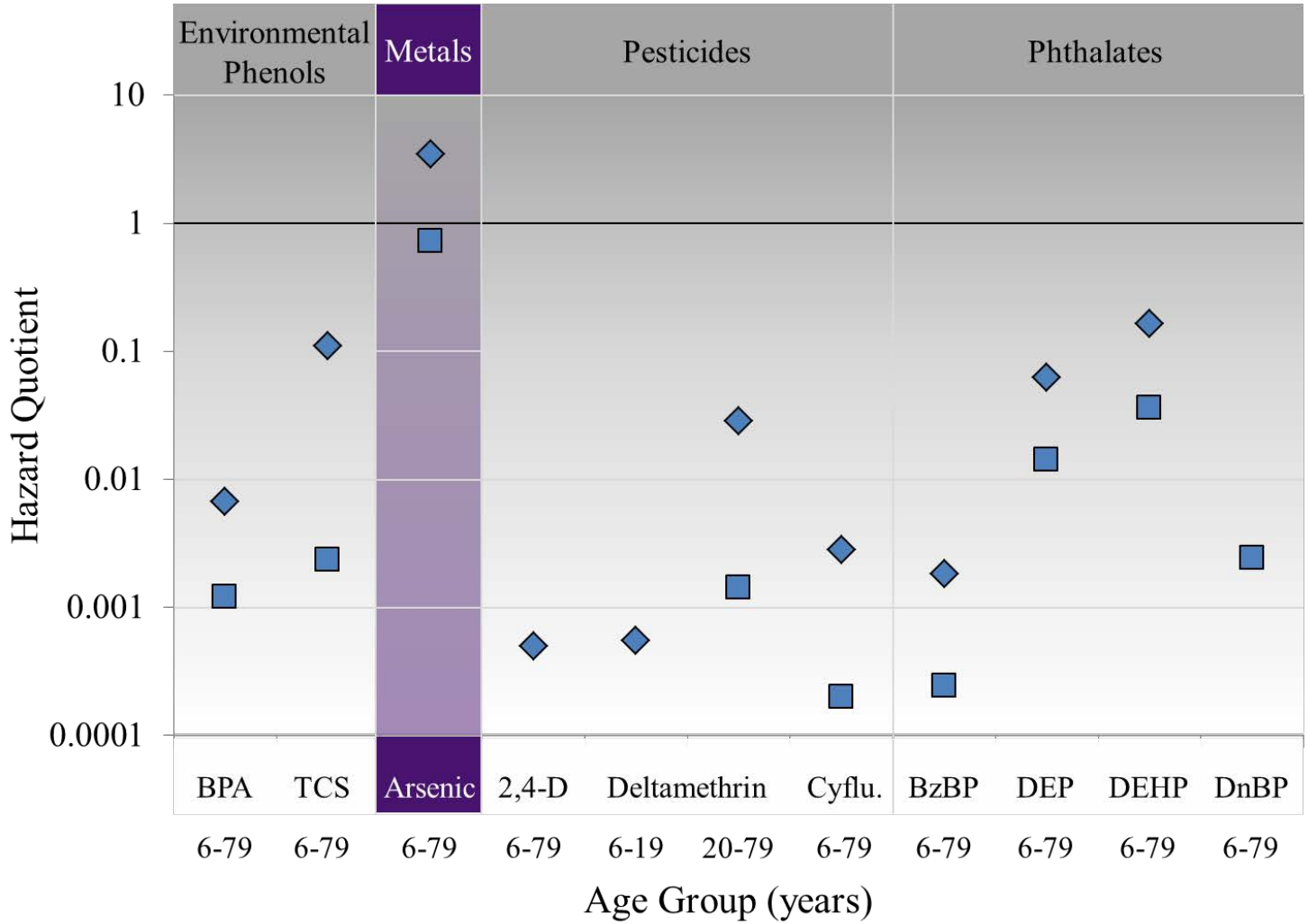
Bleu: Non-fumeurs

Rouges: fumeurs

GM= Moyenne géométrique
P95= 95th percentile

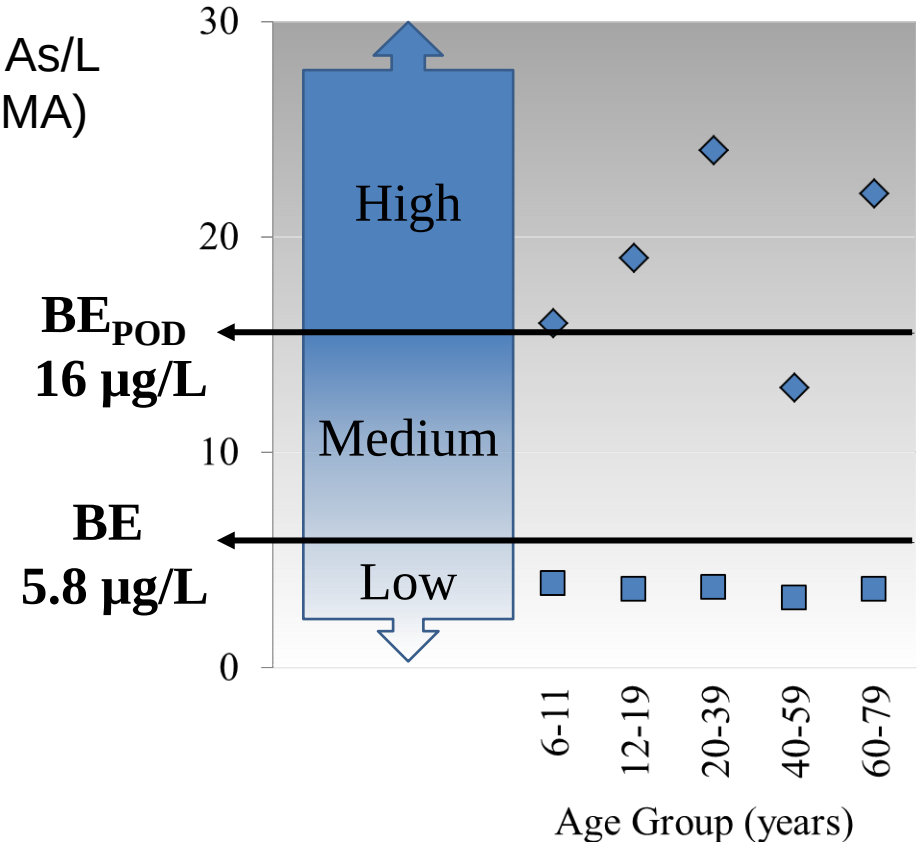
Interprétation des données de L'ECMS avec les BE

$$\text{Hazard Quotient} = \frac{[\text{ Biomarqueur}]}{\text{BE}}$$



Arsenic inorganique urinaire
Résultats de l'ECMS 2009-2011 vs BE

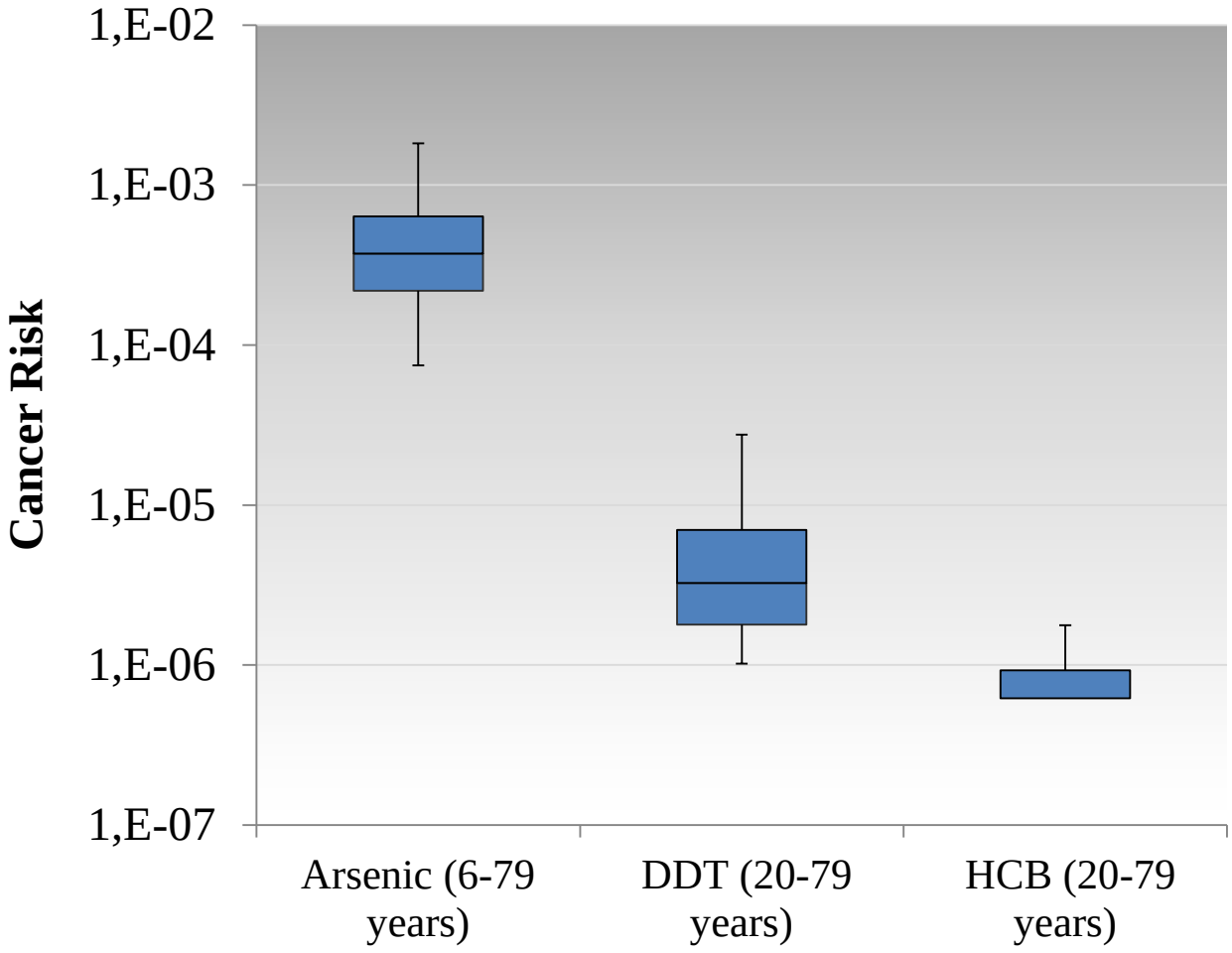
Conc. µg As/L
(DMA + MMA)



GM= Moyenne géométrique
P95= 95ème percentile

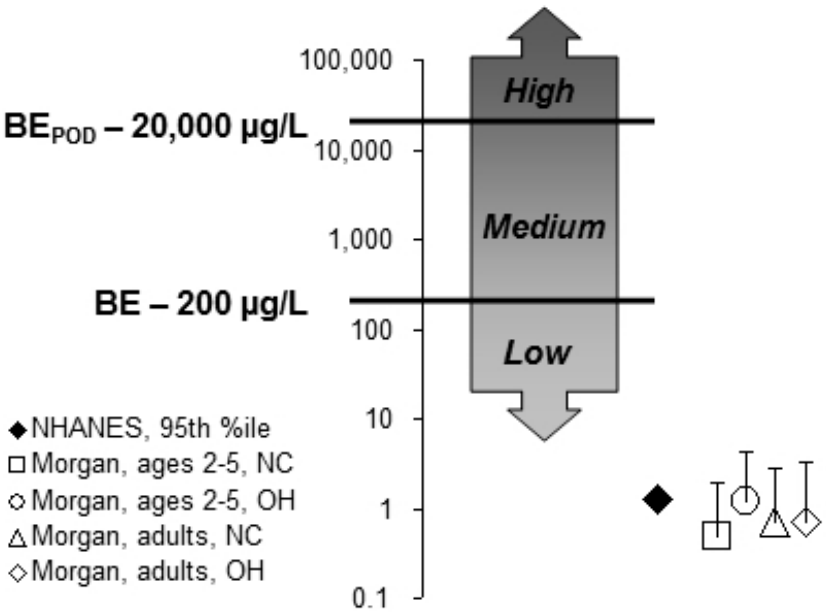
CHMS Data: GM P95

Interprétation des données de L'ECMS avec les BE: Cancer



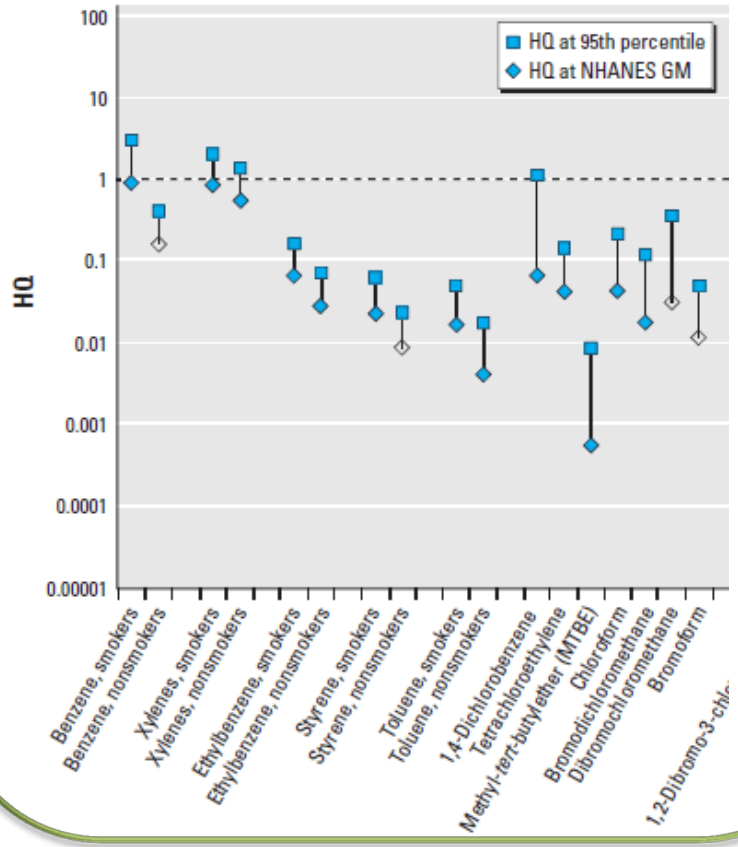
Interprétation de NHANES avec les BE

2,4-D



Source: Aylward et al., 2010

NHANES, 2003-2004



Source: Aylward et al., 2013

Approche de la Commission allemande pour la biosurveillance humaine (HBM-1 et HBM-2)

	Damage to health	Recommendation
	Possible	- Care by experts in environmental medicine - Immediate action to reduce exposure
HBM II	----------	----------
	Cannot be excluded with sufficient certainty	- Check analytical results - Identify specific sources of the exposure - Reduce exposure in adequate way
HBM I	----------	----------
	Not to be expected according to current knowledge	No need for action

Fig. 1. Definition of HBM values and recommendations.

Source: Schulz et al., 2007 et 2012

Approche basée sur l'évaluation du risque: Interprétation avec les BE

- La majorité des biomarqueurs mesurés dans l'ECMS cycle 1-2, se trouvent sous les valeurs des BE, ce qui suggère que la majorité des expositions seraient sous les valeurs guides d'exposition;

- Les résultats pour le cadmium et l'arsenic inorganique suggèrent qu'ils sont prioritaires pour un examen plus détaillé des données d'exposition et un suivi plus approfondi;

- Les données de NHANES comparées aux BE démontrent des résultats semblables à ceux de L'ECMS (Aylward et al., 2012)

Conclusion

L'interprétation des données de biosurveillance de l'ECMS peut se faire en utilisant différentes approches:

(1) Approche descriptive- Valeurs populationnels de référence:

- Basée sur les statistiques
- caractérise l'exposition seulement, pas de signification sanitaire
- population

(2) Approche basée sur l'évaluation du risque- Biomonitoring Equivalents (BE)

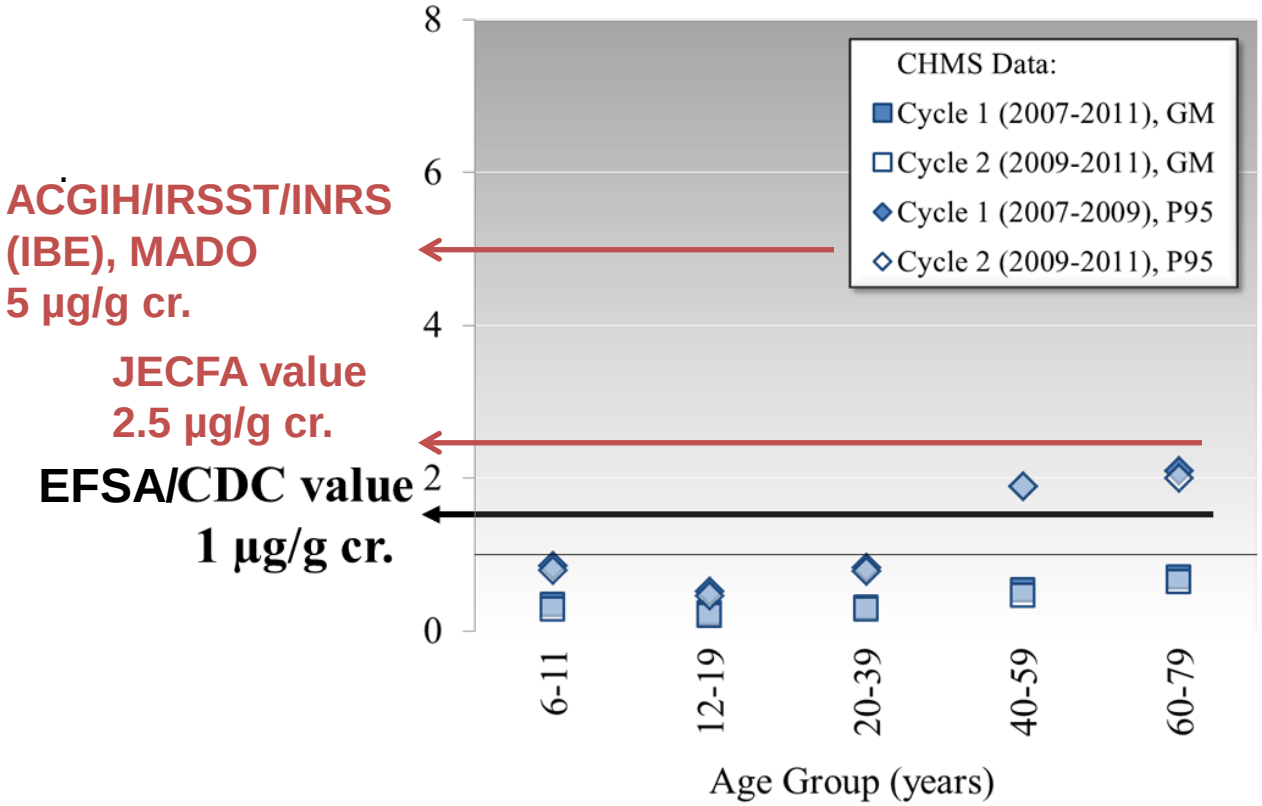
- Basée sur les valeurs guides d'exposition externe
- indique une priorité de suivi et non un risque sanitaire
- population

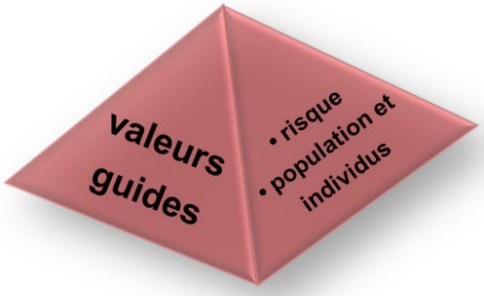
(3) Approche basé sur le risque sanitaire- Valeurs guides:

- Basée sur les risques
- indique un seuil à partir duquel le risque sanitaire augmente
- population et individus

Quiz

Comment interpréter les résultats du cadmium urinaire dans l'ECMS?

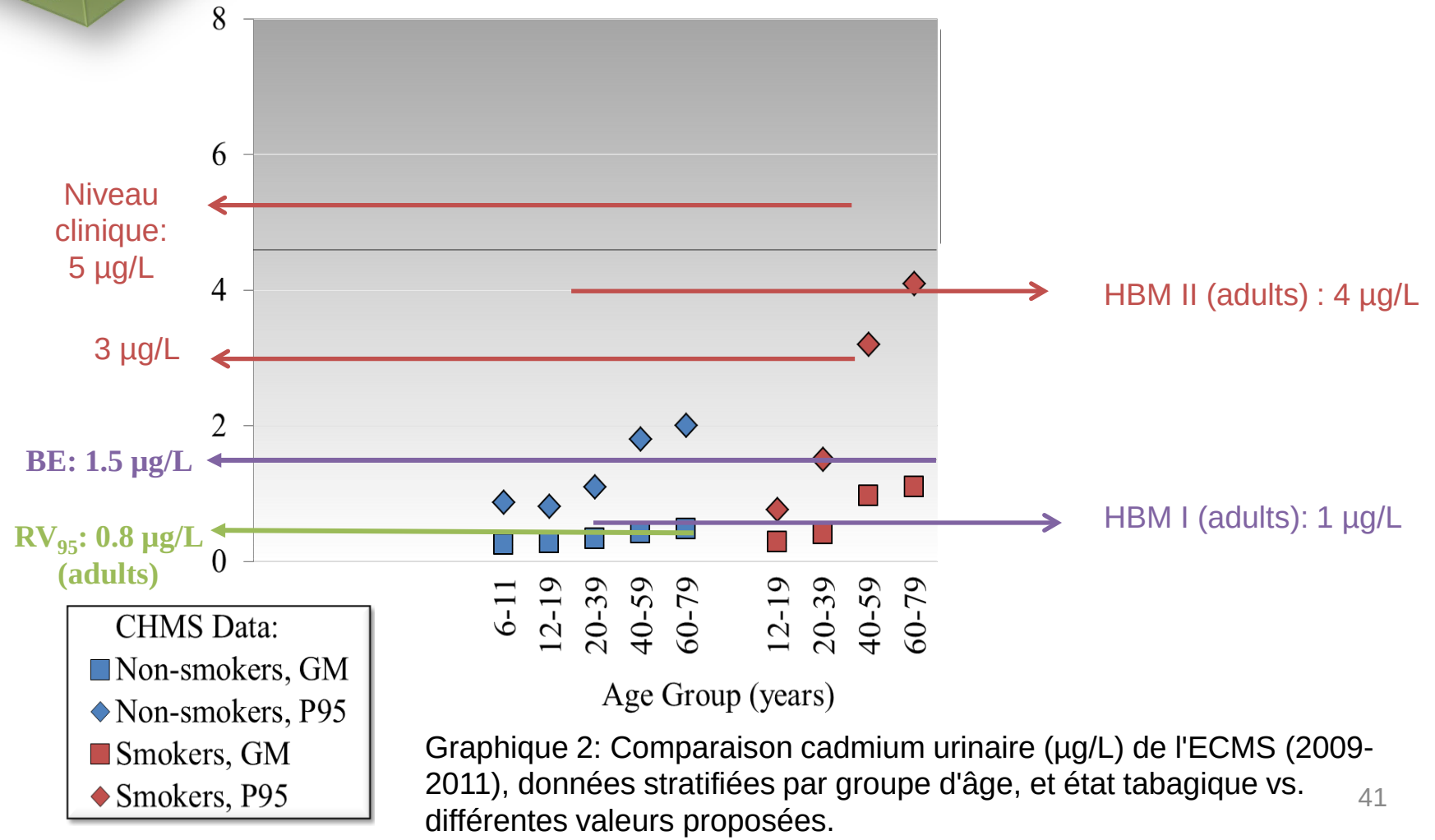




Graphique 1: Comparaison cadmium urinaire (ajustée créatinine) de l'ECMS (2007-2009, 2009-2011), stratifiées par groupe d'âge vs différentes valeurs guides proposées

Quiz

Comment interpréter les résultats du cadmium urinaire dans l'ECMS?



Graphique 2: Comparaison cadmium urinaire (µg/L) de l'ECMS (2009-2011), données stratifiées par groupe d'âge, et état tabagique vs. différentes valeurs proposées.

Collaborateurs:

Santé Canada

Kate Werry

Andy Nong

Summit Toxicology

Sean Hays

Lesa Aylward

Reseignements:
www.health.gc.ca/biomonitoring
www.statcan.gc.ca/chms
www.biomonitoringequivalents.net/

Annie St-Amand
Email: annie.st-amand@hc-sc.gc.ca
Tel: 613-948-4827

Exemple: Arsenic

Arsenic inorganique (toxique)

- As^{III} , As^{V} compounds
- Metabolisé en MMA et DMA
- Source d'exposition: ingestion (nourriture et eau potable), contact avec sols contaminés, inhalation

+

Arsenic dans fruits de mer (non toxique)

- Arsénobetaïne, arsénocholine, DMA (contribution mineure et peut-être toxique)
- Peu ou pas métabolisé
- Source d'exposition: consommation fruits de mer

=

Exposition arsenic total

Excrétion urinaire

iAs | **MMA** (As^{III}, As^{V}) | **DMA** (As^{II}, As^{V}) | **arsenobétaïne** | **arsénocholine**

Mesurés individuellement (spéciation)

Mesurés tous ensemble: arsenic total

Source: Hays et al, 2010