

Santé et environnement : données de biosurveillance et études d'imprégnation
// Health and Environment : biomonitoring data and impregnation studies

Coordination scientifique // Scientific coordination

Clémence Fillol & Hélène Therre, Santé publique France, Saint-Maurice, France

Et pour le Comité de rédaction du BEH : **Florence Bodeau-Livinec**, EHESP, Rennes, France, **Isabelle Gremy**, ORS Ile-de-France, Paris, France, et **Damien Mouly**, Santé publique France – Occitanie, Toulouse, France

SOMMAIRE // Contents

ÉDITORIAL // Editorial

La biosurveillance : un outil essentiel
en santé publique

// Biomonitoring: An essential public health toolp. **352**

Daniel Bolduc

Directeur scientifique, Direction de la santé environnementale
et de la toxicologie, Institut national de santé publique
du Québec, Québec, Canada

ARTICLE // Article

Étude d'imprégnation combinée
à une approche participative
pour la gestion d'une situation de sols
pollués dans le Gard (2015-2017)

// Biomonitoring combined with community
involvement to manage a situation of polluted
soils in Southern France (2015-2017)p. **354**

Amandine Cochet et coll.

Santé publique France, Occitanie, Montpellier, France

ARTICLE // Article

Exposition aux polluants du quotidien
de la population française en 2014-2016
d'après l'étude Esteban

// Exposure to pollutants in the daily life
of the French population in 2014-2016
from the Esteban study.....p. **361**

Clémence Fillol et coll.

Santé publique France, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

Chlordécone aux Antilles :
de la caractérisation de la contamination
alimentaire à l'imprégnation des individus.
Résultats de l'étude Kannari 2013-2014

// Chlordecone in French West Indies:
From the characterization of food contamination
to impregnation in the population. Results
from the KANNARI study 2013-2014.....p. **370**

Clémentine Dereumeaux et coll.

Santé publique France, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

Biosurveillance humaine des expositions
professionnelles et environnementales :
convergences, différences et limites

// Human biomonitoring of occupational
and environmental exposures: convergences,
differences and limitationsp. **378**

Nadine Fréry, Mounia El Yamani

Santé publique France, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

Enjeux métrologiques associés
aux données de biosurveillance
// Metrological issues associated
to biomonitoring datap. **383**

Kahina Slimani et coll.

Université de Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut
de recherche en santé, environnement et travail) –
UMR_S 1085, Rennes, France

(Suite page 352)

La reproduction (totale ou partielle) du BEH est soumise à l'accord préalable de Santé publique France. Conformément à l'article L. 122-5 du code de la propriété intellectuelle, les courtes citations ne sont pas soumises à autorisation préalable, sous réserve que soient indiqués clairement le nom de l'auteur et la source, et qu'elles ne portent pas atteinte à l'intégrité et à l'esprit de l'oeuvre. Les atteintes au droit d'auteur attaché au BEH sont passibles d'un contentieux devant la juridiction compétente.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <https://www.santepubliquefrance.fr/revues/beh/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>

Directeur de la publication : Jean-Claude Desenclos, directeur scientifique, adjoint à la directrice générale de Santé publique France
Rédactrice en chef : Valérie Colombani-Cocuron, Santé publique France, redaction@santepubliquefrance.fr
Rédactrices en chef adjointes : Frédérique Biton-Debernardi et Jocelyne Rajnachel-Messiaï
Secrétariat de rédaction : Marie-Martine Khamassi, Farida Mihoub
Comité de rédaction : Raphaël Andler, Santé publique France; Thierry Blanchon, Ipleps; Florence Bodeau-Livinec, EHESP; Bertrand Gagnière, Santé publique France - Bretagne; Isabelle Grémy, ORS Ile-de-France; Anne Guinard/Damien Mouly, Santé publique France - Occitanie; Nathalie Jourdan-Da Silva, Santé publique France; Philippe Magne, Santé publique France; Valérie Olié, Santé publique France; Alexia Peyronnet, Santé publique France; Annabel Rigou, Santé publique France; Hélène Therre, Santé publique France; Sophie Vaux, Santé publique France; Isabelle Villena, CHU Reims.
Santé publique France - Site Internet : <http://www.santepubliquefrance.fr>
Préresse : Jouve
ISSN : 1953-8030

ARTICLE / Article

Implication de Santé publique France au sein du projet HBM4EU pour développer une biosurveillance environnementale et professionnelle européenne // Santé publique France involvement to the HBM4EU project for the development of an environmental and occupational European human biomonitoring.....p. 390

Loïc Rambaud et coll.

Santé publique France, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

Identification de contaminants chimiques d'intérêt prioritaire en santé environnementale sur la base de mesures d'imprégnation québécoises // Identification and Priorization of Chemical Contaminants of Interest in Environmental Health Based on Quebec Human Biomonitoring Data.....p. 395

Michelle Gagné et coll.

Institut national de santé publique du Québec, Montréal, Canada

> ÉDITORIAL // Editorial

LA BIOSURVEILLANCE : UN OUTIL ESSENTIEL EN SANTÉ PUBLIQUE

// BIOMONITORING: AN ESSENTIAL PUBLIC HEALTH TOOL

Daniel Bolduc

Directeur scientifique, Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec, Québec, Canada

Tout au long de ma carrière en santé environnementale, j'ai été témoin d'actions et de décisions motivées par des données de biosurveillance. En effet, le Québec détient une bonne expérience en cette matière, laquelle s'appuie sur les compétences de notre laboratoire de toxicologie, des acteurs de santé publique et du milieu de la recherche.

La biosurveillance permet l'atteinte de nombreux objectifs et soutient de différentes manières les acteurs de santé publique :

- les actions de biosurveillance à proximité d'endroits affectés par une activité polluante assurent une meilleure compréhension de l'exposition et renforcent l'évaluation et la gestion des risques sanitaires. Dans les dernières décennies, des études menées dans plusieurs régions du Québec ont servi à documenter l'imprégnation de populations exposées à des contaminants ou à des sources particulières ;
- la surveillance biologique permet de suivre des tendances temporelles ou géographiques, ainsi que leur évolution, de comparer des sous-groupes vulnérables comme les enfants ou des communautés ethniques. Au Québec, par exemple, nous nous intéressons depuis des années aux populations du nord du Québec. Par des mesures répétées dans le temps, nous avons pu observer dans le profil d'exposition de ces populations la diminution ou l'apparition de certains composés connus pour leurs effets potentiellement délétères sur la santé, tels que le mercure, le plomb, les dioxines, des pesticides chlorés, ou des retardateurs de flammes bromés ;

- elle demeure très utile pour estimer l'impact de politiques publiques, de la réglementation ou de mesures de gestion. Le succès d'activités de décontamination de sols d'anciennes zones industrielles a régulièrement été démontré par des dosages de métaux dans le sang, l'urine ou les cheveux d'enfants. Il en est de même de nouvelles approches et pratiques préventives auprès de travailleurs exposés aux pesticides ;
- le portrait de la biosurveillance au Québec a contribué à identifier des lacunes dans les données : peu ou pas d'études ont évalué l'exposition des adolescents et des aînés aux contaminants environnementaux.

Au Québec, l'information récoltée au fil des ans par des études ponctuelles est le témoin d'une expérience robuste et riche. Il est intéressant toutefois de voir que les grandes enquêtes nationales viennent maintenant compléter ces activités de biosurveillance ciblées et qu'elles contribuent à solidifier les pratiques et les compétences acquises. En effet, des dizaines d'études qui documentent un composé ne permettent pas nécessairement d'avoir un portrait fiable de l'exposition de la population. Cela est dû par exemple à un manque de comparabilités des protocoles, à des lacunes statistiques, ou encore en raison de l'évolution des méthodes analytiques. Les études à grande échelle sont utiles pour avoir une idée du profil de l'exposition de l'ensemble de la population, mais aussi pour soutenir l'interprétation comparative par l'établissement de nouvelles valeurs de référence.

Ainsi, bien que les actions de biosurveillance ciblées se poursuivent toujours au Québec, elles sont maintenant jumelées à des efforts nationaux.

Le Québec participe aux travaux canadiens de documentation et de suivi de l'exposition de la population générale à des dizaines, voire des centaines de contaminants. C'est notamment le cas de notre laboratoire de toxicologie, qui œuvre comme centre de référence auprès de ces grandes enquêtes.

La santé publique québécoise s'appuie depuis longtemps sur des données réelles et directes de l'exposition humaine pour répondre à des enjeux sanitaires. Notre regretté collègue, le Dr Éric Dewailly, médecin, épidémiologiste et chercheur renommé en toxicologie humaine en France et au Québec, un des pionniers de la recherche en santé environnementale, disait d'ailleurs que les dossiers pour lesquels nous avions des mesures biologiques étaient ceux qui avaient le plus avancé en épidémiologie environnementale. La biosurveillance a réussi au Québec à mobiliser de nombreux acteurs et des décideurs autour de sujets phares de la santé environnementale.

Dans ce numéro du *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, le lecteur aura l'occasion de se familiariser davantage avec cette approche. La diversité des articles permettra de mieux comprendre l'intérêt et l'utilité de la biosurveillance dans différents contextes de santé publique. En effet, les situations illustrées traitent du recours à la surveillance biologique dans des conditions différentes d'exposition : des communautés sous l'influence d'une source locale, des travailleurs, des groupes étudiés pour leur vulnérabilité (voir l'article de C. Déreumeaux et coll.) et, plus largement, d'une population nationale à certaines substances de l'environnement ayant un impact sur la santé, comme dans l'étude française Esteban présentée par C. Fillol et coll.

Dans l'article « Enjeux métrologiques de la biosurveillance », P. Quenel et coll. signalent d'importants défis auxquels font face les initiateurs de projets ou d'enquêtes de surveillance biologique. Parmi ceux-ci, citons le choix des biomarqueurs et de la matrice, la méthode analytique, la normalisation des résultats, la conservation et la préparation des échantillons. L'écrit est fort intéressant pour mieux saisir toute l'importance et la complexité de la mesure.

Un autre des principaux défis rencontrés demeure le choix et la priorisation des substances. Dans leur article, mes collègues M. Gagné et coll. dévoilent une méthode d'identification de contaminants chimiques d'intérêt prioritaire en santé environnementale. L'approche repose sur la comparaison des données du Québec et du Canada, mais aussi sur le risque. Comme le précisent les auteurs, il s'agit là en effet

d'un point de départ intéressant pour déterminer des priorités d'actions de santé publique, pour de la recherche ou pour une biosurveillance accrue.

La communication constitue également un enjeu de taille. L'existence de valeurs d'interprétation est préférable pour présenter les résultats, leur absence complexifie la présentation des conclusions. L'article de A. Cochet et coll. fait ressortir l'avantage de se servir des approches consultatives et participatives pour la gestion de situations de pollution locale où la surveillance biologique est impliquée.

Une difficulté notable que rencontrent les enquêtes nationales de biosurveillance demeure l'harmonisation des pratiques existantes au niveau continental. L'objectif est de favoriser une utilisation accrue des données et d'améliorer la cohérence de la réglementation. L'initiative de la Commission européenne en ce sens est remarquable avec le programme de recherche HBM4EU, présenté par L. Rambaud et coll. L'implantation de critères de qualité communs, de réseaux d'experts et de laboratoires employant les mêmes méthodes ainsi que l'élaboration conjointe de valeurs de référence d'exposition sont des exemples cités par les auteurs de conditions renforçant cette uniformisation. L'usage des biobanques, la valorisation des données existantes, l'ajout de la biosurveillance professionnelle sont tous des défis pertinents de l'initiative HBM4EU européenne. Cet important effort d'harmonisation est, du reste, la route à privilégier pour les autres continents et leurs grandes enquêtes nationales qui y concourent.

Finalement, de leur côté, N. Fréry et coll. présentent les convergences et les divergences de la biosurveillance utilisées dans des finalités distinctes de mesure d'exposition environnementale ou professionnelle. Deux réalités différentes qui, selon les auteurs, peuvent toutefois « *se nourrir mutuellement* ».

La force de la biosurveillance est qu'elle tient compte de l'ensemble des voies et des sources d'exposition de même que des processus métaboliques internes. Ainsi, même en considérant les difficultés qu'impliquent les activités de biosurveillance, elle offre aux décideurs publics des données probantes incontournables, afin de définir des politiques environnementales et sanitaires solides. Son recours mérite donc d'être maintenu et encouragé. ■

Citer cet article

Daniel Bolduc. Éditorial : La biosurveillance : un outil essentiel en santé publique. Bull Epidemiol Hebd. 2020;(18-19):352-3. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/18-19/2020_18-19_0.html

ÉTUDE D'IMPRÉGNATION COMBINÉE À UNE APPROCHE PARTICIPATIVE POUR LA GESTION D'UNE SITUATION DE SOLS POLLUÉS DANS LE GARD (2015-2017)

// BIOMONITORING COMBINED WITH COMMUNITY INVOLVEMENT TO MANAGE A SITUATION OF POLLUTED SOILS IN SOUTHERN FRANCE (2015-2017)

Amandine Cochet¹ (amandine.cochet@santepubliquefrance.fr), Clémence Fillo², Alain Le Tertre², Marie-Pierre Allié³, Sandrine Bengoua³, Béatrice Sénémaud³, Marie-Laure Bidondo², Julie Chesneau², Damien Mouly⁴

¹ Santé publique France – Occitanie, Montpellier, France

² Santé publique France, Saint-Maurice, France

³ Agence régionale de santé Occitanie, Montpellier, France

⁴ Santé publique France – Occitanie, Toulouse, France

Soumis le 11.09.2019 // Date of submission: 09.11.2019

Résumé // Abstract

Des niveaux de pollution très élevés en plomb, arsenic et cadmium ont été mesurés dans les sols au niveau d'anciens sites miniers dans le Gard.

Afin de comprendre les sources et modes d'exposition des populations riveraines, une étude de biosurveillance a été menée en population générale, en collectant des données *via* des prélèvements biologiques (sang pour le plomb et urines pour l'arsenic et le cadmium), un questionnaire sur les habitudes alimentaires et les modes de vie ainsi que des prélèvements environnementaux dans les sols des jardins et poussières des logements des participants. L'inclusion s'est faite sur la base du volontariat et les facteurs de risque liés aux imprégnations au plomb, à l'arsenic et au cadmium ont été quantifiés à partir d'un modèle linéaire généralisé.

Un comité d'appui externe comprenant des experts en expologie, biostatistiques, alimentation, épidémiologie, anthropologie et toxicologie a traduit les résultats de l'étude en mesures opérationnelles appropriées. Le comité a impliqué la population, en consultant divers intervenants, pour adapter les propositions au contexte local.

Significant levels of pollution of soils with lead, arsenic and cadmium have been observed in the surroundings of closed metal mines in the Gard department (Southern France).

To better understand the exposure sources and pathways of neighboring populations, a biomonitoring study was conducted in the general population gathering data through biological samples (blood for lead and urines for arsenic and cadmium), a questionnaire on eating habits and lifestyles, environmental samples in gardens soils and house dust. Participation was on a voluntary basis and a generalized linear model was used to determine the risk factors of exposure to lead, arsenic and cadmium.

A multidisciplinary external advisory committee comprising experts in exposure science, biostatistics, nutrition, epidemiology, anthropology and toxicology, translated the study results into appropriate operational measures. The committee involved the community, consulting various stakeholders, to adapt proposals to the local context.

Mots-clés : Biosurveillance, Étude d'imprégnation, Site minier, Plomb, Arsenic, Cadmium, Approche participative, Comité d'appui externe

// **Keywords:** Biomonitoring, Impregnation study, Metal mine, Lead, Arsenic, Cadmium, Community involvement, External advisor committee

Introduction

Les sites gardois de Carnoulès et de Croix-de-Pallières ont hébergé une importante activité d'extraction de minerais métalliques jusqu'au siècle dernier. Les études environnementales (études d'interprétation de l'état des milieux, IEM) réalisées en application de la politique nationale du ministère en charge de l'Environnement ont mis en évidence, en 2012 et 2013, des teneurs dans les sols en plomb et en arsenic exceptionnellement élevées pour les deux sites, ainsi que des teneurs en cadmium

élevées pour le site de Croix-de-Pallières⁽¹⁾. Des travaux de mise en sécurité des sites ont été réalisés au moment des cessations d'activité.

Afin d'objectiver l'exposition des riverains au plomb, à l'arsenic et au cadmium, dont les effets sanitaires

⁽¹⁾ – Pour le plomb : autour de 500 à 5 000 mg/kg pour les deux sites et atteignant ponctuellement 420 000 mg/kg sur le site de Croix-de-Pallières ;

– Pour l'arsenic : autour de 300 à 900 mg/kg pour les deux sites et atteignant ponctuellement 39 000 mg/kg sur le site de Carnoulès ;

– Pour le cadmium : autour de 60 mg/kg sur le site de la Croix-de-Pallières.

sont bien décrits dans la littérature ¹, et de mieux comprendre les sources et modes d'exposition des populations locales, une étude d'imprégnation a été réalisée.

Elle est intervenue dans un contexte sensible, avec une multiplicité d'enjeux (sanitaires, environnementaux, fonciers, judiciaires...) et une pression médiatique importante.

Un comité d'appui externe a été réuni pour analyser et interpréter les données de l'étude d'imprégnation et formuler des propositions de gestion. Le comité a souhaité compléter la démarche par une approche participative en consultant différentes parties prenantes, afin d'adapter les propositions au contexte local.

Ces études – études d'imprégnation et approche participative – ont fait l'objet d'un rapport détaillé ². Cet article présente succinctement ces deux volets et discute l'apport pour la gestion de cette approche mixte.

Matériel et méthodes

Étude d'imprégnation

Une étude transversale d'exposition biologique a été réalisée en population générale d'octobre 2015 à mai 2017.

Les objectifs de cette étude étaient de décrire les niveaux d'imprégnation des riverains au plomb et à

l'arsenic (pour les deux sites), ainsi qu'au cadmium (uniquement pour le site de Croix-de-Pallières) et d'identifier les déterminants de l'imprégnation.

Deux zones d'étude (zone de Carnoulès et zone de Croix-de-Pallières) ont été délimitées en fonction des données historiques d'activités minières, des caractéristiques géomorphologiques et des résultats des IEM. Les deux zones regroupaient au total cinq communes et près de 2 800 personnes (figure 1).

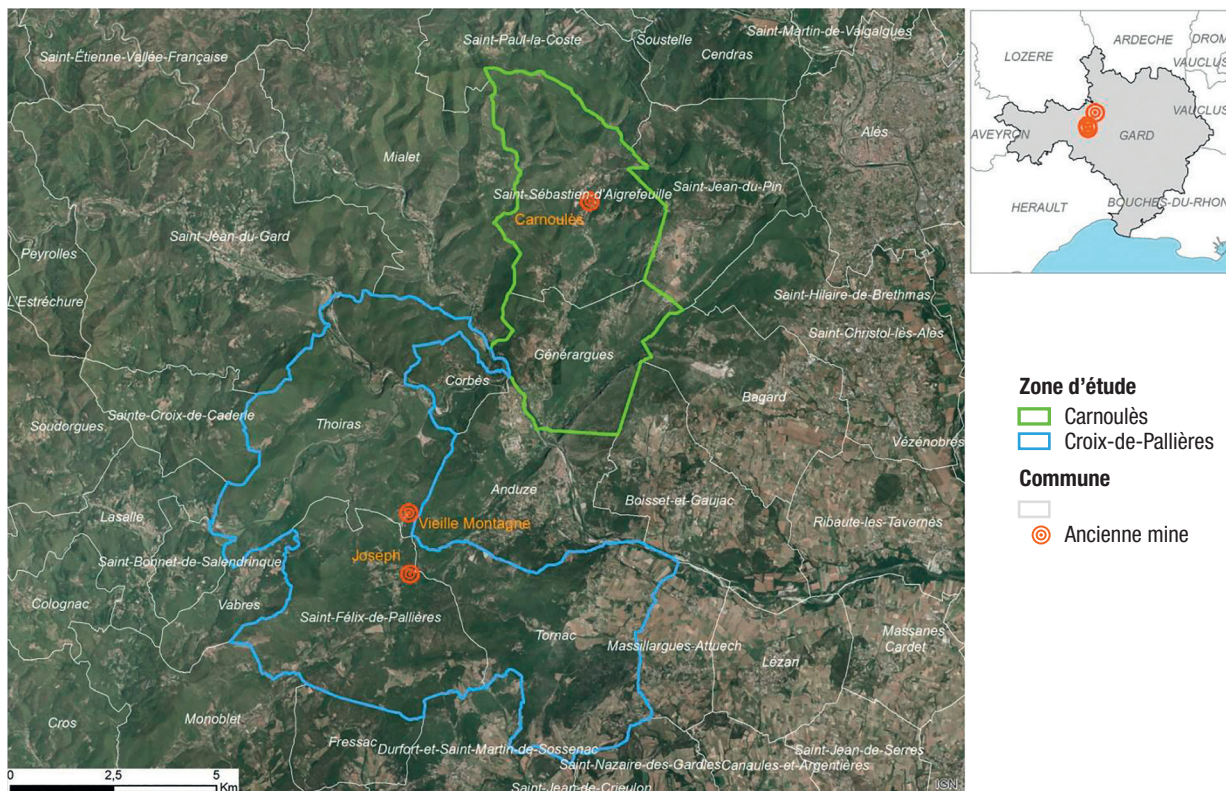
L'inclusion s'est faite sur la base du volontariat. Tous les habitants (adultes et enfants) des deux zones d'étude ont été invités à participer à l'étude.

D'octobre à décembre 2015, une permanence était assurée sur chaque zone d'étude par une équipe d'infirmiers afin de réaliser des prélèvements biologiques pour le dosage des biomarqueurs (plombémies, arsenic et cadmium urinaires). Cette équipe était également chargée d'administrer des questionnaires en face à face sur les comportements et habitudes alimentaires (caractéristiques du foyer et du logement, données sociodémographiques, alimentation, tabagisme, consommation d'alcool, expositions de loisirs ou professionnelles,...). Le recueil des premières urines du matin était effectué dans un flacon de 50 mL à conserver au réfrigérateur et à remettre le jour même à l'infirmier. Les prélèvements sanguins ont été réalisés par un infirmier.

Dans un second temps, des mesures environnementales ont été faites dans les sols des jardins

Figure 1

Zone d'étude autour des anciens sites miniers de Carnoulès et Croix-de-Pallières



Sources : ©IGN-BD Topo®, 2010 ; BRGM, 2012 ; Santé publique France, juin 2016.

des participants (septembre à octobre 2016) et les poussières des logements (mars à mai 2017).

Le dosage des plombémies, de l'arsenic urinaire et des cadmiuries a été réalisé par spectroscopie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS). Les limites de détection (LOD) et de quantification (LOQ) étaient égales à 0,1 µg/L et 0,2 µg/L pour le plomb et le cadmium et 0,2 et 1 µg/L pour l'arsenic.

Pour le cadmium et l'arsenic, les personnes présentant des concentrations en créatinine inférieures à 0,3 g/L ou supérieures à 3 g/L ont été exclues de l'analyse³. Pour l'arsenic, la consommation de produits de la mer dans les trois jours précédant le prélèvement était également un critère d'exclusion.

Une régression linéaire a été réalisée, dans laquelle la variable à expliquer a été log-transformée après ajustement, afin de s'assurer de la stabilité des résidus, et dans laquelle les variables explicatives continues ont été introduites sous forme de fonction spline cubique⁴. Deux modèles ont été utilisés pour déterminer les facteurs de risque d'exposition aux trois éléments : l'un n'incluait que des données issues des questionnaires, l'autre incluait une combinaison de données des questionnaires et de données environnementales. Les valeurs manquantes ont été remplacées par la méthode d'imputation multiple par équations chaînées⁵. Les facteurs de risque et d'ajustement ont été sélectionnés *a priori* pour la modélisation, à partir des données connues concernant l'influence de chaque variable sur la plombémie, la cadmiurie et la concentration en arsenic urinaire². Les analyses ont été réalisées en fonction de l'âge (<15 ans et ≥15 ans) et pour l'ensemble des deux zones.

Le protocole d'étude a obtenu l'autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil) (décision DR-2016-184).

Approche participative : consultation des parties prenantes

Le comité d'appui était composé de sept experts, spécialistes en expologie, biostatistiques, alimentation, épidémiologie, anthropologie et toxicologie. Afin de cerner les enjeux et attentes pour la population locale, le comité a sélectionné de façon indépendante et consulté différentes parties prenantes : élus (n=2), autorités locales (n=3), administrations centrales (n=2), ancien exploitant (n=1), lanceur d'alerte (n=1), associatifs et représentants de riverains (n=2). Deux séries d'échanges en face à face ont été organisées en mars et septembre 2017. Les échanges, sous forme d'entretiens semi-directifs suivant une grille d'entretien, ont porté principalement sur la perception, l'implication et les attentes des différents acteurs sur le sujet. Avec l'accord des participants, les entretiens ont fait l'objet de *verbatim* à partir d'enregistrements audio. Une synthèse des points saillants évoqués lors de ces échanges est disponible dans le rapport d'étude².

Résultats

Étude d'imprégnation

Le taux global de participation était de 23,5% (651/2774). Parmi les 651 participants, on comptait 87 enfants de moins de 15 ans. Les répondants étaient sensiblement plus âgés et plus diplômés que la population cible (résultats non présentés, mais disponibles par ailleurs²).

Les niveaux d'imprégnation mesurés ont été comparés aux valeurs de référence établies à partir des niveaux observés dans la population générale française (entre 50 et 120 µg/L de sang en fonction de l'âge et du sexe pour le plomb, 10 µg/g de créatinine pour l'arsenic, entre 0,5 et 0,7 µg/g de créatinine en fonction de l'âge et du sexe pour le cadmium)⁶.

Près d'un quart des participants présentait une sur-imprégnation en arsenic par rapport aux valeurs de référence en population générale et 12% une sur-imprégnation en cadmium. Les niveaux d'imprégnation au plomb n'étaient pas différents de ceux observés au sein de la population française. Aucun cas de saturnisme infantile (plombémie ≥50 µg/L) n'a été identifié.

La majorité des concentrations mesurées dans les sols des participants avoisinaient les concentrations habituellement mesurées dans les sols naturellement riches en métaux⁷. Toutefois, certains jardins présentaient des concentrations très élevées².

Les concentrations médianes en poussières dans les logements des participants étaient plus de 2 fois plus élevées pour le plomb et plus de 3 fois plus élevées pour l'arsenic, par rapport aux niveaux représentatifs des logements français mesurés dans la campagne Plomb-Habitat⁸.

En plus des déterminants classiques habituellement décrits dans la littérature (âge, sexe, consommation d'alcool et de tabac, durée de résidence), les niveaux d'imprégnation étaient influencés par les concentrations en polluants dans les sols des jardins des participants, et la consommation de certains produits locaux (œufs, volailles, lapins, gibiers, champignons). Les concentrations dans les poussières des logements n'étaient pas corrélées à l'imprégnation des participants, en revanche, la fréquence de passage de la serpillère humide, dont on peut penser qu'elle contribue à diminuer les concentrations dans les poussières, a été retrouvée associée à une diminution de l'imprégnation en plomb et en arsenic (tableau 1).

Pour les enfants, une association entre l'imprégnation au cadmium et le comportement mains/bouche a également été mise en évidence (estimateur=0,66 [0,18 ; 1,14]).

Approche participative/Consultation des parties prenantes

Seize personnes représentant onze entités ont été consultées par le comité d'appui.

Tableau 1

Modèle « Questionnaire + données environnementales », résultats parmi les adultes (≥15 ans). Étude d'imprégnation en population générale d'octobre 2015 à mai 2017

	Plomb (n=564)			Cadmium (n=328)			Arsenic (n=365)		
	Estimateur**	Intervalle de confiance à 95%		Estimateur**	Intervalle de confiance à 95%		Estimateur**	Intervalle de confiance à 95%	
Variabiles non liées au site*									
Sexe (Femme/Homme)	-0,12	-0,21	-0,02	0,24	0,09	0,39	0,13	0,01	0,25
Consommation habituelle de vin/champagne (au moins un verre/jour)	0,18	0,08	0,29	0,03	-0,11	0,17	-	-	-
Consommation habituelle de bière/cidre (au moins un verre/jour)	0,31	0,14	0,48	0,02	-0,19	0,23	-	-	-
Exposition professionnelle au polluant	0,22	0,08	0,36	0,12	-0,07	0,32	-0,18	-0,48	0,13
Fumeurs	0,24	0,12	0,36	0,28	0,12	0,44	0,02	-0,12	0,17
Ex-fumeurs	0,19	0,05	0,33	0,15	-0,04	0,35	-0,09	-0,26	0,08
Fumeurs passifs	0,04	-0,09	0,17	-0,23	-0,44	-0,02	-0,07	-0,23	0,09
Variabiles liées au site*									
Zone (Croix-de-Pallières/Carnoulès)	0,19	0,09	0,29	-	-	-	0,03	-0,10	0,16
Utilisation de l'eau de puits/forage pour arroser le potager	-0,10	-0,21	0,01	-0,17	-0,32	-0,02	-0,01	-0,20	0,17
Consommation habituelle d'œufs, volaille, lapins, gibiers de la zone	0,12	0,02	0,21	0,12	-0,02	0,26	-	-	-
Consommation de champignons cueillis sur la zone	0,13	0,04	0,22	0,04	-0,09	0,17	0,06	-0,05	0,18
Concentrations dans les sols des jardins (log)	0,07	0,03	0,12	-0,01	-0,09	0,07	0,12	0,03	0,21

* Une association avec d'autres variables a été mise en évidence par le modèle « Questionnaire seul » : augmentation de l'imprégnation en arsenic avec la consommation récente de vin/champagne (au moins un verre par jour), diminution de l'imprégnation en plomb avec le passage de la serpillière humide 1 fois/semaine et plus d'1 fois/semaine.

** Il s'agit d'une estimation du lien avec les niveaux d'imprégnation qui nécessite une transformation afin de quantifier le risque. L'intervalle de confiance reflète l'incertitude de ces estimateurs dans notre échantillon. Plus large est sa valeur, moins nous avons de certitudes de la réalité de cette relation.

- : variable non incluse dans le modèle.

Ces temps d'échanges ont permis de relever plusieurs points saillants concernant la perception et les attentes des acteurs locaux pour la gestion des sites.

Des différences notables de gestion et de perception entre l'ancien site de Carnoulès et celui de Croix-de-Pallières, ont été rapportées. Ces différences de gestion s'expliquent notamment par la situation administrative de chacun des sites. Le site de Carnoulès a été classé « site à responsable défaillant » en 2009, et sa mise en sécurité a été confiée à l'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (Ademe) en 2010. Ce site bénéficie d'une bonne coordination pour associer et informer la population et une relative confiance entre les différentes parties prenantes (riverains, associations, services de l'État) s'est instaurée. Les riverains semblent accepter l'idée qu'il est impossible de totalement dépolluer le site et prêts à adapter leurs réflexes et modes de vie au milieu. La gestion du site de Croix-de-Pallières se fait sous l'égide de la préfecture. Pour ce site, le contexte est plus sensible. La circulation des informations ne semble pas aussi fluide que sur le site de Carnoulès. Du côté des riverains, une différence d'appréciation

des risques est décrite entre les personnes ayant toujours vécu là et les nouveaux arrivants, plus inquiets. Un climat de défiance vis à vis des services de l'État est manifeste ; des riverains ont l'impression que « des choses » leur sont cachées et que, malgré les nombreuses études menées, les mesures de gestion qui s'imposent ne sont pas prises. Il y a une très forte attente de la population concernant le rendu des résultats des analyses (sols, poussières, etc.).

Au décours des échanges avec les parties prenantes, plusieurs d'entre elles ont suggéré explicitement des mesures de confinement des sources de pollution et, pour les familles vivant sur les terrains les plus pollués, une dépollution ou une solution de relogement acceptable. Plusieurs dépôts ont été identifiés par les services de l'État sur le site de Croix-de-Pallières comme pouvant faire l'objet de travaux pour limiter les envols de poussières et assurer la stabilité des dépôts.

Toutefois, le potentiel impact sanitaire de la pollution ne semblait pas être l'enjeu principal pour les parties prenantes et une partie de la population. Les enjeux locaux étaient multiples.

En particulier, une forte inquiétude s'est exprimée quant à un potentiel impact économique négatif (dépréciation immobilière) suite à la médiatisation de la pollution.

Par ailleurs, une problématique de conflits de voisinage interfère avec les enjeux sanitaires, à la suite de la cession par l'exploitant à un propriétaire privé d'un terrain situé sur un terri de résidus miniers sur le site de Croix-de-Pallières. Une zone d'habitat précaire s'y est développée, avec l'organisation de rave-parties et de sorties en quad, sources de nuisances (bruit, envol de poussières...) et de tensions entre les riverains.

Plusieurs acteurs ont signalé qu'une meilleure coordination des services de l'État à tous les niveaux aurait facilité la gestion de ce dossier et apporté une réponse plus efficace aux attentes de la population.

Propositions pour l'aide à la gestion

Des propositions ont été élaborées par le comité d'appui à partir de la mise en œuvre de l'étude d'imprégnation et de ses résultats, des éléments issus de la consultation des parties prenantes et des connaissances scientifiques disponibles (figure 2, tableau 2).

La première série de propositions visait à réduire les expositions des riverains, en agissant à l'échelle collective sur la contamination environnementale. Ainsi, sur la base de l'approche participative, le comité a proposé qu'un inventaire des mesures possibles de réhabilitation serve de base à une concertation entre les gestionnaires et leurs opérateurs, spécialistes de la dépollution, et la population, afin de définir les mesures adaptées au contexte local. Il a également été proposé de caractériser les phénomènes de dispersion des poussières pour limiter leurs sources d'envol au niveau des terrils de résidus miniers et de mieux identifier les zones les plus polluées, afin d'en limiter la fréquentation (signalisation, barrières...).

Les résultats de l'étude d'imprégnation ont, quant à eux, permis d'identifier les principaux facteurs d'imprégnation des riverains et de formuler des propositions pour changer les comportements à l'échelle individuelle. En plus des facteurs de risque non liés au lieu de résidence (alcool, tabac, exposition professionnelle), il est proposé une vigilance particulière vis-à-vis des poussières dans les logements et de certains aliments (denrées produites ou chassées localement, eau de puits ou de sources ou forages non contrôlés). Le déploiement d'un dispositif d'accompagnement personnalisé pour identifier les situations à risque et réduire les expositions individuelles a été recommandé.

Des propositions à prendre en compte pour la gestion de situations similaires de sites et sols pollués ont également été formulées. En particulier, l'intégration en amont des parties prenantes (société civile, associations, professionnels de santé, préventeurs, syndicats professionnels, élus...) devrait permettre de prendre en compte leurs préoccupations et connaissances des spécificités locales pour adapter la méthodologie de l'étude aux réalités de la situation. Concernant les aspects organisationnels, l'importance d'une communication claire et transparente tout au long des études et de la bonne coordination entre les différents services de l'Etat et leurs opérateurs a été soulignée.

Discussion

Malgré des niveaux de concentrations en plomb très élevés dans les sols, l'imprégnation globale de la population d'étude ne se distinguait pas de celle observée en population générale. Il aurait été intéressant de disposer de la bioaccessibilité du plomb présent sur le site pour expliquer ces résultats.

Du fait de la faible taille de population et du grand nombre de paramètres étudiés, il est possible que certains facteurs de risque n'aient pas été mis en évidence par manque de puissance statistique.

Figure 2

Démarche générale pour l'élaboration des propositions

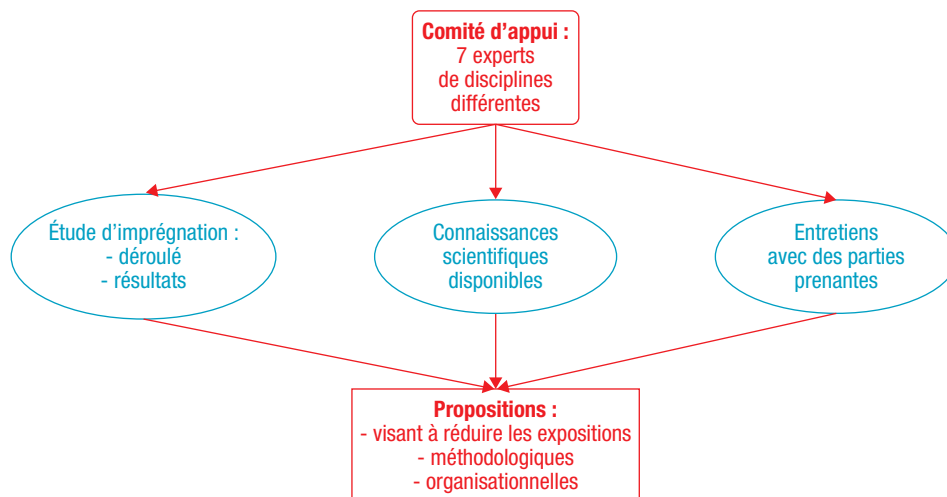


Tableau 2

Apports respectifs des deux approches pour la formulation des propositions de gestion auprès de la population de Croix-de-Palières/Carnoulès

	Étude d'imprégnation	Approche participative
Diminution de l'exposition collective		
Inventaire des mesures de réhabilitation et de leur efficacité		X
Caractérisation des phénomènes de dispersion des poussières		X
Mieux identifier les zones les plus polluées		X
Changement des comportements individuels		
Concernant les facteurs de risque connus	X	
Concernant les poussières	X	
Concernant l'alimentation	X	
Dispositif d'accompagnement		X
Autres		
Intégration en amont des parties prenantes		X

Toutefois, en dépit des biais de déclaration et de participation possibles inhérents à ce type d'étude, les résultats ont permis d'identifier, en plus des déterminants classiques attendus, des facteurs de risque liés au site, et de faire des propositions ciblées pour réduire les expositions.

L'étude de la répartition spatiale et des résultats d'analyses biologiques des participants a mis en évidence la présence de personnes ayant des niveaux d'imprégnation supérieurs aux valeurs de référence, en dehors des secteurs ayant fait l'objet de campagnes de mesures environnementales lors de la réalisation des études d'interprétation de l'état des milieux. Pour étudier plus finement les modalités d'exposition des participants à l'étude, Santé publique France a demandé à pouvoir disposer de données environnementales complémentaires au plus près de l'exposition (mesures dans les sols des jardins et poussières des habitations) pour l'ensemble des participants, quels que soient leurs niveaux d'imprégnation. Aussi, il y a eu un décalage dans le temps entre, d'une part, les prélèvements biologiques et la passation des questionnaires et, d'autre part, les prélèvements environnementaux. La différence de climat et des conditions météorologiques (hiver vs printemps) a pu biaiser la relation statistique.

Les pathologies liées à l'exposition au plomb, à l'arsenic et au cadmium sont multiples et multifactorielles¹. L'approche épidémiologique ne permet pas de prédire la survenue de pathologies ni de conclure sur le plan étiologique pour les pathologies existantes ou passées.

Les facteurs de sensibilité du contexte local étaient nombreux : existence d'un problème non résolu depuis de nombreuses années, vide juridique relatif aux pollutions après-mine, image dégradée de la gestion du risque par les autorités locales, incertitude scientifique sur l'impact sanitaire, médiatisation et forte mobilisation de représentants associatifs/lanceur d'alerte, enjeux économiques (dépréciation des biens immobiliers), judiciarisation...

Dans ce contexte, l'intervention sanitaire ne pouvait répondre à l'ensemble des attentes. La consultation opérée par le comité d'appui est un dispositif de participation citoyenne qui permet aux parties prenantes sélectionnées d'exprimer leurs points de vue, sans toutefois contrôler la manière dont ces informations seront synthétisées et utilisées. L'approche mixte a permis d'aller au-delà des recommandations qui découlent logiquement de l'étude d'imprégnation (diminuer les facteurs d'exposition) en proposant des modalités de réponse et d'intervention tenant compte de ce que les parties prenantes avaient exprimé. L'interaction avec les parties prenantes est toutefois intervenue de façon tardive et n'a pas permis d'influer sur la conduite de l'enquête. À la lumière des expériences nord-américaines et de travaux plus récents conduits par Santé publique France⁹⁻¹¹, une implication forte et précoce des parties prenantes (caractérisation du contexte et des préoccupations locales, concertation ou co-construction d'étude) est toujours bénéfique.

Du fait de la durée de l'étude, des mesures de gestion étaient déjà initiées au moment de la restitution des résultats. En particulier, une mission conjointe de l'Inspection générale des affaires sociales (Igas) et du Conseil général de l'environnement et du développement durable (CGEDD) a été mandatée en 2016 pour élaborer un dispositif de gestion spécifique à la situation. Celui-ci a été à l'origine de l'instruction interministérielle du 14 avril 2017, complétée par l'instruction DGS du 13 juin 2019 précisant le rôle des Agences régionales de santé (ARS) dans la mise en œuvre des modalités de gestion sanitaire autour d'un site pollué exposant des populations riveraines.

Une partie des propositions apportées par l'étude ont été mises en œuvre. En particulier, une campagne informant les promeneurs à proximité des zones polluées à l'aide de panneaux a été réalisée. La mise en place d'un dispositif d'accompagnement des foyers vivant sur le secteur s'est heurtée à des difficultés du fait du manque d'opérateurs ayant la compétence pour le faire et du manque d'expérience dans ce

domaine. Il serait utile de compléter cette proposition par une revue/évaluation des expériences du même type menées ailleurs, y compris dans d'autres pays.

Cette expérience incite à réfléchir à des travaux qui permettraient d'évaluer le suivi et l'efficacité des mesures de gestion mises en œuvre, la mise en œuvre de propositions issues de travaux scientifiquement fondés se heurtant à des enjeux d'adhésion, de communication et d'observance¹². ■

Remerciements

À l'ensemble des membres du comité d'appui à l'étude : Gérard Lasfargues (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), président du comité), Ghislaine Bouvier (Université de Bordeaux, Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (ISPED), unité Inserm U897), Guillaume Chauvet (École nationale de la statistique et de l'analyse de l'information (Ensa), UMR-6625 IRMAR), Alain Epelboin (Centre national de la recherche scientifique (CNRS), Muséum National d'Histoire Naturelle), Cyril Feidt (Université de Lorraine/Institut national de la recherche agronomique (INRA)), France Lert (Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (Cesp), Inserm U1018), Paule Vasseur (Université de Lorraine/Centre national de la recherche scientifique (CNRS)).

Ainsi qu'à Agnès Guillet, Tek Ang Lim, Franck Golliot, Carole Salvio, Christine Ricoux, Maelle Dampffoffer, Claude Rols, l'ensemble des participants à l'étude, les maires des communes concernées, la Direction régionale de l'environnement, de l'aménagement et du logement (Dreal), Geoderis, l'association des infirmiers libéraux du bassin alsésien (AILBA), le laboratoire d'étude et de recherche en environnement et santé (LERES).

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Références

- [1] Bismuth C, Baud F, Conso F, Dally D, Fréjaville JP, Garnier R *et al.* Toxicologie clinique. 5^e ed. Paris: Flammarion; 2000.
- [2] Etude d'imprégnation autour d'anciens sites miniers dans le Gard et échanges avec les parties prenantes : analyses et propositions. Saint-Maurice: Santé publique France; 2018. 129 p. [Internet]. <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/occitanie/documents/rapport-synthese/2018/etude-d-impregnation-autour-d-anciens-sites-miniers-dans-le-gard-et-echanges-avec-les-parties-prenantes-analyse-et-propositions>
- [3] World Health Organization. Office of occupational health. Biological monitoring of chemical exposure in the workplace: Guidelines. Geneva: WHO; 1996. <http://www.who.int/iris/handle/10665/41856>

[4] Hastie TJ. Generalized additive models. Chapter 7. In: Chambers JM, Hastie TJ. Statistical Models in S. Wadsworth & Brooks/Cole; 1992. p. 249-307

[5] Van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. Mice: Multivariate imputation by chained equations in R." Journal of Statistical Software. 2011;45(3):1-67. <https://www.jstatsoft.org/v45/i03/>

[6] Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 1. Présentation générale de l'étude. Métaux et métalloïdes. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 151 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/deter-minants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/pesticides/documents/rapport-synthese/exposition-de-la-population-francaise-aux-substances-chimiques-de-l-environnement.-tome-1.-presentation-generale-de-l-etude.-metaux-et-metalloides>

[7] Baize D. Teneurs totales en métaux lourds dans les sols français. Résultats généraux du programme ASPITET. Courrier de l'environnement de l'INRA. 2000(39):39-54.

[8] Lucas JP, Le Bot B, Glorennec P, Etchevers A, Bretin P, Douay F, *et al.* Lead Contamination in French Children's Homes and Environment. Environ Res. 2012;116:58-65.

[9] Agency for Toxic Substances and Disease Registry ATSDR. Public Health Assessment. Guidance Manual. (Update). 2005. 357 p. [Internet]. https://www.atsdr.cdc.gov/hac/phamannual/pdfs/phagm_final1-27-05.pdf

[10] Perrey C. Analyse de quatre dispositifs participatifs mis en place dans le cadre d'études locales en santé-environnement. Saint-Maurice: Santé publique France; 2016. 75 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/analyse-de-quatre-dispositifs-participatifs-mis-en-place-dans-le-cadre-d-etudes-locales-en-sante-environnement>

[11] Rapport d'analyse de l'étude Fos-Epséal. Saisine n° 17-DSPE-0217-1513-D du 3 mars 2017. Saint-Maurice: Santé publique France; 2018. 108 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/rapport-d-analyse-de-l-etude-fos-epséal>

[12] Ledéser B, Bec É, Boulahtouf H. Étude sur la connaissance et le suivi des recommandations sanitaires auprès de la population de la vallée de l'Orbiel. Note de synthèse. CREAI-ORS Languedoc-Roussillon. 2015. 12 p. [Internet]. http://www.aude.gouv.fr/IMG/pdf/2015_Synthese_Etude_ORBIEL_VF_nov_2015_cle52c8c1.pdf

Citer cet article

Cochet A, Fillol C, Le Tertre A, Allié MP, Bengoua S, Sénémaud B *et al.* Étude d'imprégnation combinée à une approche participative pour la gestion d'une situation de sols pollués dans le Gard. Bull Epidémiol Hebd. 2020;(18-19):354-60. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/18-19/2020_18-19_1.html

EXPOSITION AUX POLLUANTS DU QUOTIDIEN DE LA POPULATION FRANÇAISE EN 2014-2016 D'APRÈS L'ÉTUDE ESTEBAN

// EXPOSURE TO POLLUTANTS IN THE DAILY LIFE OF THE FRENCH POPULATION IN 2014-2016 FROM THE ESTEBAN STUDY

Clémence Fillol (clemence.fillol@santepubliquefrance.fr), Alexis Balicco, Amivi Oleko, Marie-Laure Bidondo, Jessica Gane, Abdessattar Saoudi, Abdelkrim Zeghnoun, Sébastien Denys

Santé publique France, Saint-Maurice, France

Soumis le 23.09.2019 // Date of submission: 09.23.2019

Résumé // Abstract

Le volet de biosurveillance de l'étude Esteban a pour objectif d'estimer l'imprégnation de la population française âgée de 6 à 74 ans à plusieurs substances de l'environnement présentant un intérêt en termes de santé publique. Les premiers résultats de ce volet concernent six familles de polluants retrouvés dans les objets du quotidien : bisphénols A, S et F, phtalates, perfluorés, retardateurs de flamme bromés, éthers de glycol et parabènes. Ces résultats ont montré des expositions généralisées et des niveaux d'imprégnation généralement plus élevés chez les enfants de 6 à 17 ans. Les déterminants des niveaux d'imprégnation des six familles de polluants retrouvés dans cette étude sont cohérents avec ceux de la littérature. Les résultats montrent notamment que l'alimentation n'apparaît pas comme l'unique source d'exposition à ces substances ; l'utilisation de produits cosmétiques et de soins augmente les niveaux d'imprégnation des parabènes et des éthers de glycol et la fréquence d'aération du logement diminue les niveaux d'imprégnation des perfluorés et des retardateurs de flamme bromés. La répétition de ces études est nécessaire pour suivre dans le temps les évolutions des expositions de la population et contribuer à estimer l'impact des politiques publiques visant à réduire les expositions.

Par la suite, l'étude Esteban permettra de suivre les tendances temporelles pour les biomarqueurs déjà analysés dans l'Étude nationale nutrition santé (ENNS) comme les métaux et certains pesticides. Esteban permettra également d'établir de nouvelles valeurs de référence d'exposition en population générale pour l'ensemble des polluants mesurés.

The aim of the biomonitoring component of the Esteban study is to estimate the impregnation of the French population aged 6 to 74 years with several substances of the environment having an impact on public health. The first results of this component concern the six families of pollutants found in everyday objects: bisphenols A, S and F, phthalates, perfluorinated, brominated flame retardants, glycol ethers and parabens. These results showed widespread exposures and generally higher levels of impregnation in children aged 6 to 17 years. The determinants of the impregnation levels of six families of pollutants found in this study are consistent with those of the literature. In particular, the results show that diet does not appear as the sole source of exposure to these substances; the use of cosmetics and care products increases the levels of impregnation of parabens and glycol ethers and the ventilation rate of housing reduce the levels of impregnation of perfluorinated and brominated flame retardants. Repetition of these studies is necessary to monitor changes in population exposures over time and to help estimate the impact of public policies aimed at reducing exposures.

Subsequently, the Esteban study will track temporal trends for biomarkers already analyzed in the French Nutrition and Health Survey (ENNS) such as metals and some pesticides. Esteban will also establish new general population exposure reference values for all pollutants measured.

Mots-clés : Esteban, Biosurveillance, Imprégnation, Exposition, Substances chimiques

// **Keywords:** Esteban, Biomonitoring, Impregnation, Exposure, Chemical substances

Introduction

Plusieurs pays en Europe et en Amérique du Nord ont développé des programmes de biosurveillance depuis plusieurs années. Dans le cadre du programme Santé Environnement 2004-2010, l'Europe a initié l'harmonisation des pratiques de biosurveillance entre les pays de l'Union européenne

avec le projet Cophes (*Consortium to Perform Human Biomonitoring on a European Scale*) puis HBM4EU (*European Human Biomonitoring Initiative*)¹. En France, c'est la loi issue du Grenelle de l'environnement (n° 2009-967 du 3 août 2009) qui a conduit à l'élaboration d'un programme national de biosurveillance. Ce programme a été conçu pour estimer l'exposition de la population à diverses

substances de l'environnement et pour améliorer la compréhension des déterminants de l'exposition. Inscrit dans les plans nationaux santé environnement 2 puis 3, le programme comporte deux volets dont l'un est la mise en œuvre d'une étude transversale en population générale continentale (l'autre volet s'appuie sur la cohorte Elfe²). C'est dans ce cadre que l'Étude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition, nommée Esteban, a été élaborée. Cette étude répond à des objectifs en matière de surveillance des expositions aux substances chimiques ainsi que de surveillance des maladies chroniques et de surveillance nutritionnelle.

La surveillance des expositions humaines peut être réalisée à travers le dosage de biomarqueurs d'exposition, c'est-à-dire le dosage d'une substance chimique ou de ses métabolites (produits de dégradation) dans les matrices biologiques : sang, urines, cheveux, lait maternel par exemple. Pour une substance ubiquitaire, ce dosage permet d'intégrer toutes les voies d'exposition qui conduisent la substance ou son métabolite à se retrouver dans l'organisme.

Ainsi, une des premières tâches dans l'élaboration de ce programme consistait à prioriser les substances à étudier. Pour cela, un processus de hiérarchisation des biomarqueurs basé sur un consensus d'experts (méthode Delphi) et décrit dans une publication précédente³ a été développé. Parmi les critères de hiérarchisation, étaient retrouvés l'identification des dangers, les caractéristiques de l'exposition ou la préoccupation sociétale. Cet article s'attache à présenter les premiers résultats du volet biosurveillance de l'étude Esteban pour six familles de substances présentes dans l'environnement quotidien des français (cosmétiques, vernis, peintures, solvants, textiles, revêtements adhésifs de poêle, jouets en plastique...). Ces substances sont les bisphénols (A, F et S), des phtalates, des parabènes, des éthers de glycol, des retardateurs de flamme bromés et des composés perfluorés qui sont notamment des cancérigènes ou des perturbateurs endocriniens avérés ou suspectés.

Méthodes

L'étude transversale Esteban, dont le protocole, le plan de sondage et les critères d'éligibilité ont été décrits précédemment⁴, s'est déroulée entre avril 2014 et mars 2016, au cours de quatre vagues successives, de durées égales, afin d'équilibrer les inclusions en fonction de la saisonnalité des expositions environnementales et de l'alimentation. La population cible de l'étude Esteban était constituée de l'ensemble des personnes résidant en France continentale âgées de 6 à 74 ans sur la période d'étude. Les objectifs du volet biosurveillance de cette étude étaient d'estimer les niveaux d'imprégnation de la population habitant en France continentale à des substances de l'environnement ayant un impact présumé et/ou observé sur la santé,

d'établir des valeurs des références d'exposition⁽¹⁾ pour plusieurs polluants de l'environnement, d'analyser les déterminants des niveaux d'imprégnation et de comparer ces données avec celles issues des enquêtes conduites en France et à l'étranger, afin d'apporter des informations nécessaires à la définition et au suivi des politiques de santé publique. Des données démographiques et socio-économiques, mais aussi sur l'alimentation, l'activité physique, la sédentarité, l'environnement résidentiel et l'exposition professionnelle, la santé générale et la consommation de soins, ont été recueillies à travers différents questionnaires (renseignés en face à face avec un enquêteur se rendant au domicile des participants, par auto-questionnaires papier ou *via* internet selon le choix des participants). D'autre part, l'ensemble des mesures anthropométriques et cliniques, et des prélèvements biologiques (sang, urines, mèche de cheveux) ont été effectués dans le cadre d'un examen de santé. Pour ce faire, Santé publique France s'est appuyé sur le réseau des centres d'examen de santé de l'Assurance maladie (CES). Pour les enfants, et les adultes qui en avaient exprimé le choix, l'examen de santé était effectué à domicile, avec la venue d'un infirmier.

Le jour de l'examen de santé, le recueil urinaire était effectué au réveil afin de collecter les premières urines du matin dans un pot en polypropylène. Le pot contenant les urines était ensuite placé dans un sachet opaque puis remis aux infirmiers lors de l'examen de santé, conservé au frais entre +4°C et +10°C et à l'abri de la lumière avant le transport vers les laboratoires des CES. Le prélèvement sanguin a été réalisé chez tous les participants : 26 mL pour les 6-11 ans ; 36 mL pour les 12-17 ans et 88 mL chez les 18 à 74 ans (tubes secs, tubes fluoro-citraté et tubes EDTA trace élément utilisés) puis conservés au frais. Les échantillons ont ensuite été aliquotés en petits volumes (1, 2, 5 et 10 mL) à l'aide de pipettes en verre (urines) afin d'éviter de potentielles contaminations pouvant impacter les dosages des biomarqueurs et conservés à -20°C dans les laboratoires des CES. L'ensemble des échantillons en provenance des laboratoires a été transporté par camion réfrigéré au centre de ressources biologiques de l'hôpital Bretonneau à Tours afin d'y être conservé dans des congélateurs à -80°C. Le transport des échantillons des laboratoires vers la biothèque était organisé de façon régulière tout au long de l'enquête.

Les dosages des six familles ont été réalisés sur des sous-échantillons aléatoires de participants parmi les individus qui disposaient d'une quantité d'urine ou de sérum suffisante en biothèque pour permettre les analyses.

⁽¹⁾ Une valeur de référence d'exposition (VRE) renseigne sur le niveau d'imprégnation d'une population particulière, étudiée pour l'occasion, à une substance chimique ou à l'un de ses métabolites, à un moment donné. Elle présente l'avantage d'être une information synthétique par rapport à une distribution complète des niveaux d'exposition. La VRE permet de situer une limite arbitraire entre ce que l'on considère d'un côté comme le bruit de fond « courant » d'exposition à la substance considérée dans la population d'étude, et de l'autre la partie supérieure des niveaux d'exposition.

Les données manquantes sur les variables explicatives et les valeurs censurées à gauche ont été imputées en utilisant la méthode d'imputation multiple par équations chaînées sous le logiciel Stata®. La moyenne géométrique n'a pas été calculée pour les biomarqueurs présentant un taux de censure supérieur à 40%. Pour certains biomarqueurs, c'est la somme des concentrations de leurs métabolites respectifs qui est présentée (DEPH : phtalate de di-2-éthylhexyle, et polybromodiphényléthers : PBDE). La somme des concentrations des métabolites du DEHP est représentée par la somme des concentrations du mono-2-éthylhexyl phtalate (MEHP), du mono-(2-éthyl-5-oxohexyl) phtalate (MEOHP) et du mono-(2-éthyl-5-hydroxyhexyl) phtalate (MEHHP), et celle des PBDE par la somme des concentrations des sept congénères indicateurs, habituellement dosés et quantifiés dans les études de biosurveillance : BDE 28, 47, 99, 100, 153, 154 et 183.

La distribution des niveaux d'imprégnation de la population des enfants et des adultes pour les six familles de polluants est décrite, dans cet article, par la moyenne géométrique (MG) et le 95^e centile (P95) avec leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%). Les déterminants de l'imprégnation ont été identifiés en utilisant un modèle linéaire généralisé. Tous les résultats prennent en compte le plan de sondage de l'étude, sauf chez les enfants pour les retardateurs de flamme bromés, les perfluorés, les parabènes et les éthers de glycol en raison notamment du faible effectif. Une présentation plus détaillée et complète de ces premiers résultats est disponible sur le site Internet de Santé publique France.

Résultats

Les tableaux 1 et 2 présentent les différents biomarqueurs des six familles de polluants analysées, leurs matrices de dosage, les méthodes analytiques utilisées et les caractéristiques de celles-ci : limite de quantification (LOQ) et limite de détection (LOD).

Les résultats descriptifs y sont également présentés en fonction de la population adultes ou enfants et de la matrice dans laquelle les dosages ont été réalisés : urines ou sérum.

Pour les dosages réalisés dans les urines, les 3 bisphénols totaux (A, F, S) composés des formes libres et des formes conjuguées étaient quantifiés chez quasiment tous les adultes et les enfants. Concernant les métabolites des phtalates, ils ont été quantifiés dans 80 à 99% des échantillons chez les adultes et les enfants exceptés pour le mono-isononyl phtalate (MiNP) (<20%), le mono-cyclohexyl phtalate (MCHP) et le mono-n-octyl phtalate (MnOP) (<1%). Les résultats ont montré que l'ensemble de la population des adultes et des enfants était exposé à au moins 1 des 8 métabolites des éthers de glycol recherchés. En revanche, très peu de parabènes étaient quantifiés. On peut citer par ordre d'importance : le méthyl-parabène ; le propyl-parabène et

l'éthyl-parabène. Seul le méthyl-parabène était quantifié chez plus de 92% des adultes et des enfants.

Pour les dosages réalisés dans la matrice sérique, les taux de quantification des composés perfluorés et des différents congénères des retardateurs de flamme bromés étaient variables. Le PFOA (acide perfluorooctanoïque), et le PFOS (acide perfluorooctanesulfonique) ont été quantifiés chez 100% des adultes et des enfants. Concernant les congénères des PBDE, les plus quantifiés, par ordre d'importance étaient le BDE 153, le BDE 47, le BDE 100 et le BDE 99.

Les principaux déterminants influençant les concentrations en biomarqueurs mesurés pour les 6 familles de polluants sont présentés dans le tableau 3. Ils varient en fonction des biomarqueurs étudiés. Toutes les variables présentées augmentent les niveaux d'imprégnation comme l'utilisation de cosmétiques ou de produits de soin pour les éthers de glycol et les parabènes notamment, hormis la fréquence d'aération des logements et la présence de ventilation mécanique contrôlée. Chez les enfants, l'âge a été retrouvé comme déterminant de l'exposition, les plus jeunes enfants étaient plus imprégnés par les bisphénols ou les phtalates que les enfants plus âgés.

Discussion

L'étude Esteban est le continuum des travaux réalisés dans l'étude ENNS, en termes de surveillance nutritionnelle et d'analyse des expositions de la population française à des substances chimiques de l'environnement (métaux, PCB-NDL, pesticides). Toutefois, les biomarqueurs présentés dans cet article n'avaient jamais été dosés dans une précédente étude dans un si large échantillon avec une représentativité nationale. Il s'agit ainsi d'une première photographie de l'exposition de la population française à ces six familles de polluants.

Ces résultats ont montré des expositions généralisées : 100% de l'échantillon analysé est imprégné par les bisphénols, le PFOS, le PFOA et les métabolites des phtalates recherchés. On constate comme dans la littérature⁵⁻⁷ des niveaux d'imprégnation plus élevés chez les enfants qui pourraient s'expliquer par : des contacts cutanés et de type « main bouche » plus fréquents pour des produits du quotidien (jouets, peintures...) ; des expositions plus importantes aux poussières domestiques et un poids corporel plus faible par rapport à leurs apports alimentaires pour la plupart des substances mesurées sauf pour les perfluorés. En effet, les perfluorés sont des substances à caractère cumulatif avec des demi-vies longues de plusieurs années dans l'organisme, très présents dans la chaîne alimentaire. Des programmes étrangers comparables existent : les États-Unis s'appuient sur l'étude NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*)^{8,9} et l'Allemagne, sur l'étude GerES (*German Environmental Survey*)¹⁰ afin d'évaluer l'exposition de la population aux polluants

Tableau 1

Description des concentrations urinaires en $\mu\text{g L}^{-1}$ en bisphénols, phtalates, éthers de glycol et parabènes dans la population vivant en France continentale, Esteban [2014-2016]

Composé parent	Biomarqueurs analysés	Enfants [6-17 ans]			Adultes [18-74 ans]**			Limite de détection [LOD]	Limite de quantification [LOQ]	
		n	%>LOQ	MG [IC95%]	n	%>LOQ	MG [IC95%]			
Bisphénols [laboratoire et méthode analytique : Laberca - GC-MS/MS]										
Bisphénol A [BPA]	BPA total	500	100	2,3 [2,1 ; 2,5]	900	100	2,0 [1,8 ; 2,1]	8,1 [6,9 ; 9,7]	0,01	0,09
	BPA libre	500	16,2	NC	900	27,6	NC	0,2 [0,2 ; 0,3]	0,2 [0,2 ; 0,3]	0,01
Bisphénol S [BPS]	BPS total	500	99,9	0,4 [0,4 ; 0,6]	900	100	0,4 [0,3 ; 0,4]	6,3 [3,7 ; 8,2]	0,003	0,006
	BPS libre	500	51,4	NC	900	56,2	0,01 [0,01 ; 0,02]	0,2 [0,1 ; 0,3]	0,003	0,006
Bisphénol F [BPF]	BPF total	500	100	0,26 [0,23 ; 0,30]	900	100	0,2 [0,2 ; 0,3]	1,0 [0,8 ; 1,2]	0,01	0,02
	BPF libre	500	8,6	NC	900	15,6	NC	0,04 [0,035 ; 0,043]	0,01	0,03
Phtalates [laboratoire et méthode analytique : Institut national de santé publique du Québec [INSPQ] - UPLC-MS/MS]										
Di-n-butyl phtalate [DnBP]	Mono-n-butyl phtalate [MnBP]	500	100	26,5 [24,0 ; 29,2]	897	99,9	18,5 [17,2 ; 19,8]	67,2 [58,4 ; 77,7]	0,4	1,3
Di-iso-butyl phtalate [DiBP]	Mono-iso-butyl phtalate [MiBP]	500	100	47,4 [42,5 ; 52,8]	897	100	28,3 [26,2 ; 30,5]	129,8 [100,1 ; 190,2]	0,1	0,44
Di-méthyl phtalate [DMP]	Mono-méthyl phtalate [MMP]	500	99,6	5,3 [4,8 ; 5,8]	897	94,5	2,6 [2,4 ; 2,8]	10,8 [9,3 ; 12,3]	0,2	0,53
Di-éthyl phtalate [DEP]	Mono-éthyl phtalate [MEP]	500	99,8	51,5 [43,4 ; 61,2]	897	100	52,0 [47,4 ; 57,4]	402,1 [319,0 ; 601,6]	1	3,3
Butyl-benzyl phtalate [BBzP]	Mono-benzyl phtalate [MBzP]	500	99,2	9,9 [8,7 ; 11,2]	897	93,8	6,0 [5,4 ; 6,6]	31,6 [25,9 ; 40,5]w	0,4	1,2
Di-cyclohexyl phtalate [DCHP]	Mono-cyclohexyl phtalate [MCHP]	500	0,2	NC	897	0,2	NC	<LOQ	0,3	0,83
Di-n-octyl phtalate [DnOP]	Mono-n-octyl phtalate [MnOP]	500	0	NC	897	0	NC	<LOQ	0,20	0,51
Di-isononyl phtalate [DiNP]	Mono-3-carboxypropyl phtalate [MCPP]	500	96,8	1,9 [1,7 ; 2,1]	897	80,9	0,97 [0,88 ; 1,07]	5,4 [3,9 ; 6,6]	0,10	0,41
	Mono-isononyl phtalate [MiNP]	500	19,2	NC	897	17,2	NC	3,4 [2,9 ; 4,1]	0,40	1,2



Tableau 1 (suite)

Composé parent	Biomarqueurs analysés	Enfants [6-17 ans]			Adultes [18-74 ans]**			Limite de détection [LOD]	Limite de quantification [LOQ]		
		n	%>LOQ	MG [IC95%]	P95 [IC95%]	n	%>LOQ			MG [IC95%]	P95 [IC95%]
Di [2-éthylhexyl] phthalate [DEHP]	Mono-2-éthylhexyl phthalate [MEHP] + Mono-[2-éthyl-5-oxohexyl] phthalate [MEOHP] + Mono-[2-éthyl-5-hydroxyhexyl] phthalate [MEHHP] = Σ métabolites DEHP	500	-	27,2 [25,2 ; 30,7]	92,0 [73,7 ; 114,0]	897	-	17,6 [16,4 ; 19,0]	58,6 [51,9 ; 90,2]	-	
Éthers de glycol* [laboratoire et méthode analytique : Labocea - GC-MS/MS]											
2-méthoxyéthanol [EGME] ; 1,2-diméthoxyéthane [EGDME] ; [2-méthoxyéthoxy] éthanol [DEGME] ; oxyde de bis [2-méthoxyéthyle] [DEGDME] ; 2-[2-[2-méthoxyéthoxy] éthoxy] éthanol [TEGME] ; 1,2-bis [2-méthoxyéthoxy] éthane [TEGDME]	Acide méthoxyacétique [MAA]	200	100	97 [87,8 ; 107,1]	345,7	500	98,4	72,0 [64,2 ; 80,8]	316,3 [234,0 ; 483,8]	3	10
2-éthoxyéthanol [EGEE] ; 1,2-diéthoxyéthane [EGDEE] ; 2-[2-éthoxyéthoxy] éthanol [DEGEE] ; diéthylène glycol diéthyl éther [DEGDEE] ; triéthylène glycol éthyl éther [TEGEE]	Acide éthoxyacétique [EAA]	200	58	NC	94,9	500	51,4	NC	58,1 [45,1 ; 71,7]	3	10
2-butoxyéthanol [EGBE] ; [2-[2-butoxyéthoxy] éthanol [DEGBE] ; 2-[2-[2-butoxyéthoxy]éthoxy]éthanol [TEGBE]	Acide butoxyacétique [BAA]	200	72	14,7 [13,1 ; 16,4]	74,0	500	37,0	37,0	45,8 [37,7 ; 55,8]	3	10
éthylène glycol phényl éther [EGPHe]	Acide phénoxyacétique [PhAA]	200	100	464,7 [409,3 ; 529,4]	3878,2	500	99,8	254,0	3721,2 [2087,1 ; 6952,9]	3	10
éthylène glycol n-propyl éther [EGnPE]	Acide propoxyacétique [PAA]	200	5	NC	< LOQ	500	2,2	NC	< LOQ	3	10
2-méthoxy-1-propanol [1PGZME]	Acide méthoxypropionique [2-MPA]	200	84	20,2 [17,6 ; 23,0]	98,9	500	59,2	14,0	112,7 [71,2 ; 222,0]	3	10
DEGME, TEGME	Acide méthoxyéthoxyacétique [MEAA]	200	54,5	NC	71,1	500	28,2	NC	26,1 [23,1 ; 28,0]	3	10
DEGEE	Acide éthoxy-éthoxyacétique [EEAA]	200	85	86,3 [68,9 ; 106,7]	1049,5	500	93,8	61,3	727,8 [436,8 ; 1110,1]	3	10



Tableau 1 (suite)

Composé parent	Biomarqueurs analysés		Enfants [6-17 ans]			Adultes [18-74 ans]**				Limite de détection [LOD]	Limite de quantification [LOQ]
	n	%>LOQ	MG [IC95%]	P95 [IC95%]	n	%>LOQ	MG [IC95%]	P95 [IC95%]			
Parabènes* (laboratoire et méthode analytique : Labeo – LC-MS/MS)											
Méthyl-parabène	398	94,2	5,4 [4,0 ; 7,4]	359,7 [112,7 ; 815,4]	600	93,3	5,90 [4,81 ; 7,23]	169 [108,17 ; 275,17]	0,2	0,5	
Éthyl-parabène	398	29,4	NC	18,0 [5,6 ; 41,8]	600	54,5	NC	22,86 [16,12 ; 39,76]	0,2	0,5	
Isopropyl-parabène	398	0,3	NC	<LOQ	600	0,3	NC	NC	0,2	0,5	
Propyl-parabène	398	30,9	NC	52,3 [9,3 ; 147,5]	600	44,5	NC	49,08 [25,30 ; 97,23]	0,2	0,5	
Isobutyl-parabène	398	0,8	NC	<LOQ	600	1,0	NC	NC	0,2	0,5	
Butyl-parabène	398	4,3	NC	0,6 [<LOQ ; 0,8]	600	8,5	NC	1,55 [0,78 ; 2,52]	0,2	0,5	
Benzyl-parabène	398	0,5	NC	<LOQ	600	1,3	NC	NC	0,2	0,5	
Pentyl-parabène	398	0	NC	<LOQ	600	0	NC	NC	0,2	0,5	
Heptyl-parabène	398	0	NC	<LOQ	600	0 (1 valeur)	NC	NC	0,2	0,5	

NC : moyenne géométrique non calculée en raison du taux de censure important (>40%).

* Résultats non pondérés dans la population des enfants ; ** Résultats pondérés dans la population des adultes.

MG : moyenne géométrique ; P95 : 95^e centile ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.

Tableau 2

Description des concentrations sériques en perfluorés et retardateurs de flamme bromés dans population vivant en France continentale, Esteban (2014-2016)

Composés perfluorés (µg L ⁻¹) (laboratoire et méthode analytique : Laberca – LC-MS/MS)	Enfants (6-17 ans)			Adultes (18-74 ans)**				Limite de détection (LOD)	Limite de quantification (LOQ)
	n	%>LOQ	MG [IC95%]	n	%>LOQ	MG (IC95%)	P95 (IC95%)		
Acide perfluorobutanoïque (PFBA)	249	0,4	NC	744	1,1	NC	<LOQ	0,20	0,50
Acide perfluoropentanoïque (PFPA)	249	0,4	NC	744	0,0	NC	<LOQ	0,02	0,05
Acide perfluorohexanoïque (PFHxA)	249	0,0	NC	744	0,0	NC	<LOQ	0,05	0,20
Acide perfluorheptanoïque (PFHpA)	249	5,2	NC	744	2,8	NC	<LOQ	0,05	0,20
Acide perfluorooctanoïque (PFOA)	249	100	1,6 [1,5 ; 1,6]	744	100,0	2,1 [2,0 ; 2,2]	5,3 [4,8 ; 5,7]	0,02	0,05
Acide perfluorononanoïque (PFNA)	249	99,6	0,6 [0,57 ; 0,65]	744	99,5	0,8 [0,7 ; 0,8]	1,9 [1,7 ; 2,1]	0,05	0,20



Tableau 2 (suite)

	Enfants (6-17 ans)				Adultes (18-74 ans)**						Limite de détection (LOD)	Limite de quantification (LOQ)
	n	%>LOQ	MG [IC95%]	P95 [IC95%]	n	%> LOQ	MG (IC95%)	P95 (IC95%)				
Acide perfluorodécanoïque (PFDA)	249	71,1	0,2 [0,2 ; 0,3]	0,5 [0,5 ; 0,6]	744	89,2	0,3 [0,3 ; 0,4]	0,8 [0,7 ; 0,8]	0,05	0,20		
Acide perfluoroundécanoïque (PFUnA)	249	95,6	0,1 [0,11 ; 0,13]	0,3 [0,2 ; 0,3]	744	99,5	0,17 [0,16 ; 0,19]	0,4 [0,4 ; 0,5]	0,02	0,05		
Acide perfluorodécanoïque (PFDoA)	249	8,0	NC	0,1 [0,0 ; 0,1]	744	22,3	NC	0,1 [0,08 ; 0,10]	0,02	0,05		
Perfluorobutanesulfonate de sodium (PFBS)	249	0,0	NC	<LOQ	744	0,0	NC	<LOQ	0,05	0,19		
Perfluorohexanesulfonate de sodium (PFHxS)	249	99,6	0,8 [0,7 ; 0,9]	2,3 [1,7 ; 3,5]	744	99,6	1,4 [1,3 ; 1,5]	3,4 [3,1 ; 3,9]	0,05	0,19		
Perfluorheptanesulfonate de sodium (PFHpS)	249	3,2	NC	< LOQ	744	53,4	0,18 [0,16 ; 0,19]	0,5 [0,4 ; 0,5]	0,05	0,19		
Perfluorooctanesulfonate de sodium (PFOS)	249	100,0	2,2 [2,1 ; 2,4]	6,1 [5,2 ; 8,3]	744	100,0	4,0 [4,0 ; 4,7]	13,5 [11,3 ; 15,6]	0,03	0,10		
Perfluorodécanesulfonate de sodium (PFDS)	249	0,4	NC	<LOQ	744	0,0	NC	<LOQ	0,05	0,19		
n-Ethylperfluoro-1-octanesulfonamide (n-EtFOSAA)	249	1,6	NC	<LOQ	744	2,2	NC	<LOQ	0,02	0,05		
n-Méthylperfluoro-1-octanesulfonamide (n-MeFOSAA)	249	21,3	NC	0,1 [0,1 ; 0,2]	744	24,6	NC	0,1 [0,1 ; 0,2]	0,02	0,05		
Perfluoro-1-octanesulfonamide (PFOSA)	249	0,0	NC	<LOQ	744	0,4	NC	<LOQ	0,05	0,20		
Retardateurs de flamme bromés (ng L⁻¹) (laboratoire et méthode analytique : Laberca - GC-HR-MS et LC/MS/MS pour HBCD)												
Σ 7 polybromodiphényléthers (PBDE)*	243	-	4,7 [4,3 ; 5,2]	18,6 [12,6 ; 27,2]	742	-	8,4 [7,9 ; 8,9]	22,4 [19,5 ; 27,0]	-	-		
Deca-BDE 209	243	81,5	6,8 [6,4 ; 7,3]	15,4 [12,1 ; 18,9]	742	77,9	6,9 [6,4 ; 7,3]	22,5 [17,2 ; 28,9]	1,5	4,5		
Hexa-bromobiphényle (BB) 153	243	2,9	NC	<LOQ	742	90,0	1,2 (1,1 ; 1,3)	4,3 (3,7 ; 5,0)	0,2	0,6		
α-hexabromocyclo dodécane (HBCD)	243	13,2	NC	6,2 (3,7 ; 10,6)	742	34,4	NC	14,3 (9,6 ; 18,4)	1	3		
β-HBCD	243	0	NC	<LOQ	742	0	NC	<LOQ	1	3		
γ-HBCD	243	0,8	NC	<LOQ	742	0,1	NC	<LOQ	1	3		

LOQ : limite de quantification ; NC : moyenne géométrique non calculée en raison du taux de censure important (>40%) ; * Σ 7 PBDE = somme des BDE 28, 47, 99, 100, 153, 154 et 183 ; ** Résultats pondérés dans la population des adultes.

MG : moyenne géométrique ; P95 : 95e centile ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.

Tableau 3

Variables sociodémographiques ou déterminants de l'exposition influençant les concentrations en bisphénols, phtalates, retardateurs de flamme bromés, perfluorés, éthers de glycol et parabènes chez les adultes, Esteban (2014-2016)

Bisphénols S et F
Consommation aliments en conserve, plats préparés ou pré-emballés
Phtalates*
Sexe féminin
Revêtements du sol en vinyle
Consommation vin
Consommation tabac
Retardateurs de flamme bromés
Présence d'une VMC**
Fréquence d'aération du logement**
Consommation tabac
Temps passé en voiture
Consommation de fromages
Consommation de viandes et volailles provenant du jardin
Perfluorés
Sexe féminin**
Fréquence aération du logement**
Âge
Autoconsommation d'œufs
Consommation de poissons et produits de la mer
Consommation de légumes
Fréquence utilisation des produits/matériaux exposants aux PFCs lors du bricolage ou travaux (pour PFOA)
Ethers de glycol
Consommation de tabac
Exposition produits toilette pour animaux domestiques (shampooing...)
Exposition récente aux produits ménagers
Travaux dans l'habitat dans les 2 derniers mois
Fréquence d'utilisation de produits de soins pour cheveux (gel, mousse, spray, laque...)
Fréquence de vernis et dissolvant à ongles
Fréquence d'utilisation de déodorant
Exposition aux produits de maquillage, vernis et dissolvant à ongles
Parabènes
Âge
Utilisation de crème ou produits de soins pour le corps
Utilisation de vernis à ongles et dissolvant

* Chez les enfants : être une fille, posséder des revêtements de sol en vinyle et utiliser des produits cosmétiques et pour les cheveux ont été retrouvés comme déterminants des phtalates.

** Variables ou déterminants diminuant les imprégnations (par exemple, pour les perfluorés, les femmes ont des imprégnations moins élevées que les hommes).

VMC : ventilation mécanique contrôlée ; PFC : Perfluorocarbure ; PFOA : acide perfluorooctanoïque.

environnementaux. D'autres pays européens^{11,12} et le Canada, avec l'enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS), ont développé leurs propres programmes de biosurveillance plus récemment^{13,14}. Les niveaux d'exposition mesurés dans cette étude pour ces six familles de polluants sont comparables à ceux observés dans ces programmes, notamment aux États-Unis et au Canada à l'exception de certaines substances comme les retardateurs de flamme bromés, les bisphénols S et F et les parabènes. Ces différences peuvent être dues à des réglementations qui ne sont pas identiques entre les pays (par exemple, la substitution du bisphénol A par les bisphénols S et F a débuté dans les pays nord-américains avant la France) mais également à des comportements qui varient d'un pays à l'autre.

Les déterminants des niveaux d'imprégnations retrouvés dans cette étude pour les six familles de polluants analysées sont cohérents avec ceux retrouvés dans les études citées précédemment^{7,8,10} et avec les connaissances disponibles sur ces substances. Ils diffèrent en fonction des substances. Les résultats montrent notamment que l'alimentation n'apparaît pas comme l'unique source d'exposition à ces substances. L'utilisation de produits cosmétiques et de soins augmente les niveaux d'imprégnation des parabènes et des éthers de glycol, et la fréquence d'aération du logement a une influence sur les niveaux d'imprégnation des perfluorés et des retardateurs de flamme bromés : plus le logement est aéré, plus les niveaux d'imprégnation sont bas.

Les associations mises en évidence dans l'étude Esteban doivent être interprétées avec précaution car les études transversales ne permettent pas à elles seules de déterminer la causalité entre les sources d'exposition potentielles étudiées et les niveaux d'imprégnation mesurés. Ceci est particulièrement le cas pour les biomarqueurs à demi-vie courte tels que les bisphénols, les éthers de glycol, les parabènes et les phtalates. De plus, en raison de la forte variabilité circadienne des concentrations urinaires en phénols pour un même individu, il n'est pas possible d'exclure un risque d'erreur dans l'estimation de l'exposition individuelle aux bisphénols par exemple. Ainsi, l'absence d'association observée entre une source d'exposition potentielle et les niveaux d'imprégnation ne signifie pas que cette source d'exposition doit être exclue. À l'inverse, la mise en évidence d'une association entre une source d'exposition et les niveaux d'imprégnation mesurés suggère la nécessité de poursuivre l'exploration de cette voie d'exposition.

Conclusion

Les bisphénols, les phtalates, les retardateurs de flamme bromés, les perfluorés, les éthers de glycol et les parabènes ont été mesurés pour la première fois en France chez des enfants et des adultes, auprès d'un large échantillon. Les résultats ont montré des expositions généralisées et des niveaux d'imprégnation généralement plus

élevés chez les enfants. Étant donnée la toxicité de ces substances évaluée par ailleurs¹⁵⁻¹⁸, il est recommandé de maintenir les actions visant à réduire les expositions par les politiques publiques ou de promouvoir des comportements individuels moins exposants et de mieux comprendre les effets sanitaires liés à ces polluants. Par la suite, d'autres résultats seront publiés concernant les métaux et certains pesticides.

Ces résultats viennent s'ajouter à ceux du volet périnatal de l'étude de la cohorte Elfe réalisée en 2011², dont les résultats ont déjà permis d'obtenir des données d'exposition de femmes enceintes à certains biomarqueurs environnementaux (bisphénol A, PCB, métaux, dioxines, composés perfluorés...). Esteban permettra également d'établir de nouvelles valeurs de référence d'exposition en population générale. Par ailleurs, ces résultats d'imprégnation pourront être utilisés pour évaluer les risques sanitaires sur la population lorsque des valeurs d'imprégnation critique auront été établies. ■

Remerciements

Les auteurs remercient les Centres d'exams de santé de l'Assurance maladie et les laboratoires ayant participé à la collecte ainsi que l'ensemble des participants à l'étude Esteban.

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Références

- [1] Ganzleben C, Antignac JP, Barouki R, Castano A, Fiddicke U, Klanova J, *et al.* Human biomonitoring as a tool to support chemicals regulation in the European Union. *Int J Hyg Environ Health.* 2017;220(2 Pt A):94-7.
- [2] Dereumeaux C, Saoudi A, Pecheux M, Berat B, de Crouy-Chanel P, Zaros C, *et al.* Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environ Int.* 2016;97:56-67.
- [3] Fillol C, Garnier R, Mullot JU, Boudet C, Momas I, Salmi LR, *et al.* Prioritization of the biomarkers to be analyzed in the French biomonitoring program. *Biomonitoring.* 2014;1:95-104.
- [4] Balicco A, Oleko A, Szego E, Boschat L, Deschamps V, Saoudi A, *et al.* Protocole Esteban : une Étude transversale de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (2014-2016). *Ann Toxicol Anal.* 2017;29(4):517-37.
- [5] Becker K, Goen T, Seiwert M, Conrad A, Pick-Fuss H, Muller J, *et al.* GerES IV: Phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *Int J Hyg Environ Health.* 2009;212(6):685-92.
- [6] Frederiksen H, Aksglaede L, Sorensen K, Nielsen O, Main KM, Skakkebaek NE, *et al.* Bisphenol A and other phenols in urine

from Danish children and adolescents analyzed by isotope diluted TurboFlow-LC-MS/MS. *Int J Hyg Environ Health.* 2013;216(6):710-20.

[7] 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 Pt A):13-28.

[8] Calafat AM. The U.S. National Health and Nutrition Examination Survey and human exposure to environmental chemicals. *Int J Hyg Environ Health.* 2012;215(2):99-101.

[9] Needham LL, Calafat AM, Barr DB. Uses and issues of biomonitoring. *Int J Hyg Environ Health.* 2007;210(3-4):229-38.

[10] Kolossa-Gehring M, Becker K, Conrad A, Schroter-Kermani C, Schulz C, Seiwert M. Environmental surveys, specimen bank and health related environmental monitoring in Germany. *Int J Hyg Environ Health.* 2012;215(2):120-6.

[11] Cerna M, Krskova A, Cejchanova M, Spevackova V. Human biomonitoring in the Czech Republic: An overview. *Int J Hyg Environ Health.* 2012;215(2):109-19.

[12] Schoeters G, Den Hond E, Colles A, Loots I, Morrens B, Keune H, *et al.* Concept of the Flemish human biomonitoring programme. *Int J Hyg Environ Health.* 2012;215(2):102-8.

[13] Haines DA, Murray J. Human biomonitoring of environmental chemicals--early results of the 2007-2009 Canadian Health Measures Survey for males and females. *Int J Hyg Environ Health.* 2012; 215(2):133-7.

[14] Haines DA, Arbuckle TE, Lye E, Legrand M, Fisher M, Langlois R, *et al.* Reporting results of human biomonitoring of environmental chemicals to study participants: A comparison of approaches followed in two Canadian studies. *J Epidemiol Community Health.* 2011;65(3):191-8.

[15] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des Perfluorés (Tome 3). Maisons-Alfort: Anses; 2015. 101 p. <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-103.pdf>

[16] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Substances reprotoxiques et perturbateurs endocriniens. Composés de la famille des bisphénols : bisphénols M, S, B, AP, AF, F et BADGE. Maisons-Alfort: Anses; 2013. 232 p. <http://www.anses.fr/fr/documents/CHIM2009sa0331Ra-1.pdf>

[17] Institut national de la santé et de la recherche médicale (dir.). Éthers de glycol : nouvelles données toxicologiques. Paris: Les éditions Inserm (Expertise collective); 2006. 147 p.

[18] Institut national de la santé et de la recherche médicale (dir.). Reproduction et environnement. Paris: Les éditions Inserm (Expertise collective); 2011. 713 p.

Citer cet article

Fillol C, Balicco A, Oleko A, Bidondo ML, Gane J, Saoudi A, *et al.* Exposition aux polluants du quotidien de la population française en 2014-2016 d'après l'étude Esteban. *Bull Epidémiol Hebd.* 2020;(18-19):361-9. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/18-19/2020_18-19_2.html.

CHLORDÉCONE AUX ANTILLES : DE LA CARACTÉRISATION DE LA CONTAMINATION ALIMENTAIRE À L'IMPRÉGNATION DES INDIVIDUS. RÉSULTATS DE L'ÉTUDE KANNARI 2013-2014

// CHLORDECONE IN FRENCH WEST INDIES: FROM THE CHARACTERIZATION OF FOOD CONTAMINATION TO IMPREGNATION IN THE POPULATION. RESULTS FROM THE KANNARI STUDY 2013-2014

Clémentine Dereumeaux (clementine.dereumeaux@santepubliquefrance.fr)¹, Jean-Luc Volatier², Laurence Guldner¹, Abdessattar Saoudi¹, Marie Pecheux¹, Gilles Rivière², Clémence Fillol¹

¹ Santé publique France, Saint-Maurice, France

² Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), Maisons-Alfort, France

Soumis le 04.11.2019 // Date of submission: 11.04.2019

Résumé // Abstract

La chlordécone est un pesticide utilisé entre 1973 et 1993 en Martinique et en Guadeloupe contre le charançon du bananier. Son usage a entraîné une pollution persistante des sols, des eaux de rivières, des sédiments et une contamination de la chaîne alimentaire qui maintiennent un risque d'exposition de la population, notamment via l'alimentation. Considérée comme neurotoxique, reprotoxique, perturbateur endocrinien et probablement cancérigène, la chlordécone est le sujet de préoccupations locales et nationales importantes.

C'est pourquoi, l'étude Kannari a été mise en place en 2013-2014 afin notamment d'actualiser les connaissances sur l'exposition alimentaire à la chlordécone (volet « exposition ») et de décrire les niveaux d'imprégnation de la population générale (volet « imprégnation ») en vue d'améliorer les recommandations visant à réduire les expositions alimentaires.

Au total 1 725 adultes de 16 ans et plus (849 en Guadeloupe et 876 en Martinique) et 483 enfants de 3 à 15 ans (257 en Guadeloupe et 226 en Martinique) ont participé au volet « exposition » de l'étude Kannari. Parmi eux, 742 participants de 18 ans et plus ont été inclus dans le volet « imprégnation » de l'étude (292 en Guadeloupe et 450 en Martinique).

Les résultats de l'étude Kannari montrent que l'exposition à la chlordécone est persistante et généralisée au sein de la population antillaise. Toutefois, l'exposition est contrastée au sein de la population, certains sous-groupes étant particulièrement exposés. L'exposition à la chlordécone est principalement associée à la consommation de poissons frais, d'œufs et de volailles, en particulier lorsqu'ils proviennent de circuits informels en zones contaminées par la chlordécone. Ces résultats confirment l'importance d'identifier les sous-groupes de population les plus exposés afin d'apporter les mesures de gestion adaptées.

The chlordecone is a pesticide used between 1973 and 1993 in French West Indies against the banana bollworm. This use has resulted in persistent environmental pollution of soils and river waters and sediments. Many local foods can be contaminated, and people have been and still are exposed, mainly through food. Chlordecone is a toxic substance for humans, having adverse effects on the nervous system, reproduction, the hormonal system and is also suspected of causing cancer. So the exposure of the French West Indies' population to chlordecone is a major local and national concern.

In this context, KANNARI study was put in place in 2013-2014 to update the information on general population dietary exposure to chlordecone ("exposure" component) and to supplement knowledge about the impregnation of the general population with chlordecone ("impregnation" component) to identify the main dietary determinants of chlordecone exposure.

A total of 1,725 adults (849 in Guadeloupe and 876 in Martinique) and 483 children aged 3-15 years (257 in Guadeloupe and 226 in Martinique) were included in the "exposure" component of the KANNARI study. Among them, 742 subjects over 18 years old (292 in Guadeloupe and 450 in Martinique) were included in the impregnation component.

The results of the study suggest that exposure to chlordecone is persistent and widespread among the French West Indies' population. Exposure is however contrasted within the study population and various subgroups of the population remain highly exposed. Exposure to chlordecone is mainly associated with the consumption of fresh fish (all species combined), and to a lesser extent with the consumption of eggs and white meat. Supply habits, in particular those from informal channels, are also associated with exposure to chlordecone. These results confirm the importance to identify subgroups of population highly exposed to adapt the recommendations.

Mots-clés : Chlordécone, Alimentation, Exposition, Biosurveillance, Antilles

// **Keywords:** Chlordecone, Food, Exposure, Biomonitoring, French West Indies

Introduction

La chlordécone est un pesticide organochloré utilisé entre 1973 et 1993 en Martinique et en Guadeloupe comme insecticide dans la culture de la banane. Compte tenu de sa structure chimique lui conférant une grande stabilité dans l'environnement, son usage a entraîné une pollution persistante des sols consacrés à la culture de la banane, des eaux de rivières, des sédiments et une contamination de la chaîne alimentaire qui maintiennent un risque d'exposition de la population¹⁻³. Considérée comme neurotoxique, reprotoxique, perturbateur endocrinien et probablement cancérigène, classée dans le groupe 2B (agent « peut-être cancérigène ») du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) depuis 1987^{4,5}, elle est le sujet de préoccupations locales et nationales importantes.

En 2003, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), aujourd'hui Anses, a évalué la contamination des denrées alimentaires à la chlordécone et élaboré deux valeurs toxicologiques de référence (VTR)⁶. En s'appuyant sur les habitudes alimentaires décrites par les enquêtes Escal et Calbas réalisées respectivement en 2003-2004 et 2005, les données de contamination des aliments ont permis d'avoir une première estimation de l'exposition liée à la présence de chlordécone dans les aliments⁷. Ces résultats ont notamment permis d'alimenter des actions de prévention telles que les Jardins familiaux (Jafa) mis en place en 2009 afin de réduire l'exposition alimentaire à la chlordécone des populations ayant des habitudes d'approvisionnement et d'autoconsommation de denrées animales et végétales issues de jardins familiaux^{8,9}.

Parallèlement, quatre études épidémiologiques ont fourni une première description de l'imprégnation biologique par la chlordécone dans le sérum dans certains sous-groupes de populations en Guadeloupe :

- la première étude (1999-2001), réalisée auprès des hommes adultes afin d'étudier l'impact de l'utilisation professionnelle de pesticides sur la fertilité masculine^{10,11} ;
- l'étude Hibiscus (2003), réalisée auprès de femmes enceintes afin de disposer d'une première estimation de l'imprégnation pour cette population^{3,12} ;
- l'étude cas-témoins Karuprostate (2004), réalisée chez des hommes de 45 ans et plus afin d'estimer le risque de survenue du cancer de la prostate en lien avec une exposition à la chlordécone^{13,14} ;
- la cohorte mère-enfant Timoun (2004) ayant pour objectif d'évaluer l'impact des expositions pré et post-natales à la chlordécone sur le déroulement de la grossesse^{15,16} puis sur le développement de l'enfant¹⁷.

Ces premières données ont montré que ces sous-groupe de population (travailleurs agricoles, hommes adultes, femmes enceintes, enfants) étaient largement

imprégnés par la chlordécone. C'est dans ce contexte que des recommandations ont été formulées pour que cette imprégnation soit également étudiée en population générale antillaise, en particulier en Martinique.

C'est ainsi que l'étude Kannari (santé, nutrition et exposition à la chlordécone aux Antilles) a été mise en place afin :

- d'actualiser les connaissances sur l'exposition alimentaire à la chlordécone en considérant les habitudes alimentaires (consommation, approvisionnement) de la population antillaise et estimer le pourcentage de personnes dépassant la VTR en utilisant les données du volet « exposition » de l'étude¹⁸ ;
- de décrire les niveaux d'imprégnation de la population générale guadeloupéenne et martiniquaise par la chlordécone afin de disposer de premiers niveaux biologiques de référence dans le cadre du volet « imprégnation » de l'étude¹⁹ ;
- d'identifier les déterminants alimentaires de l'exposition à la chlordécone afin d'actualiser les recommandations et chercher à évaluer l'impact des actions de prévention existantes^{18,19}.

Méthodes

L'étude Kannari⁽¹⁾ est une étude transversale réalisée entre 2013 et 2014 auprès de la population générale, âgée de 3 ans et plus, résidant en Martinique et en Guadeloupe au moment de l'enquête. Pour le volet imprégnation, seules les personnes âgées de 18 ans et plus étaient incluses. Les foyers ont été sélectionnés par tirage au sort, puis, au sein de chaque foyer, un adulte et éventuellement un ou plusieurs enfant(s) ont été tirés au sort par méthode Kish. Les personnes éligibles devaient résider aux Antilles françaises depuis au moins six mois, être présentes dans les trois mois suivant le premier contact, être aptes à participer à l'enquête et avoir donné leur consentement (ou celui des parents en ce qui concerne les enfants). Le plan d'échantillonnage a été conçu de manière à permettre une surreprésentation de certains groupes de population : groupes à risque élevé d'exposition à la chlordécone (pêcheurs, auto-consommateurs de produits de jardin) ou présentant une susceptibilité particulière aux effets sanitaires éventuels de cette exposition (enfants de 3 à 6 ans).

L'exposition à la chlordécone a été estimée dans le cadre de l'étude Kannari en s'appuyant sur des mesures de contamination des denrées alimentaires, une estimation de l'exposition alimentaire et des mesures d'imprégnation. La complémentarité des volets de l'étude Kannari vise à émettre des recommandations de consommation alimentaire et à améliorer les actions de prévention existantes.

⁽¹⁾ L'étude Kannari a été mise en place en 2011 sous le pilotage administratif des Agences régionales de santé (ARS) de Martinique et de Guadeloupe, en collaboration avec l'Institut de veille sanitaire (devenu Santé publique France depuis le 1^{er} mai 2016), l'Anses et les Observatoires régionaux de santé de Martinique et de Guadeloupe.

Déroulement de l'enquête et recueil des données

L'enquête s'est déroulée en trois phases :

- Une phase d'inclusion au cours de laquelle les personnes enquêtées ont répondu à plusieurs questionnaires adressés en face-à-face par un enquêteur :
 - un questionnaire adressé au représentant du ménage, permettant de renseigner les caractéristiques sociodémographiques du foyer ;
 - un questionnaire adressé à la personne en charge de l'approvisionnement alimentaire, permettant de renseigner les lieux d'achats des aliments : autoproduction, don, achat en grandes et moyennes surfaces, épiceries, primeurs, boucheries, poissonneries, marchés, « bords de route » et marchands ambulants ;
 - un questionnaire adressé à la personne enquêtée, permettant de renseigner la fréquence de consommation moyenne sur l'année de 128 aliments ;
- Deux rappels par téléphone effectués par des diététiciens afin de lister tous les aliments et les boissons consommés la veille de l'entretien. Les enquêtés ont renseigné les quantités ingérées avec l'aide d'un manuel de photos issu de l'étude SU.VI.MAX pour les tailles de portions²⁰ ;
- Une phase de réalisation des prélèvements biologiques réalisée, au choix des participants, soit dans un laboratoire d'analyse de ville, soit au domicile. Un prélèvement de sang était prévu pour le dosage de la chlordécone. Cette phase ne concernait que les participants qui avaient accepté de participer au volet « imprégnation ».

Construction des indicateurs d'exposition à la chlordécone

L'analyse des réponses des participants au questionnaire « fréquentiel » et aux rappels des 24 heures a permis d'estimer les consommations journalières (en gramme par jour) des aliments et boissons potentiellement contributeurs de l'exposition à la chlordécone.

Les expositions par voie alimentaire ont été estimées en combinant les consommations alimentaires journalières selon les circuits d'approvisionnement avec 13 396 données de concentrations de chlordécone dans les aliments et l'eau distribuée (2009-2015)⁽²⁾. Un indicateur reflétant l'exposition potentielle à la chlordécone en fonction du lieu de résidence a été créé en se fondant sur la cartographie de la contamination des sols et des zones littorales faisant l'objet

⁽²⁾ Ces données ont été recueillies par les plans de surveillance et de contrôle menés par les services déconcentrés de la Direction générale de l'alimentation (DGAL) et de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), la Direction générale de la santé (DGS), les études et recherches scientifiques, notamment de l'Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer (Ifremer) et les campagnes de l'ARS Martinique dans le cadre notamment des programmes Jardins familiaux (Jafa).

d'une interdiction de pêche en 2013¹⁹. Par conséquent, la variabilité de la contamination terrestre et maritime par la chlordécone a été prise en compte en considérant deux zones : la zone contaminée (ZC) et la zone non contaminée (ZNC)⁽³⁾.

Le dosage de la chlordécone a été réalisé par le Laboratoire d'écologie animale et d'écotoxicologie de l'université de Liège (LEAE) en Belgique. La méthode d'analyse par chromatographie gazeuse couplée à un détecteur à capture d'électrons (GC-ECD) a été utilisée. La limite de détection (LOD) était de 0,02 µg.L-1 et la limite de quantification était de 0,06 µg.L-1 (LOQ).

Les déterminants de l'imprégnation ont été quantifiés à partir d'un modèle additif généralisé (*Generalized Additive Model*, GAM). Les variables explicatives et d'ajustement étudiées ont été définies *a priori*, à partir des données de la littérature. Certaines ont été forcées dans le modèle, compte tenu de leur influence connue sur l'exposition à la chlordécone (consommation de légumes racines et tubercules, consommation de poissons frais, etc.). Les autres variables ont été introduites dans le modèle une à une afin de sélectionner les variables les plus pertinentes en se basant sur le critère d'information d'Akaike (AIC).

Résultats

Initialement 5 062 foyers (2 514 en Guadeloupe et 2 548 en Martinique) ont été tirés au sort parmi lesquels 3 287 étaient éligibles (686 hors champ, 600 non visités, 489 inéligibles). Au total 1 725 adultes de 16 ans et plus (849 en Guadeloupe et 876 en Martinique) et 483 enfants de 3 à 15 ans (257 en Guadeloupe et 226 en Martinique) ont participé au volet « exposition » de l'étude Kannari. Parmi eux 742 participants de 18 ans et plus ont été inclus au volet « imprégnation » de l'étude (292 en Guadeloupe et 450 en Martinique).

Description de la contamination des aliments

L'analyse des données de contamination des aliments montre une très grande variabilité en fonction des aliments et du lieu d'approvisionnement.

La contamination moyenne des œufs produits dans les jardins familiaux en ZC atteint 1 026 µg/kg PF alors que cette contamination est de 19 µg/kg PF dans les jardins familiaux en ZNC et comprise entre 1 et 2 µg/kg PF dans les circuits commerciaux contrôlés tels que les marchés épiceries ou supermarchés. De même, la contamination moyenne des viandes (y compris volailles) issues des productions

⁽³⁾ Dans l'étude Kannari, un îlot (tel que défini par l'Insee) est classé en zone de contamination terrestre dès lors qu'il contient une parcelle présentant un risque de contamination par la chlordécone. Les parcelles contaminées ont été définies à partir des bases cartographiques fournies par les Directions de l'alimentation, de l'agriculture et de la forêt (DAAF) de Martinique et Guadeloupe. Un îlot est classé en zone de contamination maritime dès lors que son littoral est inclus dans une zone d'interdiction de pêche (toutes interdictions confondues). Un îlot est classé en zone de contamination terrestre et maritime lorsqu'il qu'il contient une parcelle présentant un risque de contamination par la chlordécone et que son littoral est situé en zone d'interdiction de pêche.

domestiques en ZC (81 µg/kg PF pour les volailles et 592 µg/kg PF pour les autres viandes) est plus élevée que celle mesurée dans les viandes issues des circuits commerciaux contrôlés (entre 0,5 et 3 µg/kg PF).

En revanche, les racines et tubercules ont des niveaux de contamination équivalents quel que soit le circuit d'approvisionnement et le lieu d'achat (environ 6 µg/kg PF). Les fruits et légumes aériens sont les denrées végétales qui présentent les contaminations les plus faibles (environ 5 µg/kg PF).

Enfin, la contamination des produits de la pêche maritime varie fortement selon les zones de pêche. Les contaminations des poissons et crustacés d'eau douce en rivière s'élèvent respectivement à 1 763 µg/kg PF et 1 184 µg/kg PF.

Description de l'exposition alimentaire selon les circuits d'approvisionnement

L'estimation de l'exposition alimentaire à la chlordécone montre que certaines consommations alimentaires en ZC peuvent entraîner un dépassement de la VTR chez les enfants et les adultes, que ce soit en Martinique ou en Guadeloupe (tableau 1). Ces expositions excessives concernent des sous-groupes de population spécifiques : les forts consommateurs de produits de la pêche issus de circuits informels et de produits de la pêche en eau douce, les auto-consommateurs de volailles et d'œufs en ZC et les auto-consommateurs de racines et tubercules en ZC qui en consomment plus de deux fois par semaine. Pour ce dernier groupe, la surexposition s'explique en tout ou partie par le fait que cette population autoconsomme davantage de volailles et d'œufs car les racines et tubercules autoconsommés n'étant pas plus contaminés que ceux vendus en circuits contrôlés, ils ne peuvent pas expliquer à eux seuls cette surexposition.

Mesures de l'imprégnation et déterminants associés

Les résultats de l'étude montrent que plus de 90% des échantillons dosés présentent des concentrations détectables de chlordécone (supérieures à 0,02 µg/L). Les niveaux d'imprégnation par la chlordécone mesurés en Martinique et Guadeloupe sont similaires, les concentrations moyennes étant respectivement égales à 0,14 µg/L et 0,13 µg/L (tableau 2).

Les niveaux d'imprégnation sont toutefois contrastés au sein de la population d'étude : 5% des participants ont des niveaux d'imprégnation 10 fois plus élevés que la concentration moyenne. L'analyse des caractéristiques des individus qui présentent les niveaux d'imprégnation les plus élevés (supérieurs au 95^e percentile de la distribution) montre qu'ils cumulent plusieurs sources d'exposition (données non présentées) : être pêcheur, résider en zone contaminée, avoir une consommation élevée de poissons frais, de coquillages et mollusques, de légumes racines et tubercules, et s'approvisionner exclusivement par auto-production, dons et achat en bords de route.

La recherche des déterminants de l'imprégnation pour l'ensemble de la population d'étude, montre que les niveaux d'imprégnation par la chlordécone augmentent avec la consommation de toutes espèces de poissons, en particulier ceux issus de circuits informels (auto-production, dons, bords de route et petits marchés en zone d'interdiction de pêche) (tableaux 3 et 4). Le fait de résider en ZC augmente également les concentrations sériques de chlordécone. Cette augmentation peut s'expliquer en tout ou partie par la consommation d'aliments en provenance de ces zones, qui s'avèrent plus contaminés que ceux provenant de zones non contaminées (volet « exposition »). Cependant, l'existence d'exposition par contact avec les sols et les poussières contaminés en zone de contamination terrestre ou bien par la baignade en zone de contamination maritime ne peut être exclue. Dans cette étude, il n'a pas été observé d'augmentation de l'imprégnation avec la consommation de légumes racines et tubercules.

Discussion

Des résultats convergents entre exposition alimentaire et imprégnation...

Les résultats des volets « exposition » et « imprégnation » de l'étude Kannari démontrent que l'exposition à la chlordécone est persistante et généralisée au sein de la population antillaise, en dépit de l'arrêt de son utilisation au début des années 1990. Ceci est lié à la présence ubiquitaire de la molécule dans l'environnement, liée à son caractère rémanent. L'exposition de la population générale est fortement associée aux consommations alimentaires.

... qui permettent d'identifier des sous-groupes de population à risque...

Les résultats des deux volets de l'étude montrent que l'exposition est contrastée au sein de la population. Il existe chez des sous-groupes de population des risques d'exposition élevés, qui sont notamment associés à la consommation totale de poissons, en particulier ceux issus de circuits informels (auto-production, dons, bords de route) et à la contamination résiduelle des milieux de vie (lieu de résidence en ZC, autoconsommation de volailles et d'œufs en zones contaminées). Ces tendances sont similaires en Martinique et en Guadeloupe.

... et incitent à mieux orienter les mesures de gestion

Les résultats des deux volets de l'étude montrent que les légumes racines et tubercules, notamment ceux produits dans les jardins familiaux en ZC, ne sont plus des sources majeures d'exposition. Ces résultats sont en faveur de l'influence positive des mesures de gestion telles que les arrêtés préfectoraux ou les programmes Jafa. Les denrées d'origine animale (poissons, œufs, volailles) issues des ZC méritent une attention particulière et des mesures visant à limiter leur contamination. Ces résultats permettent ainsi d'actualiser les recommandations

Tableau 1

Estimation de l'exposition à la chlordécone (en µg/kg de pc/j) et du pourcentage de personne dépassant la VTR chronique dans les populations enfants et adultes de Guadeloupe et de Martinique en 2013-2014

	Guadeloupe						Martinique					
	n	Moy ± ET	P50	P90	% de personnes dépassant la VTR	n	Moy ± ET	P50	P90	% de personnes dépassant la VTR*		
Enfants 3-15 ans												
Résident en ZNC	171	0,07 ± 0,007	0,05	0,14	0%	152	0,06 ± 0,005	0,05	0,11	1,15% [0,07-2,24]		
Résident en ZC	86	0,21 ± 0,06	0,07	0,82	18,95% [4,53-33,36]	74	0,15 ± 0,05	0,06	0,27	6,7% [0-14,81]		
Adultes de 16 ans et plus												
Résident en ZNC	533	0,09 ± 0,006	0,07	0,2	0,96% [0,15-1,77]	551	0,08 ± 0,004	0,05	0,14	0,77% [0,06-1,49]		
Résident en ZC	316	0,13 ± 0,01	0,08	0,27	3,11% [0,89-5,32]	325	0,09 ± 0,0	0,05	0,2	2,41% [0,5-4,32]		
Fortis consommateurs de produits de la mer issus de l'autoproduction et des circuits courts	122	0,11 ± 0,02	0,08	0,21	2,65% [0-5,87]	152	0,11 ± 0,02	0,05	0,2	4,00% [0-8,19]		
Autoconsommateurs de racines et tubercules en ZC	66	0,16 ± 0,03	0,1	0,33	3,1% [0-7,56]	55	0,19 ± 0,07	0,04	0,81	12,49% [0;25,37]		
Consommateurs de produits d'eau douce issus de l'autoproduction et du don	62	0,18 ± 0,04	0,09	0,45	8,81% [1,43-16,20]	66	0,14 ± 0,03	0,05	0,43	7,93% [0,38-15,48]		
Autoconsommateurs de volailles et d'œufs en ZC	88	0,21 ± 0,03	0,17	0,41	8,00% [0-16,39]	38	0,28 ± 0,06	0,19	0,83	13,10% [0-26,26]		

n : effectif de la population ; Moy ± ET : moyenne et écart-type ; P50 : médiane ; P90 : 90^e percentile.

* l'intervalle de confiance à 90% est indiqué après le pourcentage.

VTR : valeur toxicologique de référence.

ZNC : zone non-contaminée ; ZC : zone contaminée.

Tableau 2

Distribution des concentrations sériques de chlordécone en population générale guadeloupéenne et martiniquaise en 2013-2014 (en µg/L)

	Guadeloupe						Martinique					
	n	MG [IC95%]	P25	P50	P75	P95 [IC95%]	n	MG [IC95%]	P25	P50	P75	P95 [IC95%]
Total	292	0,13 [0,10-0,16]	<LOQ*	0,12	0,26	1,24 [0,68-2,34]	450	0,14 [0,11-0,18]	<LOQ	0,14	0,39	1,87 [1,06-2,47]
Âge												
19-39 ans	60	0,09 [0,05-0,15]	<LOQ	0,10	0,24	1,01 [0,32-7,21]	73	0,07 [0,04-0,10]	<LOQ	0,07	0,14	0,53 [0,27-0,73]
40-59 ans	142	0,16 [0,12-0,21]	0,07	0,15	0,27	1,66 [0,61-3,39]	215	0,18 [0,13-0,26]	0,08	0,17	0,42	2,11 [0,97-3,61]
60-88 ans	90	0,14 [0,10-0,20]	0,07	0,12	0,25	1,32 [0,62-2,26]	162	0,22 [0,15-0,30]	0,09	0,26	0,56	2,11 [1,12-4,12]
Sexe												
Femme	187	0,13 [0,09-0,18]	0,06	0,13	0,27	1,25 [0,59-2,34]	272	0,15 [0,12-0,20]	0,07	0,14	0,40	1,87 [1,10-3,13]
Homme	105	0,12 [0,09-0,17]	<LOQ	0,12	0,24	1,37 [0,50-3,82]	178	0,13 [0,08-0,19]	<LOQ	0,13	0,37	1,56 [0,64-2,27]
IMC												
Maigre/Normal	98	0,10 [0,07-0,15]	<LOQ	0,09	0,20	1,77 [0,34-9,58]	145	0,13 [0,09-0,21]	<LOQ	0,14	0,47	1,73 [0,84-2,35]
Surpoids	105	0,12 [0,08-0,17]	0,07	0,14	0,22	1,23 [0,42-2,84]	156	0,14 [0,10-0,19]	0,06	0,14	0,33	1,76 [0,66-3,08]
Obésité	80	0,18 [0,12-0,29]	0,07	0,17	0,43	1,29 [0,71-1,52]	137	0,16 [0,11-0,22]	0,07	0,14	0,32	1,55 [0,72-3,53]
Zone de contamination												
Terrestre et maritime	84	0,30 [0,18-0,49]	0,15	0,31	0,69	2,66 [0,94-11,84]	110	0,20 [0,13-0,31]	0,07	0,24	0,52	3,80 [1,31-6,15]
Terrestre ou maritime	133	0,13 [0,09-0,19]	<LOQ	0,14	0,29	1,77 [0,66-5,51]	230	0,14 [0,10-0,19]	<LOQ	0,13	0,40	2,12 [1,14-3,12]
Non contaminée	75	0,09 [0,07-0,13]	<LOQ	0,09	0,16	0,55 [0,21-1,41]	110	0,13 [0,09-0,17]	0,06	0,14	0,30	0,61 [0,45-0,72]

n : effectif de population ; P25 : 25^e percentile ; P50 : médiane ; P75 : 75^e percentile ; P95 : 95^e percentile ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.
 <LOQ : inférieur à la limite de quantification (0,06 µg/L).

Tableau 3

Déterminants de l'imprégnation par la chlordécone selon le territoire (variables qualitatives)

Variable	Guadeloupe			Martinique		
	N (% de la population)	% augmentation	IC (intervalle de confiance 95%)	N (% de la population)	% augmentation	IC (intervalle de confiance 95%)
Genre*						
Homme	105 (41,6)	référence	-	178 (45,0)	référence	-
Femme	187 (58,4)	1,0	[-34,9 ; 56,6]	275 (55,0)	25,8	[-12,4 ; 80,5]
Lieu de naissance*						
Guadeloupe/Martinique	234 (76,7)	référence	-	407 (84,1)	référence	-
Autre département en France ou autre pays	58 (23,3)	-19,3	[-53,0 ; 38,6]	46 (15,9)	-58,3	[-76,0 ; -27,5]
Éducation*						
Non scolarisé / niveau primaire	96 (37,0)	référence	-	183 (37,2)	référence	-
Collège / Lycée / CAP / BEP	109 (34,5)	-41,5	[-63,1 ; -7,1]	158 (33,3)	-35,9	[-58,4 ; -1,2]
Études supérieures	87 (28,5)	-35,5	[-62,2 ; 10,3]	112 (29,5)	-59,7	[-75,7 ; -33,1]
Emploi*						
Oui	147 (43,7)	référence	-	195 (39,4)	référence	-
Non	57 (17,2)	-11,8	[-48,6 ; 51,2]	77 (24,2)	-5,6	[-41,6 ; 52,6]
Autre situation	88 (39,1)	20,5	[-34,7 ; 100,9]	181 (36,3)	-20,3	[-53,7 ; 37,2]
Vie en couple*						
Oui	150 (50,8)	référence	-	210 (46,7)	référence	-
Non	142 (49,2)	41,5	[-4,8 ; 110,3]	243 (53,3)	-21,0	[-45,3 ; 14,0]
Résidence en zone de contamination terrestre						
Non	108 (17,8)	référence	-	168 (21,2)	référence	-
Oui	184 (82,2)	156,0	[50,0 ; 338,6]	285 (78,8)	43,0	[-2,0 ; 109,5]
Résidence en zone de contamination maritime						
Non	193 (54,6)	référence	-	288 (64,9)	référence	-
Oui	99 (45,3)	15,0	[-21,8 ; 70,6]	165 (35,1)	45,0	[1,5 ; 107,9]

* variable d'ajustement forcée dans le modèle.

Tableau 4

Déterminants de l'imprégnation par la chlordécone selon le territoire (variables quantitatives)

Quantitative variable	Guadeloupe			Martinique		
	Moyenne [P25-P75]	Augmentation entre le P25 et P75		Median [P25-P75]	Augmentation entre le P25 et P75	
		%	IC95%		%	IC95%
Âge du participant [années]*	47,8 [35,5 ; 62,3]	21,0%	[-21,0 ; 85,0]	48,9 [34,4 ; 63,6]	34,0%	[-11,0 ; 99,0]
IMC [kg/m ²]*	26,1 [22,9 ; 30,2]	4,6%	[-21,0 ; 39,0]	26,1 [22,7 ; 30,7]	-21,0%	[-41,0 ; 4,6]
Consommation de légumes racines et tubercules locaux [g/jour]	80,2 [41,1 ; 137,4]	11,0%	[-19,0 ; 52,0]	95,1 [50,4 ; 156,5]	-4,0%	[-26,0 ; 25,0]
Consommation de légumes aériens [g/jour]	144,0 [63,1 ; 282,4]	-5,0%	[-32,0 ; 33,0]	237,2 [105,0 ; 351,7]	-1,3%	[-23,0 ; 27,0]
Consommation de viandes blanches [g/jour]	38,8 [17,6 ; 74,5]	26,0%	[-3,0 ; 62,0]	58,1 [29,5 ; 92,8]	-0,8%	[-22,0 ; 26,0]
Consommation de poissons frais [g/jour]	54,7 [23,6 ; 96,2]	50,0%	[9,5 ; 107,0]	58,6 [32,5 ; 102,9]	43,0%	[14,0 ; 80,0]
Consommation de coquillages, crustacés et mollusques [g/jour]	19,3 [8,1 ; 41,3]	-10,0%	[-33,0 ; 20,0]	17,6 [7,4 ; 35,3]	1,6%	[-17,0 ; 24,0]
Consommation d'alcool [g/jour]	7,3 [0,1 ; 46,2]	43,0%	[-2,2 ; 110,0]	-	-	-

* variable d'ajustement forcée dans le modèle.

P25 : 25^e percentile ; P75 : 75^e percentile ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.

alimentaires, de pratiques de jardinage ou d'élevage domestique, émises par l'Anses ou par les instances régionales d'éducation et de promotion de la santé (IREPS), en particulier dans le cadre du programme Jafa.

Des travaux complémentaires indispensables pour suivre l'évolution des expositions et estimer l'impact sanitaire lié à ces expositions

Il est important de pérenniser la mise en œuvre, à intervalles réguliers, d'études de biosurveillance en population générale et de mesures des contaminations (du sol et des aliments), afin de suivre l'évolution temporelle des expositions à la chlordécone et d'apprécier l'efficacité des mesures de réduction des expositions. En effet, l'étude Kannari permet de disposer de données de référence pour la période 2013-2014 et qui peuvent évoluer dans le temps.

La mise en œuvre de travaux complémentaires est également indispensable pour pouvoir interpréter les risques sanitaires associés à l'exposition à la chlordécone. Un réexamen des VTR à partir de données humaines est notamment nécessaire (les VTR actuelles étant basées sur des données animales), de même que la définition d'une valeur critique d'imprégnation, en se basant sur une revue de la littérature complète. Ces travaux permettront de mieux accompagner les résultats de ces études d'exposition et d'imprégnation à la chlordécone.

Forces et limites de l'étude

La principale limite de l'étude Kannari est liée au taux de la non-réponse et à la taille de l'échantillon final. Ainsi, il n'est pas possible d'exclure la persistance d'éventuels biais de sélection pouvant affecter les indicateurs produits, ce risque étant accru pour la recherche des déterminants. Toutefois, l'étude Kannari permet de disposer de données récentes d'exposition et d'imprégnation par la chlordécone pour un échantillon le plus large disponible en population générale en Martinique et en Guadeloupe.

Conclusion

L'étude Kannari a permis de produire des données probantes complémentaires et utiles pour actualiser les messages de prévention en lien avec les consommations alimentaires. Cette étude a permis de mettre à jour les connaissances sur l'exposition alimentaire et de les développer en direction de populations à risque. Elle a également permis de mesurer pour la première fois l'imprégnation par la chlordécone de la population générale en Martinique et de la mettre en regard de celle mesurée en Guadeloupe.

Les résultats des deux volets de l'étude Kannari montrent que l'exposition à la chlordécone est généralisée mais contrastée au sein de la population, confirmant ainsi l'importance d'identifier les sous-groupes de population les plus exposés afin d'apporter les mesures de gestion adaptées. Les résultats des deux volets de l'étude confirment

également l'importance des consommations alimentaires sur l'exposition environnementale à la chlordécone et incitent à renforcer les messages relatifs à la consommation de denrées d'origine animale issues des zones contaminées (poissons, œufs, volailles). ■

Références

- [1] Bocquené G, Franco A. Pesticide contamination of the coastline of Martinique. *Marine Pollution Bulletin*. 2005;(51): 612-9.
- [2] Cabidoche YM, Achard R, Cattani P, Clermont-Dauphin C, Massat F, Sansoulet J. Long-term pollution by chlordécone of tropical volcanic soils in the French West Indies: A simple leaching model accounts for current residue. *Environ Pollut*. 2009;157(5):1697-705.
- [3] Guldner L, Seurin S, Heraud F, Multigner L. Exposition de la population antillaise au chlordécone. *Bull Epidémiol Hebd*. 2011(3-4-5):25-8. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/pesticides/documents/article/exposition-de-la-population-antillaise-au-chlordecone>
- [4] Multigner L, Rouget F, Costet N, Monfort C, Blanchet P, Kadhel P, *et al*. Chlordécone : un perturbateur endocrinien emblématique affectant les Antilles françaises. *Bull Epidémiol Hebd*. 2018;(22-23):480-5. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/22-23/2018_22-23_4.html
- [5] Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service. Toxicological profile for Mirex and Chlordécone (Draft for Public Comment). Atlanta: ATSDR; 2019. 332 p.
- [6] Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Première évaluation de l'exposition alimentaire de la population martiniquaise au chlordécone – Propositions de limites maximales provisoires de contamination dans les principaux aliments vecteurs. Maisons-Alfort: Afssa; 2005. 40 p.
- [7] Dubuisson C, Héraud F, Leblanc JC, Gallotti S, Flamand C, Bateau A, *et al*. Impact of subsistence production on the management options to reduce the food exposure of the Martinican population to Chlordécone. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2007;49(1):5-16.
- [8] Agence régionale de santé de Martinique. Le programme des jardins familiaux : Jafa. 2018. 4 p. [Internet]. <https://www.martinique.ars.sante.fr/system/files/2017-08/14-jafa-Vweb3.pdf>
- [9] Agence régionale de santé de Guadeloupe. Programme Jardins familiaux (Jafa). 2018. [Internet]. <http://jafa.ireps.gp/>
- [10] Multigner L, Kadhel P, Huc-Terki F, Thome JP, Janky E, Auger J. Exposure to chlordécone and male fertility in Guadeloupe (French West Indies). *Epidemiology*. 2006;17(6):S372.
- [11] Multigner L, Kadhel P, Pascal M, Huc-Terki F, Kercret H, Massart C, *et al*. Parallel assessment of male reproductive function in workers and wild rats exposed to pesticides in banana plantations in Guadeloupe. *Environ Health*. 2008;7:40.
- [12] Multigner L, Kadhel P. Exposition à des polluants environnementaux chez la femme enceinte et son enfant en Guadeloupe. Niveaux de chlordécone dans le sang maternel et étude des déterminants de l'imprégnation. *Inserm U625 & Service Gynécologie-Obstétrique CHU Pointe à Pitre*; 2004. 35 p.
- [13] Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, *et al*. Chlordécone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3457-62.
- [14] Ndong JR. Facteurs de risque environnementaux et familiaux de survenue du cancer de la prostate en Guadeloupe. [Thèse de doctorat en Médecine]. Rennes: Université de Rennes I; 2010.

[15] Kadhel P, Monfort C, Costet N, Rouget F, Thome JP, Multigner L, *et al.* Chlordecone exposure, length of gestation, and risk of preterm birth. *Am J Epidemiol.* 2014;179(5):536-44.

[16] Rouget F, Kadhel P, Monfort C, Viel JF, Thome JP, Cordier S, *et al.* Chlordecone exposure and risk of congenital anomalies: the Timoun Mother-Child Cohort Study in Guadeloupe (French West Indies). *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019.

[17] Cordier S, Forget-Dubois N, Desrochers-Couture M, Rouget F, Michineau L, Monfort C, *et al.* Prenatal and childhood exposure to chlordecone and sex-typed toy preference of 7-year-old Guadeloupean children. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019.

[18] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Anses. Exposition des consommateurs des Antilles au chlordécone, résultats de l'étude Kannari. Maisons-Alfort: Anses; 2017. 202 p. <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2014SA0029Ra.pdf>

[19] Dereumeaux C, Saoudi A. Imprégnation de la population antillaise par la chlordécone et certains composés organochlorés en 2013/2014. Étude Kannari. Saint-Maurice: Santé publique France; 2018. 86 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/antilles/documents/rapport-synthese/2018/impregnation-de-la-population-antillaise-par-la-chlordecone-et-certains-composes-organochlores-en-2013-2014-etude-kannari>

[20] Le Moullec N, Deheeger M, Preziosi P, Monteiro P, Valeix P, Rolland-Cachera MF, *et al.* Validation du manuel-photos utilisé pour l'enquête alimentaire de l'étude SU.VI.MAX. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* 1996;31(3):158-64.

Citer cet article

Dereumeaux C, Volatier JL, Guldner L, Saoudi A, Pecheux M, Rivière G, *et al.* Chlordécone aux Antilles : de la caractérisation de la contamination alimentaire à l'imprégnation des individus. Résultats de l'étude Kannari 2013-2014. *Bull Epidémiol Hebd.* 2020;(18-19):370-8. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/18-19/2020_18-19_3.html.

ARTICLE // Article

BIOSURVEILLANCE HUMAINE DES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES ET ENVIRONNEMENTALES : CONVERGENCES, DIFFÉRENCES ET LIMITES

// HUMAN BIOMONITORING OF OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL EXPOSURES: CONVERGENCES, DIFFERENCES AND LIMITATIONS

Nadine Fréry (nadine.frery@santepubliquefrance.fr), Mounia El Yamani

Santé publique France, Saint-Maurice, France

Soumis le 20.05.2019 // Date of submission: 05.20.2019

Résumé // Abstract

La population est exposée à une multitude de substances chimiques *via* l'air, l'eau, les sols, les aliments, les produits de consommation ou lors d'activités professionnelles. La biosurveillance humaine des expositions (BS) permet de mesurer la concentration de ces substances dans l'organisme en utilisant différentes matrices (sang, urine, cheveux, air expiré, etc.). Elle fournit des informations utiles sur l'exposition issue de l'environnement général ou professionnel. Cette pratique, qui s'est imposée au cours des vingt dernières années en France comme une des méthodes participant à la connaissance et à la prévention des risques chimiques, présente des similarités et des différences d'approche en population générale ou chez les travailleurs ; elle comporte également des limites. Ainsi, quelle que soit la population concernée, la BS permet d'intégrer toutes les voies d'absorption et sources d'exposition. D'autres similarités peuvent être soulignées comme un choix de biomarqueur basé sur le métabolisme et la toxicocinétique, une rigueur dans les étapes de prélèvements, d'échantillonnage, de conservation, de transport ou un choix pertinent du laboratoire d'analyse.

Néanmoins, plusieurs différences entre BS environnementale et professionnelle existent. Cela concerne le cadre réglementaire, les acteurs impliqués dans l'activité, les moments de prélèvement, les référentiels utilisés pour l'interprétation des résultats et la manière de restituer ceux-ci. Des limites propres à la BS peuvent être notées, quelle que soit la population d'intérêt : absence de biomarqueurs pour l'ensemble des substances chimiques, difficulté de relier le résultat d'un dosage à un effet sanitaire, etc. Au final, ces deux approches de biosurveillance contribuent à une meilleure connaissance des risques chimiques de la population.

People are exposed to numerous chemicals through air, water, soil, food, consumer products or professional activities. Human biomonitoring (HBM) measures the concentration of chemicals in the body using different matrices (blood, urine, hair, exhaled air, etc.). It provides useful information on exposure from the general or occupational environment. HBM became essential over the last twenty years in France as a coherent approach

to better know and prevent chemical risks. HBM presents similarities and differences regarding the population where it is practiced (general population versus workers); it also has limitations. Thus, regardless of the population concerned, HBM takes into account the various absorption routes and exposure sources. Other similarities that can be highlighted include the choice of biomarker based on metabolism and toxicokinetics, a rigorous approach towards the steps of sampling, conservation, transport and a relevant choice of the analytical laboratory. Nevertheless, there are several differences between environmental and professional HBM. These concern the regulatory framework, the actors involved in the activity, the sampling times, the standards used for the results interpretation and the restitution of the results to the different actors.

HBM-specific limits can be pointed regardless of the population of interest: lack of biomarkers for all chemicals, difficulty in linking the result to a health effect, etc. These two approaches of HBM contribute to a better knowledge of chemical risks.

Mots-clés : Biosurveillance, Population générale, Travailleurs, Biomarqueurs, Substances chimiques, Exposition humaine
// Keywords: Biomonitoring, General population, Workers, Biomarkers, Chemicals, Human exposure

La population est exposée à une multitude de contaminants *via* l'air, l'eau, les sols, les aliments, les produits de consommation, ou encore lors d'activités professionnelles. En mesurant la concentration de produits chimiques dans l'organisme (sang, urine, cheveux, air expiré, etc.), la biosurveillance humaine des expositions (BS, aussi appelée surveillance biologique) peut fournir des informations utiles sur l'exposition issue de notre environnement général ou professionnel. Elle peut dans certains cas, permettre d'évaluer les risques potentiels pour la santé quand on dispose de valeurs biologiques d'interprétation sanitaire.

Elle s'est imposée au cours des 20 dernières années en France comme une des méthodes participant à la prévention du risque chimique dans sa double composante d'évaluation et de gestion du risque. Cet outil précieux pour mesurer l'exposition aux substances chimiques (telle que l'exposition aux métaux, solvants, pesticides) présente des similarités et des différences d'approche selon que la mesure s'effectue en population générale ou chez les travailleurs, et comporte des limites qui sont présentées ci-dessous.

Convergences

Quelle que soit la population considérée, la BS permet l'intégration de toutes les voies d'absorption (orale, inhalée, cutanée) et de toutes les sources d'exposition. Elle prend en compte les conditions réelles d'exposition (effort physique, hygiène et utilisation des équipements de protection) et les facteurs individuels (habitudes de vie, alimentation, loisirs, etc.).

Des prérequis scientifiques sont nécessaires avant toute étude de BS afin d'identifier le biomarqueur à doser (défini comme la substance chimique – ou son métabolite – dosée dans un milieu biologique spécifique), le moment et les modalités du prélèvement biologique, ainsi que la manière d'interpréter les résultats. Ces prérequis incluent l'étude du métabolisme de la substance chimique, sa toxicocinétique, la corrélation entre le biomarqueur et l'exposition externe, entre le biomarqueur et des effets toxiques, la méthode de dosage, etc. Ils sont communs à la BS en population générale et à la BS chez des travailleurs, même si au final les biomarqueurs choisis pour

une même substance peuvent différer selon qu'on se situe dans l'environnement professionnel ou général (ex : mercure urinaire en santé au travail et mercure dans les cheveux en population générale).

Biosurveillances environnementale (en population générale) et professionnelle (auprès des travailleurs) permettent toutes deux d'évaluer des niveaux d'exposition à des substances chimiques, de suivre leur évolution au cours du temps, de comparer des sous-groupes et d'identifier des facteurs de risque de cette exposition.

Que ce soit pour la BS environnementale ou professionnelle, l'étape du recueil des échantillons biologiques influence directement la qualité des résultats analytiques obtenus ; des précautions élémentaires doivent être prises afin de minimiser les risques associés à la contamination de l'échantillon par le préleveur et permettre ainsi le maintien de l'intégrité des échantillons. Il est donc nécessaire de s'assurer de la qualité du prélèvement, de sa conservation et du transport adéquat des échantillons avant qu'ils ne soient remis à un laboratoire accrédité.

Il est également essentiel de garantir la fiabilité des résultats de dosage. Soit un seul laboratoire fait toutes les analyses pour un même biomarqueur ou bien différents laboratoires font les analyses mais participent au même contrôle de qualité externe. Ainsi, lors d'une étude ciblée sur une population définie et un biomarqueur particulier, le recours à un même laboratoire est classique dans le cadre d'études en population générale et est recommandé chez les travailleurs. En santé-travail, il peut cependant en être autrement, en particulier si l'on centralise des résultats biologiques issus de divers services de santé au travail qui ont fait appel à des laboratoires différents ; une comparaison inter-laboratoires des résultats de dosages s'avère alors indispensable.

Par ailleurs, un même biomarqueur peut être pertinent à suivre pour la population générale et celle au travail ; c'est le cas par exemple du plomb pour lequel le dosage sanguin de la substance est la méthode la plus usuelle quelle que soit la population, même si les valeurs de référence pour comparer les résultats sont différentes.

Les contrôles de qualité internes et externes doivent permettre au laboratoire de doser des concentrations à des niveaux d'exposition observables en population générale (c'est-à-dire suffisamment bas). Actuellement la plupart des dosages en santé-travail et en santé-environnement sont réalisés dans des laboratoires d'analyse différents. Ceux dosant en santé-travail ont souvent une expertise spécifique attendue par les médecins du travail pour un soutien à l'interprétation des résultats.

Différences

Il y a une spécificité de la BS des expositions en fonction de la population considérée : différence au niveau de la question scientifique posée, des acteurs impliqués et du circuit des données, du questionnaire à remplir par les personnes concernées, de la prescription des analyses à effectuer, des moments de prélèvement, de la prise en compte des co-expositions, des référentiels utilisés pour l'interprétation des résultats et de la restitution des résultats.

Réglementation, acteurs, expositions

La BS des expositions professionnelles (BS-pro) s'inscrit généralement dans un projet de suivi de l'exposition à des agents chimiques dangereux imposé par la loi. La BS-pro relève d'une responsabilité médicale pour la prescription, l'interprétation et la restitution des résultats au travailleur, précisée dans un cadre réglementaire (article R. 4412-51) : « *Le médecin du travail prescrit les examens médicaux nécessaires à la surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques.* »

La BS-pro peut également être utile à l'employeur pour tenir ses obligations légales d'évaluation des risques chimiques et de la production et la mise à jour du document unique d'évaluation des risques, le DUER.

Elle permet ainsi, au sein d'une entreprise : i) d'identifier les emplois et tâches exposantes, ii) d'orienter les actions de prévention, iii) de suivre l'exposition au cours du temps, notamment en fonction de la réglementation et iv) de mettre en œuvre la surveillance médicale des travailleurs exposés. Rappelons que la législation du code du travail (Article R. 4724-15) indique que les analyses biologiques doivent être réalisées par un organisme accrédité ; il doit faciliter une bonne interprétation des résultats de dosage et être capable de vérifier le respect des valeurs limites biologiques (VLB). Un travail d'harmonisation des méthodes de dosages de biomarqueurs d'exposition dans divers laboratoires européens est par ailleurs en cours de réalisation dans le cadre d'un projet européen de biosurveillance, dénommé HBM4EU (<https://www.hbm4eu.eu/>)¹.

Les voies d'exposition les plus fréquentes chez les travailleurs sont les voies respiratoire et cutanée, puis la voie orale, l'exposition par cette voie provenant principalement d'un manque de respect des règles d'hygiène au sein de l'entreprise.

Les éléments dosés en biosurveillance professionnelle doivent être spécifiques au travail et ne doivent pas provenir des habitudes de vie ou du milieu environnemental. C'est pour cette raison que le dosage en BS-pro va s'attacher à relier les résultats obtenus à l'activité professionnelle. Ainsi, les moments de prélèvement sont spécifiques (début et/ou fin de poste dans une journée, fin de semaine pour une exposition cumulée sur une semaine, etc.). En outre, une forte vigilance aux contaminations sur le lieu de travail et le respect des recommandations de bonnes pratiques émises par la Société française de médecine du travail sont nécessaires².

La BS environnementale ne comporte pas d'obligation réglementaire en ce qui concerne sa mise en œuvre. Elle s'adresse à la population générale (résidents d'une commune spécifique ou femmes enceintes, parturientes, enfants, personnes âgées, etc.)³⁻⁵. En général, elle permet de mesurer une imprégnation (de fond) liée le plus souvent par ordre d'importance à la voie orale (*via* l'alimentation), l'inhalation et le contact cutané. Les prélèvements sont réalisés habituellement indépendamment d'un moment particulier relatif à une action exposante (prélèvement souvent le matin, à jeun). Ceci est à reconsidérer en cas d'exposition accidentelle. La BS environnementale a bénéficié d'une approche harmonisée à l'échelle de l'Europe dès 2004. Un important travail entre scientifiques et experts en biosurveillance et santé publique a conduit à l'adoption d'un cadre commun pour la réalisation d'études de BS en Europe. Des priorités pour un programme de surveillance commun, sur la base de critères multiples tels les substances auxquelles la population est largement exposée, la disponibilité de méthodes analytiques performantes, etc., ont permis de disposer de données comparables, exploitables pour une politique commune⁶.

L'interprétation des résultats

L'interprétation des résultats se fait avec des référentiels différents.

En milieu de travail, on recourt à des valeurs biologiques d'interprétation (VBI, dont certaines sont réglementaires ou formellement recommandées par expertise) ; ces VBI incluent les valeurs limites biologiques établies par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)^{7,8} et, en leur absence et pour aider à l'interprétation des résultats en santé-travail, des valeurs de référence d'exposition obtenues en population générale peuvent être utilisées. On peut aussi comparer les résultats de BS-pro i) à des valeurs obtenues antérieurement et ii) à celles d'un même groupe d'exposition homogène (GEH) de travailleurs.

Souvent, les niveaux d'imprégnation des travailleurs dépassent de loin ceux trouvés lors d'une exposition environnementale. À titre d'exemple, une étude italienne réalisée auprès d'une centaine de travailleurs d'une fonderie⁹, a montré l'exposition à un métal, le cadmium, mesuré dans l'urine : la concentration

médiane de cadmium était de 1,43 µg/g de créatinine et le 95^e percentile de 4,57 µg/g de créatinine. Près de 14% des échantillons dépassaient la valeur limite biologique de 2 µg/g de créatinine recommandée par le comité d'expertise européen sur les valeurs limites d'exposition professionnelle¹⁰ ; ces valeurs sont très éloignées de celles observées en population générale, qui présentent par exemple pour la France une concentration médiane de 0,29 µg/g de créatinine avec un 95^e percentile de 0,91 µg/g de créatinine⁴.

La restitution des résultats en milieu professionnel, qui est de la responsabilité du médecin du travail, est toujours individuelle puis collective. Les résultats sont accompagnés si nécessaire de conseils de prévention liés aux tâches exposantes, ou d'actions correctives. La restitution individuelle auprès du travailleur est obligatoire, le résultat est mis en perspective au regard des informations sur les conditions d'exposition et d'équipements de protection au travail. Ces informations sont consignées dans la fiche de renseignements médico-professionnels (FRMP) indispensable pour toute mise en œuvre de BS-pro. La restitution collective doit se faire en particulier au sein de l'entreprise auprès de l'employeur et du Comité d'hygiène et sécurité des conditions de travail (CHSCT)/Comité social et économique (CSE).

En population générale, pour bien interpréter les résultats, il est important (voire indispensable) de prendre en compte l'alimentation, les habitudes de vie et de loisirs, qui sont les sources d'exposition classiques. Les référentiels utilisés pour comparer les expositions diffèrent de l'exposition professionnelle : valeur de référence d'exposition (souvent le 95^e percentile de la distribution des concentrations du biomarqueur en population générale), valeur toxicologique de référence (VTR), *Biomonitoring équivalent* (BEq), valeur guide. La restitution des résultats peut se faire au niveau individuel mais c'est rarement

le cas ; elle est surtout collective, avec des résultats donnés au niveau populationnel. Elle utilise des informations issues du questionnaire proposé au moment des prélèvements.

Limites

La BS ne peut à elle seule appréhender l'ensemble des expositions chimiques, dans la mesure où il n'existe pas toujours de biomarqueurs valides disponibles pour l'ensemble des substances chimiques. Par ailleurs, l'absence d'une substance chimique dans le prélèvement biologique analysé ne signifie pas nécessairement qu'une personne n'y a pas été exposée ; les facteurs qui entrent en jeu incluent la cinétique d'élimination de la substance et la sensibilité de la méthode analytique. Le dosage ne peut suffire à lui seul à déterminer la source ou la voie d'exposition ; le recours à des informations complémentaires *via* un questionnaire ou la FRMP est indispensable. Ceci est particulièrement vrai pour l'exposition environnementale où les sources et voies d'exposition sont souvent multiples, même si l'alimentation est souvent identifiée comme une source prédominante. En milieu professionnel, quand l'exposition est forte (au vu par exemple d'un process ou de mesures dans l'air dépassant la valeur limite d'exposition professionnelle, VLEP), l'exposition chimique provenant de l'environnement de la vie courante issue de sources diverses, comme l'alimentation, est moins déterminante.

Rappelons la nécessité des valeurs d'interprétation pour restituer des résultats à la population et aux individus ; s'il est possible de connaître la concentration d'une substance chimique présente dans la matrice biologique d'une personne à un moment donné, il reste souvent difficile de déterminer quels effets sur la santé peuvent survenir à cette concentration en l'absence de valeurs d'interprétation sanitaire.

Santé publique France et les acteurs engagés dans la biosurveillance humaine des expositions (BS)

L'organisation de la BS environnementale est confiée à Santé publique France par le ministère de la Santé dans le cadre du Programme national de biosurveillance. Elle ne repose sur aucun réseau de professionnels de santé préalablement identifié.

Dans le cadre du Plan santé au travail, le ministère du Travail a confié à Santé publique France la tâche de développer la biosurveillance professionnelle à des fins de prévention. Pour une vision populationnelle de cette activité, Santé publique France doit s'appuyer sur un réseau comprenant les acteurs de terrain déjà existants, qui évaluent l'exposition et produisent les données (médecin du travail, infirmière en santé travail et laboratoire d'analyse), ainsi que sur les organismes impliqués dans la BS-pro (INRS pour la recherche et Anses pour les valeurs limites biologiques).

Ainsi, les services de santé au travail et quelques équipes de recherche font de la surveillance biologique au sein d'une entreprise voire de quelques entreprises.

- L'INRS (Institut national de recherche et de sécurité) conduit et publie des études de recherche de BS-pro sur certaines filières professionnelles, toutefois cela concerne généralement des effectifs réduits de travailleurs. À titre d'exemple, l'INRS a réalisé une étude qui a montré la contamination des soignants aux cytotoxiques en oncologie hospitalière¹¹.
- L'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) est chargée de fixer des valeurs limites biologiques d'exposition (<https://www.anses.fr/fr>)^{7,8}.

À ce jour, la BS-pro effectuée par le médecin du travail reste essentiellement au niveau individuel ou au niveau collectif à petite échelle, alors que la BS en santé environnement se fait essentiellement au niveau collectif et rarement au niveau individuel. L'approche populationnelle de la BS-pro est actuellement presque inexistante en France contrairement à ce qui se fait pour la BS en santé environnement. Cette approche pourrait être particulièrement utile pour la prévention des risques chimiques en entreprise. La connaissance de l'imprégnation selon l'âge, le sexe, le secteur d'activité, la famille professionnelle ou la tâche exposante permettrait des comparaisons et une mise en perspective des résultats individuels. L'approche individuelle de la BS en santé environnement pourrait être développée pour apporter une réponse au plus près du terrain à condition qu'on dispose de valeurs biologiques d'interprétation (valeurs de référence d'exposition et valeurs toxicologiques de référence), ce qui est encore loin d'être le cas pour l'ensemble des biomarqueurs disponibles.

Conclusion

La BS est un outil puissant car ses résultats interpellent de suite les salariés et les employeurs ou la population générale quant à la réalité de l'exposition à des substances chimiques à un moment donné ; elle constitue ainsi un levier utile pour la prévention, même si elle comporte certaines limites. Le terme « Biosurveillance » recouvre en fait deux réalités distinctes selon l'approche en population générale ou auprès des travailleurs ; elles peuvent se nourrir mutuellement et apporter de la connaissance sur le risque chimique, approchant ainsi la notion d'exposome (défini comme la totalité des expositions à des facteurs environnementaux au cours de la vie) afin d'améliorer la qualité de vie de la population aussi bien dans son quotidien que sur son lieu de travail. ■

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Références

- [1] Rambaud L, Fréry N, Tagne-Fotso R, Mounia El Yamani M. Implication de Santé publique France au sein du projet HBM4EU pour développer une biosurveillance environnementale et professionnelle européenne. *Bull Epidemiol Hebd.* 2020;(18-19):390-5. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/18-19/2020_18-19_6.html
- [2] Société française de médecine du travail, Société française de toxicologie analytique et Société de toxicologie clinique. Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques Recommandations de bonne pratique mai 2016. *Références en santé au travail (INRS).* 2016;(146):65-93. <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TF%20266>
- [3] Dereumeaux C, Saoudia A, Oleko A, Pecheux M, Vandentorren S, Fillol C, *et al.* Surveillance biologique de

l'exposition des femmes enceintes françaises aux polluants de l'environnement : résultats du volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en œuvre au sein de la cohorte Eife. *Toxicol Anal Clib.* 2017;29(4):496-516.

[4] Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement – Tome 1: Présentation générale de l'étude. Métaux et métalloïdes. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire ; 2011. 154 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/pesticides/documents/rapport-synthese/exposition-de-la-population-francaise-aux-substances-chimiques-de-l-environnement.-tome-1.-presentation-generale-de-l-etude.-metaux-et-metalloides>

[5] Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Bidondo ML. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL). Pesticides. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire ; 2013. 178 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/pesticides/documents/rapport-synthese/exposition-de-la-population-francaise-aux-substances-chimiques-de-l-environnement.-tome-2-polychlorobiphényles-pcb-ndl.-pesticides>

[6] Casteleyn L, Dumez B, Becker K, Kolossa-Gehring M, Den Hond E, Schoeters G, *et al.* A pilot study on the feasibility of European harmonized human biomonitoring: strategies towards a common approach, challenges and opportunities. *Environ Res.* 2015; 141: 3-14.

[7] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Rapport d'expertise collective. Document de référence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel (VLEP). Maisons-Alfort: Anses; 2017. 142 p. <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2016SA0248Ra.pdf>

[8] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Les valeurs de référence. VGAI, VTR, VLEP : définitions et substances concernées. MAJ 15.04.2020. [Internet]. <https://www.anses.fr/fr/content/les-valeurs-de-reference> (accès 08.04.2020).

[9] Campo L, Hanchi M, Sucato S, Consonni D, Polledri E, Olgiati, *et al.* Biological Monitoring of Occupational Exposure to Metals in Electric Steel Foundry Workers and Its Contribution to 8-Oxo-7,8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine Levels. *Int J Environ Res Pub Health.* 2020;17(6):1811

[10] SCOEL/OPIN/336 Cadmium and its inorganic compounds. Opinion from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2017. [Internet]. <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/3325374b-0a14-11e7-8a35-01aa75ed71a1>

[11] Ndaw S, Robert A, Ricolfi C, Denis F, Marsan P. Soignants et médicaments cytotoxiques. Place de la biométrie dans la maîtrise des risques dans le temps. *Bull Epidemiol Hebd.* 2018;(12-13):252-7. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/12-13/2018_12-13_7.html

Citer cet article

Fréry N, El Yamani M. Biosurveillance humaine des expositions professionnelles et environnementales : convergences, différences et limites. *Bull Epidemiol Hebd.* 2020;(18-19):378-82. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/18-19/2020_18-19_4.html

ENJEUX MÉTROLOGIQUES ASSOCIÉS AUX DONNÉES DE BIOSURVEILLANCE

// METROLOGICAL ISSUES ASSOCIATED TO BIOMONITORING DATA

Kahina Slimani¹, Fabien Mercier¹, Barbara Le Bot¹, Jean-Philippe Antignac², Emmanuelle Bichon², Arthur David¹, Philippe Quénel (philippe.quenel@ehesp.fr)¹

¹ Université de Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) – UMR_S 1085, Rennes, France

² Laberca, Oniris, Inra, Université Bretagne-Loire, Nantes, France

Soumis le 06.09.2019 // Date of submission 09.06.2019

Résumé // Abstract

La biosurveillance humaine a pour objectif d'évaluer l'exposition de la population aux substances chimiques organiques et inorganiques afin d'élaborer des valeurs de référence, de comparer les niveaux d'exposition de sous-populations, de mettre en évidence des tendances temporelles ou géographiques, ou encore d'évaluer l'impact de mesures de gestion. Pour cela, la mesure de ces marqueurs biologiques d'exposition (*i.e.* biomarqueurs) doit reposer sur des méthodologies harmonisées afin de minimiser les biais analytiques et de pouvoir comparer les résultats. Cela nécessite en particulier de déterminer la forme chimique sous laquelle le biomarqueur doit être analysé (composé parent ou métabolites) et de recourir à la méthode analytique la plus appropriée au biomarqueur sélectionné. Les résultats devront être normalisés pour minimiser les variations physiologiques intra et interindividuelles et ainsi permettre une meilleure interprétation et comparabilité. Dans cet article, nous abordons et discutons les questions relatives aux enjeux analytiques évoqués ci-dessus.

Dans un premier temps, nous discutons comment la prise en compte de la toxicocinétique des substances considérées peut permettre de sélectionner, en fonction de la matrice biologique considérée, le biomarqueur (composé parent ou métabolites) le plus pertinent à analyser au regard des critères de fréquence de détection, concentration et spécificité, ou encore des profils d'excrétion urinaire cycliques.

Nous abordons ensuite la question de la méthode analytique et discutons comment différents paramètres tels que la conservation de l'échantillon, le choix d'une méthode de déconjugaison, la préparation d'échantillon ou encore la filière analytique peuvent influencer les résultats d'analyse.

Enfin nous discutons comment la prise en compte de paramètres physiologiques propres aux individus de la population d'étude, pour des matrices biologiques telles que le sang, l'urine et le cheveu, peut affecter de manière significative le calcul de la concentration du xénobiotique considéré.

*The purpose of human biomonitoring is to assess the exposure of populations to organic and inorganic substances, in order to develop reference values to compare populations or subgroups, to highlight temporal or geographical trends or assess the impact of management measures. The measure of these biological exposure markers (*i.e.* biomarkers) has to be based on standardized methodologies, in order to achieve a better comparability of results and minimize analytical bias. This requires, in particular, choosing the chemical form in which the biomarker has to be analyzed (parent compound or metabolites) and using the most appropriate analytical method for the selected biomarker. The results should be standardized to minimize intra- and inter-individual physiological variations, and thus allow better interpretation and comparability. In this article, we discuss questions related to the analytical issues mentioned above.*

First, we discuss how a better consideration of the toxicokinetics of the considered substances can be used to select, according to the biological matrix, the most relevant biomarker (parent compound or metabolites) to analyze in terms of the detection frequency, concentration, specificity, or cyclic urinary excretion profiles.

Then, we address the issue of the analytical method and discuss how different parameters such as sample storage, choice of deconjugation method, sample preparation and analytical process can influence the analytical results of the considered biomarker.

Finally, we discuss how the inclusion of physiological parameters specific to individuals of the study population for biological matrices such as blood, urine and hair can significantly affect the calculation of the considered xenobiotic concentration.

Mots-clés : Biosurveillance, Toxicocinétique, Méthode analytique, Normalisation, Harmonisation

// **Keywords:** Biomonitoring, Toxicokinetics, Analytical method, Standardization, Harmonization

Introduction et contexte

En 2004, la Commission européenne reconnaissait, dans son Plan d'action 2004-2010 en faveur de l'environnement et de la santé, la pertinence de la biosurveillance humaine comme un outil de surveillance basé sur des indicateurs biologiques (*i.e.* biomarqueurs) « *révélateurs d'expositions environnementales, de maladies et/ou de troubles ou d'une prédisposition génétique, et l'étude des liens éventuels existant entre eux* ». Elle soulignait également le besoin de méthodologies harmonisées afin d'obtenir une meilleure comparabilité des résultats.

Les projets européens ESBIO (*Expert team to Support Biomonitoring*)¹, COPHES (*Consortium to Perform Human Biomonitoring on a European Scale*)², DEMOCOPHES (*Demonstration of a study to Coordinate and Perform Human Biomonitoring on a European Scale*)³ puis HBM4EU (HBM : Human Biomonitoring)⁴ ont ainsi été conduits afin notamment de développer des méthodes d'analyse dédiées aux contaminants chimiques, organiques et inorganiques, visant à une meilleure comparabilité des données en y incluant des règles de bonnes pratiques validées et reconnues par l'ensemble de la communauté scientifique internationale. Mais les enjeux de la métrologie doivent aussi être étudiés au regard des principaux objectifs de la biosurveillance, dont en particulier : i) l'évaluation de l'exposition de la population aux substances chimiques, ii) l'évaluation de la fiabilité analytique des mesures d'exposition, et iii) la comparaison de sous-populations et la mise en évidence de tendances temporelles et géographiques de l'exposition visant à l'élaboration de valeurs de référence.

Le premier enjeu métrologique renvoie au concept de validité interne, c'est-à-dire à l'aptitude des biomarqueurs utilisés à refléter ce qu'ils sont censés mesurer, à savoir l'exposition humaine dans toute sa variabilité. Cette question implique en particulier le choix, difficile, complexe et souvent peu documenté, du couple « biomarqueur/matrice » le plus pertinent, dont la principale caractéristique doit être sa capacité à maximiser la fréquence de détection de l'exposition considérée dans la population d'étude.

Le deuxième enjeu renvoie à la notion de performances des méthodes analytiques et à l'estimation de l'incertitude de mesure, afin de minimiser les biais analytiques et erreurs d'interprétation au regard des niveaux d'exposition mesurés. Il s'agit en particulier de choisir la forme sous laquelle le biomarqueur doit être analysé et de recourir à la méthode analytique la plus appropriée en termes de spécificité et de sensibilité.

Enfin, le dernier enjeu renvoie à la nécessité de normaliser les résultats au moyen d'un paramètre biologique pour minimiser les variations physiologiques interindividuelles, permettant ainsi une meilleure interprétation et comparaison des données, dans l'espace et dans le temps.

L'absence de référentiels ne permettant pas de guider les choix relatifs aux enjeux évoqués dans le champ de la biosurveillance et plus généralement du

biomonitoring en épidémiologie, les options choisies sont souvent le fait d'extrapolation, des connaissances d'une substance considérée à une autre. Nous présentons par la suite les questions posées par ces enjeux.

La détermination du couple biomarqueur/matrice

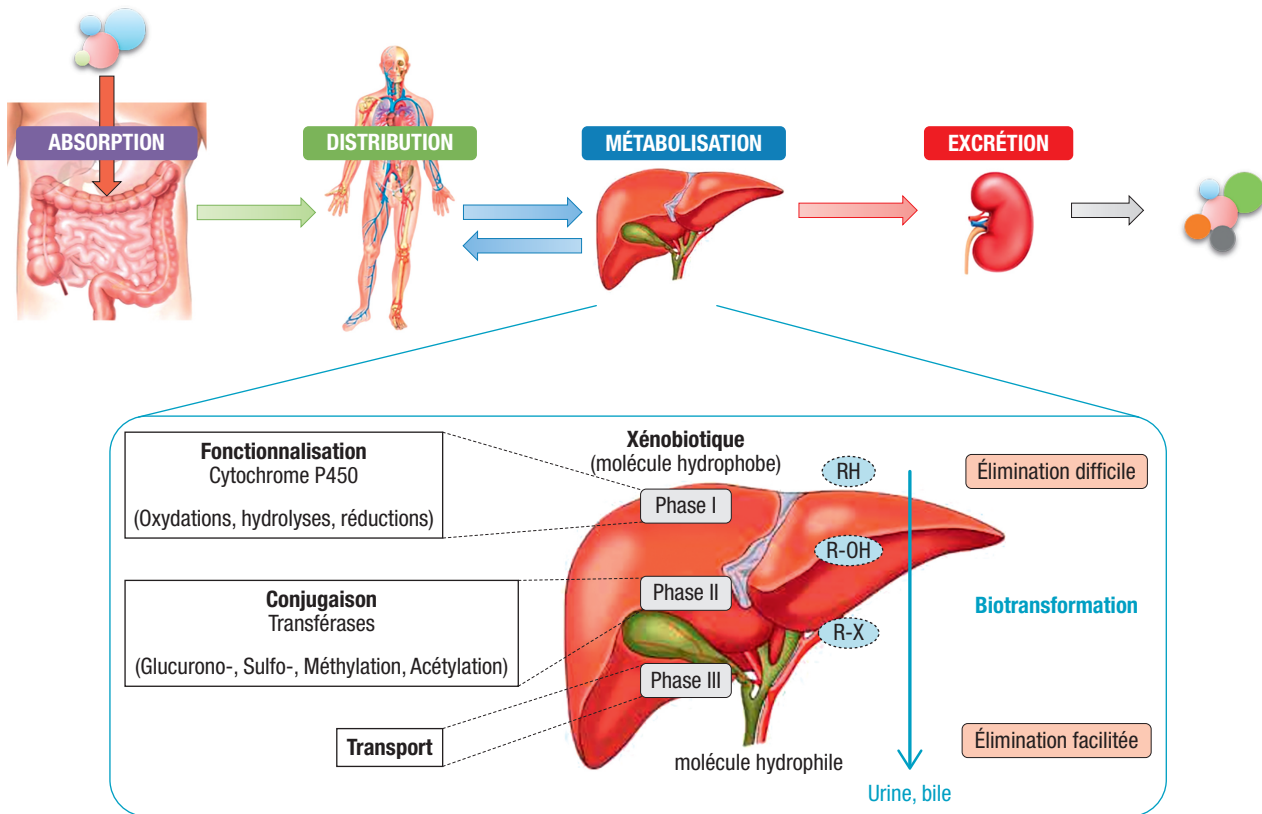
Les xénobiotiques se trouvant généralement à l'état de traces dans les matrices biologiques humaines, l'enjeu pour la biosurveillance est de pouvoir maximiser leur fréquence de détection dans la population d'étude. Cela passe notamment par la détermination du couple optimal biomarqueur/matrice. À cet égard, la prise en compte de la toxicocinétique d'un xénobiotique donné, c'est-à-dire l'étude des phénomènes d'absorption, de distribution tissulaire, de métabolisme et d'excrétion (ADME)⁵, est un élément clé pour caractériser de manière appropriée l'exposition de la population d'étude (figure 1). Elle doit permettre de sélectionner, en fonction de la matrice biologique considérée, le biomarqueur (composé parent ou métabolites) le plus pertinent à analyser au regard des critères de fréquence de détection, fenêtre d'exposition, concentration et spécificité. La prise en compte de la toxicocinétique doit conduire également à ajuster la fenêtre des prélèvements à réaliser, en particulier si les xénobiotiques étudiés sont non-persistants (*i.e.* rapidement métabolisés et/ou excrétés) ou présentent par exemple des profils d'excrétion urinaire cycliques⁶.

Les phénomènes d'absorption (passage du milieu extérieur vers le milieu intérieur), de distribution (concentration dans les différents organes/tissus/sites de stockage), de métabolisme (biotransformation) et d'excrétion (élimination dans le milieu extérieur) sont conditionnés par les propriétés physico-chimiques de la molécule telles que sa masse moléculaire, son degré d'ionisation, sa réactivité et sa solubilité⁵. La masse moléculaire et la polarité sont des facteurs influençant le transport actif ou passif de la molécule à travers une membrane. La solubilité quant à elle est un paramètre important, modulant le passage membranaire cellulaire, le potentiel de la molécule à s'accumuler dans certains tissus et pouvant aussi conditionner l'intervention ou non d'un système de détoxification enzymatique pour son élimination⁷. Au regard des propriétés physico-chimiques de la molécule, le choix de la matrice constitue en soi une information quant à la nature de l'exposition à considérer : à court ou long-terme⁸. Il est également important de noter que dans l'environnement, le xénobiotique peut déjà se trouver sous forme de produits de biotransformation (métabolites) suite à des réactions chimiques se produisant *via* le métabolisme animal ou végétal, ou de produits de dégradation suite à des réactions physico-chimiques abiotiques.

Contrairement aux données physico-chimiques généralement disponibles dans des bases de données en ligne telles que *PubChem* ou *ChemSpider*, les données

Figure 1

Toxicocinétique et métabolisme hépatique des xénobiotiques



Glucurono- : glucuronosyltransferase (UGT).
 Sulfo- : sulfotransferase (SULT).

de toxicocinétique ne le sont que peu fréquemment pour les xénobiotiques. De plus, ces données sont parfois issues de modèles *in vivo* animaux qui ne sont pas toujours extrapolables chez l'homme. Si des modèles *in silico* physiologiques toxicocinétiques tels que les modèles PBPK (*Physiologically-Based Pharmacokinetic*) permettent d'extrapoler la dose interne à partir de la dose externe, l'ajustement des modèles est souvent rendu difficile en raison de la complexité et du nombre de paramètres à considérer.

En pratique, en raison du manque habituel de données toxicocinétiques, plus particulièrement celles liées au métabolisme, la justification du choix du ou des xénobiotiques à analyser (composés parents et/ou métabolites) et de la matrice se fait généralement en extrapolant les connaissances disponibles pour des molécules possédant des propriétés physico-chimiques « plus ou moins » similaires. Bien qu'il existe des exceptions (hydrocarbures aromatiques polycycliques, lindane, etc.), les polluants organiques persistants (*i.e.* dans les milieux environnemental et biologique) sont le plus souvent analysés dans le sang sous leur forme parente (non métabolisée), tandis que les polluants organiques non persistants le sont dans l'urine après hydrolyse enzymatique du biomarqueur cible (*i.e.* formes conjuguées glucuronide et sulfate).

Quant au choix du couple biomarqueur/matrice, il est fait le plus souvent en fonction des méthodes analytiques publiées dans la littérature, mais gagnerait à prendre en compte les données toxicocinétiques

lorsque celles-ci sont disponibles ainsi que la fenêtre d'exposition étudiée. Toutefois, au-delà de la disponibilité des méthodes, il existe encore des limites opérationnelles comme le manque de disponibilité commerciale de standards (natifs ou marqués en isotope stable) permettant le dosage de métabolites peu fréquemment recherchés, la difficulté de prélever et d'échantillonner de manière suffisante les matrices « invasives » ou les contraintes de temps ou financières pour disposer d'échantillons répétés dans le temps et par individu dans le cas des xénobiotiques, sujets à une variabilité intra-journalière.

Méthode d'analyse

Avant même l'analyse du biomarqueur, se pose la question de l'impact des conditions de stockage et de conservation des échantillons biologiques sur la stabilité des marqueurs cibles et *in fine* sur la validité des résultats. Pour préserver les composés organiques, le stockage à -80°C est le plus souvent mis en œuvre et semble adapté pour certaines matrices comme le sang ou l'urine. Les éléments inorganiques étant stables à température ambiante, les échantillons sont toutefois conservés à -20°C pour préserver la matrice. Néanmoins, des dispositions particulières sont prises telles que l'ajout d'un complexant de type EDTA, qui permet d'éviter une coagulation du sang, ou une adsorption des éléments sur le flaconnage, qui biaiserait le résultat d'analyse. Les prélèvements de cheveux sont généralement stockés à température

ambiante dans des enveloppes en papier ou en aluminium. Les conditions de stockage peuvent donc poser question au regard de la matrice et du contaminant, et de leur éventuelle dégradation dans le temps. Sur ce point, il serait utile de mener des études visant à évaluer les conditions de conservation optimales (durée, température, conditionnement...) d'un échantillon biologique en fonction de la substance à doser pour préserver au mieux l'échantillon entre le moment du prélèvement et son analyse, en particulier pour les polluants émergents ou encore peu étudiés.

Vient ensuite la question de l'analyse du biomarqueur : doit-il être dosé sous sa ou ses formes conjuguées (mesure directe des métabolites glucuronide et/ou sulfate...), ou sous sa forme libre après une étape de déconjugaison visant à transformer toutes les formes conjuguées en forme libre (mesure de la concentration totale). Sur ce point également, les données toxicocinétiques relatives au biomarqueur d'intérêt devraient permettre de répondre à cette question. Cependant, le dosage des formes conjuguées et l'étude des rendements de déconjugaison trouvent leurs limites dans la commercialisation peu fréquente de ces formes, conduisant les laboratoires, lorsqu'ils le peuvent, à les faire synthétiser à façon avec une exigence de haute pureté afin de répondre aux conditions instrumentales. Quant au dosage des formes libres, leur principale limite réside dans les moyens limités dont disposent les laboratoires pour contrôler l'efficacité de l'étape de déconjugaison, quelle que soit la méthode utilisée (hydrolyse acide, hydrolyse enzymatique...) et dans la difficulté à appliquer des conditions d'hydrolyse adaptées à l'ensemble des biomarqueurs cibles.

Il s'agit ensuite de développer la méthode d'analyse apte à doser le biomarqueur d'intérêt sous sa forme la plus pertinente, généralement à l'état de traces, voire d'ultra-traces, dans un échantillon biologique par nature complexe et disponible le plus souvent en quantité très limitée (quelques centaines de μL à quelques mL pour le sang et l'urine, quelques dizaines de mg pour les cheveux). La complexité de la matrice et une prise d'essai faible, voire très faible, impliquent généralement une étape de préparation de l'échantillon qui, d'une part vise à isoler la molécule d'intérêt des autres constituants de la matrice susceptibles d'engendrer des interférences analytiques et, d'autre part, à la concentrer pour permettre au système d'analyse de la détecter. Élaborer une méthode suffisamment sensible avec des limites de quantification en accord avec les concentrations attendues est évidemment un point crucial, mais d'autres caractéristiques de performances de la méthode (*i.e.* spécificité, justesse, fidélité) le sont tout autant.

Par ailleurs, plusieurs solutions techniques sont disponibles aujourd'hui pour chaque étape du protocole analytique (extraction, purification, séparation chromatographique et détection) et de nombreux paramètres peuvent être optimisés au cours du développement d'une méthode, si bien qu'il peut y avoir autant de méthodes différentes pour le dosage d'un biomarqueur donné que de laboratoires proposant ce dosage. La figure 2 illustre les différentes méthodes

analytiques existantes pour doser différentes familles de contaminants organiques et inorganiques, selon leurs propriétés physicochimiques et les interférences possibles. Cette multiplicité des stratégies analytiques possibles est à l'origine de difficultés pour conduire des programmes de biosurveillance, impactant la comparabilité des résultats d'analyse d'un laboratoire à l'autre et d'une étude à l'autre. Dans ce contexte, l'harmonisation de ces méthodes via l'élaboration de normes d'analyse ou la publication de méthodes « de référence », et surtout l'harmonisation des procédures d'évaluation des performances et des incertitudes de mesure des méthodes, constituent un enjeu d'actualité à l'échelle internationale.

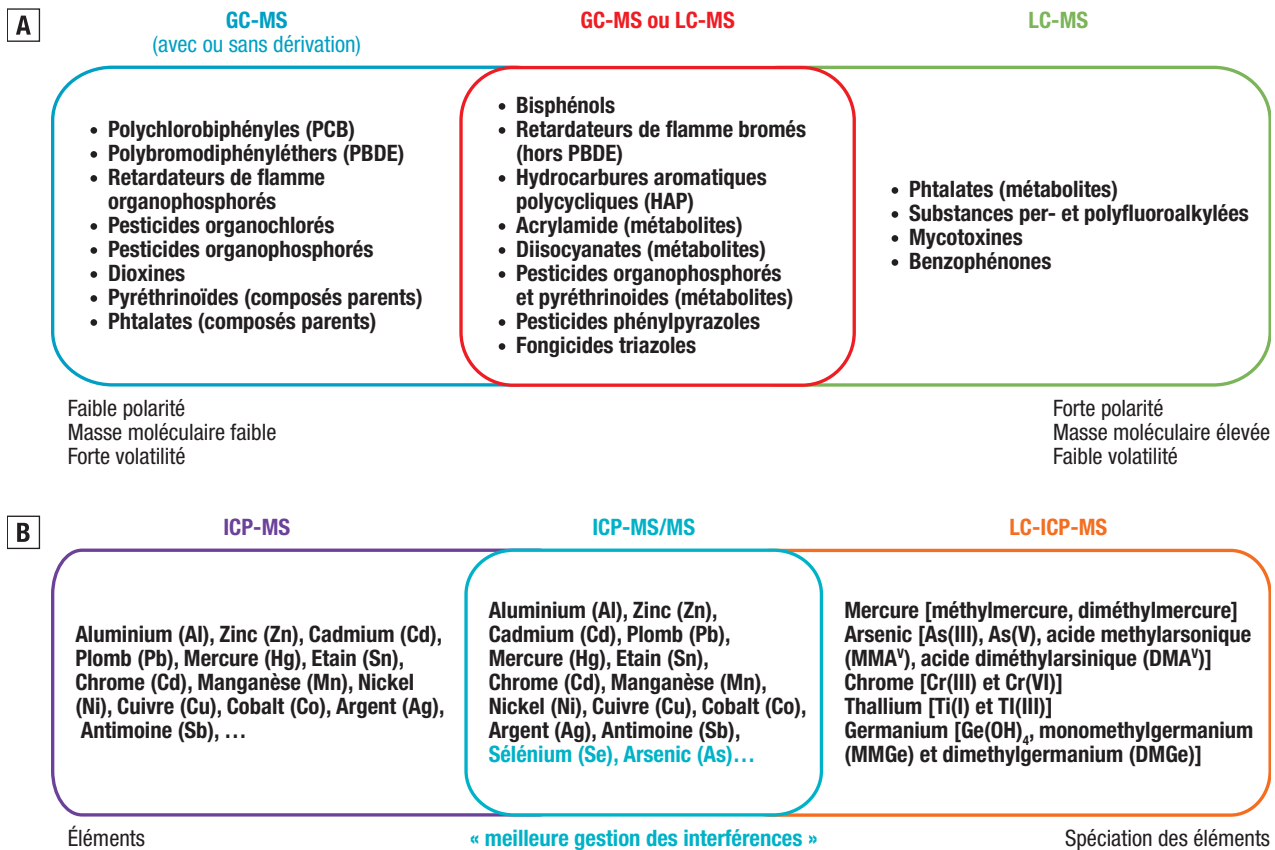
Les enjeux de la normalisation

Les études de biosurveillance ayant également pour objectifs de comparer la distribution de niveaux de xénobiotiques, organiques et inorganiques, entre différentes populations ou d'établir des valeurs de référence de niveaux d'imprégnation biologique, il est primordial de pouvoir prendre en compte les paramètres physiologiques propres aux individus de la population d'étude, comme par exemple le débit urinaire ou le taux de lipides sériques, qui sont très variables d'un individu à l'autre et peuvent affecter de manière significative le calcul de la concentration urinaire ou sanguine du xénobiotique considéré. Ces facteurs d'ajustement sont propres à la matrice considérée, mais également liés à la toxicocinétique de la molécule étudiée.

En ce qui concerne l'urine, les concentrations varient en fonction de la diurèse et du moment du prélèvement^{9,10}. Dans le champ de la biosurveillance, le facteur d'ajustement le plus fréquemment utilisé est la créatinine, qui constitue la méthode de référence actuelle. En effet, la créatinine est éliminée par filtration glomérulaire de façon relativement stable pour un individu, permettant ainsi une correction des concentrations affectées par la diurèse. Cependant, son utilisation est de plus en plus remise en cause du fait de la variabilité de son excrétion d'un individu à l'autre, dépendante de l'indice de masse corporelle, du régime alimentaire, de l'âge ou encore du sexe, pouvant conduire à des variabilités intra et interindividuelles significatives. Le fait que tous les xénobiotiques ne suivent pas la même voie d'élimination rénale est un autre argument d'importance qui remet en cause l'applicabilité générale de ce type d'ajustement. D'autres facteurs d'ajustement existent tels que la gravité spécifique, l'osmolalité, le taux d'excrétion du biomarqueur seul ou ajusté sur le poids, le flux urinaire ajusté. Des études comparatives de différents facteurs d'ajustement ont montré des avantages pour la gravité spécifique, l'osmolalité ou le flux urinaire qui semblent moins impactés par des critères tels que la masse musculaire, l'âge et le sexe^{11,12}. La correction par ces facteurs semble plus pertinente lorsque la population d'étude présente d'importantes différences en termes de masse musculaire et/ou de sexe¹³. Le choix d'utiliser préférentiellement l'un de ces facteurs dépendra également des mécanismes

Figure 2

Les couplages avec la spectrométrie de masse pour le dosage de biomarqueurs d'exposition (organiques (A) et inorganiques (B)) en biosurveillance



GC : chromatographie en phase gazeuse ; MS : spectrométrie de masse ; LC : Chromatographie en phase liquide ; ICP-MS : spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif.

d'élimination rénale du biomarqueur d'intérêt. Par exemple, certains phtalates étant éliminés par sécrétion tubulaire active, la gravité spécifique pourrait être plus appropriée que la créatinine pour corriger les concentrations en phtalates (tableau) ¹⁴.

Dans le sang, les concentrations en polluants organiques persistants sont souvent exprimées en poids total de lipides. Il existe deux approches, gravimétrique et enzymatique, pour déterminer la teneur en lipides dans le sérum et le plasma ^{15,16}. L'approche enzymatique, la plus utilisée pour le sérum, est basée sur la mesure de la somme de certaines familles lipidiques ^{17,18}. Cette approche revêt un caractère assez consensuel dans la communauté du contrôle réglementaire des matrices environnementales et alimentaires et assure globalement une bonne comparabilité des données disponibles. Elle

est en revanche plus critiquable dans le domaine du lien environnement-santé où la relation biologique complexe entre lipides et polluants lipophiles doit être prise en compte dans les analyses statistiques visant à révéler/tester des associations entre les niveaux d'exposition interne et des paramètres de santé (tableau) ¹⁹.

Concernant le cheveu, il existe de nombreux paramètres influençant l'incorporation des polluants dans cette matrice, qui peuvent varier fortement d'une substance à l'autre et d'un individu à un autre. Outre les facteurs génétiques, les principaux paramètres d'influence sont l'âge, le sexe, la couleur du cheveu et la concentration en lipides ^{20,21}. Des travaux sur la compréhension de l'influence de ces paramètres sur l'incorporation des métabolites devraient permettre à termes de normaliser les concentrations dans les cheveux. Il serait également nécessaire, comme pour l'urine ou le sang, d'identifier un ou plusieurs facteurs d'ajustement, tels que la kératine, la mélanine ou des minéraux présents dans le cheveu, afin de disposer de mesures fiables et comparables ²⁰.

Des travaux sont donc nécessaires pour clarifier les meilleures méthodologies à mettre en place, dépendantes des biomarqueurs et des objectifs des mesures, afin d'établir un cadre normatif robuste et cohérent.

Tableau 1

Méthodes de normalisation du métabolisme utilisées pour l'urine et le sang

Matrice	Méthodes de normalisation	Références
Urine	Créatinine Gravité spécifique Osmolalité	[11-13, 25-29]
Sang	Lipides totaux	[14, 28]

Conclusions

Les choix relatifs à la mise en œuvre d'une mesure optimale de biomarqueurs sont dépendants de la physico-chimie des substances considérées et de la fenêtre d'exposition étudiée, et nécessitent un travail préalable pour sélectionner la forme la plus pertinente à analyser en fonction de la matrice considérée. Toutefois le manque de données toxicocinétiques pour les substances considérées dans les programmes de biosurveillance rend encore parfois difficile la détermination du meilleur couple biomarqueur/matrice.

En ce qui concerne les méthodes analytiques, leur harmonisation ne passera pas nécessairement par une standardisation des protocoles ou des instruments utilisés, qui peuvent être propres à chaque laboratoire, mais plutôt par l'harmonisation des procédures d'évaluation des performances et des incertitudes de mesure des méthodes.

Enfin, des travaux sont encore nécessaires non seulement pour clarifier le choix quant aux meilleures méthodologies de normalisation à retenir pour l'urine et le sang en fonction du biomarqueur considéré, mais aussi pour identifier des facteurs d'ajustement pertinents pour des matrices telles que le cheveu.

Une étude reposant sur des prélèvements issus de ces différents compartiments biologiques chez les mêmes individus, en condition d'exposition « réelle », permettrait de caractériser la distribution des résidus marqueurs au sein de ces compartiments, afin de mieux documenter leur pertinence et de comparer différentes approches de normalisation et d'expression des résultats.

Au-delà des difficultés évidentes qui limitent la mise en place de ce type d'étude à large échelle (éthiques, économiques, logistiques...), une preuve de concept focalisée sur des composés représentatifs de quelques familles de xénobiotiques aux propriétés physico-chimiques variées (persistants historiques, persistants émergents, non persistants, métaux) constituerait une première approche pour produire des données contribuant à progresser sur ces questions²²⁻²⁴. ■

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Références

- [1] Commission européenne CORDIS. Projet ESBIO (Expert team to Support Biomonitoring). [Internet]. <https://cordis.europa.eu/news/rcn/24696/fr>
- [2] Consortium to Perform Human Biomonitoring on a European Scale (COPHES). [Internet]. <http://www.eu-hbm.info/cophes>
- [3] Demonstration of a study to Coordinate and Perform Human Biomonitoring on a European Scale (DEMOCOPHES). [Internet]. <http://www.eu-hbm.info/democophes>.
- [4] European Environment Agency and the European Commission. Project coordinating and advancing Human

Biomonitoring in Europe HBM4EU. [Internet]. <https://www.hbm4eu.eu/>.

- [5] Andujar P. Toxicocinétique. Paris: Diplôme inter-universitaire (DIU) de toxicologie médicale. 2017. 64 p. http://www.centres-antipoison.net/paris/DIU_Tox_Med_2017_2018/20171117/DIU_Tox_Med_2017_18_P_Andujar_Toxicocinetique.pdf
- [6] HBM4EU. Additional Deliverable 12.7. Report on optimised sampling schemes for rapidly metabolised and persistent/biocumulative substances. 2019. 25 p. [Internet]. <https://www.hbm4eu.eu/deliverables/>
- [7] Adamo C, Antignac JP, Auger J, Balaguer P, Bourc'his D, Bujan, *et al.* Reproduction et environnement. Paris: Centre d'expertise collective de l'Inserm. Les éditions Inserm; 2011. 740 p.
- [8] Qiao L, Zheng XB, Zheng J, Chen SJ, Zhong CQ, Chen JH, *et al.* Legacy and currently used organic contaminants in human hair and hand wipes of female E-Waste dismantling workers and workplace dust in South China. *Environ Sci Technol.* 2019;53(5):2820-9.
- [9] Vernet C, Philippat C, Calafat AM, Ye X, Lyon-Caen S, Siroux V, *et al.* Within-day, between-day, and between-week variability of urinary concentrations of phenol biomarkers in pregnant women. *Environ Health Perspect.* 2018;126(3):037005.
- [10] Wang YX, Feng W, Zeng Q, Sun Y, Wang P, You L, *et al.* Variability of metal levels in spot, first morning, and 24-hour urine samples over a 3-month period in healthy adult chinese men. *Environ Health Perspect.* 2016;124(4): 468-76.
- [11] Middleton DR, Watts MJ, Lark RM, Milne CJ, Polya DA. Assessing urinary flow rate, creatinine, osmolality and other hydration adjustment methods for urinary biomonitoring using NHANES arsenic, iodine, lead and cadmium data. *Environ Health.* 2016;15(1):68.
- [12] Suwazono Y, Akesson A, Alfvén T, Järup L, Vahter M. Creatinine *versus* specific gravity-adjusted urinary cadmium concentrations. *Biomarkers.* 2005;10(2-3):117-26.
- [13] Yeh HC, Lin YS, Kuo CC, Weidemann D, Weaver V, Fadzowski J, *et al.* Urine osmolality in the US population: Implications for environmental biomonitoring. *Environ Res.* 2015;136:482-90.
- [14] O'Brien KM, Upson K, Buckley JP. Lipid and creatinine adjustment to evaluate health effects of environmental exposures. *Curr Environ Health Rep.* 2017;4(1):44-50.
- [15] Bernert JT, Turner WE, Patterson DG Jr, Needham LL. Calculation of serum «total lipid» concentrations for the adjustment of persistent organohalogen toxicant measurements in human samples. *Chemosphere.* 2007;68(5):824-31.
- [16] Rylander L, Nilsson-Ehle P, Hagmar L. A simplified precise method for adjusting serum levels of persistent organohalogen pollutants to total serum lipids. *Chemosphere.* 2006;62(3):333-6.
- [17] Covaci, Voorspoels S, Thomsen C, van Bavel B, Neels H. Evaluation of total lipids using enzymatic methods for the normalization of persistent organic pollutant levels in serum. *Sci Total Environ.* 2006;366(1):361-6.
- [18] Akins JR, Waldrep K, Bernert JT Jr. The estimation of total serum lipids by a completely enzymatic 'summation' method. *Clin. Chim. Acta* 1989;184(3):219-26.
- [19] Cano-Sancho G, Labrune L, Ploteau S, Marchand P, Le Bizec B, Antignac JP. The challenging use and interpretation of circulating biomarkers of exposure to persistent organic pollutants in environmental health: Comparison of lipid adjustment approaches in a case study related to endometriosis. *Chemosphere.* 2018;200: 388-96.

- [20] Kempson IM, Lombi E. Hair analysis as a biomonitor for toxicology, disease and health status. *Chem Soc Rev.* 2011;40:3915-40.
- [21] Appenzeller BM, Tsatsakis AM. Hair analysis for biomonitoring of environmental and occupational exposure to organic pollutants: State of the art, critical review and future needs. *Toxicol Lett.* 2012;210(2): 119-40.
- [22] Xu F, Eulaers I, Alves A, Papadopoulou E, Padilla-Sanchez JA, Lai FY, *et al.* Human exposure pathways to organophosphate flame retardants: Associations between human biomonitoring and external exposure. *Environ Int.* 2019;127: 462-72.
- [23] Queipo-Abad S, González PR, Martínez-Morillo E, Davis WC, García Alonso JI. Concentration of mercury species in hair, blood and urine of individuals occupationally exposed to gaseous elemental mercury in Asturias (Spain) and its comparison with individuals from a control group formed by close relatives. *Sci Total Environ.* 2019;672:314-23.
- [24] Castaño A, Pedraza-Díaz S, Cañas AI, Pérez-Gómez B, Ramos JJ, M Bartolomé M, *et al.* Mercury levels in blood, urine and hair in a nation-wide sample of Spanish adults. *Sci Total Environ.* 2019;670: 262-70.
- [25] Schettgen T, Koch HM, Drexler H, Angerer J. New gas chromatographic-mass spectrometric method for the determination of urinary pyrethroid metabolites in environmental medicine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002;778(1-2):121-30.
- [26] Casas M, Basagaña X, Sakhi AK, Haug LS, Philippat C, Granum B, *et al.* Variability of urinary concentrations of non-persistent chemicals in pregnant women and school-aged children. *Environ Int.* 2018;121(Pt 1):561-73.
- [27] Chang FC, Chen CY, Lin CY, Sheen JF. A combined analytical method for biological monitoring of arsenic, benzene and polycyclic aromatic hydrocarbons in human urine by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Talanta.* 2019;198:137-45.
- [28] Haug LS, Sakhi AK, Cequier E, Casas M, Maitre L, Basagana X, *et al.* In-utero and childhood chemical exposome in six European mother-child cohorts. *Environ Int.* 2018;121(Pt 1): 751-63.
- [29] Barr DB, Olsson AO, Wong LY, Udunka S, Baker SE, Whitehead RD, *et al.* Urinary concentrations of metabolites of pyrethroid insecticides in the general U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Environ Health Perspect.* 2010;118(6):742-8.

Citer cet article

Slimani K, Mercier F, Le Bot B, Antignac JP, Bichon E, David A, *et al.* Enjeux métrologiques associés aux données de bio-surveillance. *Bull Epidémiol Hebd.* 2020;(18-19):383-9. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/18-19/2020_18-19_5.html

IMPLICATION DE SANTÉ PUBLIQUE FRANCE AU SEIN DU PROJET HBM4EU POUR DÉVELOPPER UNE BIOSURVEILLANCE ENVIRONNEMENTALE ET PROFESSIONNELLE EUROPÉENNE

// SANTÉ PUBLIQUE FRANCE INVOLVEMENT TO THE HBM4EU PROJECT FOR THE DEVELOPMENT OF AN ENVIRONMENTAL AND OCCUPATIONAL EUROPEAN HUMAN BIOMONITORING

Loïc Rambaud¹ (loic.rambaud@santepubliquefrance.fr), Nadine Fréry¹, Romuald Tagne-Fotso¹, Mounia El Yamani¹

¹ Santé publique France, Saint-Maurice, France

Soumis le 16.12.2019 // Date of submission: 12.16.2019

Résumé // Abstract

La biosurveillance permet de caractériser l'exposition des populations à de multiples substances chimiques et de produire des données utiles à l'évaluation des risques et impacts sanitaires. C'est un outil essentiel pour les décideurs afin de définir et d'orienter les politiques publiques en matière de réglementation des usages des substances chimiques, que ce soit dans l'environnement général ou professionnel. À cet effet, la Commission européenne a initié le programme de recherche HBM4EU sur la période 2017-2021. L'un des objectifs est de développer la biosurveillance en Europe et d'harmoniser les pratiques existantes afin de rendre totalement opérationnel cet outil à l'échelle du continent. En tant que pilote du programme national de biosurveillance, Santé publique France est fortement impliquée dans HBM4EU. L'agence contribue à l'élaboration de méthodes communes et bénéficie des multiples expériences européennes. La mutualisation des efforts en matière de biosurveillance vise à produire des résultats pour la recherche scientifique et la santé publique, ainsi qu'à élaborer une réglementation protectrice des populations face aux substances chimiques.

Human biomonitoring enables to characterize the exposure of populations to multiple chemical substances. It helps to produce useful data for health risks assessment and impacts. It is an essential tool for policy-makers for defining and directing public policies in terms of regulating chemicals uses, in either environmental or occupational fields. For this purpose, the European Commission launched the HBM4EU research program for the period 2017-2021. One of the objectives is to develop human biomonitoring in Europe and to harmonize existing practices to make HBM an operational tool at continental scale. As a pilot of the national biomonitoring programme, Santé publique France is strongly involved in HBM4EU. The agency contributes to the development of common methods and benefits from the many European experiences. The pooling of efforts in biomonitoring aims to produce results for scientific research and public health, as well as to develop regulations to protect populations from chemical substances.

Mots-clés : Biosurveillance, Santé-environnement, Santé-travail, HBM4EU, Europe

// **Keywords:** Biomonitoring, Environmental Health, Occupational Health, HBM4EU, Europe

Introduction

La biosurveillance est un outil utilisé pour caractériser l'imprégnation de la population à diverses substances chimiques et identifier les déterminants d'exposition via l'environnement général ou professionnel¹.

Au niveau européen, la biosurveillance est perçue comme stratégique afin de définir et d'orienter les politiques de réglementation des usages des substances chimiques dangereuses². La Commission européenne participe depuis plusieurs années à l'élaboration et au financement de programmes dédiés à la biosurveillance. Les projets ES BIO (*Expert team to support human biomonitoring*, 2004-2006), COPHES (*Consortium to perform human biomonitoring on a European scale*, www.eu-hbm.info) et DEMOCOPHES (*Demonstration of a study to coordinate and perform human biomonitoring on a European scale*) ont permis de mettre en place des

actions spécifiques visant à tester la faisabilité d'un dispositif harmonisé de biosurveillance européenne. Cette approche implique des critères de qualité communs, l'émergence d'un réseau d'experts et de laboratoires capables de doser l'ensemble des substances d'intérêt selon les mêmes méthodes et de produire une information qui soit utile à l'élaboration et à l'évaluation de la réglementation européenne.

La faisabilité d'une approche harmonisée de biosurveillance en Europe ayant été démontrée par les projets antérieurs³, la Commission européenne a envisagé une nouvelle initiative européenne de biosurveillance sous l'acronyme HBM4EU (*Human Biomonitoring for Europe*). HBM4EU est un *European Joint Program* (EJP) qui s'étale sur la période 2017-2021 et s'inscrit dans le programme de recherche européen Horizon 2020, mis en place pour participer au financement de travaux de recherche. Les nouveautés d'HBM4EU par rapport aux projets

précédents consistent non seulement à intégrer une importante composante recherche reposant sur l'utilisation des données produites, de façon à mieux investiguer les relations entre expositions, imprégnation et effets biologiques ou cliniques, mais aussi à introduire la biosurveillance en milieu professionnel. Les données produites devraient contribuer au développement du concept d'exposome qui s'entend comme l'intégration sur la vie entière de l'ensemble des expositions qui peuvent influencer la santé humaine, et sur lequel s'appuie désormais la plupart des travaux de recherche scientifique visant à mieux comprendre les déterminants de la charge environnementale des maladies⁴⁻⁶.

Objectifs et organisation du projet

Développer et harmoniser la biosurveillance en Europe

La biosurveillance permet d'évaluer l'exposition des populations aux substances chimiques de façon globale et intégrée, c'est-à-dire en tenant compte de l'ensemble des voies d'exposition externes (inhalation, ingestion, cutanée) mais aussi des processus métaboliques internes⁶. Les résultats servent principalement à identifier les populations les plus exposées et les sources d'exposition, à décrire les évolutions temporelles et les possibles disparités géographiques, de façon à élaborer des mesures de prévention adéquates. En milieu professionnel, la biosurveillance permet de contrôler les niveaux d'exposition des travailleurs exposés à des substances nocives. Liées aux informations collectées durant les enquêtes de terrain, les données de biosurveillance sont utiles à la recherche en santé environnementale et professionnelle, notamment en ce qui concerne les problématiques liées aux multi-expositions. Leur utilisation suppose une parfaite cohérence dans la façon dont elles sont produites.

Les initiatives nationales ou régionales de biosurveillance se sont multipliées ces dernières années en Europe sans réelle coordination. Leur utilité et valorisation nationale sont donc difficilement transférables jusqu'au niveau européen, qui est pourtant le niveau le plus pertinent pour agir sur la réglementation des usages des substances chimiques. Le développement harmonisé des pratiques de biosurveillance européennes a donc pour objectif de pallier ce manque de coordination et d'améliorer la comparabilité et la valorisation des résultats. L'absence de données de biosurveillance comparables au niveau européen constitue en effet une réelle entrave à une évaluation fiable des risques sanitaires liés à l'exposition des populations aux substances chimiques préoccupantes⁷, ainsi qu'à la bonne gestion de ces risques par les autorités sanitaires.

Organisation du projet

HBM4EU compte 28 pays participant au travers de 116 institutions partenaires. L'Agence allemande

de l'environnement (UBA) coordonne le projet en collaboration avec l'Institut flamand de la recherche technologique (VITO). En outre, 38 institutions « *program managers* » sont signataires d'un accord de consortium qui organise la répartition des tâches et des ressources parmi l'ensemble des partenaires. Le projet est structuré en « hubs » nationaux : chacun d'eux est animé par un *program manager* et les autres institutions partenaires y contribuent en tant que tierces parties liées. Ainsi, en France, Santé publique France agit en tant que tierce partie liée à l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale), le *program manager* français, au même titre que le CEA (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives), le CNRS (Centre national de la recherche scientifique), l'Inra (Institut national de la recherche agronomique), l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), l'Ineris (Institut national de l'environnement industriel et des risques) et l'INRS (Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles).

Les tâches à réaliser se répartissent en 16 *work packages* (WP) eux-mêmes distribués parmi trois piliers principaux traitant : i) de l'animation et de la valorisation du projet, ii) de l'harmonisation et du développement d'une plateforme européenne de biosurveillance et iii) de la recherche des liens entre exposition et santé. Santé publique France apporte sa contribution à cinq WP au sein des piliers 2 et 3, principalement dans les domaines de l'organisation des enquêtes de terrain, de la rédaction et la mise en œuvre de protocoles d'analyses statistiques des données, de la définition de critères pour la sélection des couples biomarqueurs/matrices ou encore dans la rédaction de procédures standardisées pour la réalisation de mesures de santé (pression artérielle, taille, poids, etc.). De plus, le projet est alimenté par les données françaises de biosurveillance produites au sein des études ENNS (Étude nationale nutrition santé), du volet périnatal de la cohorte Elfe et d'Esteban.

Les substances chimiques incluses dans le projet ont fait l'objet d'une sélection transparente réalisée entre 2017 et 2018. Une stratégie de priorisation a été développée en parallèle de l'élaboration d'une carte des connaissances et des besoins. Chaque partenaire du projet a pu proposer ses propres choix de substances, dont la synthèse a été discutée lors d'un workshop impliquant diverses parties prenantes. Un score a été attribué à chaque substance, ou groupe de substances, sur la base de rapports détaillés et en tenant compte de trois critères de priorisation : dangerosité, exposition et préoccupation sociale. Le statut réglementaire et la faisabilité technique étaient également des critères retenus mais non pris en compte pour le calcul du score. La liste finale de substances a ensuite été validée par le conseil d'administration du projet.

Implication de Santé publique France

Alignement des études de biosurveillance existantes en Europe

Pour les expositions de l'environnement général, plutôt que de réaliser une étude de biosurveillance *ad hoc* européenne et atteindre de fait une harmonisation immédiate par la production de données homogènes, il a été choisi de se reposer sur les initiatives nationales existantes ou d'inciter à leur mise en place lorsque celles-ci n'existaient pas. La stratégie a consisté à identifier les données existantes et leurs possibilités d'assemblage, puis à cofinancer la production des données manquantes. Ainsi, l'étude française Esteban, réalisée en 2014-2016, qui traitait plus d'une centaine de biomarqueurs différents, s'est vue offrir la possibilité de réaliser des analyses supplémentaires, à partir d'échantillons biologiques stockés en biobanque, pour des substances non incluses initialement. Les analyses réalisées, dans le respect de la réglementation en vigueur, permettront de compléter les données existantes pour des plastifiants tels que les phtalates ou un de leur substitut, le DINCH®, et certains retardateurs de flammes bromés et phosphorés. L'ensemble des données d'Esteban alimenteront les travaux d'analyse qui seront réalisés à l'échelle européenne par divers partenaires du projet.

Valorisation des données existantes, exemples du bisphénol A et des pyréthrinoïdes

En l'absence pour le moment de vastes enquêtes de biosurveillance harmonisées à l'échelle de l'Europe, l'exploitation méthodique des données existantes est une première étape vers l'implémentation d'une biosurveillance européenne et vers la consolidation des initiatives de collaboration interinstitutionnelle entre chercheurs et autres acteurs de la santé environnementale et professionnelle. L'exploitation des données existantes – et donc hétérogènes – est un important défi que tente de relever le consortium HBM4EU. Ces données sont issues d'études nationales ou régionales conduites de façon autonome au sein de différents pays partenaires. Pour les exploiter, il est tout d'abord nécessaire d'identifier les producteurs et détenteurs, d'organiser leur transfert et stockage selon la nouvelle réglementation européenne (RGPD) et de les harmoniser de manière à envisager une analyse statistique à une échelle plus large.

Santé publique France participe à l'élaboration de protocoles de recherche dans le but de proposer des pistes d'analyse de ces données et de répondre aux questions pertinentes relatives aux expositions. Chaque protocole de recherche porte sur des questions de recherche spécifiques, préalablement définies au sein du consortium HBM4EU, comme par exemple des comparaisons géographiques, la description d'une possible tendance temporelle, l'identification de déterminants d'exposition ou l'évaluation des réglementations existantes.

Santé publique France pilote la réalisation des travaux visant à décrire les niveaux d'exposition au

bisphénol A (BPA) chez les femmes européennes, et l'étude des principaux déterminants d'exposition. Ce travail inclut des données provenant de 15 pays distincts (Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Royaume-Uni, Finlande, France, Grèce, Israël, Lituanie, Luxembourg, Norvège, Royaume-Uni, Slovaquie et Suède). L'analyse des déterminants d'exposition au BPA porte à la fois sur des caractéristiques sociodémographiques (sexe, âge, pays) et sur des sources potentielles d'exposition au BPA liées au style de vie (activité physique, statut tabagique, etc.), à l'environnement domestique (type de sols, utilisation de vaisselles plastiques, etc.), aux habitudes alimentaires (consommation de plats emballés, de boîtes de conserves, d'eau embouteillée, etc.) et autres caractéristiques individuelles (poids, taille, utilisation de lentilles de contact, etc.).

Les mêmes objectifs seront poursuivis en 2020 sur l'exposition de la population générale aux pesticides de type pyréthrinoïdes. Suivant la quantité et la qualité des données collectées, des comparaisons géographiques inter-régionales et une comparaison des expositions chez les enfants par rapport aux adultes pourront être envisagés.

Parallèlement à l'harmonisation de données existantes ou la production de nouvelles données, les partenaires au sein d'HBM4EU poursuivent l'objectif de définir et d'utiliser des méthodes communes qui constitueront un futur cadre de travail identique.

Développement d'une stratégie européenne d'élaboration des valeurs de référence d'exposition

Les valeurs de référence d'exposition (VRE), obtenues en population générale, sont un concept utile aux autorités sanitaires pour la gestion des expositions aux substances chimiques préoccupantes. Ce sont des niveaux d'imprégnation particuliers qui, pour une substance, une sous-population et une année donnée, sont considérés comme des seuils à partir desquels il est plausible de considérer l'exposition comme « anormalement » élevée⁸. Jusqu'à présent, l'élaboration de ces valeurs ne répondait pas à un processus concerté entre les partenaires et rendait leur utilisation et comparaison difficile d'un pays à l'autre. Ainsi, HBM4EU s'est fixé comme objectif de développer une stratégie européenne de production de VRE à partir des données de biosurveillance harmonisées collectées par le projet. Santé publique France copilote ce travail aux côtés des Allemands (UBA), des Belges (VITO) et des Espagnols (ISGlobal). Une première version de la stratégie construite a été proposée et validée par la Commission européenne en 2017, puis étoffée en 2019. Les futures VRE européennes seront produites à partir du 95^e percentile de la distribution des concentrations biologiques relatives aux expositions et de son intervalle de confiance. Les VRE pourront être produites pour l'ensemble de la population générale ou par sous-catégories de population selon la classe d'âge, le sexe ou la zone géographique. Les premières VRE européennes sont prévues en 2020, notamment

pour certains phtalates, composés perfluorés ou retardateurs de flamme bromés ou encore le bisphénol A. Elles faciliteront la comparaison des niveaux d'exposition européens avec les données internationales, notamment les données américaines, canadiennes ou coréennes.

État des lieux des études de biosurveillance professionnelles

Santé publique France collabore avec l'INRS, au sein du groupe de biosurveillance professionnelle, dont l'objectif est de contribuer à une meilleure connaissance des expositions professionnelles en Europe. Plusieurs types d'actions sont menées au sein de ce groupe, comme :

- prioriser les substances chimiques à surveiller ;
- élaborer des revues scientifiques des études de biosurveillance professionnelle pour les substances chimiques prioritaires ;
- mettre en place des études coordonnées de biosurveillance professionnelle avec le même protocole.

Les revues bibliographiques réalisées permettent de recenser les études de biosurveillance disponibles concernant l'exposition des travailleurs. Elles examinent des données probantes disponibles de biosurveillance professionnelle, rappellent la réglementation et identifient les lacunes en matière de connaissances. Cela permet de proposer des activités de biosurveillance et de recherche à mener chez les travailleurs. L'état des lieux porte en particulier sur :

- les biomarqueurs dosés et les méthodes d'analyse ;
- les secteurs d'activité professionnelle où il y a peu ou pas de données disponibles ;
- l'exposition à des substances anciennes ou récentes sur le marché ;
- les pays où les données sont disponibles ;
- le lien éventuel observé entre les biomarqueurs d'exposition professionnelle et des effets de santé.

Ces revues ont ciblé certaines substances chimiques cancérigènes et/ou perturbateurs endocriniens tels que les phtalates⁹, bisphénols, hydrocarbures aromatiques polycycliques et diisocyanates (substances allergisantes).

Étude coordonnée de biosurveillance professionnelle

HBM4EU a permis de lancer la première étude coordonnée en Europe de biosurveillance professionnelle autour de l'exposition au chrome, et notamment au chrome VI qui est un cancérigène notoire. Cette étude a pour but d'apporter une information sur les niveaux d'imprégnation au chrome chez les travailleurs et sur l'efficacité des mesures de protection mises en place pour en réduire l'exposition. Elle a

été menée auprès de diverses catégories de travailleurs (métalliseurs et peintres) dans huit pays européens : Belgique, Finlande, France, Italie, Pays-Bas/Autriche, Portugal, Pologne et Royaume-Uni, pour lesquels un protocole harmonisé a été élaboré. En France, le terrain de l'étude est réalisé par l'INRS. Les résultats devraient apporter des éléments utiles à la Commission européenne, car à ce jour il n'existe pas de valeur limite biologique européenne adoptée dans le cadre de la Directive cancérigènes et mutagènes. D'autres études de biosurveillance sont prévues auprès de travailleurs exposés aux diisocyanates (allergène que l'on retrouve notamment dans les mousses de polyuréthane) ou ceux travaillant dans le recyclage des déchets électroniques.

Ce travail mené en coopération étroite avec d'autres pays permettra à la biosurveillance professionnelle de devenir un outil important pour préserver la santé des travailleurs en Europe.

Perspectives

Production de valeurs guides sanitaires européennes

La dimension européenne du projet HBM4EU est une opportunité concrète de produire des valeurs guides sanitaires à partir des données de biosurveillance et des connaissances toxicologiques disponibles. Au-delà des valeurs de référence d'exposition qui n'ont pas de vocation sanitaire directe, un travail engagé par l'Anses et UBA vise notamment à produire des valeurs guides sanitaires pour l'ensemble des substances chimiques retenues dans le projet. Ces valeurs correspondent aux *Biomonitoring Equivalents* américains (concentration biologique limite correspondant à une dose externe maximale tolérée)¹⁰ et ont vocation à mieux quantifier les risques sanitaires liés aux expositions et faciliter le travail décisionnel des gestionnaires dans l'objectif de les réduire. Les premières valeurs guides produites ont concerné un phtalate, le DEHP, et l'un de ses substituts, le DINCH®, aussi bien pour la population générale que pour les travailleurs. Ces valeurs, produites en dehors des agences officielles européennes, n'ont cependant pas de dimension réglementaire. La mutualisation des efforts en vue de produire ces valeurs de façon harmonisée au niveau européen devrait permettre de notables avancées dans le contrôle des expositions aux substances chimiques préoccupantes.

Enrichissement du programme national français de biosurveillance

Le projet HBM4EU a été construit sur la base de trois piliers qui explorent les volets de la production, de l'exploitation et de la valorisation des données de biosurveillance. Le succès des interactions entre les multiples partenaires du projet souligne l'importance de l'implication de compétences diversifiées dans la conception, la gestion et la valorisation de programmes nationaux de biosurveillance. Au niveau européen comme au niveau national, depuis la

définition des objectifs jusqu'à la prise de décision politique, la biosurveillance est un outil à fort potentiel permettant de répondre à de multiples objectifs de santé environnementale et professionnelle sous réserve de l'implication de l'ensemble des acteurs.

Depuis 2009, le Programme national de biosurveillance (PNBS) piloté par Santé publique France se concentre essentiellement sur la description des niveaux d'imprégnation de la population française et l'identification des déterminants majeurs d'exposition. Par ailleurs, dans le cadre du 3^e Plan santé travail, Santé publique France a pour mission d'impulser la biosurveillance chez les travailleurs. Le cadre organisationnel participatif d'HBM4EU, comme celui du hub national français, est particulièrement inspirant afin d'élaborer un nouveau schéma pour poursuivre le PNBS. L'agence devra en effet être au centre de la conception et gestion d'enquêtes en population permettant de produire les futures données de biosurveillance françaises, qui permettront d'atteindre les objectifs de santé publique de l'agence mais également de contribuer à alimenter la recherche française ou européenne, les évaluateurs de risques, les préventeurs, les gestionnaires et les décideurs politiques. En ce sens, le projet HBM4EU apparaît donc comme un formidable catalyseur pour optimiser la valorisation des données de biosurveillance dans l'intérêt des populations. ■

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Références

[1] Angerer J, Ewers U, Wilhelm M. Human biomonitoring: state of the art. *Int J Hyg Environ Health*. 2007;210(3-4):201-28.

[2] Ganzleben C, Antignac JP, Barouki R, Castaño A, Fiddicke U, Klánová J, *et al*. Human biomonitoring as a tool to support chemicals regulation in the European Union. *Int J Hyg Environ Health*. 2017;220(2 Pt A):94-7.

[3] Schindler BK, Esteban M, Koch HM, Castano A, Koslitz S, Cañas A, *et al*. The European COPHES/DEMOCOPHES project: Towards transnational comparability and reliability of human biomonitoring results. *Int J Hyg Environ Health*. 2014;217(6):653-61.

[4] Rappaport SM. Discovering environmental causes of disease. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(2):99-102.

[5] Wild CP. Complementing the genome with an "exposome": The outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(8):1847-50.

[6] Rappaport SM. Implications of the exposome for exposure science. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2011;21(1):5-9.

[7] Louro H, Heinälä M, Bessems J, Buekers J, Vermeire T, Woutersen M, *et al*. Human biomonitoring in health risk assessment in Europe: Current practices and recommendations for the future. *Int J Hyg Environ Health*. 2019;222(5):727-37.

[8] Schulz C, Angerer J, Ewers U, Kolossa-Gehring M. The German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health*. 2007;210(3-4):373-82.

[9] Fréry N, Santonen T, Porras SP, Fucic A, Leso V, Bousouma R, *et al*. Biomonitoring of occupational exposure to phthalates: A systematic review. *Int J Hyg Environ Health*. À paraître en 2020

[10] Hays SM, Aylward LL. Interpreting human biomonitoring data in a public health risk context using Biomonitoring Equivalents. *Int J Hyg Environ Health*. 2012;215(2):145-8.

Citer cet article

Rambaud L, Fréry N, Tagne-Fotso R, El Yamani M. Implication de Santé publique France au sein du projet HBM4EU pour développer une biosurveillance environnementale et professionnelle européenne. *Bull Epidemiol Hebd*. 2020;(18-19):390-4. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/18-19/2020_18-19_6.html

IDENTIFICATION DE CONTAMINANTS CHIMIQUES D'INTÉRÊT PRIORITAIRE EN SANTÉ ENVIRONNEMENTALE SUR LA BASE DE MESURES D'IMPRÉGNATION QUÉBÉCOISES

// IDENTIFICATION AND PRIORIZATION OF CHEMICAL CONTAMINANTS OF INTEREST IN ENVIRONMENTAL HEALTH BASED ON QUEBEC HUMAN BIOMONITORING DATA

Michelle Gagné¹ (michelle.gagne@inspq.qc.ca), Mathieu Valcke^{1,2}, Fabien Gagnon^{1,3}

¹ Institut national de santé publique du Québec, Montréal, Canada

² École de santé publique de l'Université de Montréal, Montréal, Canada

³ Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada

Soumis le 09.09.2019 // Date of submission: 09.09.2019

Résumé // Abstract

L'exposition des populations aux substances chimiques présentes dans l'environnement préoccupe les acteurs de santé publique. Dans un contexte de ressources humaines et financières limitées, il est nécessaire d'identifier les contaminants qui devraient faire prioritairement l'objet d'interventions visant à réduire l'exposition de la population. L'identification de contaminants d'intérêt prioritaire proposée ici se fonde sur l'interprétation des données de biosurveillance québécoises récentes provenant de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé.

Les données de biosurveillance de la population québécoise ont d'abord été interprétées sur la base du risque, à l'aide d'équivalents de biosurveillance qui font le lien théorique entre l'exposition et les effets sur la santé. Cette approche a permis de déterminer le niveau de priorité d'une dizaine de composés organiques et inorganiques, parmi lesquels sept ont été jugés de niveau moyen ou élevé : acrylamide, arsenic, cadmium, phtalate de bis (2-éthylhexyle), fluorure, molybdène et sélénium. La détermination de priorités a ensuite été complétée par une approche comparative des données d'imprégnation québécoises par rapport aux mesures de biosurveillance canadiennes. Cette approche a entraîné l'ajout du plomb à la liste de contaminants d'intérêt prioritaire, seule substance parmi les 50 ayant fait l'objet de comparaisons pour laquelle l'imprégnation des Québécois est supérieure à celles des Canadiens.

Au total, l'approche de priorisation suivie dans le présent travail a permis d'identifier 8 composés comme étant d'intérêt. Cette liste peut contribuer à orienter les actions de santé publique afin de réduire l'exposition de la population aux contaminants environnementaux.

Human exposure to environmental chemicals is a concern for public health authorities. In a context of limited human and financial resources, it is necessary to identify the contaminants for which interventions that aim to reduce population exposure should be given priority. The objective of this work was to establish a regional list of priority chemicals based on the interpretation of recent Quebec biomonitoring (HBM) data from the Canadian Health Measures Survey. A risk-based interpretation of biomonitoring data from the Quebec population have been performed using Biomonitoring Equivalent, which are screening tools developed in a health risk assessment context. With this approach, the level of priority was determined as medium or high for seven compounds: acrylamide, arsenic, cadmium, bis (2-ethylhexyl) phthalate, fluoride, molybdenum and selenium. The prioritization was further completed by comparing the Quebec population's geometric mean biomarker concentrations measures with the baseline levels of the Canadian population. Out of about 50 comparisons, Quebecers' impregnation was significantly higher than that of Canadians for one substance (lead). Thus, the prioritization approach proposed here has identified a total of eight compounds as being of interest. The list of priority chemical built here can contribute to orientate public health actions in order to reduce population's exposure to critical environmental contaminants.

Mots-clés : Biosurveillance, Contaminant environnemental, Priorités de santé publique, Équivalents de biosurveillance, Québec

// **Keywords:** Human biomonitoring, Environmental, contaminant, Public health priorities, Biomonitoring equivalents, Québec

Introduction

L'exposition des populations aux contaminants chimiques présents dans l'environnement et ses impacts sur la santé font l'objet de préoccupations

grandissantes des autorités de santé publique à travers le monde. Dans ce contexte, la biosurveillance est fréquemment utilisée pour améliorer les connaissances sur cette exposition et, éventuellement, limiter les effets potentiels sur la santé pouvant en résulter ¹.

Par la mesure des composés chimiques et de leurs biomarqueurs dans les matrices biologiques comme le sang et l'urine, la biosurveillance permet de documenter les niveaux d'imprégnation de base d'une population. Elle permet aussi de faire le suivi de tendances géographiques ou temporelles, selon que les mesures de différentes populations sont comparées ou répétées dans le temps ².

Devant la multitude de contaminants présents dans l'environnement, la biosurveillance guide également les autorités sanitaires dans la planification des ressources et des actions. L'établissement de priorités sur la base de données d'imprégnation permet d'identifier les contaminants ou les groupes d'individus qui devraient faire l'objet d'une attention accrue de la part des décideurs et permet d'orienter les interventions de santé publique à leur égard.

L'objectif du travail détaillé dans le présent article était d'interpréter les données de biosurveillance de la population générale du Québec afin d'établir une liste de substances chimiques d'intérêt prioritaire en santé environnementale. Cette liste guidera la façon de déterminer les mesures à mettre en œuvre afin de diminuer l'exposition de la population aux contaminants environnementaux.

Méthodologie

La population québécoise n'a pas fait l'objet de grandes enquêtes de biosurveillance spécifiques visant à documenter de manière représentative son exposition aux contaminants environnementaux. Il est toutefois possible de connaître l'imprégnation des Québécois au moyen des données recueillies dans le cadre de l'Enquête canadienne sur les mesures sur la santé (ECMS).

Depuis 2007, l'ECMS documente la concentration de plus de 100 composés chimiques dans l'urine et le sang de milliers de Canadiens, de manière répétée selon des cycles de 2 ans ³. Elle est élaborée avec un objectif de représentativité canadienne, mais il est possible d'obtenir des données d'imprégnation valides à l'échelle du Québec en raison du poids statistique important des sujets québécois au sein de l'étude⁽¹⁾. L'extraction des données québécoises colligées entre 2007 et 2013 a ainsi été possible pour une cinquantaine de substances organiques et inorganiques ⁴.

Le présent exercice de priorisation a été réalisé au moyen de l'interprétation des mesures québécoises de biosurveillance selon deux approches distinctes : i) celle dite « fondée sur le risque » et ii) celle dite « comparative » ⁵.

⁽¹⁾ Pour connaître la distribution de l'imprégnation à l'échelle du Québec d'une substance (ex. : moyenne géométrique et 95^e centile), le paramètre mesuré doit respecter certains critères (ex. : taux de détection supérieur à 60%). De plus, en raison de considérations statistiques, il est généralement nécessaire de combiner les données provenant d'au moins deux cycles ⁴.

Interprétation fondée sur le risque : recours aux équivalents de biosurveillance

Une interprétation fondée sur le risque vise à déterminer si l'exposition mesurée par la biosurveillance représente un risque potentiel pour la santé. Parmi les outils qui permettent une telle interprétation se trouvent les équivalents de biosurveillance (*Biomonitoring Equivalent* ou BE). Les BE font le lien entre les données sur l'exposition et les effets sur la santé, cancérigènes ou non, à l'échelle populationnelle ^{6,7}. En effet, les BE sont établis par un processus d'extrapolation qui détermine la dose interne associée soit à une valeur toxicologique de référence (pour les effets non cancérigènes), soit à une dose virtuellement sûre (pour les effets cancérigènes). Le recours aux BE permet d'établir un degré de priorité, selon que l'imprégnation d'une population pour une substance est inférieure (priorité faible), similaire (priorité moyenne) ou supérieure (priorité élevée) à la valeur du BE de ce composé ⁷. Dans le présent exercice, les contaminants dont le degré de priorité est déterminé comme étant moyen ou élevé ont été inclus dans la liste de composés d'intérêt prioritaire.

Interprétation comparative de l'imprégnation des Québécois par rapport à celle de l'ensemble des Canadiens

L'interprétation comparative permet de vérifier si les résultats de concentrations de contaminants retrouvées pour une population diffèrent de ceux mesurés chez une autre. Dans le présent travail, les données d'imprégnation des Québécois ont été comparées à celles de l'ensemble de la population canadienne afin de déterminer si les Québécois sont exposés de manière plus marquée aux contaminants chimiques mesurés dans l'ECMS. En l'absence de tests statistiques, les différences observées entre les moyennes géométriques des deux populations ont été jugées significatives lorsque leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%) ne se chevauchaient pas. Les contaminants dont les mesures d'imprégnation sont supérieures au Québec par rapport à celles de l'ensemble du Canada ont été considérés d'intérêt prioritaire.

Résultats

Parmi les substances pour lesquelles l'imprégnation de la population québécoise est connue ⁴, 10 ont fait l'objet d'une détermination de BE dans la littérature scientifique. La comparaison des données d'exposition de la population à ces BE a permis de déterminer un degré de priorité moyen ou élevé pour 7 composés (tableau).

La comparaison des données de biosurveillance québécoises et canadiennes a été réalisée pour une cinquantaine de substances. Sur la base du critère de non-chevauchement des IC95%, seul le plomb sanguin était supérieur au Québec par rapport à l'ensemble du Canada. Plus précisément, sur la base des résultats des trois premiers cycles de l'ECMS (de 2007

Comparaison des mesures d'imprégnation québécoises aux équivalents de biosurveillance disponibles, selon que l'effet est non cancérigène ou cancérigène

Contaminant (métabolite mesuré si différent)	Données de biosurveillance				Équivalents de biosurveillance ^(b,c)	Risque associé ^(d)	Degré de priorité ^(e)
	Cycle de l'ECMS ^(a)	Âge (n)	Matrice (unité)	Moyenne géométrique (sauf indication contraire)			
Effets non cancérigènes						Indice de risque (IR)	
Acrylamide (Hb-AA)	3	3-79 (599)	Sang (pmol/g globine)	260 ^(f)	190	1,37	Élevé
Arsenic (DMA)	2 et 3	3-79 (1 171)	Urine (µg/l)	3,5	3,6	0,97	Moyen
Bisphénol A	2 et 3	3-79 (3 173)	Urine (mg/l)	0,0012	1	0,0012	Faible
Cadmium	1 et 2	6-79 (2 734)	Urine (µg/l)	1,8 ^(f)	1,5	1,2	Élevé
DEHP (MEHP)	1 et 2	6-79 (1 248)	Urine (µg/l)	3,6	92	0,04	Faible
DEHP (MEHHP)	1 et 2	6-79 (1 243)	Urine (µg/l)	23	114	0,20	Moyen
DEHP (MEOHP)	1 et 2	6-79 (1 268)	Urine (µg/l)	14	321	0,04	Faible
Fluorure	2 et 3	3-79 (1 154)	Urine (mg/l)	0,35	2,1	0,17	Moyen
Molybdène	1 et 2	6-79 (2 734)	Urine (µg/l)	41	206	0,20	Moyen
Sélénium	1 et 2	6-79 (2 646)	Sang (µg/l)	190	400	0,48	Moyen
Effets cancérigènes						Excès de cancer (R)	
Acrylamide (Hb-GA)	3	3-79 (599)	Sang (pmol/g globine)	200 ^(f)	0,0488	4,1x10 ⁻³	Élevé
Acrylamide (Hb-AA)	3	3-79 (599)	Sang (pmol/g globine)	260 ^(f)	12,6	2,1x10 ⁻³	Élevé
Arsenic (DMA)	2 et 3	3-79 (1 171)	Urine (µg/l)	3,5	0,0065	5,4x10 ⁻⁴	Élevé

Hb-AA : adduits acrylamide-hémoglobine ; Hb-GA : adduits glycidamide-hémoglobine ; DMA : acide diméthylarsinique ; MEHP : phtalate de mono-2-éthylhexyle ; MEHHP : phtalate de mono-2-éthyle-5-hydroxyhexyle ; MEOHP : phtalate de mono-2-éthyle-5-oxohexyle ; DEHP : phtalate de bis (2-éthylhexyle).

^a Années pendant lesquelles les différents cycles de l'ECMS se sont déroulés : 2007-2009 (cycle 1) ; 2009-2011 (cycle 2) ; 2012-2013 (cycle 3).

^b Pour les effets cancérigènes, la valeur du BE inscrite correspond à la concentration associée à un cas de cancer en excès chez 1 000 000 de personnes exposées à vie (1×10^{-6}), soit celle correspondant à une « dose virtuellement sûre ».

^c Valeurs tirées de [5].

^d Pour les contaminants non cancérigènes, l'indice de risque (IR) correspond au quotient entre la concentration du biomarqueur mesurée et la valeur du BE; pour les contaminants cancérigènes, le niveau de risque rapporté correspond à l'excès de risque (R) associé aux concentrations de contaminants mesurées dans la population.

^e Degré de priorité élevé ($IR > 1$ ou $R \geq 1 \times 10^{-4}$); moyen ($1 > IR \geq 0,1$ ou $1 \times 10^{-4} > R \geq 1 \times 10^{-6}$); faible ($IR < 0,1$ ou $IR < 1 \times 10^{-6}$).

^f La concentration correspond au 95^e centile de la population. La détermination du degré de priorité se fait avec le 95^e centile lorsque la demi-vie du biomarqueur est supérieure à 24 heures.

à 2013), la moyenne géométrique des Québécois (1,5 [1,3-1,6] µg/dl; N=3 845) était supérieure à celle de l'ensemble des Canadiens (1,2 [1,2-1,2] µg/dl; N=15 995).

Ainsi, en tout, ce sont 8 composés qui ont été identifiés comme étant d'intérêt prioritaire suivant l'interprétation de données de biosurveillance propres à la population québécoise (figure).

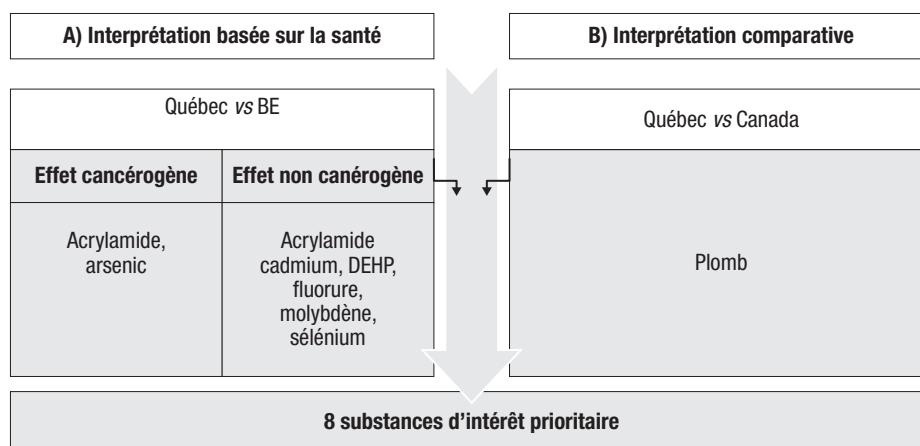
Discussion

Puisque des centaines de substances chimiques sont présentes dans l'environnement, il est nécessaire d'identifier les substances pour lesquelles l'exposition de la population devrait être réduite prioritairement. La comparaison des données de biosurveillance de la population du Québec avec les équivalents de

biosurveillance réalisée ici indique un degré de priorité moyen ou élevé pour 7 composés organiques et inorganiques, soit l'acrylamide, l'arsenic, le cadmium, le phtalate de bis (2-éthylhexyle), le fluorure, le molybdène et le sélénium (tableau, figure A). Ces résultats sont similaires aux résultats de l'interprétation des données d'imprégnation des populations canadiennes et américaines⁸⁻¹⁰.

Cette interprétation sur la base du risque est limitée par la disponibilité des BE, restreinte ici à 10 composés. Avec le souci d'exploiter au maximum les données de biosurveillance québécoises, l'approche comparative a été suivie pour compléter le travail. Elle a permis de déterminer que l'imprégnation des Québécois au plomb est supérieure à celle des Canadiens (figure B). Le plomb environnemental constitue une préoccupation importante de santé

Représentation graphique de l'approche de priorisation basée sur l'interprétation des données québécoises de biosurveillance et liste des contaminants identifiés à l'aide de l'approche basée sur la santé (A) et de l'approche comparative (B)



DEPH : phtalate de bis (2-éthylhexyle).

publique en raison des impacts toxiques qui lui sont associés et du fait qu'aucun seuil d'exposition sans effets n'a été établi¹¹. Puisqu'une surexposition est vraisemblablement associée à une augmentation conséquente du risque, il apparaît pertinent d'ajouter le plomb à la liste québécoise des contaminants d'intérêt prioritaire (figure B).

Une force de la présente priorisation est qu'elle s'appuie sur des données objectives de l'exposition de la population. Par ailleurs, l'approche se base sur des contaminants qui ont déjà fait l'objet d'une sélection, ce qui constitue un avantage dans un objectif d'élaboration de mesures collectives de réduction des expositions, qui souvent présuppose de pouvoir s'appuyer sur des résultats associés à un fort niveau de preuve. Ainsi, les composés inclus dans l'ECMS ont été retenus suivant la consultation d'intervenants clés, dont l'expertise ou l'intérêt est en lien avec la biosurveillance, et l'application de nombreux critères (ex. : gravité des effets de la substance, disponibilité et efficacité des méthodes analytiques, etc.). Des critères similaires sont d'ailleurs employés par l'agence américaine des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) lors de la sélection des contaminants testés dans l'enquête NHANES¹. S'appuyer sur des contaminants qui ont déjà fait l'objet de biosurveillance exclut cependant la possibilité de considérer des substances émergentes auxquelles les grandes enquêtes n'ont pas encore porté attention, ce qui constitue une limite de la présente étude.

Une limite supplémentaire quant à la portée du présent exercice de priorisation réside en ce que l'imprégnation récente des Québécois n'est connue que pour quelques dizaines de composés, alors que celle des Canadiens est connue pour plus de cent substances chimiques. Ceci est dû à la puissance statistique moindre que confère un nombre inférieur d'échantillons prélevés à l'échelle provinciale comparativement à ceux recueillis pour l'ensemble de l'ECMS⁴. Pour la même raison, l'analyse des priorités

sous l'angle de sous-groupes spécifiques de la population québécoise (ex. : enfants, femmes enceintes, fumeurs, etc.) n'a pu être réalisée. Devant cette limite statistique, il est possible toutefois de s'attarder aux résultats provenant d'autres études disponibles dans la littérature scientifique. Par exemple, l'interprétation des données populationnelles américaines et canadiennes donne à penser que les biphényles polychlorés, les dioxines, le mercure, les composés perfluorés et le benzène seraient également d'intérêt⁸⁻¹⁰. La plus récente analyse des données canadiennes laisse de plus croire que l'exposition des fumeurs au benzène, au cadmium et à l'acrylamide est plus préoccupante que pour le reste de la population générale. En fonction de ces résultats obtenus chez des populations voisines de la population québécoise, il serait souhaitable de documenter l'exposition des Québécois à ces composés afin de déterminer si elle est également préoccupante et, le cas échéant, pour quels segments de la population.

Une autre limite de l'approche utilisée dans le cadre du présent travail est inhérente aux données de biosurveillance employées. Par exemple, le fait que les échantillons collectés chez les participants de l'ECMS soient prélevés de manière ponctuelle et à des moments variables de la journée peut influencer la qualité de la mesure de biosurveillance, notamment pour les composés à courte demi-vie^{12,13}. Par ailleurs, les directives fournies aux participants peuvent avoir un impact sur la validité des mesures de biosurveillance. C'est notamment le cas pour l'arsenic, les sujets de l'ECMS ne recevant aucune consigne de restrictions alimentaires avant la collecte de leurs échantillons biologiques, bien que la consommation de fruits de mer puisse avoir un impact sur la mesure d'arsenic urinaire. En effet, certaines formes d'arsenic organique (ex. : sucres arsénicaux) sont métabolisées en DMA qui vient s'ajouter aux formes mesurées comme indicateurs d'exposition à l'arsenic inorganique. Préciser aux participants de l'enquête d'éviter de consommer

ces aliments dans les jours précédant le prélèvement urinaire permettrait d'attribuer de façon beaucoup plus fiable la concentration mesurée aux sources inorganiques d'arsenic. Cette limite ne remet toutefois pas en question le niveau de priorité obtenu pour l'arsenic dans le présent travail. De fait, l'arsenic inorganique sommé est un biomarqueur couramment utilisé à l'échelle internationale pour interpréter l'exposition à l'arsenic inorganique.

Une substance jugée prioritaire pourrait faire l'objet de mesures visant la réduction de l'exposition de la population. Afin d'identifier des sources et des voies d'exposition, la substance pourrait aussi être étudiée dans le cadre de nouvelles campagnes de biosurveillance. Les interventions et les études subséquentes permettraient ainsi d'améliorer la compréhension de l'exposition et de diminuer, dans la population, les risques qui y sont associés⁶. À titre d'exemple, des projets ont été entamés après l'obtention des présents résultats en vue d'explorer quels seraient les déterminants pouvant être à l'origine de la différence de plombémie observée entre le Québec et l'ensemble du Canada, et de documenter les interventions efficaces qui permettraient de diminuer l'exposition des Québécois au plomb.

Conclusion

La biosurveillance permet la mesure de l'exposition de la population aux produits chimiques présents dans l'environnement, et l'interprétation de ces données d'imprégnation rend possible l'identification de substances d'intérêt prioritaire. La méthode proposée combine deux approches d'interprétation et permet une priorisation même lorsque des valeurs de BE ne sont pas disponibles. Grâce au recours à cette méthode, 8 composés d'intérêt prioritaire pour le Québec ont été identifiés.

Il s'agit d'un premier exercice qui tire profit des données québécoises recueillies dans le cadre de l'enquête d'envergure pancanadienne qu'est l'ECMS. Cet exercice pourra être répété dans le futur, dans la mesure où il sera possible de poursuivre l'extraction des mesures colligées au cours des prochains cycles de l'ECMS. Une telle évaluation continue permettrait d'actualiser les priorités, de rester à l'affût des besoins émergents et de réaliser un suivi temporel de l'exposition de la population québécoise.

La liste proposée n'est pas une fin en soi. Elle constitue une balise utile à la discussion entre les acteurs de la santé environnementale et facilite la détermination d'actions visant la diminution de l'exposition de la population aux contaminants chimiques. D'autres critères, considérations ou processus de consultation pourraient bonifier l'exercice de priorisation et contribuer à orienter les décisions¹⁴. À ce titre, des méthodologies consultatives et délibératives pourraient être utilisées. De plus, les résultats obtenus ici pourraient être comparés avec ceux issus d'exercices similaires basés sur des données de concentrations environnementales, à titre d'exemple ceux colligés par CAREX au Canada¹⁵. ■

Remerciements

Les auteurs du présent article tiennent à remercier les membres du Groupe scientifique sur la biosurveillance de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) pour la richesse des échanges à propos de l'approche méthodologique élaborée dans le cadre de ce projet. Les auteurs souhaitent également remercier Mme Katia Raby pour la révision linguistique du manuscrit. Enfin, les auteurs remercient le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, qui a financé le projet, ainsi que Statistique Canada et Santé Canada pour avoir permis l'accès aux données québécoises de l'ECMS.

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Références

- [1] Gagné M, Valcke M. Réflexions sur l'élaboration d'une stratégie de biosurveillance en appui aux actions de santé publique au Québec. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2014. 189 p. <https://www.inspq.qc.ca/publications/1882>
- [2] National Research Council (NRC); Board on Environmental Studies and Toxicology; Committee on Human Biomonitoring for Environmental Toxicants. Human Biomonitoring for Environmental Chemicals. Washington DC: National Academies Press; 2006. 316 p.
- [3] 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, Pt A):13-28.
- [4] Institut national de santé publique du Québec. Extraction des données québécoises de biosurveillance des substances chimiques de l'environnement issues de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé. Québec: INSPQ; 2018. [Internet]. <https://www.inspq.qc.ca/publications/2385>
- [5] Gagné M, Gagnon F, Valcke M. Identification de contaminants d'intérêt prioritaire en santé environnementale au Québec sur la base de données de biosurveillance. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2018. 24 p. https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2413_identification_contaminants_interet_sante_environnementale.pdf
- [6] Hays SM, Becker RA, Leung HW, Aylward LL, Pyatt DW. Biomonitoring equivalents: A screening approach for interpreting biomonitoring results from a public health risk perspective. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2007;47(1):96-109.
- [7] Hays SM, Aylward LL. Using Biomonitoring Equivalents to interpret human biomonitoring data in a public health risk context. *J Appl Toxicol*. 2009;29(4):275-88.
- [8] St-Amand A, Werry K, Aylward LL, Hays SM, Nong A. Screening of population level biomonitoring data from the Canadian Health Measures Survey in a risk-based context. *Toxicol Lett*. 2014;231(2):126-34.
- [9] Faure S, Noiseil N, Werry K, Karthikeyan S, Aylward LL, St-Amand A. Evaluation of human biomonitoring data in a health risk based context: An updated analysis of population level data from the Canadian Health Measures Survey. *Int J Hyg Environ Health*. 2020;223(1):267-280.
- [11] Health Canada. Final human health state of the science report on lead. Ottawa: 2013. 102 p. [Internet]. <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/dhssr1-rpeccs/cepsh/index-eng.php>
- [10] Aylward LL, Kirman CR, Schoeny R, Portier CJ, Hays SM. Evaluation of biomonitoring data from the CDC National Exposure Report in a risk assessment context: Perspectives across chemicals. *Environ Health Perspect*. 2013;121(3):287-94.

[12] Aylward LL, Kirman CR, Adgate JL, McKenzie LM, Hays SM. Interpreting variability in population biomonitoring data: role of elimination kinetics. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2012;22(4):398-408.

[13] LaKind JS, Idri F, Naiman DQ, Verner MA. Biomonitoring and nonpersistent chemicals-understanding and addressing variability and exposure misclassification. *Curr Environ Health Rep*. 2019;6(1):16-21.

[14] Fillol C, Garnier R, Mullot JU, Boudet C, Momas I, Salmi LR, *et al*. Prioritization of the biomarkers to be analyzed in the French biomonitoring program. *Biomonitoring*. 2014;1(1):95-104.

[15] Setton EM, Veerman B, Erickson A, Deschenes S, Cheasley R, Poplawski K, *et al*. Identifying potential exposure reduction priorities using regional rankings based on emissions of known and suspected carcinogens to outdoor air in Canada. *Environ Health*. 2015; 22;14:69.

Citer cet article

Gagné M, Valcke M, Gagnon F. Identification de contaminants chimiques d'intérêt prioritaire en santé environnementale sur la base de mesures d'imprégnation québécoises. *Bull Epidémiol Hebd*. 2020;(18-19):395-400. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/18-19/2020_18-19_7.html