

Expertise du Centre de toxicologie du Québec en biosurveillance

RAPPORT MÉTHODOLOGIQUE

RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

SEPTEMBRE 2023

SOMMAIRE

Avant-propos	1
Introduction	2
Développement de l'expertise du CTQ en biosurveillance	3
Retombées de l'ECMS sur la santé de la population canadienne	9
Pour continuer d'évoluer et pour aller plus loin	9
Conclusion	11
Références	14

AVANT-PROPOS

L'Institut national de santé publique du Québec est le centre d'expertise et de référence en matière de santé publique au Québec. Sa mission est de soutenir le ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec, les autorités régionales de santé publique, ainsi que les établissements locaux, régionaux et nationaux dans l'exercice de leurs fonctions et responsabilités.

La collection *Recherche et développement* rassemble sous une même bannière une variété de productions scientifiques qui apportent de nouvelles connaissances techniques, méthodologiques ou autres d'intérêt large au corpus de savoirs scientifiques existants.

Le présent rapport porte sur l'expérience du laboratoire du Centre de toxicologie du Québec et le développement de son expertise en biosurveillance en lien avec l'Enquête canadienne sur les mesures de santé. On y présente les apprentissages et les pratiques prometteuses d'un tel projet.

Il a été élaboré à l'impulsion des différents partenaires du projet dans un effort de partage de connaissances.

Nous espérons qu'il vous sera utile.

1 INTRODUCTION

Les populations partout sur la planète sont en contact quotidiennement avec des substances chimiques, qu'elles soient naturellement présentes dans l'environnement ou issues d'activités humaines. Elles sont retrouvées dans le sol, l'air, l'eau, la nourriture et les produits de consommation courants. L'impact de ces contaminants environnementaux sur la santé suscite de plus en plus l'intérêt des organismes réglementaires gouvernementaux. La biosurveillance humaine permet d'étudier de manière directe et précise l'exposition des populations à des contaminants environnementaux, car elle consiste à « doser chez une personne la présence d'une substance chimique ou de produits de dégradation de cette substance dans l'organisme » (1). Elle fournit des mesures de base sur la santé des populations et permet de bâtir des bases de données. Si les études de biosurveillance sont pérennes, elles offriront la possibilité de détecter des variations de l'exposition, d'évaluer l'impact des réglementations visant le contrôle des substances chimiques ou encore d'en orienter de nouvelles et de comparer l'efficacité de ces réglementations avec d'autres pays qui ont mis en place des enquêtes similaires.

Le laboratoire du Centre de toxicologie du Québec (CTQ) de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a développé une expertise analytique spécifiquement adaptée aux études de biosurveillance principalement grâce à sa participation à l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS). Lancée en 2007 et se poursuivant aujourd'hui, cette grande enquête a notamment pour but de mesurer les niveaux d'imprégnation de la population canadienne à des contaminants environnementaux et de les mettre en relation avec des indicateurs de santé. En partenariat avec Santé Canada et l'Agence de la santé

publique du Canada, Statistique Canada dirige l'enquête et coordonne les cliniques mobiles où sont réalisés les mesures physiques et les prélèvements de spécimens biologiques (2).

La biosurveillance est un domaine en émergence puisque de plus en plus de pays, dont la République de Corée, le Japon, l'Australie, la Belgique, la France, l'Allemagne et les États-Unis, mettent sur pied des enquêtes nationales. Ces équipes et leurs partenaires travaillent dans un environnement où il faut redéfinir les standards par rapport aux critères habituels des laboratoires cliniques conventionnels, ce qui requiert une adaptation. Au départ, la structure du CTQ ne permettait pas de prendre en charge un projet d'une telle envergure. Le laboratoire a dû mettre en place une nouvelle structure organisationnelle, dont la constitution d'une équipe de gestion de projet. Il a également dû créer des outils de communication et de suivi avec le client, Santé Canada et Statistique Canada, ainsi que définir avec lui ses besoins en ce qui concerne la documentation, l'assurance qualité et la performance analytique afin d'orienter et d'adapter le développement analytique. Ces apprentissages survenus en cours de route ont jalonné l'évolution de l'expertise en biosurveillance du CTQ dans le cadre de l'ECMS.

Ce document témoigne du parcours du CTQ et du partenariat qui s'est établi avec Santé Canada et Statistique Canada. Il décrit les principaux enjeux organisationnels et structurels rencontrés et les solutions déployées. Pour finir, quelques pistes d'action destinées à un laboratoire voulant se qualifier pour les grandes enquêtes de biosurveillance résument l'essentiel des apprentissages.

2 DÉVELOPPEMENT DE L'EXPERTISE DU CTQ EN BIOSURVEILLANCE

Avant de lancer la première analyse pour l'ECMS, une série de paramètres ont été validés. Un projet pilote, commencé un an avant le début de l'enquête, a permis de tester les étapes du processus analytique, de la réception des échantillons à la transmission des résultats. Au début du projet, les analyses étaient majoritairement comprises dans des méthodes existantes, puis les cycles subséquents ont amené une demande pour le développement de nouvelles méthodes. L'augmentation substantielle de la volumétrie, ainsi que la complexité rehaussée de ces analyses, ont nécessité l'embauche de personnel. Le laboratoire a alors misé davantage sur la formation et la mobilité des employés de façon à atteindre une plus grande agilité, ce qui a requis une grande capacité d'adaptation de la part de tout le personnel. Le tableau 1 donne un aperçu de l'augmentation du nombre d'employés et du nombre de méthodes développées pour l'enquête au cours des cycles. Les prochaines sections rapportent les apprentissages découlant de la révision et de l'amélioration continue des façons de faire du CTQ.

Tableau 1 Évolution du nombre d'employés et des méthodes de 2006 à 2019

Titre d'emploi	2006	2019
Technicien(ne)s de laboratoire et technologistes biomédicaux	21	40
Chimistes en développement	5	9
Chimistes responsables de division	2	3
Gestionnaires (incluant directeur ou directrice)	2	4
Agent(e) administratif(ve)	1	1
Responsables et coordonnateur(-trice)s assurance qualité	1	3
Assistant(e)s techniques	1	5
Total	33	65
Méthodes	De 2006 à 2021	
Développées pour l'ECMS	45	

De 2006 à 2019, le nombre de technologistes, de chimistes et de gestionnaires a doublé et le nombre d'assistants et d'assistantes techniques est passé de 1 à 5. Quelques méthodes étaient déjà disponibles pour le premier cycle d'ECMS, mais plus de 45 méthodes supplémentaires ont été développées jusqu'à maintenant afin de réaliser l'analyse d'une gamme étendue de composés de nature organique et inorganique.

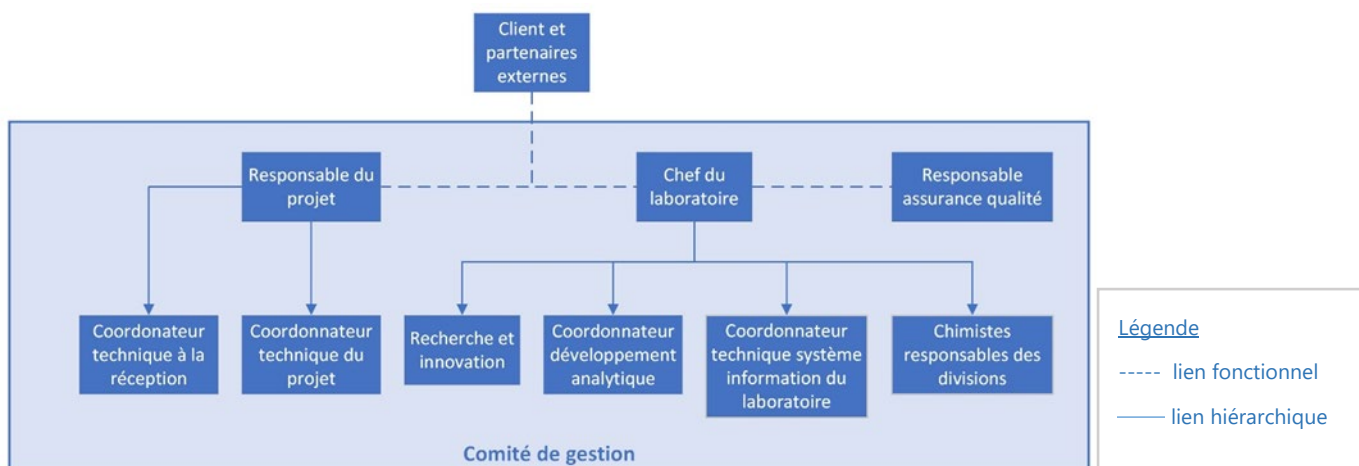
2.1 Comité de gestion et de suivi

La prise en charge d'un projet d'une telle envergure, de l'ordre de plusieurs dizaines de milliers d'analyses chaque année, a nécessité la création d'un comité de suivi et de gestion composé des principaux acteurs du projet (voir figure 1 p. 4). Cette équipe, qui se réunit aux six semaines, doit pouvoir s'appuyer sur des outils informatiques pour planifier adéquatement le travail, comme des outils de calcul de la capacité analytique ou encore des outils de suivi des délais. Ce comité devrait idéalement être structuré de façon à ce que les responsables assumant des rôles clés soient soutenus par une autre personne lorsque la charge de travail est

trop grande ou pouvant les remplacer en cas d'absence. Idéalement, une embauche de personnel supplémentaire et leur formation devraient avoir lieu avant le début du projet. Au

terme d'une réalisation importante, une rencontre post-mortem permet de faire le bilan et de déterminer les améliorations à apporter.

Figure 1 Structure organisationnelle et composition du comité de gestion du CTQ pour ECMS



Le comité de gestion assure un suivi serré de l'avancement du projet et considère les enjeux rencontrés sur tous les plans : le développement de nouvelles méthodes, la réception et l'analyse des échantillons, la traçabilité et le suivi dans le système d'information du laboratoire et la sortie et l'envoi des résultats. Cette table est aussi le lieu pour discuter, à l'occasion, des travaux de l'équipe de recherche.

2.2 Partenariat et communication avec le client

La communication, le partage d'information et la transparence sont des assises essentielles à l'établissement d'un partenariat réussi. Dans le cadre de l'ECMS, les rôles de chaque partie prenante ont été établis au départ, puis les enjeux, les attentes et les besoins ont été communiqués en continu, tout comme les exigences auxquelles les partenaires doivent répondre. Dans les paragraphes suivants, les aspects du projet à traiter avec le client seront

abordés, en mettant l'accent sur les volets administratif et analytique.

2.2.1 Gestion et partage de l'information

La quantité d'informations échangées par courriel, par téléphone ou encore se retrouvant dans divers documents et systèmes informatiques a nécessité une centralisation de ces sources de renseignements. Un cahier des charges est rédigé par le client et au CTQ, un registre des échanges retraçant les décisions prises et les informations transmises a été implanté. Pour assurer adéquatement le suivi des opérations, le CTQ a désigné une personne, le responsable du projet, comme point de chute de l'information. La personne coordonnatrice technique du projet l'assiste dans cette fonction. Cette organisation rend toutefois la passation efficace de l'information une responsabilité importante qui incombe à ces personnes.

Les opérations courantes font l'objet de suivis récurrents avec le client : des rencontres téléphoniques bimensuelles ont lieu et des rencontres plus exhaustives se tiennent quelques fois par année. Ce calendrier de suivis rapprochés permet de régler les imprévus rapidement et de partager les problèmes qui peuvent survenir au laboratoire (ex. bris d'un instrument, méthode en panne). Lorsqu'une difficulté survient, la transparence s'avère bénéfique pour toutes les parties. Aussi, les débats internes devraient être rapportés en vue d'informer l'autre partie sur les enjeux vécus.

Le client, pour sa part, devrait mentionner toute information pertinente pouvant faciliter les analyses. Par exemple, à la suite de problèmes récurrents de relargage (*carry-over*) des métabolites du tabac entre les échantillons d'une même séquence analytique, ceux des participants fumeurs ont été identifiés. Ils sont maintenant analysés séparément de ceux des participants non-fumeurs.

2.2.2 Définitions des attentes

Volet administratif

Beaucoup de paramètres, de barèmes et d'exigences doivent être discutés pour une gestion optimale du projet. Les discussions devraient d'abord traiter des notions d'inclusion et d'exclusion dans le service offert; il faut définir ce qui est inclus dans le prix de l'analyse. Par exemple, il faut se questionner si des rapports ou des états de situation demandés par le client doivent être facturés. Ensuite, la documentation à transmettre et le format approprié doivent être détaillés en vertu des normes propres à chaque organisation, notamment le format de transmission des résultats. En effet, les chartes des contrôles de qualité et autres données de l'assurance qualité, telles que les performances aux programmes

d'assurance qualité externes, peuvent être demandées par le client.

Il est important de définir les balises d'une documentation satisfaisante des méthodes d'analyse dans le but de fournir une information utile. Il peut s'agir, en plus de la méthode en tant que telle, de rapports techniques ou de compléments d'information. À propos des méthodes, il est crucial de s'entendre avec le client au sujet de leur partage (ex. critères d'accès, partage à des tiers) et de leur niveau de confidentialité. À cet effet, une méthode pourrait être partagée en totalité, partiellement ou sous format résumé.

Les analyses toxicologiques dans le cadre des enquêtes de biosurveillance peuvent mener à l'identification d'une maladie à déclaration obligatoire (MADO) au Québec. En ce qui concerne le laboratoire de toxicologie, c'est le cas des expositions chimiques d'origine environnementale ou professionnelle, par exemple à des métaux lourds, à des composés organiques volatils, à des hydrocarbures et à des pesticides. Il faut donc convenir d'un mode de transmission des résultats à déclaration hâtive afin d'informer le participant et son médecin traitant.

Dès le début du projet, il importe de convenir de la traçabilité, de la conservation et de la destruction des échantillons. Le laboratoire doit être en mesure de retrouver efficacement les échantillons archivés afin d'effectuer, par exemple, de nouvelles analyses ou de les retourner au client. Dans le même ordre d'idée, il faut discuter du moyen de disposer des résultats d'analyse, de leur archivage et de leur destruction éventuelle.

Volet analytique

Durant la phase de planification de l'enquête, le client et les chimistes du laboratoire devraient discuter du choix des biomarqueurs d'exposition. En effet, il est souhaitable que les chimistes soient mis à contribution dans ces décisions puisqu'ils pourront communiquer au client des enjeux analytiques concernant les molécules à l'étude. Par ailleurs, les professionnels du laboratoire et les professionnels scientifiques participant à l'enquête du côté du client devraient disposer d'un espace réservé pour discuter d'enjeux scientifiques, comme des réunions spéciales. Diverses propositions, par exemple des projets de recherche et de développement, pourraient émaner de ces rencontres et être soumises au comité de gestion multipartite. En somme, la contribution des chimistes du laboratoire aux processus décisionnels devrait être encouragée.

Les discussions qui ont lieu durant la phase de planification devraient aussi aborder les méthodes de prélèvement des échantillons et des blancs de terrain pour en assurer la conformité. En effet, dans le but d'identifier et de contrôler toute contamination environnementale au moment de la collecte des spécimens, des protocoles de prélèvement des échantillons et des blancs de terrain doivent être rédigés. Plusieurs peuvent être nécessaires selon la nature des analytes. Un élément central à discuter concerne les critères et les paramètres des méthodes. Tous les paramètres de validation doivent être établis, de même que la procédure pour y parvenir. Notamment, il faut définir les limites de détection (LD), les limites de quantification (LQ), les limites utilisées, les critères de reprise des analyses et les critères de performance analytique (coefficient de corrélation, biais, équations diverses). Les valeurs de référence des analytes doivent être définies et les parties doivent s'entendre sur leur mise à jour ou non avec la littérature

scientifique lorsque l'analyse a lieu sur une longue période. De plus, le client et le laboratoire doivent s'entendre sur le nombre de chiffres significatifs en fonction de la précision analytique et des besoins statistiques.

Le client devrait informer le laboratoire de l'utilisation qui sera faite des données. Cette information peut se révéler importante pour déterminer les paramètres de la méthode ou même le choix des analytes. En effet, bien définir le besoin initial et comprendre la portée des résultats est primordial pour fournir la bonne analyse. De plus, ces discussions scientifiques pourraient motiver des projets de recherche et de développement. Le client devrait aussi expliquer le traitement statistique qui sera appliqué aux résultats sous la limite de détection, car cette information peut influencer la méthode et la façon de rapporter le résultat.

Au fil de l'avancement du projet, un mécanisme de prise en charge et de suivi des demandes du client a été instauré afin d'assurer un service optimal. Une procédure permettant de faire cheminer les demandes de changement méthodologique de la part du client en cours de route (ex. ajout ou retrait d'un analyte) a été mise en place. Un formulaire consigne la demande et un avis écrit sur la faisabilité du changement est rédigé par le laboratoire. Pour finir, les rapports d'enquêtes destinés à être publiés devraient inclure une révision par toutes les parties pour s'assurer de l'exactitude de l'information.

En conclusion, établir les attentes et les besoins de chaque partie prenante dans un projet innovant comportant de très nombreux barèmes et critères à définir permet de lui donner des bases sur lesquelles se référer. Des ajustements viendront inévitablement ponctuer le projet, mais les procédures de gestion et de communication établies faciliteront leur intégration.

2.3 Réception

L'équipe de la réception a dû fournir un espace de stockage et créer un système de classement et d'inventaire des échantillons. Afin de permettre la gestion d'une grande volumétrie, l'utilisation d'un code-barres spécifique à chaque échantillon a été introduite, évitant ainsi les étapes manuelles. En cours de projet, la concordance entre la liste des échantillons envoyés par le client et ceux reçus a été vérifiée systématiquement de façon à éviter tout imbroglio et toute conciliation subséquente. Une méthode d'identification universelle des échantillons comprenant leur localisation a été élaborée et des étiquettes résistantes à la congélation et aux produits chimiques sont utilisées. Idéalement, la base de données des informations sur les échantillons est protégée et ne permet pas les modifications manuelles.

2.4 Développement méthodologique

Au départ de l'ECMS, pour la grande majorité, les mesures des contaminants demandés n'ont pas nécessité de développement de méthodes d'analyse; elles figuraient déjà dans l'offre de service du laboratoire. Toutefois, celles-ci n'avaient pas été conçues pour les études de biosurveillance et n'étaient ainsi pas adaptées. Aussi, les cycles subséquents comportaient de nouveaux analytes émergents et ainsi, plusieurs méthodes ont vu le jour. En 2011, une équipe composée de chimistes et de technologistes entièrement consacrée au développement méthodologique a été fondée. Cette nouvelle division a standardisé et uniformisé le processus de développement des méthodes d'analyse pour répondre aux exigences particulières des études de biosurveillance. Notamment, beaucoup d'efforts sont déployés pour atteindre des limites de détection les plus basses possible, étant donné que les concentrations de

nombreux analytes sont minimales. Les études de biosurveillance pouvant s'échelonner sur plusieurs mois – voire plusieurs années –, préserver la comparabilité des résultats s'avère primordial. Ainsi, de nombreux paramètres et critères font l'objet d'une validation avancée afin de maintenir sur le long terme la performance des instruments et des méthodes.

Avant de commencer le développement d'une méthode, les besoins et les exigences du client doivent être clairement définis. Le processus de développement doit lui être exposé et les enjeux de chaque partie discutés pour avoir une compréhension commune. Par exemple, les partenaires sont tenus de s'entendre sur la définition d'un biais statistique, de déterminer un pourcentage de biais acceptable, de fixer le coefficient de corrélation à maintenir et de déterminer les équations d'incertitude, tout cela dans le but d'établir les besoins du client en matière de performance analytique et de guider les chimistes en développement. Enfin, l'équilibre entre la performance d'une méthodologie et sa comparabilité avec d'autres méthodes similaires utilisées pour la biosurveillance à l'international doit être considéré, l'un des objectifs stratégiques de ces études étant de pouvoir se mesurer aux autres pays.

Les grandes enquêtes de biosurveillance ajoutant un volume d'échantillons substantiel au laboratoire, elles peuvent constituer une occasion pour instaurer ou accentuer l'automatisation des processus analytiques. Ces derniers peuvent de plus inclure des technologies visant à limiter les possibilités de contamination des échantillons durant leur préparation (par exemple, un circuit fermé). Grâce à ces nouvelles avancées, la charge de travail des technologistes sera réduite et le laboratoire sera plus efficace.

Il est pratiquement inévitable que des changements affectant une méthode surviennent au fil du temps. Il peut s'agir d'une innovation technologique ou méthodologique, ou encore le remplacement d'un instrument vieillissant. Ces changements doivent être documentés et communiqués au client avant de procéder à leur introduction. Notamment, le laboratoire doit rapporter les avantages et les inconvénients du changement et une étude de comparabilité entre les deux méthodes est nécessaire. En disposant de toute la documentation pertinente, le client et le laboratoire peuvent discuter des enjeux propres à chaque organisation et prendre un choix éclairé.

À la suite d'une contre-performance à un contrôle interlaboratoire, des tests approfondis ont permis de relever des lacunes importantes dans la certification de plusieurs étalons commerciaux des métabolites des phtalates (3). Notamment, des variations significatives entre les lots de fabrication ont engendré des biais dans les résultats, ce qui compromettrait leur fiabilité. Conséquemment, un facteur de correction a dû être appliqué à une partie des résultats. Comme ces étalons commerciaux sont couramment utilisés dans les enquêtes de biosurveillance, cette découverte a forcé d'autres organisations à revoir leurs résultats (4). Le CTQ s'est doté d'un processus de certification des étalons pour s'assurer de leur pureté si nécessaire.

Le développement de méthodes novatrices constitue une pierre angulaire des grandes études de biosurveillance. Puisque ces méthodes comportent inmanquablement un plus haut degré d'incertitude qu'une méthode éprouvée, il devient d'autant plus important de bien cibler les besoins du client et de procéder à une validation exhaustive. Maintenir la performance instrumentale de façon à

permettre une comparabilité des résultats sur le long terme s'avère un défi de taille. Il faut également se soucier de la comparabilité avec les autres méthodes de biosurveillance à l'international.

2.5 Entretien des équipements

Le parc instrumental s'est accru considérablement pour absorber l'augmentation de la volumétrie engendrée par l'ECMS et pour offrir la meilleure technologie. Ajouté à la nécessité d'employer des méthodes robustes, cela a stimulé la création de la division affectée à l'entretien des équipements. Cette division joue un rôle essentiel au bon déroulement des analyses pour l'ECMS et du laboratoire en général. Elle procède à des entretiens préventifs, elle est en mesure de diagnostiquer et de résoudre rapidement un problème instrumental et elle a constitué une réserve de pièces. Ce service de dépannage rapide permet de minimiser le temps d'arrêt d'une méthode et ainsi maintenir un haut débit d'analyses.

2.6 Assurance qualité

L'accréditation ISO 17025 *Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais* a été obtenue en 2000. Une équipe de management de la qualité veille à l'application des normes. Ce système a forcé l'atteinte des délais de production. La nouvelle norme ISO 17025 : 2017 inclut les technologies de l'information, ce qui signifie que les programmes informatiques qui génèrent ou convertissent des résultats doivent être validés. Cette accréditation ou son équivalent est un standard pour les laboratoires de référence et un gage de qualité pour le client.

Les analyses devraient être soutenues par un programme d'assurance qualité externe (PAQE) pour assurer l'exactitude de la mesure. Toutefois, puisque ce sont des substances

émergentes en grande proportion et que peu de laboratoires à l'échelle internationale proposent leur dosage, l'offre de PAQE reste limitée. La proportion d'analytes soutenus par un PAQE varie donc d'un cycle à l'autre et demeure tributaire de cette disponibilité. Par contre, la longue expertise du CTQ dans le domaine de PAQE, reconnue mondialement, a déjà été mise à profit pour développer un programme (OSEQAS) afin de pallier ce manque. À cet effet, le laboratoire possède la certification ISO 17043 comme fournisseur accrédité de services d'essais d'aptitude qui lui permet d'être un acteur important dans le développement de l'offre de service de PAQE, en adéquation avec les besoins croissants des études de biosurveillance.

3 RETOMBÉES DE L'ECMS SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION CANADIENNE

Les données recueillies chez les participants à l'ECMS ont été analysées de façon à découvrir des associations entre les informations recueillies par l'entremise du questionnaire, les mesures physiques et les biomarqueurs nutritionnels et d'exposition aux substances chimiques. Une association positive a été trouvée entre les concentrations d'arsenic urinaire total et la prévalence du diabète de type 2 (5), tout comme entre les taux de cholestérol et les concentrations de sulfonate de perfluorohexane (6). Une association négative entre les paramètres de la fonction respiratoire et les concentrations des métabolites urinaires des phtalates et des dialkylphosphates a été mise en évidence (7,8). De plus, les concentrations des hydrocarbures aromatiques polycyclés et les métabolites du naphtalène sont associés positivement aux indicateurs physiques de l'obésité chez la population pédiatrique (9).

Plusieurs substances chimiques, notamment le mercure, le plomb et le BPA, font partie des composés analysés à chaque cycle et des tendances ont été observées. La moyenne géométrique des concentrations de plomb sanguin a diminué de 15 % entre le cycle 3 et le cycle 1, celle du 1-hydroxynaphtalène, un métabolite urinaire du naphtalène, avait diminué de 33 % au cycle 3 en comparaison avec le cycle 2, alors qu'un métabolite du pesticide pyréthroïde, l'acide 3-phénoxybenzoïque, a augmenté de 72 % entre les cycles 1 et 2 (2). Les résultats de l'enquête ont servi à l'élaboration de l'évaluation canadienne des risques des produits chimiques pour le plomb, le sélénium et les phtalates, entre autres (10,11).

4 POUR CONTINUER D'ÉVOLUER ET POUR ALLER PLUS LOIN

La biosurveillance évoluant constamment, plusieurs avenues restent à explorer afin de parfaire l'expertise des laboratoires pour ces études. La recherche, le développement et l'innovation sont évidemment incontournables et seront traités plus en détail dans les sections 4.1 et 4.2. D'abord, quelques exemples d'améliorations sont énumérés.

Avec l'objectif d'établir des méthodes toujours plus robustes, le laboratoire souhaite instaurer un outil de suivi des contrôles de qualité par instrument et par technologiste. Ainsi, il serait possible de détecter rapidement un problème analytique. Une autre amélioration serait de se doter d'une salle blanche ou d'un autre moyen technologique permettant de minimiser les contaminations lors de la préparation des extraits. Une extrême précaution est de mise afin de doser des traces de substances chimiques avec une très haute sensibilité.

Un autre axe à explorer est le développement d'une nouvelle offre de service, le service-conseil en biosurveillance. En effet, les chimistes en développement et les chimistes responsables des divisions analytiques ont acquis au fil de la dernière décennie des connaissances approfondies sur plusieurs pans de la biosurveillance : le choix des substances à étudier, les métabolites à cibler ainsi que la matrice appropriée, l'instrument de prédilection, la méthode à utiliser, l'interprétation des résultats, etc. Ce service-conseil pourrait être offert autant à un laboratoire voulant développer une offre de service en biosurveillance qu'aux instigateurs de ces enquêtes.

À ce propos, un groupe scientifique sur la biosurveillance a été créé en 2017 à la suite d'une réflexion approfondie sur les stratégies de biosurveillance à mettre en place dans la province (12,13). Composé de professionnels et d'un médecin de l'INSPQ, ses mandats sont de soutenir les acteurs de la santé environnementale, produire, interpréter et diffuser les données de biosurveillance et valoriser, développer et maintenir l'expertise du groupe.

4.1 Recherche et développement

Pour continuer de faire progresser l'expertise en biosurveillance, il faut rester à l'affût des nouvelles technologies et méthodologies en assurant une veille de la littérature scientifique et des nouveaux appareils mis en marché. Des bancs d'essai peuvent être réalisés auprès des fournisseurs pour évaluer la performance de ces nouvelles technologies.

En parallèle des activités courantes, le laboratoire prend parfois l'initiative de développer des méthodes pour des composés émergents de façon à devancer les besoins du

client et de susciter l'intérêt d'autres collaborateurs pour ces nouvelles analyses. Ce fut le cas des retardateurs de flamme, des bisphénols et bientôt des pesticides de type néonicotinoïdes. En ce sens, l'offre de service au client pourrait inclure une portion recherche et développement lorsque ce dernier veut évaluer la faisabilité d'une analyse, par exemple.

Lorsqu'une méthode innovante est créée, comme pour le dosage du glyphosate (14), il faut envisager de la publier dans une revue scientifique. Ce rayonnement à l'international assoit l'expertise du laboratoire et sa crédibilité dans le domaine, en plus de contribuer à la promotion de sa participation à d'autres études de biosurveillance sur la scène internationale. Parallèlement, la publicisation des méthodes permet aux autres laboratoires internationaux de biosurveillance de les comparer aux leurs et éventuellement de les bonifier. La participation à des congrès est une autre activité qui permet de faire rayonner l'expertise du laboratoire à l'international, en plus d'être l'occasion de réseauter avec des acteurs en biosurveillance. Pour conclure, les répondants des enquêtes de biosurveillance peuvent manifester des réticences à fournir des spécimens biologiques ou juger que leur participation à l'enquête est un fardeau. Pour alléger et encourager la participation et lorsque possible, les analyses de sang total ou de plasma/sérum pourraient être substituées par un dépistage sur goutte de sang séché prélevé au bout des doigts. Les dosages des substances chimiques à partir de ces échantillons devraient être testés en laboratoire pour en évaluer la validité.

4.2 Innovation

La recherche permet d'explorer de nouvelles avenues, de tester des hypothèses et d'innover. L'innovation est essentielle dans un domaine en émergence à l'échelle mondiale. En un certain sens, tout est à faire et tout est possible.

L'intelligence artificielle (IA) offre des possibilités d'innovation difficiles à concevoir tellement elles sont nombreuses. Pour les analyses de laboratoire, l'IA fournirait une aide à l'interprétation des pics chromatographiques et permettrait aux laboratoires de gagner en efficacité. Elle pourrait également être un outil supplémentaire à la production de résultats.

La biovigilance est une avenue qui permettrait de voir venir les prochains polluants problématiques. Par des analyses non ciblées, de nouveaux composés toxiques en émergence pourraient être identifiés et des actions pourraient être entreprises avant qu'ils n'atteignent des niveaux inquiétants. À la connaissance des auteurs, la biovigilance n'est pas incluse dans les enquêtes de biosurveillance, mais elle fait l'objet de discussions entre les pays concernés.

L'accent des études de biosurveillance est mis sur les molécules toxiques. À celles-ci pourrait s'ajouter la mesure de certaines molécules bénéfiques, mais non essentielles, comme les antioxydants, afin de raffiner les études épidémiologiques. En effet, l'impact des substances toxiques et la relation avec l'effet protecteur d'autres molécules sont des avenues de recherche novatrices.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de norme internationale encadrant les laboratoires qui participent aux études de biosurveillance. En Europe toutefois, l'initiative de biosurveillance humaine (HBM4EU) a établi des critères de sélection des laboratoires candidats et des

normes les balisant (15,16). Autrement, il y a un besoin d'avoir des programmes d'assurance qualité externe spécifiques aux biomarqueurs. Les laboratoires concernés pourraient collaborer à définir davantage les normes et mettre en place des programmes d'essais d'aptitudes pour la biosurveillance.

5 CONCLUSION

La biosurveillance est un outil qui permet d'évaluer par des mesures directes l'exposition des populations aux substances chimiques et de les mettre en relation avec leurs effets sur la santé. Au Canada, l'ECMS fournit des données importantes utilisées entre autres par les organismes réglementaires et les décideurs pour mettre en place des politiques de gestion et d'utilisation des produits chimiques.

Le CTQ a développé une expertise en biosurveillance sur le plan analytique grâce à sa participation à cette enquête canadienne. Ce projet a amené une amélioration globale des processus par l'augmentation importante de la volumétrie et le développement d'un parc instrumental à la fine pointe de la technologie. Le CTQ est aujourd'hui reconnu mondialement pour son expertise dans le domaine.

Pour continuer d'évoluer, il faut miser sur le développement de méthodes novatrices et automatisées, explorer de nouvelles avenues de recherche et innover. Les différents laboratoires devraient collaborer à structurer la biosurveillance à l'échelle mondiale. Une norme de qualité viendrait encadrer et guider les laboratoires offrant ce service analytique et des programmes d'essais d'aptitudes permettraient de les évaluer.

PISTES D'ACTION POUR UN LABORATOIRE VOULANT DÉVELOPPER SON OFFRE EN BIOSURVEILLANCE

Gestion partenariale

- Monter une structure de gestion du projet et identifier les personnes aux rôles clés;
- Établir un calendrier de rencontres et de suivis ainsi que des canaux de communications à l'interne et avec le client;
- Définir les besoins du client pour les paramètres analytiques et la documentation à fournir;
- Mettre en fonction une équipe affectée au développement des nouvelles méthodes, si possible.

Préparation du laboratoire

- Obtenir une accréditation ISO ou l'équivalent pour la réalisation des analyses de laboratoire;
- Effectuer un projet pilote au moins un an avant le début du projet pour le rodage de toutes les étapes du service de laboratoire;
- Créer des outils informatiques permettant de calculer la capacité analytique, de produire des statistiques, de gérer la base de données des échantillons, etc.;
- Prévoir des espaces de stockage (chambre froide et congélateurs) suffisants selon la durée de conservation et d'archivage requis.

Développement analytique

- Prendre le temps d'optimiser les méthodes afin d'identifier les contaminations et les moyens de les contrôler, d'éviter de salir prématurément l'instrument, de diminuer le temps d'analyse et de rendre la méthode plus robuste;
- Procéder à des tests de validation supérieurs, notamment des tests de stabilité des échantillons et des extraits, l'impact des cycles gel/dégel, les effets matrices, l'impact d'ajouter des standards internes marqués, d'ajouter des points à une courbe d'étalonnage, etc.;
- Déterminer la limite de détection par reproductibilité et non par répétabilité;
- Fixer la limite de détection et la limite de qualification de façon à se laisser une marge de manœuvre suffisante pour remédier à une diminution de la robustesse causée, par exemple, par le vieillissement de l'instrument et les variations des conditions environnementales;

Développement analytique (suite)

- Trouver des matériaux de référence ou recourir à leur fabrication;
- Définir trois niveaux de matériaux de référence (bas, normal et haut);
- Créer une banque de spécimens représentatifs des cohortes à l'étude pour permettre de tester les méthodes et de détecter des problèmes éventuels, par exemple des interférences;
- Réaliser une préproduction et valider les résultats avec le client;
- Disposer idéalement de plus d'un instrument par méthode de façon à pallier un bris instrumental et à éviter des délais de production;
- Procéder à une validation lorsque les lots d'étalons et de calibrateurs changent, lors du remplacement d'une colonne chromatographique ou de toute autre pièce de l'instrument, ou lorsque le fournisseur de ces matériaux est substitué.

RÉFÉRENCES

1. Santé Canada [En ligne]. Biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement. Ottawa (ON) : Gouvernement du Canada [Internet]. 2021. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/sante-environnement-milieu-travail/contaminants-environnementaux/biosurveillance-humaine-substances-chimiques-environnement.html>
2. Haines DA, Saravanabhavan G, Werry K, Khoury C. An overview of human biomonitoring of environmental chemicals in the Canadian Health Measures Survey: 2007–2019. *Int J Hyg Environ Health*. 2017;220(2, Part A):13-28.
3. Langlois É, LeBlanc A, Simard Y, Thellen C. Accuracy Investigation of Phthalate Metabolite Standards. *J Anal Toxicol*. 2012;36(4):270-9.
4. Langlois É, Saravanabhavan G, Arbuckle TE, Giroux S. Correction and comparability of phthalate metabolite measurements of Canadian biomonitoring studies (2007-2012). *Environ Int*. 2014;64:129-33.
5. Feseke SK, St-Laurent J, Anassour-Sidi E, Ayotte P, Bouchard M, Levallois P. Arsenic exposure and type 2 diabetes: results from the 2007-2009 Canadian Health Measures Survey. *Health Promot Chronic Dis Prev Can Res Policy Pract*. 2015;35(4):63-72.
6. Fisher M, Arbuckle TE, Wade M, Haines DA. Do perfluoroalkyl substances affect metabolic function and plasma lipids?--Analysis of the 2007-2009, Canadian Health Measures Survey (CHMS) Cycle 1. *Environ Res*. 2013;121:95-103.
7. Ye M, Beach J, Martin JW, Senthilselvan A. Urinary Dialkyl Phosphate Concentrations and Lung Function Parameters in Adolescents and Adults: Results from the Canadian Health Measures Survey. *Environ Health Perspect*. 2016;124(4):491-7.
8. Cakmak S, Dales RE, Hebbern C, Saravanabhavan G. The association between urinary phthalates and lung function. *J Occup Environ Med*. 2014;56(4):376-81.
9. Bushnik T, Wong SL, Holloway AC, Thomson EM. Association of urinary polycyclic aromatic hydrocarbons and obesity in children aged 3-18: Canadian Health Measures Survey 2009-2015. *J Dev Orig Health Dis*. 2020;11(6):623-31.
10. Health Canada. Final Human Health State of the Science Report on Lead [En ligne]. Ottawa (ON) : Health Canada [Internet]. 2013. Disponible sur: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/ewh-semt/alt_formats/pdf/pubs/contaminants/dhssrsl-rpecsceph/dhssrsl-rpecsceph-eng.pdf
11. Health Canada. Third report on human biomonitoring of environmental chemicals in Canada [En ligne]. Ottawa (ON) : Health Canada [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/ewh-semt/alt_formats/pdf/pubs/contaminants/chms-ecms-cycle3/chms-ecms-cycle3-eng.pdf
12. Gagné M, Valcke M. Réflexions sur l'élaboration d'une stratégie de biosurveillance en appui aux actions de santé publique au Québec: rapport synthèse [En ligne] [Internet]. Québec (QC) : Institut national de santé publique du Québec. 2014. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/publications/1882>
13. Gagné M, Thibault C. Stratégie de biosurveillance au Québec: étude de l'exposition de la population aux contaminants chimiques de l'environnement [En ligne]. [Internet]. Québec (QC) : Institut national de santé publique du Québec. 2017. Disponible sur : <https://www.inspq.qc.ca/publications/2219>

14. Bienvenu JF, Bélanger P, Gaudreau É, Provencher G, Fleury N. Determination of glyphosate, glufosinate and their major metabolites in urine by the UPLC-MS/MS method applicable to biomonitoring and epidemiological studies. *Anal Bioanal Chem.* 2021;413(8):2225-34.
15. Gilles L, Govarts E, Rambaud L, Vogel N, Castaño A, Esteban López M, et al. HBM4EU combines and harmonises human biomonitoring data across the EU, building on existing capacity – The HBM4EU survey. *Int J Hyg Environ Health.* 2021;237:113809.
16. HBM4EU - Science and policy for a healthy future [En ligne] HBM4EU - Science and policy for a healthy future; s. d. ONLINE LIBRARY [Internet]. Disponible sur : <https://www.hbm4eu.eu/online-library/>

Expertise du Centre de toxicologie du Québec en biosurveillance

AUTRICE

Andrée-Anne Marcoux, conseillère scientifique spécialisée
Centre de toxicologie du Québec
Institut national de santé publique du Québec

RÉVISEURS

Patrick Bélanger, conseiller scientifique
Nicolas Caron, biochimiste clinique
Ciprian Mihai Cirtiu, conseiller scientifique spécialisé
Isabelle Côté, coordonnatrice technique
Pierre Dumas, conseiller scientifique
Normand Fleury, chef d'unité scientifique
Éric Gaudreau, conseiller scientifique
Alain LeBlanc, chef de secteur projets majeurs
Centre de toxicologie du Québec
Institut national de santé publique du Québec

Les réviseurs ont été conviés à apporter des commentaires sur la version préfinale de ce document et en conséquence, n'en ont pas révisé ni endossé le contenu final.

L'autrice ainsi que les membres du comité scientifique et les réviseurs ont dûment rempli leurs déclarations d'intérêts et aucune situation à risque de conflits d'intérêts réels, apparents ou potentiels n'a été relevée.

MISE EN PAGE

Aurélie Franco, agente administrative
Véronique Paquet, agente administrative
Direction de la santé environnementale, au travail et de la toxicologie

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Dépôt légal – 4^e trimestre 2023
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISBN : 978-2-550-96071-3 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2023)

N° de publication : 3407