

2014

Surveillance biologique de l'exposition professionnelle : quel mode de correction urinaire choisir lors de prélèvements ponctuels?

Ginette Truchon
IRSST

Mélanie Huard
IRSST, melanie.huard@irsst.qc.ca

Martine Lévesque
Université de Montréal

Jean-François Sauvé
Université de Montréal

Pierre Larivière
IRSST

See next page for additional authors

Suivez ce contenu et d'autres travaux à l'adresse suivante: <https://pharesst.irsst.qc.ca/expertises-revues>

Citation recommandée

Truchon, G., Huard, M., Lévesque, M., Sauvé, J.-F., Larivière, P. et Tardif, R. (2014). *Surveillance biologique de l'exposition professionnelle : quel mode de correction urinaire choisir lors de prélèvements ponctuels?* (Rapport n° R-821). IRSST.

Ce document vous est proposé en libre accès et gratuitement par PhareSST. Il a été accepté pour inclusion dans États de la question, rapports d'expertise et revues de littérature par un administrateur autorisé de PhareSST. Pour plus d'informations, veuillez contacter pharesst@irsst.qc.ca.

Auteurs

Ginette Truchon, Mélanie Huard, Martine Lévesque, Jean-François Sauvé, Pierre Larivière, and Robert Tardif

Prévention des risques chimiques et biologiques

Études et recherches

RAPPORT R-821



Surveillance biologique de l'exposition professionnelle Quel mode de correction urinaire choisir lors de prélèvements ponctuels?

*Ginette Truchon
Mélanie Huard
Martine Lévesque
Jean-François Sauvé
Pierre Larivière
Robert Tardif*



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

travaillent pour vous !

Mission

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;

Assurer la diffusion des connaissances et jouer un rôle de référence scientifique et d'expertise;

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

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 : www.csst.qc.ca/AbonnementPAT

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec
2014
ISBN : 978-2-89631-728-8 (PDF)
ISSN : 0820-8395

IRSST - Direction des communications
et de la valorisation de la recherche
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,
mai 2014

Prévention des risques chimiques et biologiques

Études et recherches

RAPPORT R-821

Surveillance biologique de l'exposition professionnelle Quel mode de correction urinaire choisir lors de prélèvements ponctuels?

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, Mélanie Huard², Martine Lévesque³,
Jean-François Sauvé³, Pierre Larivière², Robert Tardif³*

¹Prévention des risques chimiques et biologiques, IRSST

²Direction des laboratoires, IRSST

³Université de Montréal

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.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Daniel Drolet et Jérôme Lavoué pour leur contribution au traitement statistique des données. Nous remercions également Gilles Bensimon pour l'extraction des données et l'élaboration d'un fichier Excel ayant servi à l'exploitation des résultats de la base de données du système informatisé de gestion des analyses de laboratoire (LIMS) de l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST).

SOMMAIRE

L'utilisation de prélèvements ponctuels pour la mesure de la concentration urinaire de biomarqueurs est une pratique courante dans le cadre des activités de surveillance biologique de l'exposition professionnelle. Afin de tenir compte du degré de dilution des urines, les concentrations urinaires mesurées dans ce type de prélèvements sont généralement corrigées en fonction de la créatinine ou de la densité spécifique urinaire. Cependant, certains auteurs remettent en question l'un ou l'autre de ces modes de correction en raison de leur trop grande variabilité ou parce qu'ils ne reflètent pas fidèlement les mécanismes d'excrétion des indicateurs biologiques.

L'objectif de cette recherche visait à déterminer le meilleur mode d'ajustement pour tenir compte du degré de dilution des urines lors d'un prélèvement ponctuel.

Une revue de la littérature portant sur ce sujet a été effectuée pour la période allant de janvier 1990 à juin 2013. La base de données du système informatisé de gestion des analyses de laboratoire de l'IRSSST (LIMS) a été interrogée pour les années 1985 à 2010 afin de documenter les relations existant entre les différentes concentrations urinaires, corrigées ou non, des indicateurs biologiques des 22 substances considérées dans la présente étude. Des statistiques descriptives et une modélisation, utilisant des modèles linéaires à effets mixtes, ont également été effectuées sur les données de créatinine et de densité spécifique.

Les résultats de la revue de la littérature réalisée dans le cadre de cette étude indiquent que la correction par la créatinine peut parfois entraîner un biais important dans l'estimation de l'exposition chez les individus ou les populations de différents âge, sexe, ethnicité et masse musculaire alors que la correction par la densité spécifique serait moins influencée par ces différents facteurs. De plus, la mesure de la densité spécifique requiert une méthode plus simple et moins chère que la mesure de la créatinine. En se basant sur ces données, il ressort que la correction par la densité spécifique représente une alternative intéressante à la correction par la créatinine. Bien que la correction par la densité spécifique semble la plus appropriée, le choix du mode de correction devra tenir compte des unités dans lesquelles les indices biologiques d'exposition (IBE) sont exprimés. Il est cependant possible de calculer de façon rigoureuse les valeurs d'IBE exprimés selon ces deux modes de correction en utilisant les équations des droites de régression calculées dans la présente étude à partir des données du LIMS. Ces équations décrivent la relation existant entre les concentrations corrigées par la créatinine et celles corrigées en fonction de la densité spécifique pour les différents indicateurs à l'étude.

La variation du débit urinaire affecte l'excrétion de la plupart des indicateurs biologiques, incluant la créatinine et la mesure de la densité spécifique. Pour cette raison, dans le cadre des activités de surveillance biologique, il apparaît justifié de rejeter les prélèvements urinaires trop dilués (densité spécifique < 1,010; créatinine < 4,4 mmol/l) ou trop concentrés (densité spécifique > 1,030; créatinine > 26,5 mmol/l). Des auteurs ont proposé une méthode de correction permettant de tenir compte de l'effet du débit urinaire sur l'excrétion rénale des indicateurs biologiques. Cependant, même si ce mode de correction semble justifié et prometteur, l'absence de valeur de référence limite grandement son utilisation.

Des statistiques descriptives ont été réalisées sur les données de créatinine et de densité spécifique contenues dans la base de données du LIMS. Les valeurs moyennes de créatinine calculées chez les hommes (n=17 873) et les femmes (n=2 323) sont respectivement de $15,0 \pm 6,4$ et $10,9 \pm 6,1$ mmol/l. Selon les résultats de la modélisation, les concentrations de créatinine chez les femmes sont en moyenne de 25 % à 30 % plus faibles que celles mesurées chez les hommes. Les valeurs de créatinine retrouvées dans la présente étude se comparent aux données publiées dans d'autres études effectuées chez des travailleurs.

Les valeurs moyennes de densité spécifique calculées chez les hommes (n=17 811) et les femmes (n=2 385) dans la présente étude sont respectivement de $1,023 \pm 0,006$ et $1,019 \pm 0,007$. Selon les résultats de la modélisation, les valeurs de densité spécifique sont en moyenne 10 % (fin de quart) et 15 % (début de quart) plus faibles chez les femmes comparativement aux hommes. Pour les hommes, les résultats sont plus élevés de 5 % à la fin du quart de travail comparativement à un prélèvement effectué en début de quart. D'autres auteurs rapportent également des valeurs moyennes de densité spécifique significativement plus faibles chez les femmes comparativement à celles analysées chez les hommes. Ainsi, à l'instar de la créatinine, les valeurs de densité spécifique semblent plus faibles chez les femmes que chez les hommes ce qui pourrait s'expliquer par une plus faible masse musculaire chez la femme.

La revue des résultats de la littérature a permis de mettre en évidence que les concentrations urinaires des indicateurs biologiques corrigées par la densité spécifique sont moins influencées par l'âge, le sexe et la masse musculaire des individus que les résultats corrigés par la créatinine. Cependant, puisque plusieurs valeurs de référence disponibles à ce jour dans la littérature sont exprimées en fonction de la créatinine, il est important, avant de choisir un mode de correction, de considérer les unités dans lesquelles les dites valeurs de référence sont exprimées, afin de permettre une interprétation adéquate et une comparaison des données de surveillance biologique. À notre avis, la correction par la densité spécifique présente plusieurs avantages comparativement à celle par la créatinine, de telle sorte que l'utilisation de ce mode de correction devrait être considérée, sinon privilégiée, dans les études futures visant la proposition de valeurs de référence pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX.....	vii
LISTE DES FIGURES	ix
1. INTRODUCTION	1
2. OBJECTIF	3
2.1 Objectifs spécifiques	3
3. MÉTHODOLOGIE	5
3.1 Revue de la littérature.....	5
3.2 Traitement des données du LIMS.....	5
3.2.1 Fichier « indicateur biologique ».....	5
3.2.2 Fichier « densité/créatinine ».....	7
3.2.3 Statistiques descriptives et modélisation	7
4. RÉSULTATS	9
4.1 Les résultats de la revue de la littérature	9
4.1.1 La créatinine	9
4.1.2 La densité spécifique	10
4.1.3 Comparaison des modes de correction par la créatinine et la densité spécifique	12
4.1.4 Débit urinaire et correction urinaire.....	12
4.1.5 Mécanismes d'excrétion urinaire des indicateurs biologiques.....	13
4.1.6 Rejet des urines trop concentrées ou trop diluées	15
4.2 Données du LIMS.....	16
4.2.1 Relation existant entre les concentrations non corrigées et celles corrigées en fonction de la densité spécifique ou de la créatinine.....	16
4.2.2 Facteurs Z.....	17
4.2.3 Valeurs de créatinine et densité spécifique.....	19
5. DISCUSSION	27
6. CONCLUSION	33
7. BIBLIOGRAPHIE	35
ANNEXE 1.....	41

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 – Mécanismes d'excrétion urinaire des paramètres biologiques visés par la présente étude	15
Tableau 2 – Relation entre les concentrations non corrigées, corrigées par la densité spécifique ou corrigées par la créatinine, et indice biologique d'exposition correspondant	18
Tableau 3 – Facteurs « z »	19
Tableau 4 – Nombre d'échantillons en fonction du sexe et du moment de prélèvement pour les mesures de créatinine et de densité spécifique	20
Tableau 5 - Statistiques descriptives des concentrations en créatinine (mmol/L) par sexe et par période d'échantillonnage	22
Tableau 6 - Comparaison des concentrations médianes de créatinine pour les hommes et les femmes en fonction des divers moments de prélèvements	22
Tableau 7 – Coefficients du modèle pour la créatinine, après transformation logarithmique des coefficients	23
Tableau 8 - Effets relatifs et intervalles de confiance à 95 % (en pourcentage) de la période et du sexe sur les concentrations en créatinine	23
Tableau 9 - Statistiques descriptives des densités spécifiques par sexe et par période d'échantillonnage	25
Tableau 10 - Comparaison des médianes des résultats de densité spécifique pour les hommes et les femmes en fonction des divers moments de prélèvements	25
Tableau 11 – Coefficients du modèle pour la densité spécifique.....	26
Tableau 12 – Effets relatifs et intervalles de confiance à 95 % de la période et du sexe sur les densités spécifiques.....	26

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Relation entre le logarithme naturel des concentrations en créatinine et les mesures de densité spécifique urinaire.....	20
Figure 2 – Histogramme des mesures des concentrations en créatinine	21
Figure 3 – Histogramme des mesures de densité spécifique.....	24

1. INTRODUCTION

La surveillance biologique vise à évaluer l'exposition d'un travailleur et le risque à la santé qui en découle en mesurant un paramètre approprié dans une matrice biologique prélevée à un moment précis. Le paramètre mesuré peut être le contaminant d'origine ou un métabolite tandis que les milieux biologiques utilisés sont le plus souvent le sang et l'urine. Selon la demi-vie du paramètre biologique sélectionné, la mesure effectuée reflètera l'exposition de la journée, de la semaine ou l'exposition chronique cumulative.

L'utilisation de prélèvements ponctuels pour la mesure de la concentration urinaire de biomarqueurs est une pratique courante dans le cadre des activités de surveillance biologique de l'exposition professionnelle. D'un point de vue théorique, il est recommandé de recueillir les urines pendant une période de 24 h puisque cette mesure est plus représentative et mieux corrélée avec l'intensité de l'exposition (Fortin et coll., 2008; Li et coll., 2010). Cependant, en pratique, la collecte des urines durant 24 h est très contraignante et difficile à réaliser avec succès dans le cadre de la surveillance biologique de l'exposition en milieu professionnel (Li et coll., 2010). Dans ce contexte, la pratique courante consiste à effectuer des prélèvements ponctuels d'urine correspondant le plus souvent au début ou à la fin d'un quart de travail (ACGIH[®], 2013a). Il existe toutefois un problème inhérent à ce type de prélèvement, soit la variation de la concentration/dilution de l'urine durant une journée de travail, laquelle est principalement associée à l'état d'hydratation du sujet (Gaines et coll., 2010).

Pour cette raison, les concentrations urinaires des biomarqueurs sont généralement corrigées en fonction de la concentration de la créatinine ou de la concentration de solutés totaux dissous, soit la densité spécifique urinaire. Certains auteurs remettent en question l'un ou l'autre de ces modes de correction en raison de leur trop grande variabilité ou parce qu'ils ne reflètent pas fidèlement les mécanismes d'excrétion de certains indicateurs biologiques. Cependant, puisque la variation du débit urinaire en fonction de l'hydratation des individus fluctue davantage que les mesures de créatinine ou de densité spécifique, la correction des concentrations d'indicateurs biologiques mesurées dans des prélèvements ponctuels demeure essentielle (Fortin et coll., 2008; Waikar et coll., 2010). La correction par la densité spécifique urinaire pourrait être l'approche à privilégier puisque des études suggèrent que cette mesure serait moins coûteuse et moins variable que la correction par la créatinine (Miller et coll., 2004; Dai et coll., 2011). Malgré ces questionnements, aucune étude ne permet actuellement de faire le point sur ce sujet.

2. OBJECTIF

L'objectif de ce projet de recherche vise à effectuer un bilan de la littérature afin de déterminer le meilleur mode d'ajustement pour tenir compte du degré de dilution des urines lors de prélèvements ponctuels utilisés de façon routinière dans le cadre de la surveillance biologique de l'exposition professionnelle et ainsi accroître la fiabilité des tests urinaires.

2.1 Objectifs spécifiques

- Effectuer un bilan des données disponibles concernant la variabilité ainsi que les avantages et les limites des différentes méthodes de normalisation des urines proposées dans la littérature.
- Documenter les mécanismes d'excrétion rénale des 22 paramètres urinaires figurant dans le *Guide de surveillance biologique de l'exposition*¹ de l'IRSST.
- Proposer le meilleur mode de correction en fonction des connaissances disponibles pour chaque paramètre biologique et ainsi accroître la fiabilité des tests urinaires.
- Utiliser les données du système informatisé de gestion des analyses de laboratoire de l'IRSST (LIMS) afin de comparer, pour chaque paramètre biologique, la relation existant entre les concentrations urinaires non corrigées, corrigées par la créatinine et corrigées par la densité spécifique. Recourir à ces données afin de proposer des valeurs de référence tenant compte du meilleur mode de correction retenu.

¹ <http://www.irsst.qc.ca/media/documents/pubirsst/t-03.pdf>

3. MÉTHODOLOGIE

3.1 Revue de la littérature

La revue de la littérature a été effectuée en interrogeant les bases de données bibliographiques Medline, Toxline et Chemical Abstract pour la période allant de janvier 1990 à juin 2013. Diverses combinaisons de mots-clés ont été utilisées : *urinary creatinine, urinary specific gravity, specific gravity adjustment, specific gravity adjusted value, creatinine adjustment, creatinine adjusted value, normalization, dilution adjustment, urine concentration dilution*. Les articles recensés ont permis de dresser un portrait des facteurs responsables de la variabilité de même que des avantages et des limites associés à chaque mode de correction.

Les mécanismes ainsi que l'ensemble des facteurs pouvant influencer l'excrétion rénale des différents paramètres biologiques figurant dans le *Guide de surveillance biologique de l'exposition* de l'IRSSST (voir la liste à l'Annexe 1) ont été recensés en interrogeant les bases de données bibliographiques Medline, Toxline et Chemical Abstract pour la période allant de janvier 1970 à juin 2013. Diverses combinaisons de mots-clés incluant le nom des paramètres biologiques visés dans la présente étude (p.ex. *mandelic acid*) et [*renal mechanism ou renal handling ou renal clearance ou renal function ou renal excretion*] ont été utilisées. Les avantages et les inconvénients des différents modes de correction sont discutés en fonction de l'ensemble des données recensées.

3.2 Traitement des données du LIMS

La base de données du LIMS a été interrogée pour les années 1985 à 2010. Deux bases de données secondaires ont été créées et exportées dans des fichiers Excel : un premier fichier « indicateur biologique » et un second « densité/créatinine ».

3.2.1 Fichier « indicateur biologique »

Le fichier « indicateur biologique » contient l'ensemble des résultats d'analyses urinaires produits au cours de cette période (indicateur biologique, densité spécifique et créatinine). Plus d'un indicateur biologique pouvait avoir été mesuré à partir d'un même échantillon urinaire. La base de données a été épurée afin de ne conserver que les données complètes, c'est-à-dire celles pour lesquelles un résultat d'analyse était disponible à la fois pour l'indicateur biologique d'intérêt, la densité spécifique et la créatinine (pour une même urine). Seules les données correspondant aux différents indicateurs urinaires énumérés à l'Annexe 1 ont été conservées. Lorsque la concentration rapportée pour l'indicateur biologique se situait sous la limite de quantification, une valeur correspondant à la limite de quantification de la méthode divisée par deux était attribuée afin de permettre le traitement statistique/mathématique des données. Ce fichier a été utilisé afin de préciser les relations existant entre les concentrations urinaires non corrigées des indicateurs biologiques, leurs concentrations corrigées par la créatinine ou celles corrigées par la densité spécifique. Les équations des droites de régression de même que les

coefficients de corrélation correspondants ont été rapportés. Les données de ce fichier ont également été utilisées afin de calculer un facteur exponentiel permettant de tenir compte du taux d'excrétion spécifique à chaque paramètre biologique tel que décrit par Vij et Howell (1998). En utilisant l'Équation 1, nous avons calculé, pour chaque échantillon urinaire correspondant à un même paramètre biologique (p.ex. cadmium), la concentration urinaire corrigée (C_{corr}) en fonction de la densité spécifique de cette même urine. Une valeur de « z » a été attribuée empiriquement dans un premier temps (p.ex. $z=0,5$) pour effectuer ce calcul. Ensuite, un graphique mettant en relation la valeur logarithmique de la C_{corr} ainsi calculée en fonction de la densité spécifique urinaire a été préparé pour déterminer l'équation de la droite de régression décrivant la relation entre ces deux variables. La valeur de « z » était modifiée jusqu'à ce que la pente de la droite de ce graphique devienne égale à zéro. Une pente égale à zéro signifie que la quantité d'urine produite n'a plus d'effet sur le taux d'excrétion urinaire du paramètre biologique concerné. La valeur de « Z » doit être déterminée empiriquement pour chaque paramètre biologique. Afin de faciliter la comparaison avec les données publiées dans la littérature, les résultats se situant sous la limite de quantification des méthodes ont été exclus de ces calculs.

Équation 1 :

$$C_{corr} = Ci \left[\frac{(d_{ref} - 1)}{(d - 1)} \right]^Z$$

C_{corr}	=	Concentration corrigée
Ci	=	Concentration du paramètre biologique
d_{ref}	=	Densité spécifique de référence
d	=	Densité spécifique de l'urine analysée
Z	=	Constante spécifique à chaque paramètre biologique

3.2.2 Fichier « densité/créatinine »

Le fichier « densité/créatinine » contient pour sa part les données de densité spécifique et de créatinine correspondant à l'ensemble des échantillons urinaires analysés par les laboratoires de l'IRSST pour les années 1985 à 2010. La base de données a été épurée afin d'éliminer les doublons. En effet, les résultats de densité spécifique et de créatinine d'une même urine pouvaient figurer plus d'une fois dans la base de données en fonction du nombre d'indicateurs biologiques analysés sur cette même urine. Puisque le sexe ne figurait pas parmi les renseignements disponibles, celui-ci a été déterminé à partir du prénom des individus. Les résultats pour lesquels la variable « sexe » ne pouvait être déterminée avec certitude n'ont pas été considérés dans le traitement ultérieur des données impliquant cette variable.

3.2.3 Statistiques descriptives et modélisation

Des statistiques descriptives ont été réalisées sur les données de créatinine et de densité spécifique. Ce fichier a également été utilisé afin de documenter la relation existant entre les mesures de créatinine et celles de la densité spécifique. Le nombre de mesures correspondant à des urines trop diluées (densité spécifique < 1,010; créatinine < 4,4 mmol/l) ou trop concentrées (densité spécifique > 1,030; créatinine > 26,5 mmol/l) selon les critères établis a également été évalué. Les distributions des concentrations de créatinine et des mesures de densité spécifique ont été rapportées de même que le nombre d'échantillons en fonction de la période d'échantillonnage et du sexe. Les échantillons correspondant à des urines trop diluées ou trop concentrées selon les critères susmentionnés n'ont pas été exclus des calculs.

La modélisation a été effectuée en utilisant les modèles dits linéaires à effets mixtes. L'identifiant anonyme des travailleurs a été inclus comme effet aléatoire dans tous les modèles testés pour prendre en compte la corrélation entre les mesures provenant d'un même individu (corrélation *intra-classe*). Les variables, dont l'influence sur les niveaux de créatinine et de densité spécifique a été testée, incluaient le sexe et la période de prélèvement (début du quart, fin du quart ou autre). De plus, l'interaction « sexe et période de prélèvement » a été testée afin d'évaluer s'il y avait des effets différents entre les hommes et les femmes pour les échantillons prélevés au début ou à la fin du quart de travail. Deux critères ont été utilisés pour orienter le processus de sélection de modèle : le critère d'information d'Akaike et celui de Bayes. Ceux-ci sont basés sur la qualité de l'ajustement du modèle aux données et sur une pénalité rattachée au nombre de paramètres.

4. RÉSULTATS

Cette section présente, dans un premier temps, les principales informations recueillies dans la revue de la littérature scientifique et, dans un deuxième temps, les résultats obtenus à la suite de l'exploitation des données du LIMS.

4.1 Les résultats de la revue de la littérature

Les différentes méthodes de correction, avec leurs avantages et leurs inconvénients, de même que les mécanismes d'excrétion urinaire des différents paramètres biologiques, sont présentés dans cette section.

4.1.1 La créatinine

La créatinine urinaire provient essentiellement d'une dégradation non enzymatique de la créatine et de la créatine phosphate musculaires. Produite à un rythme constant, cette substance, de faible poids moléculaire, est éliminée dans l'urine principalement par filtration glomérulaire (environ 80 %) (Boeniger et coll., 1993; Mage et coll., 2004). La créatinine peut également être éliminée par sécrétion tubulaire, cette voie pouvant représenter de 15 à 20 % de la concentration urinaire totale de créatinine. Cette proportion peut être très variable d'un individu à l'autre (Boeniger et coll., 1993; Heavner et coll., 2006). Selon Sjöström et coll. (1988), la créatinine peut être réabsorbée par les tubules rénaux, principalement lorsque le débit urinaire est faible. Cependant, d'autres chercheurs rapportent que la réabsorption de la créatinine est inexistante ou peu probable (Boeniger et coll., 1993; Vree et coll., 1981).

Le taux d'excrétion urinaire de la créatinine (mg/h) peut varier considérablement d'un individu à l'autre, notamment en fonction de l'importance de la masse musculaire qui elle-même varie en fonction du sexe, de l'âge et de la race (Boeniger et coll., 1993). Pour un poids identique, les femmes excrètent de 10 à 33 % moins de créatinine que les hommes (James et coll., 1988; Boeniger et coll., 1993). Ce taux diminue également avec l'âge, par exemple, un homme de 65 ans excrètera en moyenne de 15 à 25 % moins de créatinine qu'un homme de 20 ans (Boeniger et coll., 1993; Cocker et coll., 2011). Les individus de race noire ont en moyenne une masse musculaire plus importante et présentent un taux d'excrétion de la créatinine de 5 à 20 % supérieur à celui des individus de race blanche (James et coll., 1988; Mage et coll., 2008).

La consommation de viande rouge et de créatine (comme supplément pour la musculation) peut contribuer à augmenter la quantité de créatinine excrétée dans l'urine d'un facteur de l'ordre de 10-30 % (Boeniger et coll., 1993; Elfering et coll., 2003). L'entraînement physique conduit à moyen ou à long terme à une augmentation des concentrations urinaires de créatinine de l'ordre de 25-35 %, et parfois davantage chez les athlètes professionnels (Boeniger et coll., 1993; Almar et coll., 2002). Par contre, pendant un exercice physique intense, l'excrétion de la créatinine est réduite en raison de la diminution du débit sanguin rénal (Suzuki et coll., 1996; Décombaz et coll., 1979). D'autres facteurs tels le cycle menstruel, la grossesse et certaines maladies peuvent

également contribuer à la variation du taux d'excrétion de la créatinine urinaire (Boeniger et coll., 1993). Ce taux d'excrétion est caractérisé par un rythme circadien; il est plus élevé le matin que l'après-midi (Colombi et coll., 1983). Le taux d'excrétion de la créatinine varie également en fonction du débit urinaire (hydratation); il est en hausse lorsque le débit urinaire augmente (Akerstrom et coll., 2012; Trachtenberg et coll., 2010; Waikar et coll., 2010). Plusieurs études ont quantifié les coefficients de variation intra (CV_{intra}) et interindividuelle (CV_{inter}) entourant l'excrétion de la créatinine dans les urines sur une période de 24 h. Selon ces études, les CV_{intra} rapportés varient entre 5 et 24 %, tandis que les CV_{inter} varient entre de 3 et 30 % (Gowans et Fraser, 1988; Greenblatt et coll., 1976; Waterlow, 1986; Garde et coll., 2004; Boeniger et coll., 1993; James et coll., 1988).

La correction par la créatinine est la méthode classique utilisée pour ajuster les concentrations urinaires afin de tenir compte du degré de dilution de l'urine (Barr et coll., 2005; Suwazono et coll., 2005). Son utilisation repose sur l'hypothèse que son taux d'excrétion est constant. Elle doit être utilisée uniquement pour ajuster les concentrations urinaires des biomarqueurs dont l'élimination rénale s'effectue selon les mêmes mécanismes que ceux de la créatinine, c'est-à-dire essentiellement par filtration glomérulaire, sans réabsorption tubulaire (Waikar et coll., 2010; Boeniger et coll., 1993). Cette correction consiste simplement à diviser la concentration du paramètre biologique par celle de la créatinine (Boeniger et coll., 1993; Heavner et coll., 2006).

Cependant, tel que mentionné dans les paragraphes précédents, le taux d'excrétion de la créatinine n'est pas constant et il est influencé par une série de facteurs associés aux caractéristiques des individus et à leur état d'hydratation. De plus, plusieurs substances retrouvées en milieu de travail ne sont pas éliminées par les reins selon les mêmes mécanismes que ceux de la créatinine (Boeniger et coll., 1993; Heavner et coll., 2006). Plusieurs auteurs recommandent la prudence relativement à l'utilisation de la créatinine urinaire pour corriger des concentrations urinaires mesurées dans des prélèvements ponctuels (Greenblatt et coll., 1976; Alessio et coll., 1985; Dai et coll., 2011). Plusieurs études ont mis en évidence que la correction par la créatinine pouvait entraîner un biais, parfois important, dans l'estimation de l'exposition chez les individus ou les populations de différents âge, genre, ethnicité ou masse musculaire (Alessio et coll., 1985; Järup et coll., 1998; Moriguchi et coll., 2003; Barr et coll., 2004; Cirillo et coll., 2006; Fortin et coll., 2008; Akerstrom et coll., 2012; Sieniawska et coll., 2012). Ainsi, Alessio et coll. (1985) de même que Sieniawska et coll. (2012) suggèrent que des valeurs de références différentes soient utilisées en fonction de l'âge et du sexe lorsque la correction par la créatinine est utilisée. Selon Boeniger et coll. (1993), la correction par la créatinine pourrait entraîner une erreur de ± 200 % dans l'estimation des concentrations urinaires mesurées dans un prélèvement ponctuel, et ce, pour des débits urinaires à l'intérieur des valeurs normales. Fortin et coll. (2008) rapportent que le taux d'excrétion de la créatinine peut varier d'un facteur 7 (même individu) ou 9 (entre individus) en fonction du flux urinaire.

4.1.2 La densité spécifique

La densité spécifique urinaire correspond au rapport du poids d'un volume donné d'urine sur le poids d'un même volume d'eau pure, pour une même température (Watson, 1998). Ainsi, la

densité spécifique urinaire augmente avec la concentration de solutés dissous. Levine et Fahy (1945) furent les premiers à proposer l'utilisation de cette mesure pour corriger les résultats urinaires en fonction du degré de dilution des urines. Différentes valeurs de référence de densité spécifique, se situant habituellement entre 1,016 et 1,024, sont rapportées dans la littérature. Puisque la densité spécifique moyenne des urines peut varier d'une population à une autre, il est recommandé d'effectuer cette correction en utilisant la valeur moyenne de densité spécifique correspondant à la population étudiée (Elkins et coll., 1974; Pradella et coll., 1988; Heavner et coll., 2006; Cone et coll., 2009). L'Équation 2 est utilisée pour corriger les concentrations urinaires des différents indicateurs biologiques en fonction d'une densité spécifique de référence de 1,024, soit la valeur de référence actuellement utilisée par les laboratoires de l'IRSST.

Équation 2 :

$$C_{corr} = \frac{Ci(1,024 - 1)}{(d - 1)}$$

C_{corr}	=	Concentration corrigée
Ci	=	Concentration du paramètre biologique
d	=	Densité spécifique de l'urine analysée

La justesse de la correction par la densité spécifique urinaire peut varier en fonction de la taille ou de la masse moléculaire des solutés présents. Ainsi, pour une même masse de soluté, la densité spécifique urinaire augmente davantage en présence de molécules à poids moléculaire élevé (p.ex. glucose ou protéine) qu'en présence de substances de plus petite taille (p.ex. sodium, urée) (Watson, 1998; Miller et coll., 2004). Ainsi, selon Chadha et coll. (2001), la densité spécifique urinaire mesurée par réfractométrie augmente d'une valeur de 0,003 pour une protéinurie de 10 g/l et de 0,002 pour une glucosurie de 10g/l. La correction par la densité spécifique serait donc moins appropriée pour une minorité de travailleurs souffrant de diabète sucré ou d'une atteinte rénale sévère (Miller et coll., 2004). La mesure de la densité spécifique urinaire est également remise en question dans les cas de restriction alimentaire sévère et de déshydratation (Chadha et coll., 2001).

Des études relativement récentes rapportent que la correction par la densité spécifique est beaucoup moins influencée par l'âge, le sexe et la taille corporelle (Carrieri et coll., 2001; Suwazono et coll. 2005; Moriguchi et coll., 2005a; Heavner et coll., 2006; Nermell et coll., 2008; Pearson et coll., 2009; Dai et coll., 2011). Ce mode d'ajustement serait également moins influencé que la mesure de la créatinine par la variation du débit urinaire (Heavner et coll., 2006; Sherwood, 1999; Boeniger et coll., 1993). Par ailleurs, d'autres auteurs arrivent à la conclusion que la correction par la créatinine ou par la densité spécifique donne des résultats semblables tout en soulignant que la mesure de la densité spécifique constitue une alternative intéressante à la mesure de la créatinine puisque cette méthode est plus simple et moins coûteuse (Haddow et coll., 1994; Miller et coll., 2004; Pearson et coll., 2009). Miller et coll. (2004) confirment que la

mesure de la densité spécifique urinaire est une alternative intéressante à la correction par la créatinine. La raison pour laquelle cette méthode est moins utilisée actuellement repose selon eux sur le fait que peu d'auteurs ont, à ce jour, évalué ce mode de correction.

4.1.3 Comparaison des modes de correction par la créatinine et la densité spécifique

Quelques études ont comparé l'utilisation de la créatinine ou de la densité spécifique pour la correction des mesures d'indicateurs biologiques effectuées sur le même échantillon d'urine. Quatre études ont mis en évidence que l'ajustement des résultats de cadmium urinaire en fonction de la densité spécifique est plus approprié que la correction par la créatinine puisque la densité spécifique entraîne un biais moins important des données en fonction du sexe et de l'âge des sujets (Järup et coll., 1998; Suwazono et coll., 2005; Moriguchi et coll., 2005b; Akerstrom et coll., 2012). Sans avoir effectué de comparaison avec la densité spécifique, Moriguchi et coll. (2003) et Weaver et coll. (2011) concluent que l'ajustement par la créatinine n'est pas recommandé pour le cadmium. Selon Nermell et coll. (2008), la correction des résultats de l'arsenic urinaire en fonction de la densité spécifique est préférable à la créatinine en raison des variations importantes des concentrations de créatinine en fonction de l'âge et du sexe des individus.

4.1.4 Débit urinaire et correction urinaire

Des études ont mis en évidence que l'excrétion urinaire de plusieurs indicateurs biologiques est influencée par le débit urinaire. Ainsi, la quantité de substance excrétée par unité de temps varie en fonction du débit urinaire (Anastasio et coll., 2001; Heavner et coll., 2006). Ceci a été mis en évidence notamment pour le cadmium (Trevisan et coll., 1994; Akerstrom et coll., 2012), la créatinine et le mercure (Trachtenberg et coll., 2010). Plusieurs études publiées par le groupe d'Araki (Araki, 1978; Araki, 1980; Araki et coll., 1986a, 1986b; Araki et Aono, 1989; Araki et coll., 1990) ont examiné l'effet du débit urinaire sur l'excrétion urinaire de métaux et substances organiques. Ils ont observé que les variations sont quantitativement différentes d'une substance à l'autre. Parmi les substances considérées par Araki et coll. (1986b), l'effet du débit urinaire était plus important pour le plomb > acide hippurique > solutés totaux (densité spécifique) > acide aminolévulinique > coproporphyrines > zinc > cuivre > créatinine > mercure. Puisque l'impact quantitatif de la diurèse est différent pour chaque substance excrétée, incluant la densité spécifique (solutés totaux) et la créatinine, la seule méthode, qui selon ces auteurs, puisse permettre de tenir compte rigoureusement de cet effet consiste à corriger la concentration de la substance mesurée en fonction du débit urinaire. Ainsi, Araki et coll. (1990) proposent une série de facteurs « b », chacun étant spécifique à une substance donnée. Ce facteur a été calculé en utilisant la méthode des moindres carrés à partir de l'équation de la droite de régression qui relie les concentrations non corrigées de l'indicateur biologique d'intérêt et le débit urinaire. La concentration corrigée (C_{corr}) en fonction d'un débit urinaire standard de 1 ml/min peut être calculée en utilisant l'Équation 3, proposée par Araki et coll. (1986b).

Équation 3 :

$$C_{corr} = U \times V^b$$

U = concentration urinaire non corrigée du paramètre biologique

V = débit urinaire

b = coefficient de régression calculé pour chaque paramètre biologique (Araki et coll., 1990)

L'utilisation de ce mode de correction nécessite que l'individu fournisse deux prélèvements; un premier servant de référence pour la période de collecte urinaire et un second pour la mesure de la concentration de l'indicateur biologique et du volume d'urine produit pour la période de temps entre les deux prélèvements. De plus, le facteur b doit être connu ou encore être déterminé expérimentalement tel que décrit au paragraphe précédent.

Vij et Howell (1998) ont repris les travaux d'Araki (Araki, 1980; Araki et coll., 1990) et ont proposé l'utilisation d'un facteur « z » qui permet de calculer la concentration corrigée sans avoir besoin de mesurer le débit urinaire, en utilisant l'Équation 1 présentée à la Section 3.2.1.

Le facteur « z » peut être déterminé expérimentalement en divisant le facteur « b » d'Araki et coll. (1990) par la pente de la droite de régression obtenue entre la densité spécifique et le débit urinaire ou encore, lorsqu'on dispose d'un nombre significatif de données, il peut être calculé de façon empirique, de telle sorte que la pente de la droite de régression obtenue entre le logarithme de la concentration corrigée du paramètre biologique (Équation 1) et la densité spécifique urinaire soit nulle (Sorahan et coll., 2008). Ainsi, à partir de 102 échantillons urinaires, prélevés chez six volontaires, Vij et Howell (1998) ont calculé les facteurs « z » associés au mercure ($z = 1,02$), au cadmium ($z = 0,57$), au manganèse ($z = 0,64$) et au chrome ($z = 0,90$). À partir de 2922 échantillons d'urine provenant de 252 travailleurs, Sorahan et coll. (2008) ont déterminé de façon empirique, une valeur de $z = 0,44$ pour le cadmium.

4.1.5 Mécanismes d'excrétion urinaire des indicateurs biologiques

Les xénobiotiques ou leurs métabolites peuvent être excrétés dans l'urine par filtration glomérulaire, par sécrétion active ou par diffusion passive. Ils peuvent également être réabsorbés par les tubules. Le choix d'un mode de correction approprié doit être évalué pour chaque paramètre biologique et prendre en compte les mécanismes d'excrétion impliqués (Boeniger et coll., 1993; Heavner et coll., 2006). Pour que la correction par la créatinine soit justifiée, le paramètre biologique d'intérêt doit être, tout comme la créatinine, excrété principalement par filtration glomérulaire, sans être réabsorbé au niveau tubulaire (Boeniger et coll., 1993). Pour les substances excrétées par diffusion passive, aucune correction n'est requise puisque leur concentration urinaire est déterminée en fonction de l'équilibre des pressions partielles entre l'urine et le plasma, et elle est donc indépendante du volume d'urine produit (Rosenberg et coll., 1989; Boeniger et coll., 1993). Pour les substances qui sont secrétées activement de façon importante ou réabsorbées par les reins, la correction par la créatinine n'est pas recommandée

(Boeniger et coll., 1993). Pour ces substances, l'Agence fédérale allemande sur l'environnement (2005) suggère que d'autres méthodes, dont la correction par la densité spécifique, soient privilégiées. De plus, rappelons tel que mentionné au paragraphe 4.1.4 que la variation du débit urinaire peut affecter différemment le taux d'excrétion de la créatinine, des solutés totaux (mesure de la densité spécifique) et des différents paramètres biologiques. Ainsi, aucun mode de correction ne permet une correction parfaite pour les fluctuations du volume urinaire (Araki, 1980).

Les mécanismes d'excrétion des différents paramètres biologiques visés par la présente étude ont été identifiés et sont décrits au Tableau 1. Certains métaux divalents tels le cadmium et le mercure présentent des mécanismes d'excrétion urinaire complexes impliquant à la fois la filtration glomérulaire pour la fraction libre, et la sécrétion et la réabsorption tubulaire pour la fraction liée aux protéines. Les fluorures seraient pour leur part filtrés, puis partiellement réabsorbés sans toutefois être sécrétés par les tubules. Les acides mandélique et hippurique sont filtrés et sécrétés par les reins. Il est donc vraisemblable que ces mécanismes soient impliqués également dans l'excrétion des acides phénylglyoxylique, o-, m- et p-méthylhippuriques dont les structures chimiques sont très semblables. Quant aux conjugués glucuronides et sulfates, ils sont excrétés par filtration glomérulaire et par sécrétion active (Boeniger et coll., 1993; Dickinson et coll., 1993; Sirich et coll., 2013). Il est vraisemblable que ce soit le cas pour le pentachlorophénol, le phénol et l'o-crésol qui sont excrétés également sous la forme de conjugués glucuronides et sulfates. L'acétone, le méthanol, la méthyléthylcétone et la méthylisobutylcétone sont excrétés par diffusion tubulaire. Aucune information sur les mécanismes d'excrétion rénale n'a pu être recensée pour huit des vingt-deux substances présentées au Tableau 1.

Tableau 1 – Mécanismes d'excrétion urinaire des paramètres biologiques visés par la présente étude

Substance chimique	Paramètre urinaire	Mécanisme d'excrétion	Références
Acétone	acétone	diffusion passive	Ghittori et coll., 1987
Arsenic	arsenic inorganique	aucune information recensée	
Benzène	acide muconique	aucune information recensée	
Cadmium	cadmium	filtration, sécrétion et réabsorption	Barbier et coll., 2005; Haddam et coll., 2011
Chrome	chrome	filtration et sécrétion	Araki et coll., 1986a
Cobalt	cobalt	aucune information recensée	
2-Éthoxyéthanol	acide 2-éthoxyacétique	aucune information recensée	
Éthylbenzène	acide mandélique	filtration et sécrétion	Randinitis et coll., 1970
Éthylbenzène	acide phénylglyoxylique	voir section 4.1.5	
Fluorures	fluorures	filtration, réabsorption	Boeniger et coll., 1993
n-Hexane	2,5-hexanedione	aucune information recensée	
Mercure	mercure	filtration, sécrétion et réabsorption	Barbier et coll., 2005; Boeniger et coll., 1993
Méthanol	méthanol	diffusion passive	Boeniger et coll., 1993
Méthyléthylcétone	méthyléthylcétone	diffusion passive	ACGIH, 2013
Méthylisobutylcétone	méthylisobutylcétone	diffusion passive	ACGIH, 2010b
Pentachlorophénol	pentachlorophénol	voir section 4.1.5	
Phénol	phénol	voir section 4.1.5	
Styrène	acide mandélique	filtration et sécrétion	Randinitis et coll., 1970
Toluène	o-crésol	voir section 4.1.5	
1,1,1-Trichloroéthane	acide trichloroacétique et trichloroéthanol total	aucune information recensée	
Trichloroéthylène	acide trichloroacétique et trichloroéthanol	aucune information recensée	
Vanadium	vanadium	aucune information recensée	
Xylènes	acides méthylhippuriques	voir section 4.1.5	
densité spécifique	solutés totaux	filtration, réabsorption	Araki et coll., 1986a
créatinine	créatinine	filtration, sécrétion	Boeniger et coll., 1993

Sur la base des informations présentées au Tableau 1, le chrome, l'acide mandélique, l'acide phénylglyoxylique, le pentachlorophénol, le phénol, l'o-crésol et les acides méthylhippuriques sont, à l'instar de la créatinine, excrétés par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Cependant, pour l'ensemble de ces indicateurs biologiques, les informations disponibles ne permettent pas d'évaluer les proportions excrétées par chacun de ces mécanismes.

4.1.6 Rejet des urines trop concentrées ou trop diluées

Des experts estiment que la normalisation par la créatinine ou par la densité spécifique urinaire n'est valable qu'à l'intérieur de certaines limites (Lauwerys et coll., 2007; ACGIH[®], 2001). Ainsi, on considère inutilisable un prélèvement urinaire dont la densité spécifique se situe à l'extérieur de la plage allant de 1,010 à 1,030. Quant à la créatinine, l'intervalle correspondant est

de 4,4 mmol/l à 26,5 mmol/l (ACGIH[®], 2001). L'Organisation mondiale de la santé (OMS, 1996) justifie ces valeurs de la façon suivante : il y a un risque de ne pas détecter des analytes présents à de faibles concentrations dans des échantillons d'urine très dilués, alors que des échantillons très concentrés peuvent impliquer des changements dans les mécanismes d'excrétion rénale avec le risque que les niveaux d'analytes mesurés ne reflètent pas fidèlement l'exposition. Cependant, selon Barr et coll. (2005), les urines très diluées ne devraient plus être rejetées puisque l'on dispose maintenant de méthodes analytiques présentant des limites de détection très basses. Viau et coll. (2004) rapportent également que la mesure de la créatinine permet de corriger adéquatement les résultats de 1-hydroxypyrene même dans le cas d'urines diluées (créatinine < 4,4 mmol/l) ou concentrées (créatinine > 26,5 mmol/l). Cependant, comme aucune mesure d'exposition n'est rapportée, il est difficile de juger si les niveaux mesurés reflètent fidèlement l'exposition. Outre les études menées par le groupe d'Araki décrites à la Section 4.1.4, d'autres auteurs rapportent également un effet de l'état d'hydratation sur le taux d'excrétion de la créatinine, des solutés totaux et des indicateurs utilisés pour la surveillance biologique (Anastasio et coll., 2001; Mage et coll., 2004; Heavner et coll., 2006; Akerstrom et coll., 2012). En effet, une faible hydratation peut entraîner une diminution des taux d'excrétion tandis qu'une forte hydratation peut produire l'effet inverse (Anastasio et coll., 2001). Sur cette base, certains auteurs recommandent de rejeter les urines trop concentrées ou trop diluées selon les critères définis au début de cette section en termes de densité spécifique et de concentration de créatinine ou encore celles ne correspondant pas à des débits urinaires considérés comme normaux, soit des débits inférieurs à 0,5 ml/min ou supérieurs à 1,5 ml/min (Rosenberg et coll., 1989; Trevisan et coll., 1994; Anastasio et coll., 2001; Dai et coll., 2011). Des fluctuations importantes dans les débits urinaires par rapport aux valeurs normales attendues peuvent même affecter les résultats de mesures effectuées sur des urines échantillonnées sur une période de 24 h (Rosenberg et coll., 1989; Dai et coll., 2011).

4.2 Données du LIMS

Les sections 4.2.1 et 4.2.2 présentent les résultats issus du traitement des données du fichier « indicateur biologique » de l'IRSST.

4.2.1 Relation existant entre les concentrations non corrigées et celles corrigées en fonction de la densité spécifique ou de la créatinine.

Les équations des droites de régression reliant les concentrations corrigées pour la créatinine et celles corrigées en fonction d'une densité spécifique de 1,024, de même que les coefficients de corrélation correspondants, sont présentés au Tableau 2, et ce, pour tous les indicateurs biologiques étudiés, sauf pour les substances excrétées par diffusion passive, lesquelles ne nécessitent aucune correction. Ce tableau présente également le nombre de données disponibles dans le fichier pour chaque indicateur biologique. En ce qui concerne la 2,5-hexanedione urinaire, puisque l'indice biologique d'exposition (IBE) proposé (ACGIH[®], 2013a) correspond à une valeur non corrigée, les équations des droites de régression décrivant les relations entre les concentrations non corrigées et celles corrigées pour la créatinine et pour une densité spécifique de 1,024 sont également rapportées. En utilisant ces équations, il est possible d'estimer les

valeurs équivalentes d'IBE exprimés sous la forme de différentes unités (par l non corrigées, par l corrigées pour une densité spécifique de 1,024 et par mmol de créatinine). Puisque l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH[®], 2013b) ne mentionne pas les valeurs de densité spécifique correspondant aux IBE proposés pour l'arsenic et le cobalt, aucun calcul n'a pu être effectué.

4.2.2 Facteurs Z

Les facteurs Z calculés à partir des données du LIMS sont présentés au Tableau 3 pour tous les indicateurs biologiques étudiés, sauf pour les substances excrétées par diffusion tubulaire, lesquelles, comme mentionné plus haut, ne nécessitent aucune correction. Une valeur de $z=1$ (ce qui correspond à l'Équation 2) implique que l'excrétion urinaire du paramètre biologique n'est pas influencée par les variations du débit urinaire. Cependant, tel que décrit à la Section 4.1.4, la quantité de substance excrétée par unité de temps augmente lorsque le débit urinaire s'accroît. L'importance de cette augmentation varie en fonction des différents indicateurs biologiques, ce qui explique les différentes valeurs de z calculées. Ces valeurs ont été comparées à celles publiées dans la littérature. Des différences importantes, notamment pour le chrome et le mercure, ont été notées.

Tableau 2 – Relation entre les concentrations non corrigées, corrigées par la densité spécifique ou corrigées par la créatinine, et l'indice biologique d'exposition correspondant

Paramètre urinaire	n ⁽¹⁾ /nd ⁽²⁾	Équation ⁽³⁾ droite régression (r ²)	IBE ⁽⁴⁾ (créatinine)	IBE ⁽⁵⁾ (densité 1,024)	IBE ⁽⁶⁾ (autre)
Acide 2-éthoxyacétique	13 / 4	$y = 0,0749x + 1,956$ (0,9808)	110 µmol/mmol cr	1442 µmol/L	-
Acide mandélique	5209 / 382	$y = 0,073x - 0,0064$ (0,9114)	0,6 mmol/mmol cr⁽⁷⁾	8,3 mmol/L	-
Acides méthylhippuriques	3673 / 413	$y = 0,0691x + 0,0017$ (0,9333)	0,89 mmol/mmol cr	13 mmol/L	-
Acide muconique	902 / 332	$y = 0,0588x + 0,0515$ (0,8932)	1,2 µmol/mmol cr	20 µmol/L	-
Acide phénylglyoxylique ⁽⁸⁾	4348 / 200	$y = 0,0662 + 0,0043$ (0,8678)	-	-	-
Acide trichloroacétique	169 / 52	$y = 0,0663x + 0,9902$ (0,9717)	69 µmol/mmol cr⁽⁹⁾	1026 µmol/L	60 µmol/L ⁽¹⁰⁾
Arsenic	1169 / 157	$y = 0,057x + 6,4661$ (0,9048)	-	-	465 nmol/L⁽¹¹⁾
Cadmium	1608 / 446	$y = 0,0592x + 0,1983$ (0,9307)	5 nmol/mmol cr	81 nmol/L	-
Chrome	8033 / 2227	$y = 0,0813x - 1,9633$ (0,9194)	22 et 65 nmol/mmol cr	295 et 824 nmol/L	-
Cobalt	1203 / 413	$y = 0,0587x + 1,5361$ (0,9190)	-	-	255 nmol/L⁽¹¹⁾
Fluorures	485 / 0	$y = 0,0674x + 0,0126$ (0,9374)	18 et 60 µmol/mmol cr	267 et 890 µmol/L	-
2,5-Hexanedione	200 / 56	$y = 0,0657x + 0,0113$ (0,8558)	$y = 12,659x + 1,2396$ (0,645) ⁽¹²⁾ 0,18 µmol/mmol cr	$y = 1,0456x - 0,3874$ (0,8717) ⁽¹³⁾ 3,7 µmol/L	3,5 µmol/L⁽¹⁴⁾
Mercuré	2896 / 739	$y = 0,1001x - 1,6786$ (0,9806)	20 nmol/mmol cr	217 nmol/L	-
o-Crésol	496 / 210	$y = 0,076x - 0,0128$ (0,9228)	0,72 µmol/mmol cr	9,60 µmol/L	-
Pentachlorophénol	121 / 13	$y = 0,0767x - 1,6186$ (0,9678)	850 nmol/mmol cr	11103 nmol/L	-
Phénol	1607 / 4	$y = 0,0603x + 1,2455$ (0,9138)	300 µmol/mmol cr	4954 µmol/L	-
Trichloroéthanol	115 / 31	$y = 0,0665x + 0,1107$ (0,9701)	-	-	200 µmol/L⁽¹⁰⁾
Vanadium	104 / 68	$y = 0,0535x + 1,4536$ (0,3834)	111 nmol/mmol cr	2048 nmol/L	-

¹ Nombre total de résultats

² Nombre de résultats non détectés

³ Équation de la droite de régression existant entre les concentrations de l'indicateur biologique corrigées pour la créatinine (y) en fonction des concentrations corrigées pour une densité spécifique de 1,024 (x).

⁴ Indice biologique d'exposition (IBE) exprimé en fonction de la créatinine. Les valeurs d'IBE en caractère gras se situant dans les cases en gris correspondent aux IBE figurant dans le guide de surveillance biologique de l'IRSST (Truchon et coll., 2012). Les autres valeurs ont été calculées à partir des différentes équations des droites de régression présentées dans ce tableau.

⁵ Indice biologique d'exposition (IBE) exprimé en fonction d'une densité spécifique de 1,024.

⁶ Indice biologique d'exposition (IBE) non corrigé ou exprimé en fonction d'une valeur de densité spécifique non spécifiée par l'ACGIH® (2013b).

⁷ Valeur d'IBE proposée pour le styrène.

⁸ L'IBE proposé pour l'éthylbenzène correspond à la somme des acides mandélique et phénylglyoxylique. Aucune valeur n'a pu être calculée pour cet indicateur.

⁹ Valeur d'IBE proposée pour le trichloroéthylène.

¹⁰ Valeur d'IBE proposée pour le 1,1,1-trichloroéthane. La densité utilisée pour la correction n'est pas spécifiée par l'ACGIH® (2013b). Aucun calcul n'a pu être effectué.

¹¹ La densité utilisée pour la correction n'est pas spécifiée par l'ACGIH® (2013b). Aucun calcul n'a pu être effectué.

¹² Équation de la droite de régression existant entre les concentrations de l'indicateur biologique non corrigée (y) en fonction des concentrations corrigées par la créatinine (x).

¹³ Équation de la droite de régression existant entre les concentrations de l'indicateur biologique non corrigée (y) en fonction des concentrations corrigées pour une densité spécifique de 1,024 (x).

¹⁴ Ce résultat n'est pas corrigé pour la densité spécifique (ACGIH®, 2013b).

Tableau 3 – Facteurs « z »

Paramètre urinaire	n	facteur z ⁽¹⁾	Autres valeurs de facteur z publiées
Acide 2-éthoxyacétique	8	0,99	
Acide mandélique	3400	1,16	
Acides méthylhippuriques	2139	1,07	
Acide muconique	505	0,83	
Acide phénylglyoxylique	2927	1,15	
Acide trichloroacétique	93	0,82	
Arsenic	1048	1,06	
Cadmium	1246	0,36	0,57 ⁽²⁾ ; 0,44 ⁽³⁾
Chrome	5028	0,63	0,90 ⁽²⁾
Cobalt	692	1,08	
Fluorures	447	0,59	
2,5-Hexanedione	99	1,08	
Mercure	1727	0,45	1,02 ⁽²⁾
o-Crésol	288	1,16	
Pentachlorophénol	102	-0,1	
Phénol	1352	1,21	
Trichloroéthanol	69	1,29	
Vanadium	31	1,15	

¹ Calculé dans la présente étude.

² Vij et Howell (1998), n=102

³ Sorahan et coll. (2008), n=2922

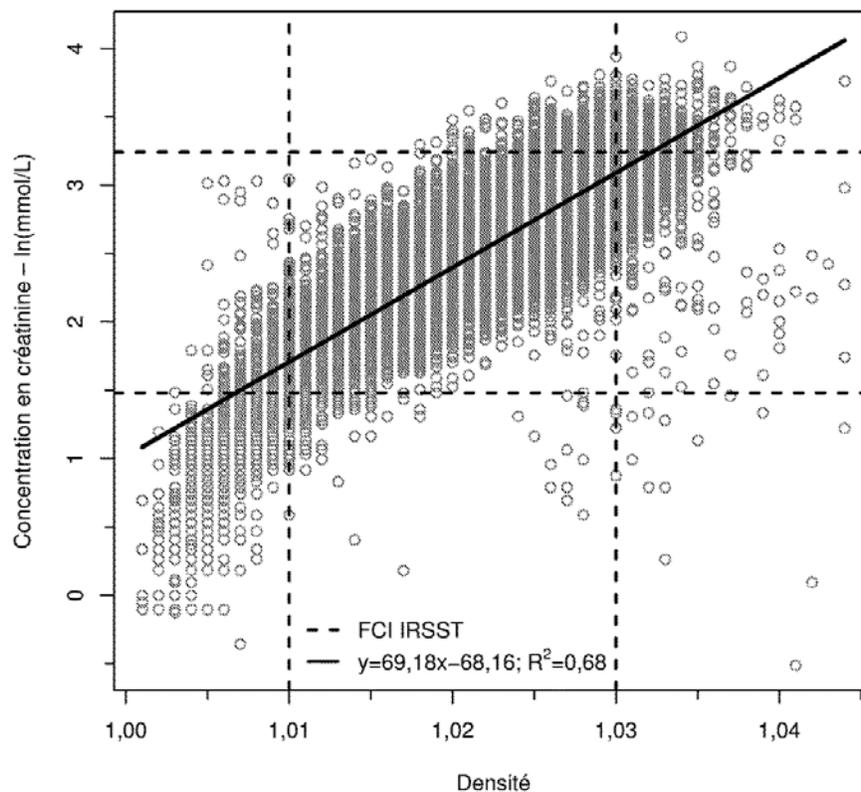
4.2.3 Valeurs de créatinine et de densité spécifique

Cette section présente les résultats issus du traitement des données du fichier « densité/créatinine ».

La répartition du nombre d'échantillons contenus dans ce fichier pour les mesures de créatinine et de densité spécifique, en fonction du sexe et du moment de prélèvement, est présentée au Tableau 4. La Figure 1 présente la relation entre les concentrations de créatinine et la densité spécifique pour l'ensemble des échantillons de la base de données. Quatre-vingt-cinq pour cent des échantillons urinaires étudiés correspondaient à des urines normales alors que 15 % d'entre eux étaient considérés trop dilués ou trop concentrés selon au moins un des deux critères mentionnés précédemment (créatinine < 4,4 mmol/l ou > 26,5 mmol/l; densité spécifique < 1,010 ou > 1,030). Sur la base de la créatinine, 12 % (n=300) des échantillons prélevés chez les femmes étaient trop dilués comparativement à 4 % (n=642) chez les hommes. Un pour cent (n=36) des résultats chez les femmes étaient trop concentrés, comparativement à 5 % (n=846) chez les hommes. Sur la base de la densité spécifique, 12 % (n=300) des échantillons prélevés chez des femmes étaient trop dilués comparativement à 5 % (n=808) chez les hommes. Quatre pour cent (n=89) des résultats chez les femmes étaient trop concentrés, comparativement à 6 % (n=1086) chez les hommes.

Tableau 4 – Nombre d'échantillons en fonction du sexe et du moment de prélèvement pour les mesures de créatinine et de densité spécifique

	Total	Hommes	Femmes
Nombre d'échantillons	20395	17940 (88%)	2455 (12%)
Moment du prélèvement			
Début du quart	3488 (17%)	2775 (15%)	713 (29%)
Fin du quart	10200 (50%)	9390 (52%)	810 (33%)
Autre	6707 (33%)	5775 (32%)	932 (38%)
Créatinine manquante	199 (1%)	67 (<1%)	132 (5%)
Densité manquante	199 (1%)	129 (1%)	70 (3%)

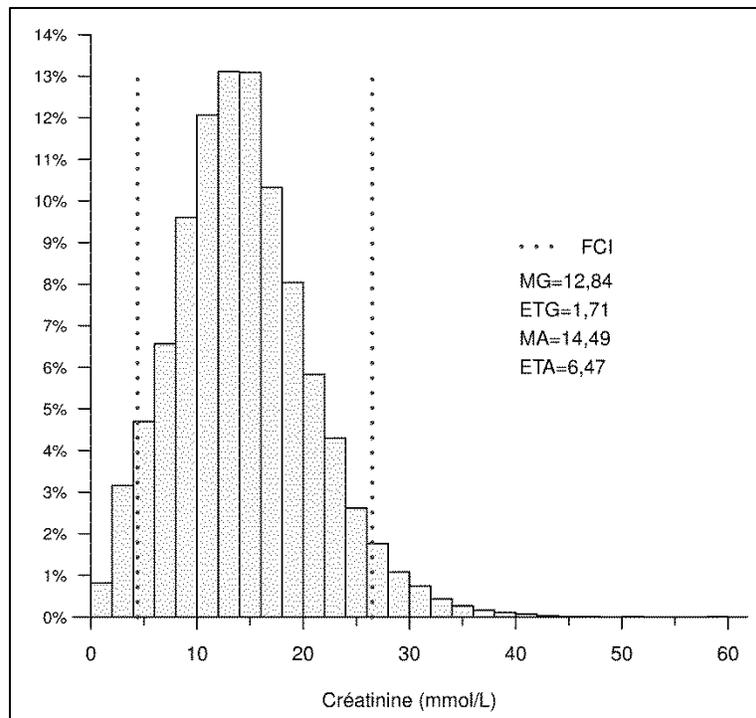


FCI IRSST: Facteurs de conversion invalides. Correspond aux urines trop concentrées ou trop diluées (créatinine < 4,4 mmol/L ou > 26,5 mmol/L; densité spécifique < 1,010 ou > 1,030)

Figure 1 - Relation entre le logarithme naturel des concentrations en créatinine et les mesures de densité spécifique urinaire

Créatinine

Les concentrations de créatinine rapportées dans la base de données du LIMS présentent une distribution log-normale (Figure 2). Les statistiques descriptives des concentrations en créatinine par sexe et par période d'échantillonnage sont présentées au Tableau 5 et la comparaison des concentrations médianes de créatinine, ainsi que les 2,5^e et 97,5^e centiles pour les hommes et pour les femmes en fonction des divers moments de prélèvements sont présentés au Tableau 6.



FCI : Facteur de correction invalide de l'IRSST (< 4,4 mmol/L et > 26,5 mmol/L); MG : Moyenne géométrique; ETG : Écart-type géométrique; MA : Moyenne arithmétique; ETA : Écart-type arithmétique

Figure 2 – Histogramme des mesures des concentrations en créatinine

Tableau 5 - Statistiques descriptives des concentrations en créatinine (mmol/l) par sexe et par période d'échantillonnage

Paramètre	TOTAL	Sexe		Période		
		Hommes	Femmes	Début	Fin	Autre
1er centile	2,2	2,6	1,1	2,4	2,2	2,0
2,5ème centile	3,2	3,7	1,8	3,3	3,2	3,1
5ème centile	4,5	5,1	2,4	4,5	4,6	4,3
10ème centile	6,5	7,2	3,7	6,2	6,6	6,4
25ème centile	10,0	10,7	6,4	9,4	10,3	10,0
Médiane	14,0	14,4	10,2	13,5	14,1	14,1
75ème centile	18,3	18,7	14,4	18,0	18,2	18,7
90ème centile	22,9	23,1	18,9	22,8	22,6	23,0
95ème centile	26,0	26,2	22,6	25,9	25,6	26,3
97,5ème centile	29,0	29,2	25,0	28,6	28,7	29,0
99ème centile	32,8	33,0	28,3	31,2	32,3	33,6
Moyenne	14,5	15,0	10,9	14,1	14,5	14,7
Moyenne géom.	12,8	13,4	9,1	12,4	12,9	12,9
Écart-type	6,5	6,4	6,1	6,5	6,3	6,7
Écart-type géom.	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7
n	20196	17873	2323	3384	10166	6646

Tableau 6 - Comparaison des concentrations médianes de créatinine pour les hommes et les femmes en fonction des divers moments de prélèvements

Période	Hommes	Femmes
Début	14,3 ¹ (5,1 ² -26,6 ³)	10,0 (3,3-21,0)
Fin	14,3 (5,1-25,8)	11,2 (2,4-23,2)
Autre	14,9 (5,3-26,8)	9,9 (2,2-22,3)

¹ Valeur médiane² 2,5^{ème} centile³ 97,5^{ème} centile

Les résultats de la modélisation pour les données de créatinine sont présentés aux tableaux 7 et 8. Compte tenu de la distribution log-normale des résultats, le modèle a été appliqué aux valeurs logarithmiques des concentrations de créatinine. Les coefficients obtenus avec ce modèle sont présentés au Tableau 7. Le modèle final contenait les variables période, sexe, ainsi que l'interaction sexe et période. L'influence combinée du sexe et de la période de prélèvement est présentée au Tableau 8 sous forme d'effets relatifs, calculés à partir des coefficients du modèle, où la combinaison « Homme/début du quart de travail » représente la catégorie de référence. Selon le moment de prélèvement, les concentrations chez les femmes sont plus faibles de 25 % à 30 % en moyenne, comparativement à celles chez les hommes. Les différences sont moins importantes en ce qui concerne le moment de prélèvement pour le même sexe. L'emploi de

modèles mixtes a permis d'observer une corrélation modérée (33 %) entre les mesures de créatinine pour un même travailleur, après avoir tenu compte de l'influence du sexe et de la période de prélèvement.

Tableau 7 – Coefficients du modèle pour la créatinine

Paramètre	Créatinine [ln(mmol/L)]	
	Estimation	Erreur-type
Effets fixes		
Constante ¹	2,581	0,011
Sexe		
Homme		Référence
Femme	-0,339	0,024
Période de prélèvement		
Début quart		Référence
Fin quart	-0,009	0,011
Autre	0,038	0,013
Interaction Sexe: Période de prélèvement		
Femme: Fin du quart	0,025	0,030
Femme: Autre	-0,077	0,032
R ² (2)	5,5%	
Effets aléatoires		
Écart-type inter-travailleur	0,303	
Écart-type intra-travailleur	0,430	
Corrélation intra-travailleur	33%	

¹ Correspond à la combinaison homme, début du quart de travail

² Coefficient de détermination du modèle sans effet aléatoire

Tableau 8 - Effets relatifs de l'influence de la période et du sexe sur les concentrations en créatinine

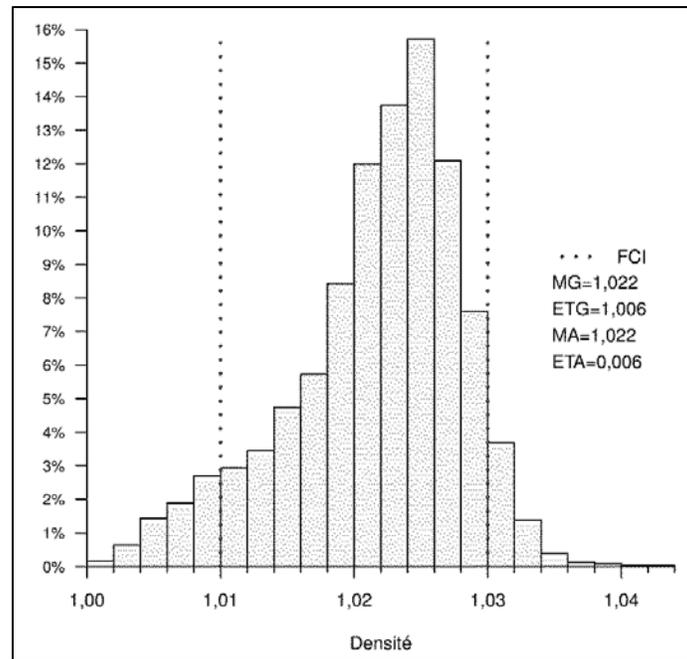
	Période		
	Début	Fin	Autre
Hommes	Référence ¹	99 (98-100) ²	104 (103-105)
Femmes	71 (70-73)	72 (71-74)	68 (67-70)

¹ La combinaison homme/début quart est la catégorie de référence

² Effet (en pourcentage) de la combinaison sexe/moment de prélèvement sur les concentrations en créatinine, relativement à la combinaison de référence, avec l'intervalle de confiance entre parenthèses

Densité spécifique

Les valeurs de densité spécifique rapportées dans la base de données du LIMS présentent une distribution approximativement normale (Figure 3). Les statistiques descriptives des densités spécifiques par sexe et par période de prélèvement figurent au Tableau 9 et la comparaison des valeurs médianes de densité spécifique pour les hommes et les femmes en fonction des divers moments de prélèvements, ainsi que les 2,5^{ème} et 97,5^{ème} centiles, sont présentés au Tableau 10.



FCI IRSST : Facteur de correction invalide de l'IRSST (<1,010 et >1,030); MG : Moyenne géométrique; ETG : Écart-type géométrique; MA : Moyenne arithmétique; ETA : Écart-type arithmétique.

Figure 3 – Histogramme des mesures de densité spécifique

Tableau 9 - Statistiques descriptives des densités spécifiques par sexe et par période d'échantillonnage

Paramètre	TOTAL	Sexe		Période		
		Hommes	Femmes	Début	Fin	Autre
1er centile	1,005	1,005	1,003	1,005	1,005	1,005
2,5ème centile	1,007	1,007	1,005	1,007	1,007	1,007
5ème centile	1,009	1,010	1,006	1,009	1,009	1,009
10ème centile	1,013	1,014	1,008	1,013	1,012	1,012
25ème centile	1,019	1,020	1,014	1,020	1,019	1,017
Médiane	1,023	1,024	1,020	1,024	1,023	1,022
75ème centile	1,027	1,027	1,024	1,027	1,027	1,025
90ème centile	1,029	1,029	1,028	1,030	1,029	1,028
95ème centile	1,031	1,031	1,030	1,031	1,031	1,030
97,5ème centile	1,032	1,032	1,031	1,031	1,032	1,032
99ème centile	1,034	1,034	1,034	1,034	1,034	1,033
Moyenne	1,022	1,023	1,019	1,023	1,022	1,021
Moyenne géom.	1,022	1,023	1,019	1,023	1,022	1,021
Écart-type	0,006	0,006	0,007	0,006	0,006	0,006
Écart-type géom.	1,006	1,006	1,006	1,006	1,006	1,006
n	20196	17811	2385	3383	10161	6652

Tableau 10 - Comparaison des médianes des résultats de densité spécifique pour les hommes et les femmes en fonction des divers moments de prélèvements

Période	Sexe	
	Hommes	Femmes
Début	1,024 ¹ (1,007 ² -1,031 ³)	1,021 (1,006-1,029)
Fin	1,024 (1,008-1,032)	1,019 (1,004-1,033)
Autre	1,022 (1,007-1,032)	1,018 (1,004-1,031)

¹ Valeur médiane

² 2,5ème centile

³ 97,5ème centile

Les résultats de la modélisation pour les données de densité spécifique sont présentés aux tableaux 11 et 12. Conformément à l'Équation 2 utilisée pour calculer les concentrations corrigées en fonction de la densité spécifique, une valeur de 1 a été soustraite des valeurs de densité spécifique pour la modélisation. Les coefficients obtenus avec ce modèle sont présentés au Tableau 11. Le modèle final contenait les variables période et sexe sans l'interaction entre ces deux variables. L'influence combinée du sexe et de la période de prélèvement est incluse dans le Tableau 12. Selon le moment de prélèvement, les mesures de densité spécifique sont de l'ordre de 10 % (fin de quart) et de 15 % (début de quart) plus faibles chez les femmes comparativement à celles prises chez les hommes. Pour ceux-ci, la densité spécifique est 5 % plus élevée à la fin du

quart de travail qu'au début. La corrélation des mesures de densité spécifique pour un même travailleur (37,5 %) était sensiblement plus élevée que pour celles de la créatinine.

Tableau 11 – Coefficients du modèle pour la densité spécifique

Paramètre	Densité spécifique ⁽¹⁾	
	Estimation	Erreur-type
Effets fixes		
Constante ⁽²⁾	0,0216	0,0001
Sexe		
Homme	Référence	
Femme	-0,0033	0,0002
Période de prélèvement		
Début quart	Référence	
Fin quart	0,0011	0,0001
Autre	0,0010	0,0001
R ² ⁽³⁾	4,1%	
Effets aléatoires		
Écart-type inter-travailleur	0,0039	
Écart-type intra-travailleur	0,0050	
Corrélation intra-travailleur	37%	

¹ Modélisation réalisée avec les valeurs de densité - 1

² Correspond à la combinaison homme, début du quart de travail

³ Coefficient de détermination du modèle sans effet aléatoire

Tableau 12 – Effets relatifs de l'influence de la période et du sexe sur les densités spécifiques

	Période		
	Début	Fin	Autre
Hommes	Référence ¹	105,2 (104,6– 105,9) ²	104,6 (103,7– 105,5)
Femmes	84,7 (83,1– 86,3)	89,9 (88,4– 91,4)	89,3 (87,7– 90,8)

¹ La combinaison homme/début du quart de travail est la catégorie de référence (100%)

² Effet (en pourcentage) de la combinaison sexe/période de prélèvement sur la densité spécifique corrigée relativement à la combinaison de référence, avec l'intervalle de confiance entre parenthèses

5. DISCUSSION

L'objectif de cette recherche visait à identifier le meilleur mode d'ajustement pour tenir compte du degré de dilution des urines lors d'un prélèvement ponctuel. Même si la correction par la créatinine est reconnue comme étant la méthode classique d'ajustement des concentrations urinaires, cette dernière ne devrait, en théorie, être utilisée que pour les indicateurs biologiques dont l'excrétion rénale se fait selon les mêmes mécanismes que ceux de la créatinine. Ainsi, pour les indicateurs identifiés dans la présente étude, la correction par la créatinine serait justifiée pour le chrome, l'acide mandélique, l'acide phénylglyoxylique, le pentachlorophénol, le phénol, l'o-crésol et les acides méthylhippuriques. Ces substances, à l'instar de la créatinine, sont excrétées par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire (Tableau 1). Cette correction n'est pas indiquée pour le cadmium, les fluorures et le mercure qui sont filtrés puis réabsorbés au niveau rénal et donc éliminés selon un mécanisme différent de celui de la créatinine. Pour ces substances, l'Agence fédérale allemande sur l'environnement (2005) suggère que d'autres méthodes, dont la correction par la densité spécifique, devraient être privilégiées. Les concentrations des substances excrétées par diffusion passive quant à elles ne devraient pas être corrigées puisque leur concentration urinaire est déterminée par l'équilibre des pressions partielles entre l'urine et le plasma et est donc indépendante de la diurèse (Rosenberg et coll., 1989; Boeniger et coll., 1993). C'est le cas pour l'acétone, le méthanol, la méthyléthylcétone et la méthylisobutylcétone. Aucune recommandation n'est possible pour les huit indicateurs biologiques pour lesquels le mécanisme d'excrétion rénale reste inconnu (arsenic, acide muconique, cobalt, acide 2-éthoxyacétique, 2,5-hexanedione, vanadium, acide trichloroacétique et trichloroéthanol).

Toutefois, les résultats de la revue de la littérature effectuée dans le cadre de cette étude indiquent que la correction par la créatinine peut parfois entraîner un biais important dans l'estimation de l'exposition chez les individus ou les populations de différents âge, sexe, ethnicité et masse musculaire, et ce, indépendamment du mécanisme d'excrétion rénale de la substance (Alessio et coll., 1985; Järup et coll., 1998; Moriguchi et coll., 2003; Barr et coll., 2004; Cirillo et coll., 2006; Fortin et coll., 2008; Akerstrom et coll., 2012; Sieniawska et coll., 2012). Certains auteurs suggèrent même que des valeurs de références différentes devraient être utilisées pour tenir compte de l'âge et du sexe des individus lorsque la créatinine est utilisée comme méthode d'ajustement des concentrations urinaires (Alessio et coll., 1985; Sieniawska et coll., 2012).

D'autre part, des études rapportent que la correction par la densité spécifique est beaucoup moins influencée par l'âge, le sexe et la taille corporelle (Carrieri et coll., 2001; Suwazono et coll., 2005; Moriguchi et coll., 2005a; Heavner et coll., 2006; Nermell et coll., 2008; Pearson et coll., 2009; Dai et coll., 2011). De plus, la densité spécifique est déterminée à l'aide d'un réfractomètre, un appareil à lecture directe, soit une méthode plus simple et moins chère que celle requise pour la détermination de la concentration de la créatinine (Haddow et coll., 1994; Miller et coll., 2004; Pearson et coll., 2009).

Seulement quelques auteurs ont publié les résultats d'études permettant de comparer la correction par la créatinine ou par la densité spécifique à partir des mêmes urines. Les cinq études recensées portaient sur le cadmium (Järup et coll., 1998; Suwazono et coll., 2005; Moriguchi et coll.,

2005b; Akerstrom et coll., 2012) et l'arsenic (Nermell et coll., 2008) et toutes arrivent à la conclusion que la correction par la densité spécifique entraîne un biais moins important que celle par la créatinine en fonction du sexe et de l'âge des sujets. En se basant sur les données de la littérature, il ressort que la correction par la densité spécifique demeure un choix intéressant puisque qu'elle présente une variabilité interindividuelle moins importante (Miller et coll., 2004).

La revue de la littérature a permis également de mettre en évidence un autre facteur pouvant influencer la précision de l'ajustement des concentrations urinaires, soit l'effet causé par la variation du débit urinaire qui affecte l'excrétion de la plupart des indicateurs biologiques, incluant la créatinine et les solutés totaux (densité spécifique). Des études rapportent que le taux d'excrétion de plusieurs indicateurs biologiques diminue dans le cas d'une faible hydratation et augmente pour une forte diurèse (Anastasio et coll., 2001; Mage et coll., 2004; Heavner et coll., 2006; Akerstrom et coll., 2012). Pour cette raison, la recommandation de Lauwerys et coll. (2007) et de l'ACGIH® (2001) à l'effet qu'un prélèvement urinaire ne peut être utilisé lorsque sa densité spécifique se situe à l'extérieur de la plage allant de 1,010 à 1,030 ou lorsque la créatinine est inférieure à 4,4 mmol/l ou supérieure à 26,5 mmol/l, nous semble toujours justifiée.

Vij et Howell (1998) ont proposé une méthode de correction (voir Équation 1) permettant de tenir compte de l'effet du débit urinaire sur l'excrétion rénale des indicateurs biologiques. Même si ce mode de correction semble justifié et prometteur (Boeniger et coll., 1993), l'absence de valeur de référence limite grandement son utilisation, d'autant plus que le facteur « z » qui est calculé dans ce cas peut varier en fonction de la population étudiée (Agence fédérale allemande sur l'environnement, 2005). En utilisant la base de données du LIMS, nous avons calculé les facteurs « z » associés à 18 indicateurs biologiques (Tableau 3). Pour le cadmium (n=1246 échantillons), la valeur de « z » est de 0,36. Cette valeur est du même ordre de grandeur que celle publiée par Sorahan et coll. (2008), soit une valeur de 0,44 (n=2922). À partir de données recueillies chez 102 travailleurs, Vij et Howell (1988) ont également calculé des valeurs de « z » pour le cadmium (0,57), le chrome (0,90) et le mercure (1,02). Dans la présente étude les valeurs correspondantes sont respectivement de 0,36, 0,63 et 0,45, les différences pouvant être notamment attribuables à des caractéristiques différentes des populations étudiées. Il se peut aussi que le nombre de sujets considérés dans l'étude de Vij et Howell (1988) ne soit pas suffisamment élevé et qu'en conséquence, les valeurs qu'ils rapportent ne reflètent pas fidèlement l'effet du débit urinaire sur l'excrétion de ces substances. Un plus grand nombre de données, recueillies chez des populations présentant des effectifs élevés de travailleurs seraient préférables pour déterminer de façon rigoureuse les valeurs de z associées à différents paramètres biologiques urinaires.

Plus la valeur de « z » s'éloigne de l'unité, plus l'excrétion urinaire des indicateurs biologiques sera influencée par la variation du débit urinaire (Anastasio et coll., 2001; Heavner et coll., 2006). Nos résultats montrent que l'excrétion urinaire de l'acide 2-éthoxyacétique (z=0,99), des acides méthylhippuriques (z=1,07), de l'arsenic (z=1,06), du cobalt (z=1,08) et de la 2,5-hexanedione (z=1,08) n'est pas ou très peu influencée par le débit urinaire comparativement à l'excrétion urinaire de l'acide mandélique (z=1,16), l'acide muconique (z=0,83), l'acide phénylglyoxylique (z=1,15), l'acide trichloroacétique (z=0,82), l'o-crésol (z=1,16), le phénol (z=1,21) et le vanadium (z=1,15) qui l'est davantage. Parmi les substances considérées dans la présente étude, les paramètres biologiques qui semblent les plus influencés par le débit urinaire sont le cadmium

($z=0,36$), le chrome ($z=0,63$), les fluorures ($z=0,59$) et le mercure ($z=0,45$). Pour ces derniers paramètres, la correction selon les méthodes conventionnelles (créatinine ou densité spécifique sans facteur « z ») s'avère moins appropriée. Une valeur de $z < 1$ signifie que le taux d'excrétion des paramètres concernés est diminué lorsque les urines sont plus concentrées, comme par exemple, dans le cas d'une faible hydratation.

Le choix de la méthode d'ajustement doit tenir compte du mode de correction retenu pour déterminer les valeurs de référence. Ainsi, pour 13 des IBE figurant au Tableau 2, les valeurs sont exprimées en fonction de la créatinine. Alors, bien que la correction par la densité spécifique semble la plus appropriée, puisqu'elle présente une variabilité interindividuelle plus faible comparativement à celle par la créatinine, le choix du mode de correction doit tenir compte des unités dans lesquelles les IBE sont exprimés. Cependant, en utilisant les équations des droites de régression présentées au Tableau 2, il est possible de calculer de façon rigoureuse les valeurs d'IBE selon les deux modes de correction (créatinine ou densité spécifique).

Par exemple, pour le chrome (Tableau 2), l'utilisation de l'équation de la droite de régression permet d'exprimer l'IBE selon les deux modes: 22 nmol/mmol de créatinine (cr) qui correspond à une valeur de 295 nmol/l (corrigé pour une densité spécifique de 1,024). Or, cette valeur est considérablement plus élevée que le nouvel IBE proposé par l'ACGIH[®] (2010a) pour cette substance. De 10 µg/g de cr (22 nmol/mmol cr) en 1990, cet IBE il est passé à 10 µg/l (192 nmol/l). Pour le calcul de cette dernière valeur, l'ACGIH[®] a considéré une concentration moyenne de créatinine de 1g/l (8,84 mmol/l). Or l'utilisation d'une telle valeur moyenne de créatinine ne fait pas consensus. Selon les données de Carrieri et coll. (2001), un facteur multiplicatif de 1,48 g/l (13,1 mmol/l) devrait être appliqué aux résultats urinaires corrigés en fonction de la créatinine pour les exprimer par litre corrigé pour une densité spécifique de 1,024. Si on utilise ce facteur de conversion pour transformer la valeur d'IBE de 10 µg/g cr, on obtient une valeur de 288 nmol/l. Cette valeur est très proche de celle que nous avons calculée en utilisant l'équation de la droite de régression de la présente étude. À partir de l'ensemble des données du LIMS nous avons calculé une valeur de concentration moyenne de créatinine de 14,5 mmol/l (Tableau 5), ce qui est très près de la valeur moyenne rapportée par Carrieri et coll. (2001). Cet exemple démontre bien que la valeur moyenne de créatinine utilisée pour effectuer cette conversion a un impact majeur sur le résultat final. Nos données ainsi que celles de Carrieri et coll. (2001) indiquent qu'une valeur de créatinine de l'ordre 1,5 g/l (13,3 mmol/l) semble plus appropriée pour une population de travailleurs comparativement à la concentration de 1 g/l (8,84 mmol/l) utilisée par l'ACGIH[®]. À cet égard, et tel que décrit dans les paragraphes suivants, mentionnons que Cocker et coll. (2011) ainsi que Bader et coll. (2012) rapportent des valeurs moyennes de créatinine se rapprochant davantage des valeurs que nous rapportons ici, comparativement à celle utilisée par l'ACGIH[®].

Rappelons que l'ajustement des concentrations urinaires peut se faire en fonction de différentes valeurs de densité spécifique urinaire (habituellement entre 1,016 et 1,024). Pour ce faire, certains auteurs recommandent d'utiliser la valeur moyenne de densité spécifique correspondant à la population étudiée (Elkins et coll., 1974; Pradella et coll., 1988; Heavner et coll., 2006; Cone et coll., 2009). Lorsque l'objectif est de se comparer à une valeur de référence, ce qui est souvent le cas en surveillance biologique, il nous apparaît plus rigoureux d'utiliser la même valeur de densité spécifique que celle qui a été utilisée pour l'établissement de la valeur de référence. En

effet, l'écart entre les données corrigées pour différentes densités spécifiques de référence peut être important. Par exemple, la correction d'une même concentration entraînera, selon l'Équation 2, un résultat 1,5 fois plus élevé si la densité spécifique de référence est de 1,024 comparativement à une valeur de 1,016.

À partir de nos données, nous avons calculé les valeurs moyennes de créatinine chez les hommes ($15,0 \pm 6,4$ mmol/L; $n=17\ 873$) et chez les femmes ($10,9 \pm 6,1$ mmol/L; $n=2\ 323$) (Tableau 5). Les résultats de la modélisation montrent que les concentrations de créatinine chez les femmes sont en moyenne de 25 à 30 % plus faibles que celles des hommes, selon la période de prélèvement. D'autres facteurs tels que l'âge, la consommation de viande et l'importance de la masse musculaire peuvent également influencer les concentrations de créatinine (Suwazono et coll., 2005). Cependant ces facteurs n'ont pas été considérés dans notre modélisation puisque ces informations ne figuraient pas dans la base de données du LIMS. Nos valeurs de créatinine sont du même ordre que celles rapportées dans d'autres études chez des travailleurs. Cocker et coll. (2011) rapportent des valeurs moyennes de $13,0 \pm 6,2$ et $9,8 \pm 6,1$ mmol/l respectivement pour les hommes ($n=39\ 610$) et pour les femmes ($n=3207$). Selon les données de modélisation de ces auteurs, les concentrations de créatinine chez les hommes étaient supérieures de 45 % en moyenne comparativement à celles des femmes. Bader et coll. (2012) rapportent des valeurs de $12,9 \pm 7,1$ chez les hommes ($n=6\ 148$) et de $9,9 \pm 0,7$ mmol/L chez les femmes ($n=290$). Pour Carrieri et coll. (2001), les valeurs sont de $15,7 \pm 5,0$ ($n=346$ hommes) et $13,0 \pm 5,1$ mmol/L ($n=133$ femmes).

Les valeurs moyennes de densité spécifique calculées chez les hommes ($n=17\ 811$) et chez les femmes ($n=2\ 385$) que nous rapportons sont respectivement de $1,023 \pm 0,006$ et $1,019 \pm 0,007$ (Tableau 9). Notre modélisation indique que les valeurs de densité spécifique sont en moyenne 10 % (fin de quart) et 15 % (début de quart) plus faibles chez les femmes que celles des hommes. Pour les hommes, les résultats sont plus élevés de 5 % à la fin du quart de travail comparativement à un prélèvement effectué en début de quart. Carrieri et coll. (2001) rapportent pour leur part aucune différence dans les valeurs de densité spécifique mesurées en début ou en fin de quart de travail, les valeurs en fin de quart étant de $1,023 \pm 0,005$ chez les hommes ($n=346$) et de $1,020 \pm 0,005$ chez les femmes ($n=133$). Suwazono et coll. (2005) rapportent également des valeurs moyennes de densité spécifique significativement plus faibles chez les femmes ($1,020 \pm 0,008$, $n=434$) comparativement à celles des hommes ($1,023 \pm 0,007$, $n=289$), pour un prélèvement effectué le matin. Les valeurs rapportées par ces auteurs, pour un prélèvement à la fin du quart de travail, sont de $1,015 \pm 0,006$ chez les femmes ($n=105$) et de $1,018 \pm 0,006$ chez les hommes ($n=98$). Ainsi, à l'instar de la créatinine, les valeurs de densité spécifique sont plus faibles chez les femmes que chez les hommes. Selon Muscat et coll. (2011) ainsi que Moriguchi et coll. (2005a), ceci pourrait s'expliquer par le fait que la densité spécifique, tout comme les concentrations de créatinine urinaire, est influencée par la masse musculaire, qui elle-même dépend d'autres facteurs dont l'âge des sujets. Moriguchi et coll. (2005b) rapportent une diminution de la créatinine et de la densité spécifique urinaires avec l'âge (30 vs 80 ans) ce qui peut entraîner une surestimation des résultats d'un facteur 2 lorsque la créatinine est utilisée comme méthode d'ajustement ou d'un facteur 1,4 lorsque la correction par la densité spécifique est employée. Comparativement à la créatinine, seulement quelques études ont rapporté des résultats sur la variabilité associée à la mesure de la densité spécifique et de son impact sur l'ajustement des concentrations urinaires. Les données disponibles nous portent à croire que la

correction par la densité spécifique entraîne un biais moins important dans l'estimation de l'exposition chez les individus de différents âge, sexe, ethnicité et masse musculaire. Cependant nous sommes d'avis que des études supplémentaires sont nécessaires avant de conclure définitivement sur cette question.

6. CONCLUSION

Cette étude a permis de mettre en évidence que les concentrations urinaires des indicateurs biologiques corrigées par la densité spécifique sont moins influencées par l'âge, le sexe et la masse musculaire des individus que les résultats corrigés par la créatinine. Cependant, puisque plusieurs valeurs de référence disponibles à ce jour dans la littérature sont exprimées en fonction de la créatinine, il est important, avant de choisir un mode de correction, de considérer les unités dans lesquelles les dites valeurs de référence sont exprimées, afin de permettre une interprétation adéquate et une comparaison des données de surveillance biologique. À notre avis, la correction par la densité spécifique présente plusieurs avantages comparativement à la créatinine. Notamment, la mesure de la densité spécifique est beaucoup moins variable que la créatinine. L'utilisation de la correction par la densité spécifique devrait donc être considérée, sinon privilégiée dans les études futures visant la proposition de valeurs de référence pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle.

7. BIBLIOGRAPHIE

ACGIH[®], Documentation of the Biological Exposure Indices, Cincinnati, Ohio, 2001.

ACGIH[®], Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, Cincinnati, Ohio, 2010a.

ACGIH[®], Documentation of the Biological Exposure Indices, Cincinnati, Ohio, 2010b.

ACGIH[®], Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, Cincinnati, Ohio, 2013a.

ACGIH[®], Documentation of the Biological Exposure Indices, Cincinnati, Ohio, 2013b.

Agence fédérale allemande de l'environnement. Standardisation of substance concentrations in urine – creatinine. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 48(5): 616-618, 2005.

Akerstrom, M., Lundh, T., Barregard, L., Sallsten, G. Sampling of urinary cadmium: differences between 24-h urine and overnight spot urine sampling, and impact of adjustment for dilution. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 85: 189-196, 2012.

Alessio, L., Berlin, A., Dell'Orto, A., Toffoletto, F. et Ghezzi, I. Reliability of urinary creatinine as a parameter used to adjust values of urinary biological indicators. *Int Arch Occup Environ Health* 55: 99-106, 1985.

Almar, M., Villa, JG., Cuevas, MJ., Rodriguez-Marroyo, JA., Avila, C., Gonzalez-Gallego, J. Urinary levels of 8-hydroxydeoxyguanosine as a marker of oxidative damage in road cycling. *Free Radical Res.* 36(3): 247-253, 2002.

Anastasio, P., Cirillo, M., Spitali, L., Frangiosa, A., Pollastro, RM., De Santo, NG. Level of hydration and renal function in healthy humans. *Kidney Int.* 60: 748-756, 2001.

Araki, S. The effect of water restriction and water loading on urinary excretion of lead, δ -aminolevulinic acid and coproporphyrin. *Br. J. Ind. Med.* 35: 312-317, 1978.

Araki, S. Effects of urinary volume on urinary concentrations of lead, δ -aminolaevulinic acid, coproporphyrin, creatinine, and total solutes. *Br. J. Ind. Med.* 37: 50-54, 1980.

Araki, S., Aono, H., Murata, K. Adjustment of urinary concentration to urinary volume in relation to erythrocyte and plasma concentrations: An evaluation of urinary heavy metals and organic substances. *Arch. Environ. Health* 41(3): 171-177, 1986a.

Araki, S., Murata, K., Aono, H., Yanagihara, S., Niinuma, Y., Yamamoto, R., Ishihara, N. Comparison of the effects of urinary flow on adjusted and non-adjusted excretion of heavy metals and organic substances in "healthy" men. *J. Appl. Toxicol.* 6(4): 245-251, 1986b.

Araki, S., Aono, H. Effects of water restriction and water loading on daily urinary excretion of heavy metals and organic substances in metal workers. *Br. J. Ind. Med.* 46: 389-392, 1989.

Araki, S., Sata, F., Murata, K. Adjustment for urinary flow rate: an improved approach to biological monitoring. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 62: 471-477, 1990.

Bader, M., Messerer, P., Wolfgang, W. Urinary creatinine concentrations in an industrial workforce and comparison with reference values of the general population. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 86: 673-680, 2013.

Barbier, O., Jacquillet, G., Tauc, M., Cougnon, M. Effect of heavy metals on, and handling by, the kidney. *Nephron Physiol.* 99: 105-110, 2005.

Barr, DB., Bravo, R., Weerasekera, G., Caltabiano, LM., Whitehead Jr, RD., Olsson, AO., Caudill, SP., Schober, SE., Pirkle, JL., Sampson, EJ., Jackson, RJ., Needham, LL. Concentrations of dialkyl phosphate metabolites of organophosphorus pesticides in the U.S. population. *Environ. Health Perspect.* 112(2): 186-200, 2004.

Barr, DB., Wilder, LC., Caudill, SP., Gonzalez, AJ., Needham, LL., Pirkle, JL. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: Implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environ. Health Perspect.* 113(2) : 192-200, 2005.

Boeniger, MF., Lowry, LK., Rosenberg, J. Interpretation of urine results used to assess chemical exposure with emphasis on creatinine adjustments : a review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 54: 615-627, 1993.

Carrieri, M., Trevisan, A., Bartolucci, GB. Adjustment to concentration-dilution of spot urine samples : correlation between specific-gravity and creatinine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 74: 63-67, 2001.

Chadha, V., Garg, U., Alon, US. Measurement of urinary concentration: a critical appraisal of methodologies. *Pediatr. Nephrol.* 16: 374-382, 2001.

Cirillo, M., Laurenzi, M., Mancini, M., Zanchetti, A., De Santo, NG. Low muscular mass and overestimation of microalbuminuria by urinary albumin/creatinine ratio. *Hypertension* 47: 56-61, 2006.

Cocker, J., Mason, HJ., Warren, ND., et Cotton, RJ. Creatinine adjustment of biological monitoring results. *Occupational Medicine* 61:349-353, 2011.

Colombi, A., Maroni, M., Antonini, C., Fait, A., Zocchetti, C., Foa, V. Influence of sex, age and smoking habits on the urinary excretion of D-glucaric acid. *Clin. Chim. Acta* 128: 349-368, 1983.

Cone, EJ., Caplan, YH., Moser, F., Robert, T., Shelby, M., Black, DL. Normalization of urinary drug concentrations with specific gravity and creatinine. *J. Anal. Toxicol.* 33(1): 1-7, 2009.

Dai, X., Kutschke, K., Priest, N. Rapid urinary output normalization method using specific gravity. *Health Phys.* 101(2): 140-143, 2011.

Décombaz, J., Reinhardt, P., Anantharaman, K., von Glutz, G., Poortmans, JR. Biochemical changes in a 100 km run: free amino acids, urea, and creatinine. *Eur. J. Appl. Physiol.* 41: 61-72, 1979.

Dickinson, RG., King, AR., McKinnon, GE., Hooper, WD., Eadie, MJ., Herkes, GK. Studies on the renal excretion of the acyl glucuronides, phenolic glucuronides and sulphate conjugates of diflunisal. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 35: 609-613, 1993.

Elfering, A., Grebner, S., Semmer, NK., Byland, C., Gerber, H. Two urinary catecholamine measurement indices for applied stress research: Effects of time and temperature until freezing. *Human Factors* 45(4): 563-574, 2003.

Elkins, HB., Pagnotto, LD., Smith, HL. Concentration adjustments in urinalysis. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 35(9): 559-565, 1974.

Fortin, M-C., Carrier, G., Bouchard, M. Concentrations versus amounts of biomarkers in urine : a comparison of approaches to assess pyrethroid exposure. *Environ. Health* 7: 55-67, 2008.

Gaines, LGT., Fent, KW., Flack, SL., Thomasen, JM., Ball, LM., Zhou, H., Whittaker, SG., Nylander-French, LA. Effect of creatinine and specific gravity normalization on urinary biomarker 1,6-hexamethylene diamine. *J. Environ. Monit.* 12 : 591-599, 2010.

Garde, AH., Hansen, AM., Kristiansen, J., Knudsen, LE. Comparison of uncertainties related to standardization of urine samples with volume and creatinine concentration. *Ann. Occup. Hyg.* 48(2): 171-179, 2004.

Ghittori, S., Imbriani, M., Pezzagno, G., Capodaglio, E. The urinary concentration of solvents as a biological indicator of exposure: Proposal for the biological equivalent exposure limit for nine solvents. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 48: 786-790, 1987.

Gowans, EMS., Fraser, CG. Biological variation of serum and urine creatinine and creatinine clearance: ramification for interpretation of results and patient care. *Ann. Clin. Biochem.* 25: 259-263, 1988.

Greenblatt, DJ., Ransil, BJ., Harmatz, JS., Smith, TW., Duhme, DW., Koch-Weser, J. Variability of 24-hour urinary creatinine excretion by normal subjects. *The J. Clin. Pharmacol.* 16: 321-328, 1976.

Haddam, N., Samira, S., Dumont, X., Taleb, A., Lison, D., Haufroid, V., Bernard, A. Confounders in the assessment of the renal effects associated with low-level urinary cadmium: an analysis in industrial workers. *Environ. Health* 10: 37-45, 2011.

- Haddow, JE., Knight, GJ., Palomaki, GE., Neveux, LM., Chilmonczyk, BA. Replacing creatinine measurements with specific gravity values to adjust urine cotinine concentrations. *Clin. Chem.* 40/4: 562-564, 1994.
- Heavner, DL., Morgan, WT., Sears, SB., Richardson, JD., Byrd, GD., Ogden, MW. Effect of creatinine and specific gravity normalization techniques on xenobiotic biomarkers in smokers' spot and 24-h urines. *J. Pharmaceut. Biomed. Anal.* 40: 928-942, 2006.
- James, GD., Sealey, JE., Alderman, M., Ljungman, S., Mueller, FB., Pecker, MS., Laragh, JH. A longitudinal study of urinary creatinine and creatinine clearance in normal subjects. Race, sex, and age differences. *Am. J. Hypertension* 1: 124-131, 1988.
- Järup, L., Berglund, M., Elinder, CG., Nordberg, G., Vahter, M. Health effects of cadmium exposure – a review of the littérature and a risk estimate. *Scand. J. Work Environ. Health* 24, Suppl. 1 : 52p, 1998.
- Lauwerys, R., Haufroid, V., Hoet, P., Lison, D. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. 5^{ième} édition, Elsevier Masson, Paris, 2007, 1252 pp.
- Levine, L., Fahy, JP. Evaluation of urinary lead determination. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 27: 217-223, 1945.
- Li, Z., Romanoff, LC., Lewin, MD., Porter, EN., Trinidad, DA., Needham, LL., Patterson, DG., Sjödin, A. Variability of urinary concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbon metabolite in general population and comparison of spot, first-morning, and 24-h void sampling. *J. Expos. Sci. Environ. Epidemiol.* 20 : 526-535, 2010.
- Mage, DT., Allen, RH., Gondy, G., Smith, W., Barr, DB., Needham, LL. Estimating pesticide dose from urinary pesticide concentration data by creatinine correction in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-III). *J. Exp. Anal. Environ. Epidemiol.* 14: 457-465, 2004.
- Mage, DT., Allen, RH. et Kodali, A. Creatinine corrections for estimating children's and adult's pesticide intake doses in equilibrium with urinary pesticide and creatinine concentrations. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 18(4): 360-8, 2008.
- Miller, RC., Brindle, E., Holman, DJ., Shofer, J., Klein, NA., Soules, MR., O'Connor, KA. Comparison of specific gravity and creatinine for normalizing urinary reproductive hormone concentrations. *Clin. Chem.* 50/9: 924-932, 2004.
- Moriguchi, J., Ezaki, T., Tsukahara, T., Furuki, K., Okamoto, S., Ukai, H., Sakurai, H., Shimbo, S., Ikeda, M. Comparative evaluation of four urinary tubular dysfunction markers, with special references to the effects of aging and correction for creatinine concentration. *Toxicol. Lett.* 143: 279-290, 2003.

Moriguchi, J., Ezaki, T., Tsukahara, T., Fukui, Y., Ukai, H., Okamoto, S., Shimbo, S., Sakurai, H., Ikeda, M. Decreases in urine specific gravity and urinary creatinine in elderly women. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 78: 438-445, 2005a.

Moriguchi, J., Ezaki, T., Tsukahara, T., Fukui, Y., Ukai, H., Okamoto, S., Shimbo, S., Sakurai, H., Ikeda, M. Effects of aging on cadmium and tubular dysfunction markers in urine from adult women in non-polluted areas. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 78: 446-451, 2005b.

Muscat, JE., Liu, A., Richier Jr., JP. A comparison of creatinine vs. specific gravity to correct for urinary dilution of cotinine. *Biomarkers* 16(3): 206-211, 2011.

Nermell, B., Lindberg, A-L., Rahman, M., Berglund, M., Persson, LA., El Arifeen, S., Vahter, M. Urinary arsenic concentration adjustment factors and malnutrition. *Environ. Res.* 106 : 212-218, 2008.

OMS. Organisation mondiale de la santé. Biological monitoring of chemical exposure in the workplace. Vol 1. Geneva: World Health Organization, 1996.

Pearson, MA. Lu, C., Schmotzer, BJ., Waller, LA., Riederer, AM. Evaluation of physiological measures for correcting variation in urinary output: Implications for assessing environmental chemical exposure in children. *J. Exp. Sc. Environ. Epidemiol.* 19: 336-342, 2009.

Pradella, M., Dorizzi, RM., Rigolin, F. Relative density of urine: methods and clinical significance. *CRC Critical reviews in clinical laboratory sciences* 26(3): 195-242, 1988.

Randinitis, EJ., Barr, M., Nagwekar. Kinetics of urinary excretion of D-(-)-mandelic acid and its homologs II: Competitive inhibitory effect of D-(-)-mandelic acid and DL-Tropic acid on their renal tubular secretion in rats. *J. Pharmac. Sc.* 59: 813-818, 1970.

Rosenberg, J., Fiserova-Bergerova, V., lowry, LK. Biological monitoring IV: Measurements in urine. *Appl. Ind. Hyg.* 4(4): F-16-F-21, 1989.

Sherwood, JS. Measurement os specific gravity as a surrogate for ueinary flow rate - A singular study. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 14(10): 696-700, 1999.

Sieniawska, CE., Jung, LC., Olufadi, R., Walker, V. Twenty-four-hour urinary trace element excretion: reference intervals and interpretive issues. *Ann. Clin. Biochem.* 49(pt 4): 341-351, 2012.

Sirich, TL., Aronov, PA., Plummer, NS., Hostetter, TH., Meyer, TW. Numerous protein-bound solutes are cleared by the kidney with high efficiency. *Kidney International* advance online publication, 1 may 2013; doi:10.1038/ki.2013.154.

Sjöström, PA., Odland, BG., Wolgast, M. Extensive tubular secretion and reabsorption of creatinine in humans. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 22: 129-131, 1988.

Sorahan, T., Pang, D., Esmen, N., Sadhra, S. Urinary concentrations of toxic substances: An assessment of alternative approaches to adjusting for specific gravity. *J. Occup. Environ. Hyg.* 5 : 721-723, 2008.

Suwazono, Y., Akesson, A., Alfven, T., Järup, L., Vahter, M. Creatinine versus specific gravity-adjusted urinary cadmium concentrations. *Biomarkers* 10 (2-3): 17-126, 2005.

Suzuki, M., Sudoh, M., Shigeru, M., Kawakami, K., Shiota, M. et Ikawa, S. Changes in renal blood flow measured by radionuclide angiography following exhausting exercise in humans. *Eur J Appl Physiol.* 74: 1-7, 1996.

Trachtenberg, F., Barregard, L., McKinlay, S. The influence of urinary flow rate on mercury excretion in children. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 24: 31-35, 2010.

Trevisan, A., Nicoletto, G., Maso, S., Grandesso, G., Odyne, A. et Secondin, L. Biological monitoring of cadmium exposure: reliability of spot urine samples. *Int Arch Occup Environ Health* 65: 373-375, 1994.

Truchon, G., Tardif, R., Lavoué, J., Drolet, D., Lévesque, M., Boucher, J. Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. Études et recherches, Guide technique T-03, 7^{ième} édition, Montréal, IRSST, 2012.

Viau, C., Lafontaine, M., Payan, J.P. Creatinine normalization in biological monitoring revisited : The case of 1-hydroxypyrene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 77: 177-185, 2004.

Vij, HS. Et Howell, S. Improving the specific gravity adjustment method for assessing urinary concentrations of toxic substances. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 59: 375-380, 1998.

Vree, TB., Hekster, YA., Hafkenscheid, JCM., van Dalen, R., Friesen, WT. The influence of urine flow on renal clearance of creatinine in patients with normal and impaired kidney function. *Drug Intell. Clin. Pharmacy* 15: 194-198, 1981.

Waikar, SS., Sabbiseti, VS., Bonventre, JV. Normalization of urinary biomarkers to creatinine during changes in glomerular filtration rate. *Kid. Inter.* 78: 486-494, 2010.

Waterlow, JC. Observations on the variability of creatinine excretion. *Human Nutrition: Clin. Nutrition* 40C: 125-129, 1986.

Watson, AD. Urine specific gravity in practice. *Aust. Vet. J.* 76 : 392-398, 1998.

Weaver, VM., Kim, N-S., Lee, B-K., Parsons PJ., Spector, J., Fadroski, J., Jaar, BG., Steuerwald, AJ., Todd, AC., Simon, D., Schwartz, BS. Differences in urine cadmium associations with kidney outcomes based on serum creatinine and cystatin C. *Environ. Res.* 111: 1236-1242, 2011.

ANNEXE 1

Liste des substances/paramètres biologiques visés par la présente étude

ACÉTONE/acétone urinaire

ARSENIC/ arsenic inorganique urinaire et ses métabolites méthylés

BENZÈNE/ acide muconique urinaire

CADMIUM/ cadmium urinaire

CHROME/ chrome urinaire

COBALT/ cobalt urinaire

2-ÉTHOXYÉTHANOL/ acide 2-éthoxyacétique urinaire

ÉTHYLBENZÈNE/ acides mandélique et phénylglyoxylique urinaires

FLUORURES/ fluorures urinaires

N-HEXANE/ 2,5-hexadione urinaire

MERCURE/ mercure urinaire

MÉTHANOL/ méthanol urinaire

MÉTHYLÉTHYLCÉTONE/ méthyléthylcétone urinaire

MÉTHYLISOBUTYLCÉTONE/ méthylisobutylcétone urinaire

PENTACHLOROPHÉNOL/ pentachlorophénol urinaire

PHÉNOL/ phénol urinaire

STYRÈNE/ acide mandélique urinaire

TOLUÈNE/ o-crésol urinaire

1,1,1-TRICHLOROÉTHANE/ acide trichloroacétique et trichloroéthanol total urinaires

TRICHLOROÉTHYLÈNE/ acide trichloroacétique et trichloroéthanol urinaires

VANADIUM/ vanadium urinaire

XYLÈNES/acides méthylhippuriques urinaires