

16 juin 2009 / Hors-série

Biosurveillance humaine et santé environnementale

- p.1 **Éditorial - Faisons un rêve : un programme de biosurveillance européen**
- p.3 **Des biomarqueurs humains à la biosurveillance humaine en santé environnementale en Europe***
- p.8 **Le programme allemand de surveillance en santé environnementale de l'Agence Fédérale de l'Environnement (UBA)***
- p.12 **La biosurveillance humaine en Flandre (Belgique) : organisation des études, communication et questions éthiques, perspectives**
- p.18 **La biosurveillance comme levier politique : une étude de cas sur la surveillance du mercure et des pesticides à New York***
- p.23 **Biomarqueurs urinaires d'exposition aux pesticides des femmes enceintes de la cohorte Pélagie réalisée en Bretagne, France (2002-2006)**
- p.28 **La biosurveillance humaine à Chypre : taux de cotinine chez les enfants et impact du tabagisme, 2004-2008***
- p.32 **Un programme national de biosurveillance en France**

Numéro coordonné par Anne-Catherine Viso, Helena Medeiros et Daniel Eilstein, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Une version en langue anglaise de ce numéro est disponible en ligne (format PDF) sur le site de l'Institut de veille sanitaire :

www.invs.sante.fr/beh/2009/hs/160609/index.htm

Remerciements à Anneli Goldschmidt pour les traductions

Éditorial*

Faisons un rêve : un programme de biosurveillance européen

Matti Jantunen, Institut national pour la santé et le bien-être (THL), Santé environnementale, Kuopio, Finlande

* Traduit de l'anglais

Les arguments contre notre engagement dans un programme européen de biosurveillance humaine (BH) ne manquent pas :

- la biosurveillance humaine n'est pas utilisable pour de nombreuses substances chimiques importantes ;
- elle traduit les expositions et les doses journalières de manière non comparable selon les produits ;
- les valeurs de référence ne sont connues aujourd'hui que pour un nombre limité de substances ;
- passer d'une multitude de programmes nationaux à un seul programme européen harmonisé se heurte à de gros obstacles ;
- les impératifs éthiques et juridiques (protection des personnes) risquent de réduire la production de données ;
- enfin, un programme européen de biosurveillance humaine, suffisamment ambitieux pour être utile, serait coûteux - de l'ordre de 10 à 20 millions d'euros par an.

Alors, pourquoi poursuivre un tel projet malgré ces obstacles ?

La Conférence européenne sur la biosurveillance humaine¹, organisée les 4 et 5 novembre 2008 à Paris dans le cadre de la Présidence française de l'Union européenne, s'était donné pour objectif d'apporter des réponses à cette question. Un premier argument indirect réside déjà dans le fait que les deux pays ayant développé des programmes nationaux de biosurveillance humaine (l'Allemagne avec GerES² I à IV, 1986-2006, et les États-Unis avec NHANES/CDC³, 1971-2008) ont répété et étendu ces programmes progressivement. De plus, l'OMS procède à une surveillance internationale des dioxines et des PCB dans le lait maternel depuis 1997 déjà. Le Canada, enfin, ainsi que plusieurs pays européens a également lancé des programmes de biosurveillance humaine, de dimensions géographiques très diverses.

La biosurveillance fait le lien entre la surveillance environnementale et la santé humaine. Elle intègre les parts respectives de tous les modes d'exposition, de toutes les sources, quelles que soient les voies d'entrée des produits dans le corps humain, quels que soient le lieu d'exposition, l'activité ou la nature des produits consommés.

Que pourrions-nous attendre d'un programme européen de biosurveillance humaine ?

Nous commencerions par calculer la distribution des niveaux biologiques des substances chimiques en Europe, ajustée sur la zone géographique (niveau national, urbain/rural, proximité des sources, etc.), sur les paramètres socio-démographiques (âge, sexe, niveau socio-économique, origine ethnique). Si nous disposions de données suffisantes, nous pourrions produire des cartes et des graphiques d'exposition utiles pour le grand public et pour les décideurs. Au bout de quelques années, nous pourrions analyser les tendances temporelles. Ces analyses permettraient de réaliser des évaluations de risque nouvelles et mieux ciblées et favoriseraient la mise en œuvre d'actions pour la gestion de ces risques. Voici quelques exemples tirés d'expériences passées :

- la mise en évidence d'une association entre la plombémie et la présence de plomb dans les carburants (US NHANES, 1971-1990) a été à l'origine de la mise sur le marché de l'essence sans plomb, en Europe aussi ;
- le lien entre les concentrations de mercure et de dioxines dans le sang, avec la consommation de poisson a conduit à des campagnes d'information des consommateurs partout dans le monde ;
- le taux élevé de mercure sanguin, associé à l'utilisation de certains cosmétiques chez une minorité ethnique à New York, a conduit à des actions locales ciblées ;
- l'observation de la diminution des concentrations sanguines de métabolites des hydrocarbures aromatiques polycycliques dans le sang des enfants de l'ancienne RDA après la réunification allemande a montré les effets bénéfiques d'une réduction de la pollution atmosphérique de l'Allemagne de l'Est, à la fois en termes de santé et d'égalité des citoyens sur tout le territoire ;
- l'augmentation des niveaux sanguins de polybromodiphényléthers (PBDE), utilisés comme retardateurs de flamme, a été reliée à l'utilisation obligatoire de ces substances dans les produits de consommation, notamment en Californie. Ce dernier exemple illustre la complexité de la gestion face à une situation de risques compétitifs, ici les risques d'incendie bien connus *versus* les risques mal connus liés à l'augmentation de l'imprégnation aux PBDE.

La combinaison de modèles pharmacocinétiques avec des mesures biologiques individuelles et d'autres données permet d'estimer l'imprégnation biologique ainsi que les doses journalières absorbées. Celles-ci peuvent alors être associées, en utilisant des modèles statistiques, à des sources, des produits, des activités, des modes de vie. On peut aller plus loin grâce à la modélisation des expositions et des imprégnations, celle des voies de transports des substances dans l'organisme et celle des risques.

Pour ces analyses, l'identification individuelle des personnes (nom, adresse précise, etc.), n'est pas nécessaire ; en revanche, les données biologiques et cliniques et les réponses aux questionnaires doivent être reliées anonymement aux individus. Il peut être difficile de mettre en accord ces principes avec l'impératif juridique du consentement éclairé et spécifique à chaque personne soumise à un prélèvement biologique et à chaque nouvelle utilisation des données.

Les bénéfices pour la société d'un programme européen de biosurveillance humaine seraient particulièrement perceptibles dans le domaine de l'évaluation et de la gestion des risques environnementaux et sanitaires ; un tel programme, en soutien à la mise en œuvre du règlement REACH⁴, permettrait d'identifier de façon précoce des substances chimiques suspectées de présenter des risques pour la santé et l'environnement, de repérer les populations vulnérables, de proposer des actions ciblées en matière de politique publique et de faciliter l'évaluation de leur impact.

Trois niveaux de risque chimique pourraient être distingués :

- **très préoccupant** : dans les cas d'imprégnations biologiques ou d'expositions élevées et/ou croissantes au regard des valeurs guides dans certaines régions, dans certains groupes de population ou chez les utilisateurs de certains produits ;
- **peu préoccupant** : dans les cas de diminution des imprégnations, d'absence de « points chauds » (*hot spots*) ou lorsqu'il n'y a pas de groupe très exposé, et dans le cas de faibles expositions au regard des valeurs recommandées ;
- **intermédiaire** entre ces deux situations.

En parallèle à la réflexion en cours pour un programme européen de biosurveillance humaine, l'étude de faisabilité d'une enquête européenne par examens de santé (EHES, 2008)⁵ a permis de bâtir un protocole, incluant de 4 000 à 10 000 sujets dans chaque pays participant. Ce protocole a défini le minimum requis pour les examens cliniques et biologiques et pour les questionnaires. Afin de permettre les comparaisons entre pays et dans le temps, une coordination et une mise en commun des protocoles et des bases de données seront mises en œuvre et financées au niveau de l'Union européenne. Une démarche semblable pourrait être envisagée pour le programme européen de biosurveillance humaine. L'étroite collaboration entre ces deux programmes donnerait naissance à un projet d'envergure, rassemblant un grand nombre de champs, avec des avantages certains et – bien évidemment aussi – beaucoup de conflits. Cette solution permettrait en outre de réaliser des économies substantielles et de créer des opportunités inespérées d'évaluer la recherche, le rapport bénéfice/risque des actions et les politiques publiques.

Le bon moment pour coordonner ces deux projets, c'est ici et maintenant !

1/ http://www.invs.sante.fr/agenda/biosurveillance_2008/programme_en.htm

2/ GerES : German Environmental Survey, Étude allemande sur l'environnement.

3/ NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey, Étude nationale des Etats-Unis sur santé et nutrition.

4/ http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach_intro.htm

5/ <http://www.ktl.fi/fehes>

Des biomarqueurs humains à la biosurveillance humaine en santé environnementale en Europe*

Temps forts de la Conférence tenue à Paris les 4 et 5 novembre 2008

Ludwine Casteleyn (ludwine.casteleyn@health.fgov.be)¹, Pierre Biot², Anne-Catherine Viso³

1/ Centre for Human Genetics, Université de Louvain, Belgique 2/ SPF Santé publique, Sécurité de la chaîne alimentaire et Environnement, DG Environnement, Bruxelles, Belgique
3/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

* Traduit de l'anglais

Les biomarqueurs humains

L'exposition à un agent externe peut conduire à une série d'événements biologiques susceptibles d'affecter la santé des individus. Les biomarqueurs sont utilisés comme indicateurs de ces événements. Ils indiquent des étapes successives allant d'une exposition à une dose interne, d'une dose interne à une dose biologiquement efficace, d'un effet biologique précoce à l'altération d'une structure ou d'une fonction et éventuellement à une maladie. Les biomarqueurs ont été définis par le Centre international de recherche sur le cancer de l'OMS (CIRC) comme « toute substance, structure ou processus pouvant être mesuré dans le corps humain ou les matrices biologiques susceptible d'influencer ou de prédire l'incidence ou l'apparition d'une maladie » [1]. S'en suit une distinction entre biomarqueurs d'exposition, d'effet et de sensibilité (encadré 1).

Chez l'Homme, les mesures de biomarqueurs les plus courantes sont effectuées dans le sang, l'urine, le lait maternel et l'air expulsé, mais peuvent l'être également dans des fragments de cheveux, d'ongles, de tissu lipidique voire d'autres tissus. Des biomarqueurs sont également mesurés dans les plantes, les animaux et dans l'écosystème en général. Seuls les biomarqueurs humains et la biosurveillance humaine sont traités dans ce numéro hors-série du BEH.

La biosurveillance humaine

La biosurveillance humaine (BH) fait référence à des activités de surveillance utilisant des biomarqueurs d'expositions environnementales, ou de maladies et/ou dysfonctionnements environnementaux, ou de susceptibilité génétique, et de leurs relations éventuelles [3,4]. La surveillance fait en principe référence à un échantillonnage et une analyse répétées ou continues ; ce terme est néanmoins fréquemment utilisé pour des activités ponctuelles. Quelques exemples concrets sont présentés ci-après.

Il convient de distinguer la biosurveillance humaine dans le domaine de la santé environnementale du dépistage en santé publique. Le dépistage vise essentiellement à identifier, chez des individus apparemment en bonne santé, une maladie ou un état antérieur à la maladie. Selon le Comité national du Royaume-Uni pour le dépistage, il s'agit d'une action de santé publique qui consiste notamment à proposer un questionnaire

ou un test à des individus, appartenant à une population particulière, qui ne perçoivent pas forcément être à risque ou déjà atteints d'une maladie ou par ses complications. Le but du dépistage est d'identifier les personnes les plus susceptibles d'être aidées par la délivrance ultérieure de tests ou de traitements permettant de réduire le risque de maladie ou de complications [5]. En médecine du travail par exemple, le dépistage génétique peut permettre de détecter des caractéristiques héritées qui peuvent être l'indication d'une plus grande susceptibilité à certaines affections liées à des risques professionnels. La biosurveillance génétique peut identifier des modifications du matériel génétique résultant d'expositions à des substances nocives. Une pratique de sélection à l'embauche qui serait basée sur les résultats de tests de dépistage génétique n'est pas à ce jour considérée comme une politique rationnelle de protection de la santé des travailleurs ; elle est même interdite dans certains pays [6].

La médecine clinique et la médecine du travail, en particulier, fournissent des exemples passés et actuels démontrant l'intérêt de l'analyse d'échantillons corporels humains pour mesurer des indicateurs d'expositions et des risques pour la santé, et pour évaluer éventuellement l'efficacité de mesures de prévention. Depuis plus d'un siècle, dans le cadre de la prévention des risques professionnels, les médecins du travail et les hygiénistes industriels utilisent des marqueurs biologiques pour surveiller l'exposition des travailleurs à différentes substances dangereuses, en associant cette biosurveillance à des mesures d'hygiène et à la surveillance du milieu de travail lui-même. Depuis cette époque, les biomarqueurs humains les plus fréquemment mesurés sont les métaux comme le plomb, le cadmium, le mercure, le nickel, le chrome et l'arsenic, et des substances chimiques comme l'aniline, le benzène, le disulfure de carbone, le styrène, le chlorobenzène et les hydrocarbures aliphatiques chlorés. Cette biosurveillance répétée est considérée comme faisant partie du suivi médical des travailleurs qui ont pu être exposés, à l'occasion de leur examen périodique. L'expérience et l'expertise obtenues en médecine du travail permettent de délivrer un message fort quant à l'intérêt de la biosurveillance [7].

Encadré 1 Définition des biomarqueurs [2] selon l'Organisation mondiale de la santé

Biomarqueur d'exposition	Une substance exogène, un métabolite primaire ou la réponse à une interaction entre un agent xénobiotique et une molécule ou cellule-cible mesurée dans un compartiment de l'organisme.
Biomarqueur d'effet	Une altération biochimique, physiologique, comportementale ou autre, mesurable dans un organisme, qui, selon son ampleur, peut être reconnue comme étant associée à une atteinte, confirmée ou possible, de l'état de santé, ou à une maladie.
Biomarqueur de sensibilité	Un indicateur de la capacité innée ou acquise d'un organisme à répondre à l'exposition à une substance xénobiotique spécifique.

Valeur ajoutée de la biosurveillance humaine en santé environnementale

En santé environnementale, les biomarqueurs humains sont un outil :

- pour la recherche, pour accroître nos connaissances, tester des hypothèses sur les liens de causalité entre les facteurs environnementaux et la santé ;
- pour les programmes de surveillance ou de mesures effectués périodiquement qui fournissent des informations sur la prévalence de l'exposition aux agents environnementaux et leurs conséquences pour la santé publique ;
- pour les campagnes des organisations non gouvernementales destinées à sensibiliser l'opinion publique sur les effets de la pollution.

À ce jour, les principaux exemples d'utilisation de la biosurveillance humaine se trouvent dans le cadre :

- d'initiatives ou de projets de recherche européens [8] ;
 - de plusieurs programmes comme l'étude nationale américaine de santé et de nutrition par examen (*National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES, USA*) [9], l'étude environnementale allemande (GerES) [10] ou le programme flamand de biosurveillance [11] ; et
 - d'actions de différentes organisations non gouvernementales comme le WWF et l'Alliance pour la santé et l'environnement (HEAL) [12-14].
- Bien que l'apport de la biosurveillance humaine en santé environnementale soit de plus en plus reconnu au niveau européen, les débats perdurent sur sa valeur ajoutée pour les politiques publiques par rapport aux mesures environnementales ou à la surveillance sanitaire, sur son utilisation dans le cadre du règlement REACH¹ [15,16], et éventuellement sur la question des ressources adéquates à y consacrer [17]. En novembre 2008, dans le cadre de la Présidence française de l'Union européenne, l'Institut de veille sanitaire et le ministère français en charge de la Santé ont organisé une conférence visant à illustrer, à partir de cas concrets, l'utilité et la valeur ajoutée de la biosurveillance humaine pour les politiques publiques et pour la mise en place d'actions de santé publique. Cette conférence a réuni de nombreuses parties prenantes. Des questions très diverses y ont été abordées à partir des présentations des programmes et activités de plusieurs pays d'Europe et d'Amérique du Nord [18].

Des études de cas telles que celles présentées dans ce numéro -comme les enquêtes sur l'exposition au mercure et aux pesticides des habitants de la ville de New York [19] ont montré que, bien conduites, elles peuvent fournir les éléments de preuves nécessaires à l'élaboration de recommandations pertinentes pour les politiques publiques, et se révéler être une extraordinaire opportunité pour attirer l'attention sur les questions de santé environnementale et faire évoluer les *a priori* et les comportements. L'analyse des relations entre les données d'exposition et les facteurs socio-économiques, aussi bien dans le cas des enquêtes de la Ville de New York que dans celui des études allemandes, parmi lesquelles GerES IV, a révélé des inégalités environnementales. Ces études et analyses ont eu un impact sur les mesures de prévention, sur

la promotion de la santé publique et sur des recommandations dans le cadre des politiques publiques. Les conclusions de GerES IV mettent en évidence le caractère potentiellement sensible des résultats de la biosurveillance [20] comme la nécessité d'adapter les recommandations relatives à l'allaitement maternel.

À Chypre, les mesures de cotinine dans la salive des enfants ont été utilisées pour estimer l'efficacité d'une campagne anti-tabac offensive. L'étude a montré que des sources d'exposition importantes n'étaient pas encore sous contrôle et qu'il était nécessaire d'adopter rapidement des mesures visant à interdire de fumer dans les lieux publics [21].

En gardant à l'esprit toutes ces expériences, il n'est pas surprenant que des programmes nationaux s'inscrivent dans un cadre législatif ou réglementaire qui rendent possibles la répétition des études de biosurveillance. En Slovénie par exemple, la biosurveillance humaine a été intégrée dans l'article 51 de la Loi slovène sur les substances chimiques et est liée à la convention de Stockholm [22]. Cet article 51 fixe clairement les objectifs du programme de biosurveillance humaine et distingue les autorités compétentes des scientifiques en charge du programme. En Flandre (Belgique), la santé environnementale est inscrite à l'agenda politique depuis la crise de la dioxine en 1999 et au premier programme flamand de biosurveillance humaine de 2001 [23]. Quant au décret flamand sur la prévention pour la santé de 2003, il intègre la biosurveillance humaine, le principe du pollueur-payeur et le principe de précaution.

Les enjeux

Pour que les biomarqueurs puissent être utiles aux politiques publiques et aux interventions dans le domaine de la santé environnementale, ils doivent être pertinents et précis. Ils doivent également fournir des informations qui ne pourraient pas être obtenues par d'autres moyens, et pour lesquelles les conséquences des mesures ou des résultats doivent être acceptables par les participants aux études (encadré 2). La biosurveillance nécessite de recourir à des procédures d'évaluation externe de la qualité des études, afin de pouvoir comparer les résultats obtenus. Ainsi, entre 1985 et 2008, le programme allemand d'évaluation externe de la qualité pour la biosurveillance en médecine du travail et environnementale a développé 137 procédures opératoires standardisées pour l'analyse des substances dangereuses présentes dans les matrices biologiques [24].

Il reste beaucoup à faire dans le domaine de la biosurveillance ; en effet, pour la plupart des biomarqueurs d'exposition, l'existence d'une relation avec les effets sur la santé n'est pas encore clairement établie. Cette absence de relation claire entre de nombreux biomarqueurs d'exposition et les effets sanitaires rend difficile l'interprétation des données en termes de risque pour la santé, ainsi que la définition des valeurs de

¹ REACH, le nouveau règlement sur les substances chimiques, concerne l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation des substances chimiques et est entré en vigueur le 1^{er} juin 2007.

Encadré 2 Pertinence, précision et nécessité des biomarqueurs humains [26]

Pertinence	Le biomarqueur est adapté pour fournir des informations utiles sur la question étudiée.
Précision	La validité est le degré auquel un biomarqueur indique ce qu'il doit indiquer. La validité est fonction de la spécificité, de la sensibilité et de la valeur prédictive du marqueur. La valeur prédictive d'une mesure (en termes de chimie analytique) est à distinguer de la valeur prédictive en terme d'effets sur la santé. La fiabilité est la reproductibilité d'un résultat ou le degré de similitude entre résultats lorsque les mesures sont répétées dans des circonstances analogues. La fiabilité dépend de la variabilité de la manifestation mesurée et de la variabilité de la méthode de mesure et de la compétence mise en œuvre.
Nécessité	Il faut s'assurer que les mêmes informations ne peuvent être obtenues plus facilement par d'autres moyens, tels que des questionnaires, des mesures environnementales ou une revue des données existantes.

1. La Commission allemande pour la biosurveillance humaine de l'Agence fédérale allemande pour l'environnement élabore [20,27,28] :
valeurs de référence : elles indiquent la limite supérieure d'une exposition ambiante dans la population générale à un polluant environnemental à un moment donné. Elles ne représentent pas des critères liés à la santé pour l'évaluation des données de biosurveillance humaine.
valeurs de biosurveillance humaine à pertinence sanitaire : elles sont issues d'études de toxicologie humaine et d'épidémiologie et servent de base à l'interprétation sanitaire des données de biosurveillance humaine.
 - La valeur HBM-I représente la concentration d'une substance dans une matrice biologique humaine en dessous de laquelle -selon les connaissances et l'avis de la Commission et la substance en question- il n'existe pas de risque d'effets nocifs pour la santé et, de ce fait, aucune intervention n'est nécessaire. La valeur de HBM-I devrait être considérée comme une valeur de vérification ou de contrôle.
 - La valeur HBM-II représente la concentration d'une substance dans un tissu biologique humain au-dessus de laquelle -selon les connaissances et les décisions de la Commission et la substance en question- il existe un risque accru d'effets nocifs pour la santé et, en conséquence, un besoin aigu de mesures de réduction des expositions et la mise en place de soins biomédicaux (avis). La valeur HBM-II est à considérer comme un niveau d'intervention ou d'action.
2. Dans le cadre du travail de l'équipe ESbio [29], R. Smolders et G. Schoeters ont présenté une vue d'ensemble des valeurs de benchmark ou de référence disponibles [30].

référence et des valeurs à pertinence sanitaire (calculées en fonction de critères sanitaires). Ces lacunes rendent difficile une communication claire des résultats et leur traduction en actions [25].

Éthique et communication

Le fait que la biosurveillance humaine implique des prélèvements biologiques chez l'Homme soulève d'importantes questions d'éthique, de protection de la vie privée et de confidentialité. La communication est essentielle, autant pour obtenir un véritable consentement éclairé de la part des volontaires participant aux études que pour les informer des résultats. Conformément à la Directive européenne sur la vie privée [31], les participants ont généralement le droit de connaître leurs résultats individuels, mais également celui de *ne pas* les connaître s'ils le désirent. Mais les décideurs doivent également être informés des résultats – résultats issus des données agrégées dans ce cas – si on veut les voir traduites en actions concrètes.

Il est indispensable d'améliorer les stratégies de communication non seulement pour que la biosurveillance respecte la législation en vigueur, mais également pour en assurer la véritable pertinence/valeur ajoutée. En effet, la biosurveillance humaine peut être un élément déclencheur important d'actions tant au niveau individuel que collectif, comme c'est le cas dans le domaine de la médecine du travail. Connaître les sources de sa propre exposition permet de prendre des décisions plus éclairées sur la meilleure manière de s'en protéger et donc de protéger sa santé. Le simple fait de mesurer est déjà porteur d'un message important en soi : la santé environnementale est un sujet de préoccupation face auquel les autorités et les individus prennent leurs responsabilités. La biosurveillance humaine est un outil pédagogique fort, car l'ensemble du processus de communication permet aux personnes participant aux études d'en savoir plus sur la santé environnementale.

L'article consacré au programme flamand [32] illustre l'importance de communiquer de façon transparente sur les résultats de biosurveillance et sur les actions qui en découlent afin d'élargir la base sociale d'une politique de santé environnementale et de sensibiliser la population. Le processus innovant consistant à mettre en place un plan d'actions constitué de phases successives et une approche participative qui englobe des experts et un jury de parties prenantes pourrait inspirer d'autres programmes, même s'il ne faut pas en sous-estimer la complexité. Dans le même esprit, l'étude de cas de la Ville de New York montre clairement que les études de biosurveillance humaine peuvent servir de levier à des politiques publiques.

La recherche

La biosurveillance humaine n'a pas encore atteint son potentiel maximum. Afin de garantir des résultats scientifiques solides aux études actuelles et futures, des efforts de recherche spécifiques sont nécessaires

pour : (i) définir des procédures harmonisées, (ii) définir les meilleurs moyens (harmonisés) pour informer les participants aux études et obtenir leur consentement éclairé, (iii) interpréter de façon correcte les résultats, (iv) intégrer les données de biosurveillance avec d'autres données (environnementales et sanitaires), (v) améliorer la traduction des résultats en actions ou en politiques publiques, (vi) identifier de nouveaux biomarqueurs notamment pour les substances chimiques nouvelles/émergentes, celles qui sont produites en grande quantité et celles classées comme CMR (Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique), et pour les effets combinés des mélanges de substances.

Alors que les programmes de surveillance utilisent en général des biomarqueurs d'exposition, les projets de recherche s'intéressent plus souvent aux biomarqueurs d'effets et aux facteurs génétiques [8]. Dans le cadre de la recherche, les biomarqueurs sont de plus en plus utilisés pour étudier l'impact de l'environnement sur la santé, même aux stades précoces de la vie. Ainsi, l'étude de cohorte Pélagie réalisée en Bretagne (cohorte mère-enfant) évalue l'impact de l'exposition prénatale aux pesticides sur la croissance intra-utérine [33]. Dans toute l'Europe, les cohortes mère-enfant se multiplient. En effet, elles permettront de fournir des connaissances essentielles pour prévenir à l'avenir les expositions environnementales dangereuses précoces et optimiser les recommandations sanitaires. Ces études requièrent un nombre important d'échantillons ; l'obtention des données et échantillons traités selon des procédures optimales nécessite des ressources importantes [34].

Les perspectives : une approche européenne de la biosurveillance humaine

La stratégie européenne en matière d'environnement et de santé (Commission européenne, 2003) montre un intérêt particulier pour la biosurveillance humaine. Le Plan d'action européen 2004-2010 reconnaît l'importance d'une meilleure harmonisation européenne de la biosurveillance [35-37]. Cependant, bien que les programmes nationaux doivent faire face à des défis communs, ils sont élaborés par et pour des États-membres qui diffèrent par leurs expositions environnementales, leurs préoccupations sanitaires, leurs capacités analytiques (laboratoires), leurs priorités politiques et de santé, leur environnement culturel et leur perception des questions d'éthique. Lancer des programmes de biosurveillance ne peut se faire que grâce à la collaboration de nombreuses disciplines, ce qui accroît la complexité. En conséquence, les efforts d'harmonisation constituent un défi tant scientifique que politique, social, légal et éthique.

Pour ce qui est de la recherche, il existe depuis un certain temps déjà des réseaux permettant l'échange d'expériences, mais ils restent insuffisants pour développer une harmonisation européenne opérationnelle sur le terrain. Le meilleur moyen d'y parvenir semble être un programme

FORCES	FAIBLESSES
<ul style="list-style-type: none"> • Possibilité d'analyser des tendances spatio-temporelles et des différences d'exposition pour des groupes de population. • Outil utile pour accroître la sensibilisation et l'éducation (des politiques et des citoyens). • Obtention de résultats concrets issus des programmes de biosurveillance nationaux ou régionaux montrant qu'ils sont utiles pour guider et évaluer les politiques publiques. • Rapport coût-efficacité démontré dans des cas précis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hétérogénéité des actions en cours. • Manque de valeurs de référence et de valeurs à pertinence sanitaire pour entreprendre des actions. • Manque de compétences et de ressources adéquates au niveau national. • Une compréhension limitée de l'apport potentiel de la biosurveillance parmi les parties prenantes. • Des nombreuses questions de recherche non résolues.
OPPORTUNITÉS	MENACES
<ul style="list-style-type: none"> • Développement au niveau mondial de la biosurveillance. • Apport de la biosurveillance aux politiques européennes et notamment REACH. <p>Développement des stratégies et des plans en santé environnementale, au niveau de l'OMS, de l'Union européenne, des plans nationaux pour la santé et l'environnement. Les contraintes sur les ressources peuvent accélérer l'harmonisation et la mutualisation des outils, afin d'éviter une duplication des efforts.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Manque de financement et compétition avec d'autres activités de surveillance. • Complexité et besoin fort de collaboration intersectorielle et interdisciplinaire. • Des chemins séparés pour les enquêtes de santé (par examen et interview) et la biosurveillance humaine tant au niveau national qu'européen.

de biosurveillance à l'échelle européenne. Un tel programme permettrait d'obtenir des données de biosurveillance humaine comparables entre pays, d'analyser les tendances spatio-temporelles, d'identifier et de définir des populations vulnérables ou des populations très exposées. Il serait de nature à éclairer les décideurs sur les mesures et politiques à mettre en place pour réduire les expositions, à défaut de les éliminer, et permettrait d'évaluer l'impact des politiques de réduction des expositions. Une étude pilote, réunissant la plupart des États-Membres de l'Union européenne, devrait poser prochainement la première pierre d'un programme de biosurveillance européen opérationnel, pérenne et scientifiquement fondé, dont les données pourraient être exploitées à un niveau comparable à celui de ses homologues comme par exemple NHANES aux États-Unis.

Considérer la biosurveillance humaine comme un outil scientifique en soutien aux politiques au niveau européen implique que des structures existent pour rassembler, stocker et analyser les données (biomarqueurs et autres) recueillies à l'échelle européenne. Lors de la Conférence sur la biosurveillance humaine en Europe, une analyse des forces et faiblesses, des opportunités et des menaces (analyse SWOT) portant sur des programmes de biosurveillance en Europe a été présentée aux participants (encadré 4), afin de tracer quelques perspectives pour des discussions ultérieures, notamment dans le cadre du Plan d'action européen pour la santé et l'environnement.

Il est évident qu'il faudra construire des passerelles entre les actions des États Membres (aux niveaux local, régional et national) et les initiatives européennes et internationales pour parvenir à une certaine harmonisation et utiliser de la façon la plus efficiente les connaissances scientifiques ainsi que les ressources financières disponibles.

Les clés du succès sont en partie liées aux structures décisionnelles au niveau de l'Union Européenne, à l'existence de bases scientifiques solides, à la mise en place de modalités claires, pour déterminer des valeurs de référence et des valeurs de biosurveillance à pertinence sanitaire, mais également à la capacité de prévoir très en amont des financements pour ces programmes à long terme, à des dispositions réglementaires ou des stratégies/plans qui permettent d'intégrer des capacités, des compétences, mais aussi qui tiennent compte des infrastructures nécessaires (laboratoires, biobanques). Enfin, une répartition claire des activités et des responsabilités entre le niveau national et européen reste à préciser.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier le Comité de la Conférence ainsi que le groupe européen d'experts ESBIO (Expert Team to support Biomonitoring in Europe), tous les conférenciers et les modérateurs ayant participé à la Conférence européenne sur la biosurveillance humaine (Paris, 4-5 novembre 2008)

Références

- [1] Toniolo P, Boffetta P, Shuker DEG, Rothman N, Hulka B, Pearce N, Eds. Application of Biomarkers in Cancer Epidemiology - Workshop Report. Lyon (France): IARC Scientific Publications, No. 142; 1997;p.1.
- [2] WHO. Biomarkers in Risk Assessment : Validity and Validation. Geneva : World Health Organisation, Environmental Health Criteria Series, No222;238 p. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm>
- [3] Baseline report on "Biomonitoring of Children" in the framework of the European Environment and Health Strategy (COM(2003)338 final) produced by the Technical Working Group on Integrated Monitoring subgroup Biomonitoring of Children - 09 January 2004, 399 p. http://ec.europa.eu/environment/health/pdf/children_biomonitoring.pdf
- [4] Options for Action for "Biomonitoring of Children" in the framework of the European Environment and Health Strategy (COM(2003)338 final) produced by the Technical Working Group on Integrated Monitoring subgroup Biomonitoring of Children - 30 March 2004, 109 p. http://ec.europa.eu/environment/health/c_forum_march2004/biomonitoring.pdf
- [5] Health Departments of the United Kingdom. Second Report of the National Screening Committee, October 2000.
- [6] Casteleyn L, Van Damme K. Acceptability of genetic susceptibility testing in occupational health - a position paper. Arch Public Health 2004;62:15-22.
- [7] Human biomonitoring in occupational health: lessons for environmental health. Presentation by Dr. Robert Garnier, Paris Poison Centre, France and Dr. Florence Pillière, INRS, France;6 p. http://www.invs.sante.fr/publications/2008/biosurveillance/S1_Garnier_Pilliere.pdf
- [8] Overview of EU-funded research projects relevant to human biomonitoring, presentation by dr. Tuomo Karjalainen, Project Officer European Commission, DG Research;19 p. http://www.invs.sante.fr/publications/2008/biosurveillance/S4_Tuomo_Karjalainen.pdf
- [9] National Health and Nutrition Examination Survey <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>
- [10] German Environmental Survey (GerES) <http://www.umweltbundesamt.de/gesundheits-e/survey/index.htm>
- [11] Biomonitoring in Flanders: assessing exposure in the general population and in hot spot areas. Presentation by Dr. Elly Den Hond, Flemish Institute for Technological Research (VITO), Belgium;10 p. http://www.invs.sante.fr/publications/2008/biosurveillance/S2_Elly_Den_Hond.pdf
- [12] Chemical trespass: a toxic legacy. A WWF-UK Report, June 1999;17 p. <http://www.wwf.org.uk/filelibrary/pdf/chem4.pdf>
- [13] Toxic Chemicals http://www.panda.org/about_wwf/what_we_do/policy/toxics/index.cfm?uNewsID=15893
- [14] Using biomonitoring to raise awareness for policy change - public interest campaigns. Presentation by Dr. Lisette van Vliet, Health and Environment Alliance (HEAL) and Dr. Sharyle Patton, Commonweal. http://www.invs.sante.fr/publications/2008/biosurveillance/S3_Lisette_van_Vliet.pdf
- [15] Règlement (CE) n°1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques (REACH). Il couvre le contrôle de la fabrication, de l'importation, de la mise sur le marché et de l'utilisation des substances chimiques et institue une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE

du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission.

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32006R1907:FR:NOT>

[16] Potential use of human biomonitoring for Reach. Presentation by Ms. Christiane Heiss, Federal Environment Agency (UBA), Germany, 2009.

http://www.invs.sante.fr/publications/2008/biosurveillance/S5_Christiane_Heiss.pdf

[17] Consultative Forum on Environment and Health.

http://ec.europa.eu/environment/health/consul_forum.htm

[18] Highlights and conclusions of the conference, final report, January 29, 2009

http://ec.europa.eu/environment/health/pdf/hbm_minutes.pdf

[19] Kass D. La biosurveillance comme levier politique : une étude de cas sur la surveillance du mercure et des pesticides à New York. Bull Epidemiol Hebd. 2009 ; Hors-série, 16 juin:18-22.

<http://www.invs.sante.fr/beh/2009/hs/160609/index.htm>

[20] Kolossa M, Becker K. UBA : la surveillance en santé environnementale en Allemagne. Bull Epidemiol Hebd. 2009 ; Hors-série, 16 juin:8-11.

<http://www.invs.sante.fr/beh/2009/hs/160609/index.htm>

[21] Katsonouri A, Hadjipanayi A, Demetriou E, Michael N, Canna-Michaelidou S. La biosurveillance humaine à Chypre : taux de cotinine chez les enfants et impact du tabagisme, 2004-2008. Bull Epidemiol Hebd. 2009 ; Hors-série, 16 juin:28-32.

<http://www.invs.sante.fr/beh/2009/hs/160609/index.htm>

[22] Human biomonitoring in the Slovenian Chemical Act. Presentation by Dr. Lijana Kononenko, National Chemicals Bureau, Ministry of Health, Slovenia and Dr. Milena Horvat, Institute Jozef Stefan, Slovenia; 11p.

http://www.invs.sante.fr/publications/2008/biosurveillance/S5_Lijana_Kononenko_Horvat_Milena.pdf

[23] The 2003 Flemish Parliament Act on preventive health policy. Presentation by Dr. Hana Chovanova, Flemish Agency for Care and Health, Belgium; 7p.

http://www.invs.sante.fr/publications/2008/biosurveillance/S5_Hana_Chovanova.pdf

[24] Analytical validation of biomarkers: laboratory issues. Presentation by Dr. Holger M. Koch, Research Institute of Occupational Medicine (BGFA), Germany; 13p.

http://www.invs.sante.fr/publications/2008/biosurveillance/S4_Holger_Koch.pdf

[25] Use of biomonitoring data to improve advanced risk assessment models. Presentation by Dr. Frédéric Y. Bois, INERIS, France; 6p.

http://www.invs.sante.fr/publications/2008/biosurveillance/S4_Frederique_Bois.pdf

[26] Van Damme K, Vineis P, Sorsa M, Casteleyn L. Ethical Issues in Genetic Screening and Genetic Monitoring of Employees, Ann NY Acad Sci. 1997;837(1):554-62.

[27] Human biomonitoring and reference values, German HBM Commission: mandate and achievements. Presentation by Prof. Dr. Michael Wilhelm, Ruhr-University Bochum, Germany. 11 p.

http://www.invs.sante.fr/publications/2008/biosurveillance/S1_Michael_Wilhelm.pdf

[28] Ewers U, Krause C, Schulz C, Wilhelm M. Reference values and human biological monitoring values for environmental toxins. Report on the work and recommendations of the Commission on Human Biological Monitoring of the German Federal Environmental Agency. Int Arch Occup Environ Health.1999;72:255-60.

[29] Expert team to Support BIoMonitoring in Europe. A European Commission funded project to support the development of a coordinated approach for human biomonitoring in Europe. <http://www.eu-humanbiomonitoring.org/index.htm>

[30] Smolders R, G Schoeters G. Deliverable D3.2, Concept to establish biomonitoring as a policy making tool on a European level. Pp. 11-14.

http://www.eu-humanbiomonitoring.org/doc/esbio_del_wp3.2.pdf

[31] Directive 95/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 24 octobre 1995 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données. 9p.

http://ec.europa.eu/justice_home/fsj/privacy/docs/95-46-ce/dir1995-46_part1_fr.pdf

[32] Den Hond E, Chovanova H, Dumez B, Keune H, Schoeters G, Teughels C, Van Campenhout K. La biosurveillance humaine en Flandres (Belgique) : organisation des études, communication et questions éthiques, perspectives. Bull Epidemiol Hebd. 2009 ; Hors-série, 16 juin : 12-7.

<http://www.invs.sante.fr/beh/2009/hs/160609/index.htm>

[33] Chevrier C, Petit C, Limon G, Monfort C, Durand G, Cordier S. Biomarqueurs urinaires d'exposition aux pesticides des femmes enceintes de la cohorte Pélagie réalisée en Bretagne, France (2002-2006). Bull Epidemiol Hebd. 2009 ; Hors-série, 16 juin : 23-7.

<http://www.invs.sante.fr/beh/2009/hs/160609/index.htm>

[34] European mother child cohort studies. Presentation by Prof. Lisbeth E. Knudsen, PhD, Institute of Public Health, University of Copenhagen, Denmark. 10 p.

http://www.invs.sante.fr/publications/2008/biosurveillance/S4_Lisbeth_Knudsen.pdf

[35] Stratégie européenne en matière d'environnement et de santé. Communication de la Commission au Conseil, au Parlement européen et au Comité économique et social européen. 11.6.2003 COM (2003) 338 final. 36 p.

[36] Plan d'action en matière d'environnement et de santé 2004-2010. Communication de la Commission, du 9 juin 2004, « Plan d'action européen 2004-2010 en faveur de l'environnement et de la santé » [COM(2004) 416 - Journal officiel C 49 du 28.02.2006].

<http://europa.eu/scadplus/leg/fr/lvb/l28145.htm>

[37] Annexes techniques de la communication de la Commission relative au plan d'action européen 2004-2010 en faveur de l'environnement et de la santé. COM(2004) 416 vol II; 22p.

Le programme allemand de surveillance en santé environnementale de l'Agence Fédérale de l'Environnement (UBA)*

Le BEH a demandé au Dr Marike Kolossa-Gehring, toxicologue, responsable de la Section « Toxicologie et Système de surveillance santé-environnement », et au Dr Kerstin Becker, épidémiologiste de cette même section au sein de l'Agence fédérale de l'environnement (Umweltbundesamt - UBA), de décrire en 10 points le programme allemand de surveillance en santé environnementale (GerES) lancé au milieu des années 1980.

Dr Marike Kolossa-Gehring (marike.kolossa@uba.de)

* Traduit de l'anglais

GerES : le programme allemand de surveillance en santé environnementale – principes et objectifs

Au milieu des années 1980, l'Allemagne, plus précisément l'Agence fédérale de l'environnement (*Umweltbundesamt*, UBA), a mis en place un programme complexe de surveillance de l'environnement qui inclut également la biosurveillance humaine. Dans ce cadre, la biosurveillance est utilisée en tant qu'outil le plus approprié pour caractériser et évaluer l'exposition interne des individus aux polluants environnementaux.

Dans les années 1980, les données de biosurveillance humaine provenaient presque exclusivement d'études en milieu de travail ou d'études portant sur des groupes de population restreints. De ce fait, elles n'étaient pas suffisantes pour permettre d'évaluer l'exposition de la population générale. Le seul programme d'ampleur en matière de biosurveillance a été la campagne de mesure des plombémies dans la population européenne, suite à la directive européenne sur le plomb (CEC 1977) [1].

UBA, après avoir rassemblé les connaissances disponibles a déployé ce programme national afin d'évaluer l'exposition de la population aux polluants environnementaux. Ce programme, appelé *German Environmental Survey* (GerES [2]), a été lancé pour la première fois en 1985-1986 pour l'Allemagne de l'Ouest, (GerES I) sur des adultes, puis répété en 1990-1991 toujours en Allemagne de l'Ouest (GerES IIa). Au moment de l'élaboration de GerES IIa, l'Allemagne ayant été réunifiée, le programme a alors été étendu à l'Allemagne de l'Est (GerES IIb, [3]). GerES III (1998, Allemagne réunifiée) s'est concentré sur les adultes. Les premières études dédiées exclusivement aux enfants sont apparues avec l'étude pilote de GerES IV puis GerES IV (2003-2006) [4].

L'expérience acquise avec les études GerES successives et les diverses initiatives européennes et de l'OMS a modifié les perspectives et les principes initiaux concernant la biosurveillance en Allemagne. Cette expérience a conduit à encourager la recherche consacrée à la compréhension des relations entre l'environnement et la santé. En 2004, la Commission européenne a adopté le Plan d'action européen 2004-2010 en faveur de l'environnement et de la santé [5] et GerES IV est devenu, à cette même période, un module du Plan d'action allemand en santé-environnement. Dans ce contexte, l'objectif principal de GerES n'était plus seulement de mesurer les substances chimiques dans l'organisme humain mais « d'observer l'exposition de la population aux substances chimiques, ainsi que les agents physiques et biologiques de l'environnement et d'identifier les facteurs qui les influencent ». Autant que possible, les résultats se devaient d'être associés aux données toxicologiques ou sanitaires.

La coopération entre les enquêtes santé et le programme GerES

GerES est une étude transversale conduite en collaboration étroite avec les enquêtes nationales de santé par examen et par entretien (*National Health Interview and Examination Surveys*, NHIES) du Robert Koch-

Institut (RKI). La combinaison des données provenant de ces enquêtes fournit une base solide à un système de surveillance environnementale et sanitaire représentatif au plan national.

Le travail de terrain de GerES et des enquêtes santé a toujours été mené en étroite collaboration. Les experts d'UBA et du RKI ont élaboré un guide de procédures qui a été utilisé pour la formation des équipes de terrain. Le travail conduit de façon conjointe entre les enquêtes de santé et GerES a permis de réaliser des économies financières et de mutualiser les ressources. À titre d'exemple, il a été possible d'effectuer en une seule fois les prélèvements sanguins nécessaires à GerES et NHIES.

Néanmoins, il existe un inconvénient à cette mutualisation du travail de terrain, notamment pour ce qui concerne la nécessité de partager le temps consacré aux entretiens. L'enquête santé par entretien mobilise les participants pendant deux heures environ, auxquelles s'ajoutent 90 mn pour GerES. Par expérience, cette durée est maximum et il ne peut être demandé davantage aux participants, surtout s'il s'agit d'enfants. UBA a donc dû renoncer à inclure des tests pour mesurer le développement cognitif et neurologique des enfants dans le cadre de GerES IV. Les deux études (NHIES et GerES) s'échangent leurs données ; les progrès de l'épidémiologie environnementale qui en ont résulté ont conduit à améliorer la mise en relation des données environnementales et sanitaires afin d'évaluer l'impact sur la santé de la pollution environnementale. Cependant, même si une étude transversale n'était pas ce qu'il y a de plus adapté, GerES a permis de définir des orientations et de formuler quelques hypothèses. Ainsi, avant le lancement de GerES IV, il a été possible de mettre en relation des expositions environnementales et des événements sanitaires :

- la présence de spores de moisissures dans les logements et la sensibilisation aux allergènes ;
- les allergies de contact dues au nickel, au chrome ou à des produits parfumés ;
- l'impact du bruit sur la perte d'audition, le stress et les troubles du sommeil ;
- l'irritation des yeux et de l'appareil respiratoire due aux composés organiques volatils présents dans l'air intérieur.

Les liens entre GerES et les mesures dans l'environnement

GerES a permis non seulement d'évaluer des expositions internes mais aussi d'examiner la part respective de différents compartiments de l'environnement (l'air, l'eau, la poussière dans l'habitat, la nourriture) dans l'imprégnation par des substances et a donc conduit au développement de modèles d'évaluation des expositions.

Dans le cadre de GerES IV, des mesures dans l'air intérieur (composés organiques volatiles, moisissures), dans l'eau du robinet (métaux), dans la poussière des maisons (biocides, moisissures), et des mesures de bruit à proximité des chambres à coucher ont été effectuées. Ces mesures ont été accompagnées de questionnaires détaillés proposés aux enfants

participants ou leurs parents afin qu'ils fournissent des informations précises sur leur cadre de vie en précisant les conditions d'exposition, c'est-à-dire leurs habitudes alimentaires, leurs conditions de logement, la qualité de l'environnement résidentiel et les expositions dépendantes de leur comportement et mode de vie.

C'est avec GerES IV que, pour la première fois dans le cadre d'une expérimentation, de telles données ont pu être reliées aux données de qualité de l'air extérieur ou de contamination des sols au moyen de systèmes d'information géographique.

Les conséquences majeures de GerES pour des interventions de santé publique et les politiques publiques en matière d'environnement

Les résultats de biosurveillance ont servi de base à des décisions de santé publique en Allemagne à plusieurs reprises. En voici quelques exemples :

- l'identification de voies d'exposition pour les phtalates, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les métaux ;
- le développement de stratégies de prévention et de réduction des expositions pour certaines substances (interdiction du pentachlorophénol (PCP) et d'autres biocides persistants dans les produits de traitement du bois, ou interdiction du plomb dans les carburants) ;
- la fourniture d'information permettant d'interpréter les données de biosurveillance (définition de valeurs de référence sur des bases statistiques, définition de deux types de valeurs de biosurveillance humaine [HBM-I et HBM-II] fondées sur les résultats épidémiologiques et les connaissances toxicologiques) ;
- la réduction du risque associé aux amalgames dentaires ;
- la diminution des métaux dans l'eau potable (révision de l'Ordonnance allemande sur l'eau) ;
- le contrôle de l'efficacité de dispositions législatives et réglementaires par des analyses de tendances temporelles. Sur la base des résultats de GerES IV (2003-2006) et GerES II (1990-1992), les résultats les plus significatifs concernent :
 - les concentrations urinaires en métabolites d'HAP qui ont considérablement diminué depuis 1990-1992, surtout chez les enfants d'Allemagne de l'Est. L'écart qui existait auparavant entre les enfants d'Allemagne de l'Est et de l'Ouest a pratiquement disparu. Ce résultat est très probablement dû à la réduction réussie de la pollution atmosphérique en Allemagne de l'Est après la réunification de l'Allemagne, et constitue une preuve de l'ajustement des niveaux d'exposition dans l'Allemagne réunifiée ;
 - le taux urinaire médian de pentachlorophénol (PCP) a baissé de 4,5 µg/l à moins de 0,6 µg/l, suite à l'interdiction, en 1989, de la production et l'utilisation du PCP et de produits en contenant ;
 - dans les deux études (GerES II et IV), environ 50 % des enfants vivaient dans une famille comprenant au moins un fumeur et étaient, de ce fait, exposés au tabagisme passif. Les taux de cotinine retrouvés chez les enfants au cours de GerES IV confirment que cette exposition perdure, particulièrement dans les familles de faible niveau socio-économique ;
 - la concentration en plomb dans le sang a baissé de façon continue depuis l'interdiction du plomb dans l'essence. Le taux moyen actuel de 18 µg/l (32 µg/l dans GerES II) est, jusqu'à présent, le taux moyen la plus bas rapporté dans une étude allemande pour les enfants ;
 - Les taux de cadmium sanguin et urinaire qui étaient proches de la limite de détection (moyenne géométrique : 0,1 µg/l) en 1990-1992 sont restés stables ;
 - Les concentrations en mercure dans le sang et l'urine ont diminué en raison des mesures de réduction de l'exposition prises en ce qui concerne la consommation de poisson et les amalgames dentaires. En

Allemagne, les amalgames ne sont en effet plus recommandés pour les enfants.

Les sujets sensibles

L'évaluation/interprétation des données de biosurveillance est un sujet délicat, surtout en l'absence de valeurs seuils ou de valeurs limites. Une approche consiste à calculer des apports quotidiens sur la base des concentrations mesurées en métabolites ; cette méthode a été utilisée pour l'évaluation de l'exposition aux pesticides organophosphorés (Étude pilote de GerES IV). En dépit des nombreuses limites d'une telle approche, les résultats obtenus permettent néanmoins de suggérer que l'exposition des enfants aux pesticides organophosphorés en Allemagne est probablement trop élevée [7].

Des analyses multivariées ont permis de montrer que, chez les enfants, la consommation de jus de fruits était associée à des taux de métabolites de pesticides organophosphorés significativement plus élevés. Malheureusement, il n'existe pas de données disponibles sur la toxicité de ces métabolites. Dans la mesure où ces métabolites peuvent provenir soit de résidus de pesticides soit du jus de fruit consommé, il convient de s'interroger sur la source de tels métabolites. Cette question est particulièrement importante pour décider de la nature des mesures à prendre et pour identifier les instances qui sont chargées d'évaluer ces sources et de prendre les mesures adéquates. Ainsi en Allemagne, du fait des responsabilités distinctes en matière de pollution environnementale et de nutrition, si l'agence pour la protection de l'environnement (UBA) est chargée fournir les données, il revient au BfR (*Bundesinstitut für Risikobewertung*), l'Agence fédérale en charge de l'évaluation des risques en particulier dans le domaine de la protection des consommateurs, de traiter cette question.

Un autre sujet sensible est l'allaitement. GerES a montré que les mères primipares plus âgées transmettent significativement plus de polluants persistants à leur enfant que des mères plus jeunes [8]. Ainsi, jusqu'à l'âge de 12 ans, on observe une imprégnation accrue en polluants persistants chez les enfants ayant bénéficié des durées d'allaitement les plus longues. Nous pensons que la conséquence d'une telle observation serait que la recommandation de la Commission allemande pour l'allaitement préconisant d'allaiter pendant 6 mois soit réexaminée pour les mères les plus âgées.

En ce qui concerne la thématique émergente de la « justice environnementale », les résultats de GerES montrent que la pollution environnementale n'est pas toujours un problème d'enfants de milieu défavorisé [9]. En effet, GerES indique que plusieurs polluants affectent davantage les enfants de familles de niveau socio-économique élevé (indice socio-économique prenant en compte les revenus des parents, leur niveau d'éducation, leur catégorie professionnelle). En conséquence, les mesures de prévention ou de réduction de l'exposition des enfants à ces substances doivent être définies en tenant compte du niveau socio-économique, et donc ciblées vers des groupes spécifiques.

La Commission allemande de biosurveillance humaine

Le mandat de la Commission allemande de biosurveillance, créée en 1992, est de soutenir le travail de l'Agence fédérale de l'environnement sur la biosurveillance humaine en lui fournissant des avis d'experts [10]. Les membres de cette Commission sont nommés pour trois ans et appartiennent à des organismes scientifiques fédéraux et de différents *Länder*, à des universités, à des instituts de santé publique et des établissements de soins. Par ailleurs, la Commission invite des personnalités de façon permanente ou temporaire pour des avis sur des sujets particuliers [11]. Afin de pouvoir réaliser une évaluation des expositions internes en santé environnementale de façon harmonisée, la Commission a développé des

critères pour dériver de façon statistique des valeurs de référence d'une part et, d'autre part, des valeurs de biosurveillance humaine fondées sur la toxicologie et l'épidémiologie. Les valeurs de référence permettent d'évaluer l'exposition d'individus ou d'un groupe de population par rapport à l'exposition de la population générale allemande. Comme les conditions environnementales évoluent, les valeurs de référence doivent être vérifiées et actualisées de façon régulière. GerES a ainsi été la principale source d'information en ce qui concerne les niveaux d'exposition. Par analogie avec un des guides de l'IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*), la Commission pour la biosurveillance humaine prend, comme valeur de référence pour un polluant et une population donnés, le 95^e percentile (avec son intervalle de confiance à 95 %) de la distribution des concentrations du polluant dans la population générale allemande.

La Commission a clairement expliqué que les valeurs de référence sont strictement dérivées de statistiques, et qu'elles n'ont aucune signification sanitaire.

La Commission prépare également des monographies sur les polluants environnementaux (présence, utilisation, distribution dans l'environnement, voies d'exposition et toxicocinétique, facteurs potentiellement associés à l'exposition, exposition interne et effet sanitaire). Lorsque les informations sur la toxicologie et l'épidémiologie environnementale sont considérées comme fiables, alors la Commission les utilise pour en déduire deux types de valeurs de biosurveillance (HBM-I et HBM-II). À ce jour, la Commission a défini des valeurs de biosurveillance (HBM-I et/ou HBM-II) dans le sang et l'urine pour 5 substances : le plomb, le cadmium, le mercure, le pentachlorophénol et le di(2-éthylhexyl)phtalate (DEHP).

Les valeurs de référence, et les valeurs de biosurveillance HBM-I et HBM-II : définitions et utilisation

La valeur de HBM-I indique le seuil en-deçà duquel le risque d'effets nocifs pour la santé n'est pas attendu dans la population générale, au vu des connaissances actuelles. Pour des concentrations situées entre les valeurs HBM-I et HBM-II, des effets nocifs ne peuvent être écartés avec une certitude suffisante. Lorsque des résultats sont dans cet intervalle, il est recommandé de vérifier les résultats analytiques et de chercher si le niveau élevé est dû à des sources spécifiques qu'il conviendrait de supprimer. Si un résultat excède la valeur HBM-II, un risque accru d'effets nocifs pour la santé requérant une action immédiate pour réduire l'exposition est possible.

Les valeurs de référence sont quant à elles d'un grand intérêt pour l'évaluation des résultats de biosurveillance au niveau d'un individu ou d'études ciblées ou concernant des « points chauds ». De nombreuses études de biosurveillance conduites en Allemagne ont utilisé les valeurs de référence de la Commission de biosurveillance pour comparer leurs résultats avec l'exposition de la population générale en Allemagne.

Les valeurs de biosurveillance (HBM-I et HBM-II) peuvent être utilisées pour interpréter la pertinence sanitaire des données de biosurveillance. En 1990-1992 (GerES II), jusqu'à 2,4 % de la population adulte avait des niveaux élevés d'exposition pour le plomb, le cadmium, le mercure ou le pentachlorophénol dans le sang ou l'urine. En 1998 (GerES III), cette proportion avait significativement diminué et seuls quelques adultes présentaient des concentrations sanguines ou urinaires de plomb, de mercure ou de pentachlorophénol au-dessus des valeurs de biosurveillance.

En 1990-1992 (GerES II), 2 à 11 enfants présentaient des plombémies et des concentrations urinaires de cadmium, mercure et pentachlorophénol supérieures à HBM-I. En 2003-2006, seul un enfant présentait une concentration au-dessus de HBM-I pour le plomb ou le mercure

dans le sang et le cadmium dans l'urine. Les valeurs HBM-I pour le pentachlorophénol ou le mercure urinaires n'étaient pas dépassées.

Le fait que les cas excédant les valeurs de biosurveillance soient devenus si rares est dû principalement aux mesures préventives prises [12].

L'intérêt de la banque de spécimens allemande

La banque allemande de spécimens environnementaux (ESB) est un instrument du ministère fédéral allemand pour l'Environnement, la Préservation de la Nature et la Sécurité Nucléaire, elle est gérée par l'Agence fédérale de l'environnement [13]. Son fonctionnement opérationnel est assuré par des instituts de recherche et des pôles universitaires ayant des compétences spécifiques dans des domaines particuliers (tels que l'échantillonnage de prélèvements humains, biologiques et abiotiques, l'analyse de traces de polluants ou l'exploitation de cryobanques).

Le fonctionnement en routine de la banque de spécimens a débuté en 1985. Des échantillons sont prélevés chaque année chez des étudiants de quatre universités allemandes et sont conservés comme échantillons individuels. Des spécimens environnementaux sont également prélevés annuellement dans des écosystèmes marins, d'eau douce et terrestres représentatifs. Ils sont ensuite stockés à une température inférieure à -150°C.

Après deux décennies de fonctionnement, la banque de spécimens constitue un enregistrement historique continu de l'état de l'environnement en Allemagne pour cette période. Elle permet ainsi le suivi rétrospectif des polluants pour identifier les tendances temporelles et les différences géographiques, y compris pour ceux d'entre eux qui n'étaient pas qualifiés de dangereux au moment du prélèvement (polluants émergents) ou qui n'ont pu être analysés avec toute la précision souhaitée à l'époque. Ainsi, la banque de spécimens permet d'analyser les prélèvements du passé en utilisant les méthodes analytiques les plus modernes.

À titre d'exemple, l'intérêt en santé environnementale est passé récemment au suivi de substances comme les éthers diphenyliques polybromés (PBDE)¹, les sulfonates de perfluorooctane (PFOS) et l'acide perfluorooctanoïque (PFOA)². Les analyses rétrospectives ont montré que les niveaux de dioxines, de PFOS et de PFOA chez les personnes-tests avaient diminué au cours du temps, alors que les niveaux de PBDE avaient augmenté pendant la même période. Ces tendances allemandes sont confirmées par des études nationales dans d'autres pays.

Les nouvelles priorités pour la surveillance en santé environnementale en Allemagne

GerES et la banque de spécimens ont été les éléments-clés du programme allemand de surveillance en santé environnementale [14]. Ce programme a été mis en place pour suivre l'exposition humaine à des substances dangereuses qui sont ensuite caractérisées et associées à de possibles impacts sur la santé.

À l'avenir, la surveillance en santé environnementale en Allemagne a pour objectifs :

- de recueillir des données sur les expositions aux polluants, au bruit, et sur d'autres facteurs de l'environnement qui peuvent avoir un impact sanitaire ;
- d'identifier et quantifier les sources d'exposition ;
- d'illustrer les tendances spatio-temporelles dans le but de prévoir les expositions ;
- d'identifier de « nouvelles » substances problématiques (substances émergentes) dans l'organisme humain ;

¹ Les PBDE sont des retardateurs de flamme.

² PFOS et PFOA sont des composés perfluorés (PFC) utilisés notamment pour rendre les matériaux résistants à l'huile et à l'eau.

- d'étudier les inégalités socio-économiques vis-à-vis de la pollution environnementale ;
- de réaliser des évaluations toxicologiques et sanitaires ;
- d'analyser l'influence des facteurs environnementaux sur la santé publique et en particulier en ce qui concerne les sous-groupes de population sensibles ;
- de décrire et d'évaluer l'efficacité des mesures de prévention et de réduction des risques et des programmes qui mettent en œuvre les politiques publiques en matière de santé et d'environnement ;
- de développer de nouvelles méthodes analytiques pour la biosurveillance humaine.

En utilisant les données de la banque de spécimens, la majeure partie de ces objectifs pourront être atteints, en particulier en ce qui concerne le suivi de substances nouvelles et émergentes, et permettront d'évaluer la réussite du programme REACH. Celle-ci est considérée par UBA comme une tâche essentielle pour la biosurveillance humaine dans le futur. Dans ce contexte, l'harmonisation et la mise en œuvre au plan européen de la biosurveillance sont importantes pour les activités d'UBA. Par ailleurs, un certain nombre de projets de recherche ciblés sont en cours de réalisation. Ils comprennent, entre autres, des études de biosurveillance humaine et en particulier des études de cohorte, qui se prêtent bien à l'étude des relations entre les expositions environnementales et effets sanitaires. Tout récemment, UBA a commencé à travailler la conception d'une cohorte de nouveau-nés.

Les phases critiques et les infrastructures nécessaires à la mise en place d'un programme national de biosurveillance

Le plus important est le soutien politique, souvent indispensable pour obtenir les financements nécessaires. Il est donc essentiel de pouvoir passer de la science aux politiques publiques. L'Allemagne a le grand avantage de disposer, au plan institutionnel, d'une Commission de biosurveillance humaine qui s'acquitte de cette tâche, en étant parfaitement reconnue aussi bien par la communauté scientifique que par la classe politique.

Le succès et la performance d'un programme national reposent sur une bonne gestion centralisée, sur la disponibilité de guides opérationnels, sur des laboratoires fiables et sur la mise en place d'un contrôle de qualité à toutes les étapes. Comme indiqué précédemment, GerES a été mis en place dans les années 1980, et au début UBA ne mesurait dans les laboratoires que les métaux lourds dans le sang et l'urine. Lors des GerES suivants, les prélèvements, les équipements utilisés et les polluants analysés sont devenus plus complexes et les laboratoires ont gagné pas à pas en expérience après avoir été confrontés à des difficultés. C'est maintenant un atout pour ces laboratoires d'avoir su les dépasser.

Enfin, la participation aux études de biosurveillance est le point le plus délicat, car avec un faible taux de réponses, les données ne peuvent

pas être considérées comme représentatives au niveau national. Pour obtenir une participation satisfaisante, de bonnes compétences en communication sont indispensables. Concrètement, cela signifie qu'il faut à la fois faire une certaine publicité et mener des campagnes d'information, et être garants des valeurs éthiques et de la confidentialité des données ; sinon, en Allemagne du moins, il serait absolument impossible de convaincre les personnes de participer à de telles études.

Remerciements

Nous tenons à remercier tous les participants à nos études, et à exprimer notre gratitude aux Ministères fédéraux de l'Environnement, de la préservation de la nature et de la sûreté nucléaire, et de l'Éducation et de la recherche, pour leur soutien financier.

Références

- [1] Conseil des Communautés Européennes. Directive du conseil du 29 mars 1977 concernant la surveillance biologique de la population vis-à-vis du risque saturnin (77/312/CEE). Document 377L0312.
http://admi.net/eur/loi/leg_euro/fr_377L0312.html
- [2] UBA. German Environmental Survey (GerES).
<http://www.umweltbundesamt.de/gesundheit-e/survey/index.htm>
- [3] Seifert B, Becker K, Hoffmann K, Krause C, Schulz C. The German Environmental Survey 1990/92 (GerES II) : A Representative Population Study. *J Exp Anal Environ Epidemiol*. 2000;10(2):103-14.
- [4] Becker K, Schulz C, Babisch W, Dürkop J, Roskamp E, Seiwert M, et al. German environmental survey for children (GerES IV) 2003-2006. *Pollution Atmosphérique*. 2005;188:475-9.
- [5]. Communication de la Commission, du 9 juin 2004, « Plan d'action européen 2004-2010 en faveur de l'environnement et de la santé » [COM(2004) 416 - Journal officiel C 49 du 28.02.2006].
http://eur-lex.europa.eu/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexplus!prod!DocNumber&type_doc=COMfinal&an_doc=2004&nu_doc=416&lg=fr
- [6] Becker K, Conrad A, Kirsch N, Kolossa-Gehring M, Schulz C, Seiwert M, Seifert B. German Environmental Survey (GerES) : Human Biomonitoring as a tool to identify exposure pathways. *Int J Hyg Environ Health*. 2007;210(3-4):267-9.
- [7] Becker K, Seiwert M, Angerer J, Kolossa-Gehring M, Hoppe HW, Ball M, et al. GerES IV Pilot Study: assessment of the exposure of German children to organophosphorus and pyrethroid pesticides. *Int J Hyg Environ Health*. 2006;209(3):221-33.
- [8] Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, Lüdecke A, Schulz C, Seiwert M, Kolossa-Gehring M. German Environmental Survey for Children 2003/06 –GerES IV- Human Biomonitoring. Levels of selected substances in blood and urine of children in Germany. *WaBoLu-Hefte* 01/08, ISSN 1862-4340. Federal Environment Agency, Dessau-Roßlau, 2008.
- [9] Seiwert M, Conrad A, Becker K, Hünken A, Schulz C, Kolossa-Gehring, M. German Environmental Survey for Children (GerES IV): Socio-economic status and exposure to pollutants. Abstract of the 2008 Joint Annual Conference of ISEE/ISEA. Pasadena, California USA, Vortrag, October 12-16 (1255) 726.
- [10] 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.
- [11] HBC (Human Biomonitoring Commission). Health and Environmental Hygiene.
<http://www.umweltbundesamt.de/gesundheit-e/monitor/index.htm>
- [12] Schulz C, Conrad A, Becker K, Kolossa-Gehring M, Seiwert M, Seifert B. Twenty years of the German Environmental Survey (GerES), Human biomonitoring – temporal and spatial (West Germany/East Germany) differences in population exposure. *Int J Hyg Environ Health*. 2007;210(3-4):271-97.
- [13] UBA (Federal Environment Agency). Environmental Specimen Bank, part: human specimens.
<http://www.umweltbundesamt.de/gesundheit-e/gpub/hpb.htm>
- [14] UBA (Federal Environment Agency): Health related environmental monitoring.
<http://www.umweltbundesamt.de/gesundheit-e/gpub/index.htm>

La biosurveillance humaine en Flandre (Belgique) : organisation des études, communication et questions éthiques, perspectives *

Elly Den Hond¹ (elly.denhond@vito.be), Hana Chovanova², Birgit Dumez², Hans Keune⁴, Greet Schoeters¹, Caroline Teughels⁵, Karen Van Campenhout⁵

1 / Vlaamse Instelling voor Technologisch Onderzoek (VITO), Unit Milieurisico en Gezondheid, Boeretang, Belgique

2 / Vlaams Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Gezin, Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid, Team Milieugezondheidszorg, Bruxelles, Belgique

3 / Centrum voor Menselijke Erfelijkheid, Katholieke Universiteit Leuven, Louvain, Belgique 4 / Faculteit Politieke en Sociale Wetenschappen, Universiteit Antwerpen, Anvers, Belgique

5 / Milieu en Gezondheid, Departement Leefmilieu, Natuur en Energie (LNE) van de Vlaamse overheid Bruxelles, Belgique

* Traduit de l'anglais.

Résumé

La Flandre est un des rares endroits d'Europe où la biosurveillance humaine est encadrée par des dispositions législatives. Une étude de biosurveillance humaine y est commanditée, pilotée et financée par le gouvernement flamand, et conduite par le Centre flamand d'expertise pour l'environnement et la santé (*Vlaamse Instelling voor Technologisch Onderzoek, VITO*). Ce consortium de recherche comprend des scientifiques de toutes les universités flamandes et de deux instituts de recherche flamands.

Le principal objectif du programme flamand de biosurveillance humaine est d'établir un réseau de surveillance permettant de mesurer la pollution environnementale à laquelle est exposée la population, et d'étudier la relation entre cette exposition et ses effets précoces sur la santé. Durant la première campagne de ce programme (2001-2006), l'existence d'une relation entre le lieu de résidence en Flandre et des différences dans l'exposition à la pollution environnementale a été étudiée. Afin de traduire les résultats de cette étude en mesures de politiques publiques, un plan d'action par étapes a été développé.

La seconde partie du programme (2007-2011) repose sur deux piliers. Tout d'abord, des valeurs de référence pour une liste importante d'agents polluants seront déterminées, sur la base d'échantillons représentatifs de la population flamande. Ensuite, une biosurveillance humaine ciblée sera mise en œuvre dans des groupes spécifiques particulièrement touchés par la pollution environnementale, dénommés « points chauds ».

Dans les deux phases du projet, l'accent est mis sur la transparence de la communication et sur la cohérence des interactions entre scientifiques, politiques, autorités, décideurs et grand public, selon un processus participatif.

La biosurveillance humaine requiert la participation de volontaires prêts à fournir des échantillons de sang, d'urine ou d'autres tissus corporels, ce qui soulève d'inévitables questions d'éthique. Cet article expose de quelle manière la communication est au cœur des aspects éthiques, et présente certaines difficultés pratiques dans un contexte de recherche transnational.

Mots clés

Biosurveillance humaine, biomarqueurs d'exposition, biomarqueurs d'effet, surveillance

La biosurveillance humaine en Flandre – première campagne (2001-2006)

Une campagne de biosurveillance dans huit zones d'études et trois classes d'âge

En Flandre, une vaste campagne de biosurveillance humaine incluant plus de 4 400 participants a été menée entre 2001 et 2006. Ce projet a été mis en place par le Centre flamand d'expertise pour l'environnement et la santé (VITO), financé et piloté par le gouvernement flamand (Département de l'économie, de la science et de l'innovation, Agence flamande des soins et de la santé et Département de l'environnement, de la nature et de l'énergie). Au VITO, la présence à la fois de chercheurs de toutes les universités flamandes et de deux organismes de recherche permet de disposer de différentes expertises : médicale, environnementale, statistique, ainsi qu'en sciences sociales.

L'objectif principal du programme flamand de biosurveillance humaine est d'établir un réseau de surveillance pour mesurer l'exposition à la pollution environnementale dans la population, et évaluer la relation entre cette exposition et ses effets à court terme sur la santé. Lors de la première campagne, la question était de savoir si le fait de vivre dans différentes régions flamandes avait un impact sur l'exposition à la pollution environnementale. Ce projet a été développé dans huit zones d'études, et a couvert 1/5^e de la population et du territoire flamand. Ces zones ont été sélectionnées selon différentes caractéristiques environnementales : zone industrielle, rurale, urbaine, proche d'un incinérateur d'ordures ménagères, proche d'un port et proche de cultures fruitières.

L'accent a été mis sur trois classes d'âge : nouveau-nés, adolescents et personnes âgées.

La campagne de recrutement pour ces trois classes d'âge a été planifiée sur trois ans (2002-2004). Un sondage en grappe stratifié à plusieurs niveaux a été utilisé pour la sélection des participants inclus dans l'échantillon aléatoire de population résidant dans les zones étudiées. L'échantillonnage s'est déroulé en trois temps : d'abord par zone d'étude, ensuite par unité primaire d'échantillonnage (26 maternités pour les nouveau-nés ; 42 établissements scolaires pour les adolescents, et 46 communautés d'adultes), et enfin par sélection aléatoire des participants dans les unités primaires d'échantillonnage. Les critères d'inclusion étaient : 1) résider depuis au moins cinq ans dans cette zone ; 2) signer un consentement éclairé ; 3) être capable de remplir un questionnaire détaillé en néerlandais. Dans l'étude portant sur les nouveau-nés, les jumeaux (n=10) étaient acceptés ; dans l'étude sur les adultes, les conjoints (n=401) pouvaient aussi prendre part aux tests. Dans l'étude portant sur les nouveau-nés, 97 % des mères éligibles ont donné leur accord pour prélever du sang du cordon ombilical et pour répondre au questionnaire. Dans l'étude sur les adolescents et les adultes, des lettres d'invitation ont été envoyées par l'intermédiaire des établissements scolaires et par courrier normal : 71,6 % des adolescents et 47,5 % des adultes y ont répondu, avec respectivement 85,7 % et 75,3 % de réponses positives.

Dans chaque classe d'âge, les agents polluants et leurs conséquences sur la santé ont été mesurés (tableau 1). Ont été sélectionnés des biomarqueurs d'exposition pour lesquels des méthodes analytiques vali-

dées sont disponibles et dont les effets sur la santé sont connus. Les calculs de tailles d'échantillons étaient fondés sur les données provenant d'un projet pilote conduit en 1999 [1]. Les classes d'âges ont été choisies selon plusieurs critères. Les nouveau-nés sont le groupe d'âge le plus vulnérable et il est intéressant de les suivre dans une cohorte de naissances. Les résultats de l'étude de suivi neurologique et de l'étude de suivi sur l'asthme et l'allergie seront disponibles dans quelques années. Les adolescents représentent l'environnement local, car ils n'ont généralement pas beaucoup bougé. Les jeunes témoignent des expositions récentes, même pour les toxiques cumulatifs. Les personnes âgées représentent le groupe cible le plus intéressant pour étudier l'exposition cumulative et les maladies chroniques, comme le diabète ou les cancers. Dans la plupart des cas, les marqueurs d'exposition n'excédaient pas les normes légales ni les valeurs recommandées, lorsqu'elles existent. Pour chaque zone étudiée, les anomalies dans les résultats spécifiques ont été détectées par comparaison avec la valeur moyenne de référence en Flandre et avec le percentile 90 (P90). Le fait de résider dans différentes zones d'études avait un impact mesurable sur les taux de cadmium, de plomb et de composés chlorés [2,3]. La figure 1 présente les résultats groupés des biomarqueurs d'exposition pour chaque groupe d'âge dans les différentes zones étudiées.

Dans l'environnement, les personnes sont exposées à un mélange de polluants. Pour cette raison et également pour rechercher des liens avec les polluants mesurés, des biomarqueurs d'effet ont été étudiés. De petites différences, cependant significatives en termes d'effet sur la santé, ont été détectées entre les huit zones étudiées, comme par exemple dans la prévalence de l'asthme ou le développement pubertaire. Des relations dose-effet statistiquement significatives ont également été observées.

La communication et la transparence étant des aspects essentiels de la campagne de biosurveillance, un plan de communication a été développé [4]. Le Centre de recherche et les autorités ont organisé des réunions d'information avant le lancement de l'étude, afin d'y présenter les objectifs et les moyens du projet dans les différentes régions de Flandre. La diffusion de l'information a de plus été facilitée par la création d'un site Internet.

Pour respecter la transparence sur les résultats de biosurveillance, les rapports de l'étude ont été rendus publics. Les ministres de la Santé publique et de l'Environnement ont organisé, conjointement avec les autorités locales et le Centre de recherche, des conférences de presse et des réunions d'information. La complexité de la communication était due en partie à des contraintes d'agenda : il fallait trouver la meilleure combinaison possible entre une conférence de presse avec les ministres, une réunion d'information, une information des autorités locales et le principe de « priorité aux participants ». Les participants individuels

étaient en droit de prendre connaissance des rapports (dans des versions non techniques) avant la presse, mais il fallait prendre en compte le risque qu'ils laissent filtrer des informations avant une conférence de presse ministérielle. C'est pourquoi un *timing* très précis et un calendrier strict devaient absolument être respectés.

Pour les résultats individuels, les participants avaient le choix entre :

- les recevoir à leur domicile ;
- les faire envoyer à leur médecin traitant ;
- ne recevoir aucun résultat individuel.

La transmission des résultats est compliquée par le fait que leur interprétation au niveau individuel est souvent difficile. Pour pouvoir fournir une interprétation scientifique valable pour des individus, la qualité des biomarqueurs utilisés en biosurveillance humaine est essentielle, et tous les marqueurs ne sont pas aussi satisfaisants pour prévoir un risque sanitaire au niveau individuel. L'existence de valeurs de référence ou de normes pour l'Homme en matière de risque sanitaire est un autre facteur clé. Des normes internationales ne sont disponibles que pour le plomb. Les résultats individuels doivent donc être analysés avec beaucoup de prudence. Le Centre de recherche a fourni les informations scientifiques internationales disponibles, de même que des informations sur les incertitudes ou inconnues. Des informations ont également été communiquées sur les risques possibles de certaines substances et sur les mesures préventives possibles permettant de réduire ces risques. Le réseau local de professionnels de la santé environnementale a été informé, ainsi que les médecins généralistes (sur demande des participants).

Une lettre d'information électronique « *De Biomonitor* » a été lancée par le « Réseau flamand pour l'environnement et la santé » qui comprend les ministères de la Santé publique et de l'Environnement, le réseau de professionnels de la santé environnementale locaux et le Centre. Elle publie les résultats du programme de biosurveillance humaine et des actualités en santé environnementale. Des personnes extérieures au programme sont également invitées à y donner leur opinion sur l'étude. De plus, d'autres acteurs concernés peuvent soumettre un article ou un commentaire.

Interprétation des résultats de l'étude : un plan d'action par étapes

La synthèse présentée en figure 1 montre un grand nombre et une grande complexité de résultats. Par saisine des autorités, le Centre d'expertise pour l'environnement et la santé, conjointement avec des scientifiques et les autorités, a développé un plan d'action pour fixer les priorités de politique publique en réponse aux résultats de biosurveillance humaine [5,6]. Ce plan d'action comporte quatre phases successives, chacune axée sur des aspects différents :

Tableau 1 Biomarqueurs d'exposition et biomarqueurs d'effet dans l'étude flamande de biosurveillance, 2001-2006

	Nouveau-nés N=1 200	Adolescents (14-15 ans) N=1 600	Adultes (50-65 ans) N=1 600
Marqueurs d'exposition	Sang placentaire : cadmium, plomb Sérum de sang placentaire : Marqueurs pour les PCB, les pesticides et les dioxines	Sang : cadmium, plomb Sérum : Marqueurs pour les PCB et les pesticides Urine : 1-OH-pyrène ; acide t,t-muconique ;	Sérum : Marqueurs pour les PCB, les pesticides et les dioxines Urine : 1-OH-pyrène ; acide t,t-muconique ; cadmium
Marqueurs d'effet	Biométrie, HST (test par prélèvement de sang au talon), score d'Apgar, durée de l'attente avant la grossesse Questionnaire : Asthme & allergie Suivi d'une partie des enfants	Sang : test des comètes Sérum : Dosage hormonal Biométrie, développement sexuel Questionnaire : Asthme & allergie	Sang : test des comètes Sérum : Marqueurs de tumeurs Urine : 8-OH dG Questionnaire : Asthme & allergie
Co-variables	Questionnaire : Général + alimentation Analyses biochimiques : Cholestérol, teneur en fer du sang placentaire	Questionnaire : Général + alimentation Analyses biochimiques Cholestérol, fer sanguin, créatinine urinaire	Questionnaire : Général + alimentation Analyses biochimiques Cholestérol, fer sanguin, créatinine urinaire

- phase préparatoire : différences en termes de valeurs de référence, présélection des anomalies/cas ;
- phase 1 : évaluation des priorités pour une politique publique ;
- phase 2 : identification de la cause et de la source ;
- phase 3 : actions de politique publique et évaluation.

Les discussions du groupe de travail se sont essentiellement concentrées sur l'interprétation scientifique environnementale et médicale des données de biosurveillance humaine. L'approche était celle d'une recherche scientifique pure, et il était admis qu'avec un groupe d'experts *ad hoc*, l'interprétation en termes de priorités de politiques publiques s'ensuivrait automatiquement. Or les limites d'une telle démarche exclusivement scientifique sont clairement apparues. Aucun scientifique, aucun groupe de scientifiques même, ne pouvait prétendre posséder les connaissances pluridisciplinaires nécessaires pour être en mesure d'identifier les priorités des politiques publiques, à partir du moment où, en plus des facteurs scientifiques, médicaux ou environnementaux, d'autres facteurs devaient être pris en compte (facteurs économiques, priorités sociales, faisabilité des mesures de politique publique, questions soulevées par les spécialistes en sciences sociales).

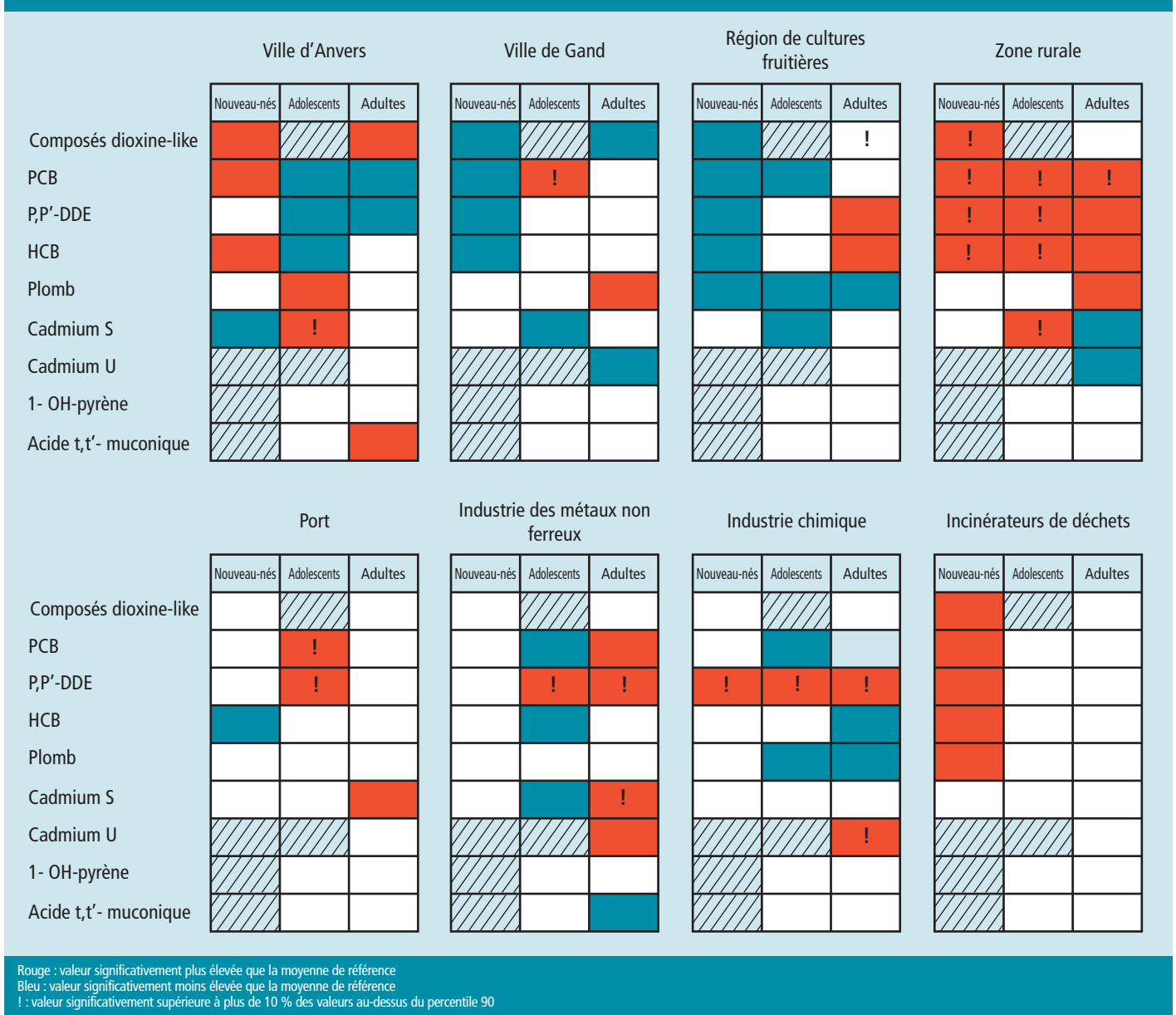
Les experts en sciences sociales ont proposé la formation d'un jury de parties prenantes qui jugerait de l'opportunité des données et des infor-

- mations à soumettre au gouvernement pour des recommandations. De plus, ces experts ont développé une procédure en plusieurs étapes, en définissant les acteurs et les rôles pour chaque étape du plan d'action :
1. décider des opérations à mener et des acteurs à inclure pendant le processus ;
 2. mener une recherche documentaire sur les résultats de l'étude ;
 3. consulter des experts ;
 4. présenter une synthèse de la recherche documentaire et de la consultation d'experts à un jury composé de membres de la société civile ;
 5. présenter la synthèse de la recherche documentaire, de la consultation d'experts et de l'avis du jury aux décideurs ;
 6. les décisions (décideurs) pour les étapes suivantes.

Pendant toutes ces phases, la communication externe sur le processus en cours est essentielle et a été prévue en conséquence. Le choix des cibles des actions de communication dépend du contexte de la prise de décision.

Cette approche peut être définie comme un exemple de processus analytico-délibératif [7,8] ou d'une revue par les pairs étendue [9,10] : en effet, en plus des experts les parties prenantes sont également consultées. Ce plan d'action a plutôt bien fonctionné en pratique (pour plus de détails voir [11, 12]).

Figure 1 Résultats par groupe pour des biomarqueurs d'exposition selon trois classes d'âges dans les différentes zones étudiées, Flandre, Belgique, 2001-2006



La biosurveillance humaine en Flandre – deuxième campagne (2007-2011)

Fin 2006, le gouvernement flamand a décidé de poursuivre le programme de biosurveillance humaine en lançant un nouveau cycle de cinq années de surveillance. Cette campagne 2007-2011 repose sur deux piliers principaux. En premier lieu, des valeurs de référence pour la population flamande seront déterminées pour une large série de polluants, sur la base d'un échantillon représentatif de cette population. Ensuite, une biosurveillance ciblée sera réalisée dans des zones spécifiquement touchées par la pollution environnementale, dénommées « points chauds ». Dans les deux phases du projet, une attention particulière est portée sur une communication ouverte et transparente et des interactions maximales entre les scientifiques, les politiques, les autorités, les membres concernés de la société et le grand public, selon un processus participatif.

Les valeurs de référence pour la Flandre

La deuxième partie du programme de biosurveillance poursuit l'action entreprise lors de la campagne précédente (2001-2006), avec pour objectif de suivre les tendances des niveaux d'imprégnation biologique à certains polluants de la population flamande.

Trois classes d'âge ont été sélectionnées. Une cohorte de 250 nouveau-nés permet d'évaluer l'exposition dans la classe d'âge la plus vulnérable, les nourrissons. De plus, le suivi de ces enfants permettra d'associer l'exposition prénatale au développement ultérieur. Le groupe des 200 adolescents de 14-15 ans présente un grand intérêt, puisque les biomarqueurs chez les jeunes gens témoignent d'une exposition récente, même pour les toxiques cumulatifs. Les données de biosurveillance chez les adolescents peuvent être mises en relation avec les informations sanitaires recueillies en routine lors de l'examen clinique effectué par le médecin scolaire. Un troisième groupe comprend 200 adultes entre 20 et 40 ans, recrutés pour permettre d'étudier les associations entre l'exposition et des paramètres de santé comme la fertilité, l'asthme et les allergies, et les risques cardiovasculaires. Les tailles des échantillons ont été calculées dans chaque classe d'âge sur la base des résultats de la première campagne.

Les parties prenantes pouvaient proposer d'ajouter certains polluants d'intérêt particulier. Des fiches d'information ont été rédigées pour toutes les substances chimiques d'intérêt potentiel, avec leurs caractéristiques détaillées (volumes de production, recommandations sur l'exposition interne ou externe, limites de sécurité, pertinence en termes d'effets sur la santé et en termes de mesures possibles de politiques

publiques, etc.) ainsi que pour le biomarqueur correspondant (techniques de mesure disponibles, volume de l'échantillon nécessaire, prix, données disponibles dans la littérature internationale, niveaux attendus dans la population flamande, etc.). Sur la base de ces fiches d'information et en fonction du budget disponible, un comité d'experts issu du consortium de recherche a sélectionné un panel de marqueurs d'exposition à mesurer dans chaque classe d'âge. L'ensemble de ces biomarqueurs comprend aussi bien des polluants connus que des substances chimiques émergentes (tableau 2).

Les polluants « classiques très toxiques et très persistants » comme les métaux lourds, les PCB, les dioxines peuvent encore être mesurés à l'heure actuelle dans l'environnement de la Flandre. La comparaison des données issues de la première et de la seconde campagne de biosurveillance permettra d'en étudier les tendances temporelles. Cette information sera complétée par les données d'exposition sur des polluants « nouveaux » et émergents. La campagne de biosurveillance actuelle permettra pour la première fois d'évaluer l'exposition à des substances polluantes telles que les retardateurs de flamme à base de polybromodiphényléthers, les phtalates, les composés perfluorés, etc. dans la population générale flamande.

Les biomarqueurs d'effet présentent une grande valeur ajoutée. Les mesures des biomarqueurs d'exposition et des biomarqueurs d'effet (tableau 2) chez les mêmes personnes permettent une évaluation des relations dose-effet, ce qui peut donner des indications sur les associations entre exposition aux polluants et effets biologiques. De plus, les biomarqueurs d'effet peuvent fournir une mesure pour une exposition multiple, puisque des polluants différents peuvent affecter une même fonction biologique par le biais d'un mécanisme similaire : plusieurs polluants, par exemple, affectent la fonction immunitaire et, de ce fait, peuvent contribuer au développement de l'asthme. Chez les adolescents et les adultes, des données transversales sont disponibles ; chez les nouveau-nés, des données prospectives vont être collectées dans le cadre d'une étude de suivi.

La biosurveillance dans les « points chauds »

Une biosurveillance ciblée va être réalisée dans les « points chauds », c'est-à-dire dans les zones géographiques ou dans des groupes de population particulièrement touchés par la pollution environnementale.

Pour identifier ces points chauds, un processus participatif d'un an a été développé avec les différentes parties prenantes : chercheurs, professionnels de santé publique environnementale, personnels de santé, organismes gouvernementaux (registres de santé, administrations et agences

Tableau 2 Biomarqueurs d'exposition et biomarqueurs d'effet dans l'étude flamande de biosurveillance, 2007-2011

Nouveau-nés et mères N = 250	Adolescents (14-15 ans) N = 200	Adultes (20-40 ans) N = 200
	Biomarqueurs d'exposition	
<ul style="list-style-type: none"> - Sang placentaire : métaux lourds ; PCB ; p,p'-DDE ; hexachlorobenzène ; test de Calux® ; composants brominés (PBDE, HBCD) ; bisphénol A ; TBBPA ; composants perfluorés (PFOS, PFOA) - Sang maternel : métaux lourds - Cheveux maternels : (Me)Hg 	<ul style="list-style-type: none"> - Sang : métaux lourds ; PCB ; p,p'-DDE ; hexachlorobenzène ; test de Calux® ; composants brominés (PBDE, HBCD) ; TBBPA ; muscs nitro- et polycycliques - Cheveux : (Me)Hg - Urine : As total et As toxique ; 1-OH-pyrène ; acide t,t-muconique ; phtalates ; métabolites de dialkyl-phosphates ; 2,5-DCP ; p-OH-acide benzoïque ; bisphénol A ; cotinine 	<ul style="list-style-type: none"> - Sang : composants perfluorés (PFOS, PFOA) - Urine : As total et As toxique ; 1-OH-pyrène ; acide t,t-muconique ; phtalates ; métabolites de dialkyl-phosphates ; 2,5-DCP ; p-OH-acide benzoïque ; cotinine
	Biomarqueurs d'effet	
<ul style="list-style-type: none"> - Sang placentaire : hormones thyroïdiennes ; hormones sexuelles ; insuline, leptine - Registre de naissance : taille, poids, périmètre crânien, durée de gestation - Questionnaire : asthme & allergie de la mère ; fertilité et fausses couches de la mère - Étude de suivi : développement neurologique 	<ul style="list-style-type: none"> - Sang : hormones thyroïdiennes ; hormones sexuelles (chez les garçons uniquement) ; test des comètes, expression génique - Dossiers médicaux du médecin scolaire : croissance, développement pubertaire, gynécomastie - Travail sur le terrain : Système d'évaluation neuro-comportementale (test SEN) - Questionnaire : asthme & allergie, âge des ménarches chez les jeunes filles, questions ADHD 	<ul style="list-style-type: none"> - Sang : marqueurs cardiovasculaires, hormones sexuelles (chez les hommes) - Questionnaire : asthme & allergie, fertilité, fausses couches (chez les femmes)

PCB = PolyChloroBiphényles ; p,p'-DDE = p,p'-dichloro diphenyl dichloro-éthane (métabolite du DDT) ; PBDE = éthers diphenyliques polybromés ; HBCD = hexabromocyclododécane ; TBBPA = tétrabromobisphénol A ; (Me)Hg = (méthyl) mercure ; PFOS = perfluoro-octane sulfonate ; PFOA = Acide perfluoro-octanoïque ; As = arsenic.

sanitaires et environnementales, etc.), communautés locales, industriels, représentants syndicaux, groupes de consommateurs, groupes d'actions locales, etc. Le processus de sélection a inclus un appel à suggestions de points chauds largement ouvert, une documentation scientifique effectuée par les chercheurs du consortium, et des évaluations réalisées par des experts scientifiques externes, des experts en sciences sociales et des responsables de politiques publiques. Les experts locaux et les groupes militants sociétaux avaient un rôle consultatif. L'objectif de ce processus était non seulement d'identifier des points chauds pertinents et intéressants, mais également de créer une plateforme commune pour que la réalisation de la biosurveillance, la communication de ses résultats et leur traduction en mesures de politiques publiques ou en propositions d'action disposent d'une base solide et puissent atteindre un public important. Des interactions intensives entre les différentes parties prenantes à chaque étape du processus de recherche augmenteront les chances de succès d'une politique efficace en santé environnementale.

Éthique et biosurveillance humaine

La biosurveillance humaine nécessitant la collaboration de volontaires pour fournir des échantillons de sang, d'urine ou d'autres tissus corporels, des questions d'ordre éthique surgissent inévitablement. La surveillance ou les études utilisant des biomarqueurs ne peuvent s'exercer que dans des conditions très strictes garantissant un respect total de la dignité humaine. Ces conditions sont réglementées par les recommandations de la Convention des droits de l'homme et de la science biomédicale [13], la Directive européenne relative à la protection des personnes [14], et par nombre de déclarations (inter)nationales et européennes, conventions et règlements, transcrits dans des législations nationales. La participation à des études en santé environnementale ne procure généralement aucun avantage personnel immédiat aux volontaires, mais rend un service important à la société en contribuant à la connaissance scientifique et à l'amélioration des politiques publiques. La notion d'intérêt général y est davantage mise en avant que dans les études cliniques.

Certains aspects de la communication ont été décrits plus haut. Il faut y ajouter que la communication est essentielle au moment du recrutement et de la diffusion des résultats, tant aux niveaux individuel que collectif.

L'accord des participants, fondé sur une information précise sur les objectifs, les risques, les bénéfices et les attentes de l'étude, est primordial. Il est du devoir de chaque chercheur de chercher à obtenir un consentement aussi éclairé que possible. La valeur de ce consentement éclairé est essentiellement liée à la qualité de la communication interpersonnelle, qui dépend du contexte, des intérêts implicites et du niveau de connaissances des participants [15]. Chaque individu est porteur de ses propres enjeux et croyances. Comme la communication doit toujours être considérée comme incomplète ou partielle, dépendante d'un contexte culturel, l'idéal du consentement « parfaitement explicite et spécifique » ne peut pas toujours être atteint. Ainsi, on peut considérer avec un certain scepticisme le fait que ce caractère explicite et spécifique du consentement soit un pré-requis légal. De plus, la communication est influencée par les interactions complexes entre les personnalités des individus concernés.

Pour optimiser le matériel biologique collecté, il peut arriver qu'une utilisation ultérieure non prévue des échantillons ou des données soit recommandée, sans qu'il y ait eu de consentement explicite préalable. En principe, un nouveau consentement devrait alors être demandé. Mais cela occasionnerait un surcroît de travail, sans garantie que chaque participant envoie ce nouveau consentement écrit (souvent pour des

raisons d'ordre pratique), avec pour conséquence possible un biais dans les résultats de recherche dû à des données incomplètes.

Des stratégies de communication adaptées doivent ainsi être soigneusement préparées pour chaque étape de l'étude, y compris lors de la présentation des résultats. En Flandre, les volontaires qui participent aux études de biosurveillance peuvent choisir d'être informés ou non des résultats. Ceci peut être source de problèmes, les résultats de biosurveillance humaine étant souvent difficiles à interpréter, particulièrement en termes de pronostics de santé au niveau individuel.

À plus grande échelle, la recherche transnationale est la clé d'une investigation plus approfondie sur l'impact des facteurs environnementaux sur la santé. Le transfert de données personnelles sensibles ou d'échantillons d'un État Membre à un autre est souvent nécessaire. Les participants aux études devraient bénéficier d'une protection égale dans toute l'Union Européenne, mais il subsiste des différences dans les législations nationales et dans l'interprétation des recommandations européennes ou internationales.

La question principale est de savoir si le contexte éthique et législatif actuel dans le domaine de la recherche et de la surveillance en santé environnementale, ainsi que les pratiques qui en découlent, garantissent correctement la liberté et la dignité des participants aux études. Il est clair que la délivrance d'une information compréhensible et de bonnes pratiques de communication vont au-delà d'une procédure de consentement éclairé répondant strictement aux normes légales.

Une surveillance et des études menées dans le respect de valeurs éthiques, adoptant des stratégies de communication adéquates et évitant une paperasserie bureaucratique inutile, seront à même de créer les conditions d'ouverture, de transparence et de participation qui sont les piliers d'une société démocratique, et bénéficieront à la communauté des chercheurs aussi bien qu'à la population générale. L'acceptation par la société de bonnes pratiques en général dépendra de la qualité de la communication à tous les niveaux.

À long terme, la communauté scientifique bénéficiera de la confiance et de la solidarité acquises grâce au respect de la dignité et de l'intégrité de chaque participant à l'étude, éléments essentiels pour garantir la mise à disposition des échantillons nécessaires à la recherche.

La base législative et les perspectives de la biosurveillance humaine en Flandre

La Flandre belge est un des rares endroits en Europe où la biosurveillance humaine est encadrée par la loi.

À la suite d'une série de crises sanitaires liées à l'environnement dans les années 1990, l'anxiété et la pression sociale ont abouti à la reconnaissance juridique de la santé environnementale comme élément d'une politique de prévention en santé publique. En 2003, le gouvernement flamand a adopté un décret sur les soins de santé préventifs. De ce fait, plusieurs initiatives politiques deviennent possibles. Le décret prévoit, entre autres, de fonctionner selon le principe de précaution et celui du « pollueur-payeur ». Il met en place des structures qui facilitent la création de réseaux, l'action préventive et l'information du public. Le décret fait également obligation au gouvernement flamand de mettre en œuvre un programme de biosurveillance humaine. Il s'agit donc d'un signal politique important.

Le gouvernement flamand peut fixer des valeurs limites chez l'homme et prendre des mesures pour réduire l'exposition et protéger la santé publique si ces valeurs limites sont dépassées, ou s'il y a une preuve scientifique ou probabilité d'un impact néfaste sur la santé. Il peut développer un réseau de surveillance de l'exposition mesurée chez l'homme et/ou

des effets d'agents physiques et chimiques sur la population, dans le but de prendre des mesures de protection de la santé publique.

La biosurveillance humaine est un outil relativement nouveau dans le domaine de la santé environnementale. Beaucoup de questions scientifiques sont encore sans réponse et l'interprétation des résultats en termes de santé publique est très complexe et encore en développement. C'est pourquoi, en Flandre, le programme de biosurveillance humaine est encore actuellement confié au domaine de la recherche.

D'un point de vue politique, il est important d'assurer la continuité à long terme du programme de biosurveillance humaine. Bien que l'appui de la communauté scientifique reste indispensable à longue échéance, les structures de recherche ne sont probablement pas les mieux placées pour effectuer une surveillance en routine. Ainsi, lorsque la biosurveillance humaine sera plus stable et reconnue, d'un point de vue de santé publique scientifique il serait préférable qu'elle soit assurée par une institution gouvernementale. De cette manière, elle suivrait l'exemple de la surveillance de l'eau, de l'air et des sols. La traduction des résultats de biosurveillance en mesures de politique publique et la fixation de priorités demeurent des questions très importantes.

Une autre question est celle de l'articulation entre les projets de recherche fondamentale et le cadre logistique du programme de surveillance. Une grande partie du coût de la surveillance est liée aux nécessités du travail de terrain, incluant le recrutement et les prélèvements. Relier les deux projets de surveillance et de recherche pourrait aboutir à une réduction du coût global et à une optimisation de l'effort de recherche nécessaire pour répondre aux problèmes de santé environnementale à venir (émergents).

Afin de permettre la comparaison avec les résultats d'autres pays européens, il faut procéder à une harmonisation. Il est cependant important de trouver un équilibre entre l'harmonisation européenne et la possibilité pour chaque pays de répondre à ses problèmes et besoins locaux.

Remerciements

L'étude flamande de biosurveillance humaine est commanditée, financée et pilotée par le gouvernement flamand (Département des sciences, Agence flamande des soins et de la santé et Département de l'environnement).

Le travail portant sur l'éthique a été en partie financé par ECNIS NoE (Risque de cancer lié à l'environnement, nutrition et sensibilité individuelle, Environmental Cancer Risk, Nutrition and Individual Susceptibility) (Contrat N° 513943), et NewGeneris IP (Contrat No 016320-2),

dont les activités sont inscrites dans le 6^e Programme-cadre de l'Union européenne, Priorité 5 : « Qualité et sûreté alimentaires ».

Références

- [1] Staessen JA, Nawrot T, Den Hond E, Thijs L, Fagard R, Hoppenbrouwers K, *et al.* Renal function, cytogenetic measurements, and sexual development in adolescents in relation to environmental pollutants : a feasibility study of biomarkers. *Lancet.* 2001;357:1660-9.
- [2] Schroyen C, Baeyens W, Schoeters G, Den Hond E, Koppen G, Bruckers L, *et al.* Internal exposure to pollutants measured in blood and urine of Flemish adolescents in function of area of residence. *Chemosphere.* 2008;71:1317-25.
- [3] Vlaams Humaan Biomonitoringsprogramma Milieu en Gezondheid. Available at: <http://www.milieu-en-gezondheid.be/English/index.html>
- [4] Keune H, Morrens B, Loots I. Risk communication and human biomonitoring: which practical lessons from the Belgian experience are of use for the EU-perspective? *Environ Health.* 2008;7(Suppl 1):S11.
- [5] Keune H, Van Larebeke N, Schoeters G, Nelen V, Baeyens W, Morrens B, *et al.* Multi-Perspective Interpretation of Environmental & Health-Data: A Search for Good Quality Action. In: Ben Boog, Meindert Slagter and Jacques Zeelen and Julia Preece (Eds.), *Towards Quality Improvement of Action Research, Developing Ethics and Standards.* Rotterdam: Sense Publishers, 2008; pp. 159-70.
- [6] Keune H, Koppen G, Van Campenhout K. Knowledge for action: joint reflection on environment & health-data. *Sociale interventie.* 2007;16:33-40.
- [7] Stern PC, Fineberg HV (editors). *Understanding risk: information decisions in a democratic society.* Washington DC: National Research Council, National Academy Press, 1996.
- [8] Stern PC. Deliberative Methods for Understanding Environmental Systems. *BioScience.* 2005;55(11):976-82.
- [9] Funtowicz SO, Martinez-Aler J, Munda G, Ravetz JR. Information tools for environmental policy under conditions of complexity. *Environmental Issues.* 1999; Series 9, EEA, Copenhagen.
- [10] Pereira G, Funtowicz SO. Knowledge representation and mediation for transdisciplinary frameworks: tools to inform debates, dialogues & deliberations. *Int J Transdisciplin Res.* 2006;1(1):34-50.
- [11] Keune H, Koppen G, Van Campenhout K. From environment and health data to policy-making: the case of DDE in Belgium. *Int J Environ Health.* 2008;2(2):209-24.
- [12] Keune H, Morrens B, Sringael J, Koppen G, Colles A, Loots I, *et al.* Policy interpretation of human biomonitoring research results in Belgium ; priorities and complexity, politics and science. *Environ Pol Gover.* 2009 (*in press*).
- [13] Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine, Oviedo, 4.IV.1997. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research, 2005. <http://conventions.coe.int/Treaty/Commun/QueVoulezVous.asp?NT=164&CL=ENG>
- [14] Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data. www.privareal.org
- [15] Manson NC, O'Neill O. *Rethinking informed consent in bioethics.* Cambridge: Cambridge University Press, 2007.

La biosurveillance comme levier politique : une étude de cas sur la surveillance du mercure et des pesticides à New York*

Daniel E. Kass (dkass@health.nyc.gov)

New York City Department of Health and Mental Hygiene, Bureau of Environmental Surveillance and Policy, New York, États-Unis

*Traduit de l'anglais

Résumé

Introduction – En 2004, la ville de New York a conduit une étude de biosurveillance environnementale en population pour identifier les expositions à des biomarqueurs sélectionnés et proposer des orientations pour des actions de santé publique et des politiques publiques destinées à réduire les expositions.

Méthodes de biosurveillance - Dans le cadre de cette étude, des échantillons d'urine et de sang ont été prélevés et analysés pour évaluer les concentrations en mercure inorganique et organique et en métabolites urinaires de pesticides organophosphorés et de pyréthrinoïdes (n=1 811).

Résultats de la biosurveillance - Les niveaux du 95^e percentile de mercure inorganique chez les personnes nées en République Dominicaine étaient les plus élevés, ce qui a pu être attribué principalement à l'utilisation de crèmes contenant du mercure, destinées à blanchir la peau, importées illégalement. Le niveau de mercure total était trois fois plus élevé à New York que dans le reste des États-Unis, avec des différences au sein de la population new-yorkaise essentiellement dues à des niveaux de consommation de poisson différents. Les expositions aux pesticides étaient de 4 à 14 fois plus élevées à New York que dans le reste des États-Unis.

Mesures de politique publique et discussion - La biosurveillance a conduit la ville de New York à mener plusieurs actions, parmi lesquelles un embargo sur des produits, une prise en compte globale de la gestion du mercure dans le poisson par les autorités de la ville de New York, de l'État, et les autorités fédérales, avec des campagnes d'information destinées au public et aux professionnels de santé, des actions locales visant à réduire l'utilisation et la vente de pesticides. L'article présente également un cadre de réflexion pour expliquer comment et pourquoi les résultats de biosurveillance environnementale sont capables d'influencer les politiques publiques.

Mots clés

Biosurveillance humaine, pesticides, mercure, ville de New York, analyse politique, NYCHANES

Introduction

Depuis plusieurs années, le Département de santé de la ville de New York a étoffé ses activités de surveillance en santé environnementale pour y inclure de nouveaux domaines de préoccupations et de nouvelles sources de données qui représentent la ville et sa population [1]. En 2004, New York a engagé, au niveau de sa communauté, la première étude similaire à l'Étude nationale des États-Unis sur santé et nutrition (*National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES). Cette version new-yorkaise, appelée NYCHANES, a suivi 1 999 personnes représentant la population adulte de New York ne vivant pas en institution. L'objectif prioritaire de NYCHANES était de fournir des estimations objectives de prévalence pour les maladies chroniques, ainsi que des informations sur la connaissance, les traitements et le contrôle de ces maladies [2]. L'étude de biosurveillance de New York a bénéficié de l'importante infrastructure et de la banque de prélèvements de NYCHANES. L'encadré ci-après présente les sept objectifs-clés de la biosurveillance environnementale pour la ville de New York. Le dernier objectif « éclairer les choix et conduire des actions de santé publique et des politiques en vue de réduire les expositions » apparaît comme essen-

tiel pour attirer l'attention et les ressources sur de futures actions de biosurveillance.

Méthodes de biosurveillance

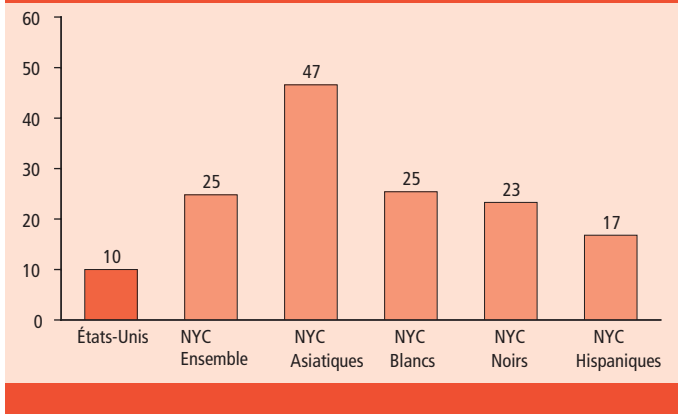
NYCHANES est une étude transversale en population, conduite entre juin et octobre 2004 sur des adultes de la ville de New York âgés de 20 ans et plus. Les détails de l'étude, en termes de conception, de méthodes d'échantillonnage et de collecte, ont été décrits par ailleurs [3]. Pour le volet « biosurveillance » présenté ici, des biomarqueurs environnementaux ont été choisis, parmi lesquels le mercure organique et inorganique et des métabolites urinaires de pesticides organophosphorés et de pyréthrinoïdes. Les prélèvements d'urine et de sang de 1 811 personnes ont été recueillis. Les métaux ont été analysés par les laboratoires Wadsworth de l'État de New York, et les pesticides par les laboratoires du Centre national de santé environnementale des Centres de prévention et de contrôle des maladies des États-Unis (US CDC).

Encadré Objectifs du Programme de biosurveillance environnementale de la Ville de New York (2004)

Les objectifs du programme de biosurveillance de New York étaient les suivants :

1. Estimer la distribution de l'exposition aux métaux lourds, pesticides et cotinine de la population..
2. Comparer l'exposition à New York avec celle de populations de référence, en particulier la population globale des États-Unis.
3. Identifier des groupes de populations à niveau de risque supérieur ou inférieur.
4. Analyser les facteurs de risque pour les expositions environnementales.
5. Déterminer des niveaux de base d'expositions qui serviront de référence pour de futurs résultats.
6. Constituer une biobanque, utilisable pour des études futures qui souhaitent explorer des sujets émergents en santé environnementale.
7. Éclairer les choix et conduire des actions de santé publique et des politiques publiques en vue de réduire les expositions.

Figure 1 Pourcentage de la population adulte des États-Unis et de la ville de New York avec un niveau de mercure dans le sang supérieur au niveau de notification à l'État (5 microgr/l)



Résultats de la biosurveillance

Mercure inorganique

En moyenne, les niveaux de mercure inorganique étaient peu élevés à New York. Cependant, le 95^e percentile des New-Yorkais hispaniques nés en République Dominicaine avait des expositions excédant 21,2 µg/l, soit plus de six fois celles du 95^e percentile des autres New-Yorkais. Les entretiens et les visites au domicile de plusieurs de ces participants ont permis de déterminer que tous ceux qui avaient été interrogés utilisaient des crèmes pour blanchir la peau contenant du mercure, fabriquées en République Dominicaine et importées illégalement aux États-Unis. Bien que les participants ayant un niveau de mercure inorganique significativement élevé dû à l'utilisation de ces produits soient peu nombreux, ils représentaient cependant 25 000 New-Yorkais.

Mercure organique

Le mercure total dans le sang a également été mesuré, montrant qu'en moyenne les habitants de New York avaient une exposition au mercure trois fois supérieure à celle des habitants des États-Unis en général [4]. Les niveaux étaient particulièrement élevés chez les New-Yorkais asiatiques, et plus encore chez ceux nés en Chine (figure 1). La consommation de poisson était la source principale de mercure, avec une forte relation linéaire entre la fréquence de consommation des produits de la mer et les niveaux de mercure mesurés. Les niveaux de mercure étaient

trois fois plus élevés à New York, même chez les individus qui ne consommaient pas de poisson.

Pesticides

NYCHANES a mesuré les métabolites urinaires de pesticides organophosphorés (PO) et de pyréthrinoïdes, selon les méthodes utilisées par NHANES [5,6]. Un échantillon aléatoire simple de 380 personnes a déjà été finalisé, mais la totalité des résultats pour les 1 811 échantillons ne sera disponible qu'en 2010. Les concentrations de métabolites de toutes les classes de pesticides étaient de 4 à 14 fois plus élevées à New York que dans le reste des États-Unis [7]. La figure 2 compare les niveaux de 95^e percentile des pesticides organophosphorés totaux et d'un métabolite de pyréthrinoïde représentatif, l'acide phénoxybenzoïque (PBA), un indicateur d'un large groupe de pesticides. Des différences significatives ont été observées selon le sexe et selon que le domicile des participants avait reçu récemment la visite de professionnels de la désinsectisation (*Pest control professional, PCP*). Ces derniers sont agréés et réglementés par l'État de New York. Les concentrations de métabolites de pesticides étaient deux à quatre fois plus élevées chez les femmes que chez les hommes. C'est une information importante, puisque l'exposition aux pesticides *in utero* a été associée à de plus faibles poids de naissance et à des retards cognitifs chez les enfants [8].

Ces résultats montrent la contribution importante du programme de biosurveillance. En premier lieu, ce programme a permis de décrire la disparité des expositions au sein de la population de New York ; il a montré que les expositions étaient nettement plus élevées à New York que dans le reste des États-Unis ; il a fait apparaître que les femmes peuvent être plus exposées à des agents associés à des troubles de la reproduction ; et, enfin, que des activités réglementées par l'administration ont un impact sur l'exposition.

Actions et politiques publiques en réponse aux résultats de la biosurveillance

Les politiques publiques sont un ensemble d'actions et de décisions mises en œuvre par les acteurs gouvernementaux, non gouvernementaux et du secteur privé. En conservant l'esprit du programme de biosurveillance de la ville de New York, les résultats obtenus ont rapidement été examinés au regard de leur signification pour la santé publique, et en tant qu'éléments offrant des perspectives pour réduire les expositions.

Figure 2 95^e percentile des expositions aux métabolites de pesticides dans NYCHANES par sexe et selon le passage récent d'un professionnel de la désinsectisation, New York

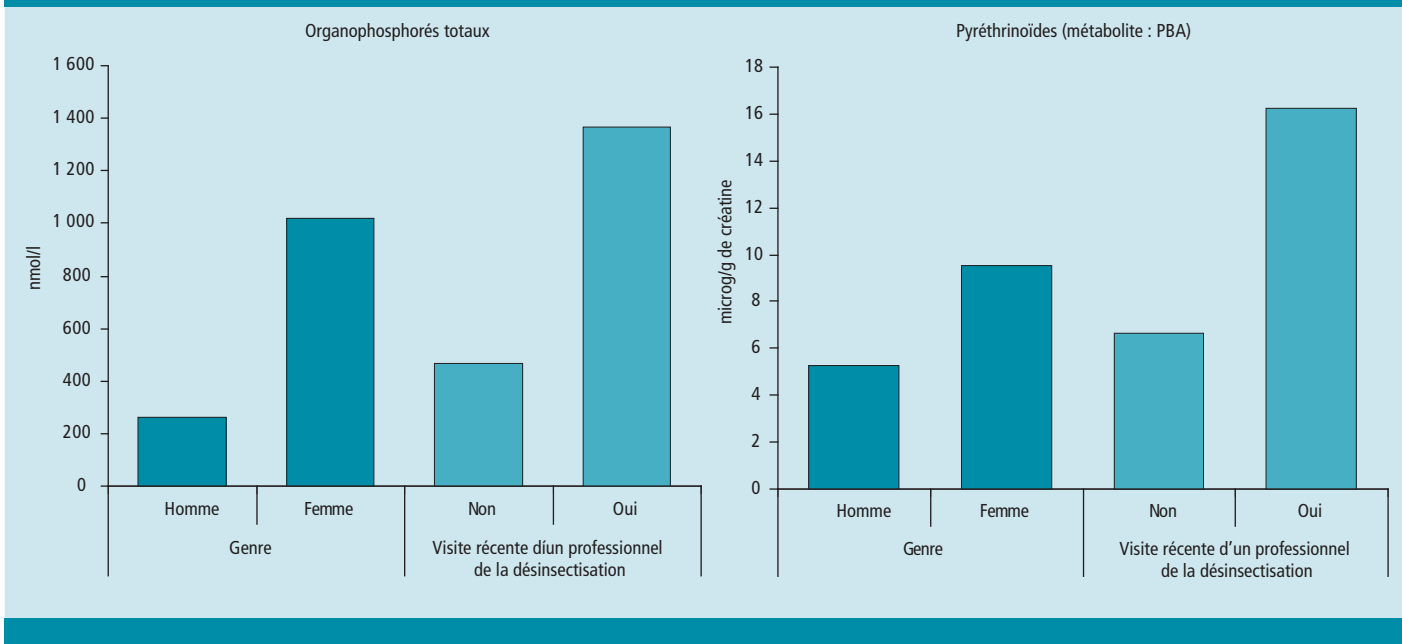


Figure 3 Affiche apposée dans les magasins par ordre de la ville de New York, alertant sur la présence de mercure dans les crèmes destinées à blanchir la peau (en anglais et en espagnol)

Skin-Lightening Creams
— *Warning* —

Skin-lightening creams that contain mercury are dangerous — mercury is a poison.

Read the labels of all skin products.

Do not use if:

- mercury is listed as an ingredient, or if
- ingredients are not listed

See your doctor if you use mercury-containing products.

Call 311 or 212-POISONS (212-764-7667) for more information.

Cremas Blanqueadoras
— *Alerta* —

Las cremas blanqueadoras que contienen mercurio son peligrosas — el mercurio es un veneno.

Lea la etiqueta de todo producto para la piel.

No use un producto si:

- la etiqueta indica que mercurio es un ingrediente, o si
- los ingredientes no están listados

Vea a su médico si usted usa productos que contienen mercurio.

Llame al 311 o 212-VENENOS (212-836-3667) para más información.

Do Not Use These Products/ No Use Estos Productos

- Recetas de la Farmacia Normal — Crema Blanqueadora
- Miss Key Crema Blanqueadora
- Santa Crema
- Dermaline Skin Cream
- Dr. Collado Jabón Germicida

NYC Health THE NEW YORK CITY DEPARTMENT OF HEALTH and MENTAL HYGIENE nyc.gov/health

The New York City Health Code Section 71.05 prohibits sale of mercury-containing skin products. La sección 71.05 del Código de Salud de la Ciudad de Nueva York prohíbe la venta de productos de la piel que contienen mercurio.

Edité avec autorisation.

Mercure inorganique

À la suite de la découverte des crèmes pour blanchir la peau, le Département de santé de la ville de New York a envoyé des inspecteurs dans plus de 400 magasins situés dans des quartiers habités principalement par des personnes originaires de République Dominicaine (d'après le recensement de 2000). Ces inspecteurs ont trouvé 13 marques de crèmes contenant du mercure, qui ont ensuite été interdites à la vente par le Département de santé dans plus de 100 magasins. Pour améliorer l'information des consommateurs, les magasins dont les produits avaient été retirés de la vente ont eu l'obligation d'afficher pendant six mois des panneaux alertant du danger de ces crèmes (figure 3). Au vu de la fréquence accrue de découvertes de nouveaux produits importés contaminés, le Département de santé de la ville a créé une unité spéciale au sein de son programme de prévention du saturnisme pour continuer les inspections de magasins et les campagnes d'information du public. Grâce à la coopération de l'Association pan-américaine pour la santé (PAHO), il a été possible de contacter le ministère de la Santé de la République Dominicaine qui, à son tour, a diligenté des inspections dans les laboratoires de production et ordonné la cessation de production pour au moins l'un d'entre eux. L'importante médiatisation des résultats par la presse et la télévision a grandement contribué à informer le grand public de l'existence de ces crèmes.

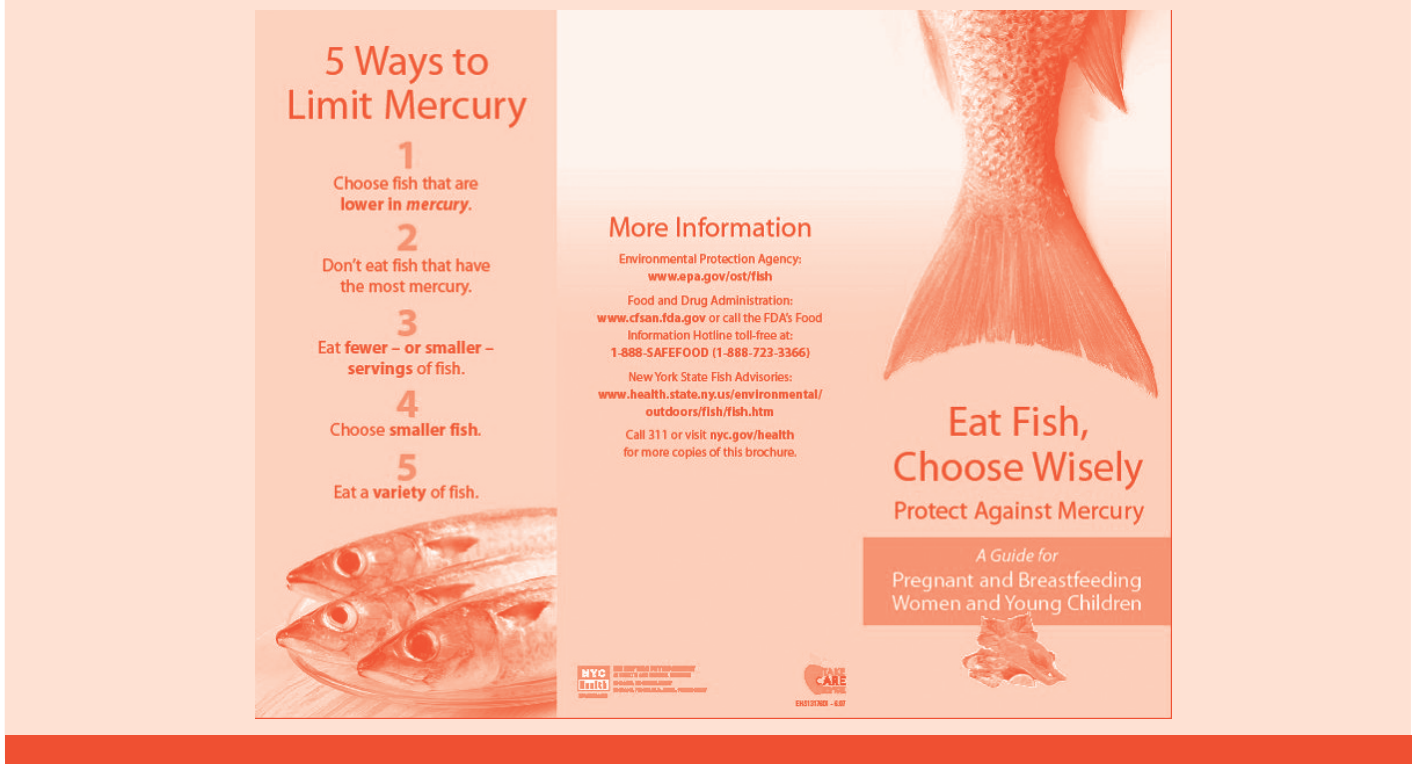
Mercure organique

Les résultats de cette étude de biosurveillance ont démontré que la stratégie antérieure des autorités fédérales et de l'État de New York, qui mettait l'accent sur les moyens d'éviter l'exposition au mercure contenu dans les poissons sauvages d'eau douce, n'était pas adaptée à une population consommatrice de poisson vendu dans le commerce pour l'essentiel. La biosurveillance a conduit à une collaboration étroite entre

le Département de santé de la ville de New York, l'Agence de protection de l'environnement des États-Unis (US EPA), et le Département pour l'agriculture et les marchés de l'État de New York. Tous trois ont collaboré au recueil d'échantillons de poissons vendus à New York ; les résultats de ces analyses seront rendus publics dans le courant de l'année 2009. Au travers de son réseau d'alertes sanitaires, la ville de New York a publié des recommandations cliniques, à l'attention des médecins et infirmières, relatives à l'exposition au mercure organique et aux risques sanitaires associés, encourageant à l'éducation des patients et déconseillant le recours à des tests de routine (réalisés dans le cadre d'un dépistage). Le Département de santé de la ville a également lancé sa première campagne d'éducation sur le poisson qui s'est traduite par la diffusion de 200 000 guides sur la consommation du poisson, en trois langues, sur le thème « Mangez du poisson, faites le bon choix » (figure 4).

Pesticides

En 1999, une association de défense de l'environnement a publié les résultats de son analyse d'une base de données de l'État de New York unique en son genre sur les applications de pesticides ; ainsi parmi les soixante-deux comtés de l'État de New York, quatre de la ville de New York font partie des 10 premiers comtés utilisateurs de pesticides de tout l'État, dépassant de nombreux comtés à forte production agricole ainsi que ceux de banlieue dotés de surfaces non négligeables de pelouses [9]. Les résultats de biosurveillance à New York confirment les affirmations de cette association, selon lesquelles les expositions urbaines aux pesticides étaient probablement plus importantes que ce qui était reconnu jusqu'à présent. Depuis cette étude, New York est devenue la plus grande ville des États-Unis à restreindre l'utilisation des pesticides pour ses usages municipaux, et a mis en place un rapport sur



l'utilisation des pesticides, accessible au public, contribuant ainsi à répondre à la demande d'un usage plus sûr et rationnel de ceux-ci. Les personnels des agences fédérales et de l'État de New York, auxquels ces résultats de biosurveillance ont été présentés, rapportent que ceux-ci ont contribué à leur faire prendre davantage conscience de l'importance des expositions urbaines aux pesticides. La ville de New York est maintenant représentée au sein d'un comité consultatif sur les pesticides mis en place par l'EPA, et accueillera prochainement avec l'EPA et des agences de l'État de New York un symposium sur l'utilisation des pesticides en milieu urbain. Récemment, la ville de New York a contribué à obtenir l'engagement des instances de l'État de New York, en charge de la réglementation, d'interdire l'utilisation des pesticides présentés sous forme de bombes pressurisées à diffusion continue [10].

Discussion

En peu de temps, depuis la publication des résultats de NYCHANES, la ville de New York a su mobiliser d'autres organismes gouvernementaux pour entreprendre une série de mesures qui, prises ensemble, ont un impact significatif sur la réduction des expositions au mercure et aux pesticides.

Un cadre pour comprendre l'influence de la biosurveillance sur les décisions et les politiques publiques

Au début des années 1990, deux spécialistes en sciences sociales nord-américains, Paul Sabatier et Hank Jenkins-Smith, ont conçu un cadre de réflexion pour comprendre comment se prennent les décisions en matière de politiques publiques au sein d'un système d'informations, de convictions et de ressources [11]. Les différents acteurs de ces politiques sont aussi bien des agences locales, gouvernementales au niveau d'un État ou fédérales, des officiels élus, des organisations en charge de la santé, des groupes de pression, des industriels ou d'autres encore en fonction du domaine concerné. Au fil des négociations, des conflits ou des consensus, ces acteurs définissent les choix politiques qui produiront des résultats et qui nourriront à leur tour un nouveau cycle d'analyses et d'améliorations des politiques, et ceci selon un processus continu. À l'extérieur de ce système, il existe des éléments plus difficiles à circonscrire mais qui sont des facteurs très importants pour ces politiques. Il

s'agit de la façon d'aborder la question posée, des informations disponibles, et des règles d'engagement. Pour la discussion qui suit, il est important de signaler que, selon cette approche, ces systèmes ont tendance à maintenir le *statu quo* jusqu'à ce qu'un changement significatif d'un des éléments crée un déséquilibre suffisant.

Pourquoi la biosurveillance peut influencer aisément les actions publiques

Au regard des divers impacts du programme de biosurveillance de la ville de New York, il est utile d'analyser quels sont les éléments politiques qui ont été le plus influencés par la biosurveillance, et comment.

- La biosurveillance peut avoir des répercussions profondes sur un certain nombre de convictions. Dans le cas des pesticides, par exemple, les instances de contrôle pensent souvent que le processus d'enregistrement et d'agrément des produits suffit à assurer des expositions minimales, et que les notices d'utilisation sont le gage de sécurité d'un produit. Les résultats de la ville de New York ont ébranlé ces convictions.
- La biosurveillance peut conduire à redéfinir l'étendue d'une question. Les résultats de New York ont permis de reformuler la question du « mercure dans le poisson » en « mercure chez l'homme dû au poisson ». Lorsque la question des pesticides a été reformulée en incluant la notion d'exposition et pas uniquement d'utilisation, les agences gouvernementales ont pu reconsidérer le rôle qu'elles pouvaient jouer dans la prévention des expositions. Du fait des expositions uniformément plus élevées dans la ville de New York, considérer les pesticides et le mercure comme un problème de vie en ville a amené les agences de l'État de New York et les agences fédérales à être plus sensibles aux questions urbaines.
- La biosurveillance peut avoir une influence sur la priorité relative accordée à différentes valeurs. Aux États-Unis, les agences en charge de la réglementation des produits de consommation et des aliments peuvent jouer un double rôle : la protection du public et la promotion du commerce. Les données d'exposition humaine contribuent à faire pencher la balance du côté de la protection du public.
- La biosurveillance peut également influencer la conviction qu'ont les gens qu'un changement est possible pour résoudre un problème. En quantifiant un problème et en démontrant qu'il existe de grandes

inégalités d'expositions chez certains groupes de population, la biosurveillance montre qu'il est possible de modifier les expositions, et prépare ainsi la voie aux décideurs pour qu'ils réfléchissent à la manière dont leurs propres actions pourront affecter les expositions.

Enfin, les résultats de la biosurveillance affectent les convictions quant à l'efficacité de l'action gouvernementale. Qu'il s'agisse de comparer des niveaux de base d'exposition à une norme ou de suivre ces niveaux d'exposition dans le temps, les données d'exposition permettent d'évaluer l'effet des actions gouvernementales dans un délai plus court que les données purement sanitaires, en particulier pour les expositions associées à des maladies chroniques. La capacité à évaluer et à démontrer l'efficacité des actions peut avoir une influence sur la volonté à considérer comme possible les évolutions des politiques publiques.

Limites

La généralisation de ces résultats issus des activités de biosurveillance de la ville de New York peut être limitée du fait de plusieurs facteurs. L'étude de la ville de New York a été conduite dans le cadre d'une enquête plus large en population sur la nutrition et la santé. Il semble que ses résultats aient été suffisamment convaincants pour influencer une politique publique notamment parce que les résultats n'étaient pas affectés par des biais de réponse. La ville de New York a choisi les sujets de son étude de biosurveillance – mercure et pesticides – en tenant compte de la capacité d'interprétation des résultats et de mise en œuvre d'actions. Tous les biomarqueurs de biosurveillance humaine ne se prêtent pas aussi aisément à l'interprétation en l'absence d'une valeur standard ou de référence, ou à des actions en raison des incertitudes relatives aux sources d'exposition.

Conclusion

Le programme de biosurveillance en population conduit par la ville de New York a complété des données de santé disponibles par ailleurs, a identifié des populations à plus grand risque d'exposition et s'est fait l'écho des préoccupations du public en mettant implicitement l'accent sur la prévention primaire des expositions plutôt que sur une réduction des risques ou sur des traitements médicaux. La biosurveillance n'est qu'un des nombreux outils de surveillance de la santé publique environnementale. Néanmoins, sa capacité unique de vérification des expositions humaines augmente son aptitude à influencer les politiques publiques en modifiant les hypothèses, en créant une hiérarchie entre des hypothèses en compétition concernant les risques, en impliquant de nouvelles parties prenantes, et en modifiant les convictions des principaux acteurs des politiques publiques.

Remerciements

Cet article est adapté d'une présentation à la Conférence européenne sur la biosurveillance humaine du 3 novembre 2008 (http://www.invs.sante.fr/agenda/biosurveillance_2008/programme_en.htm). L'auteur tient à exprimer sa gratitude à Anne-Catherine Viso de l'Institut de veille sanitaire pour ses commentaires. Wendy McKelvey, Charon Gwynn, Jessica Leighton, Nancy Jeffery, Nancy Clark, Deborah Nagin, Caroline Bragdon, Robert Hoffman, Lorna Thorpe et Thomas R. Frieden du Département de santé et d'hygiène mentale de NYC ont tous collaboré à l'analyse des résultats sur le mercure. Audrey Thier du Département de protection de l'environnement de l'État de New York a contribué au développement de la politique concernant les pesticides. Christopher Palmer et Patrick Parsons, des Laboratoires Wadsworth de l'État de New York, et Dana Barr des Laboratoires du CDC-NCEH sont nos partenaires habituels pour l'analyse des échantillons. Le financement du programme NYCHANES et de son suivi a été assuré par la ville de New York, et par le Centre national de santé environnementale des Centres de prévention et de contrôle des maladies des États-Unis (CDC) (U50CCJU222455 et U50CCJU223290 pour le Département de santé et d'hygiène mentale de la ville de New York ; U59CCJU22339202 pour le Centre Wadsworth). Les opinions exprimées dans cet article n'engagent que leur auteur et ne représentent aucunement les positions officielles de la ville de New York.

Références

- [1] Kass D, Thier A, Leighton J, Cone J, Jeffery N. Developing a comprehensive pesticide health effects tracking system for an urban setting: New York City's experience. *Env Health Perspect.* 2004;112(14):1419-23.
- [2] Gwynn, C, Mandel-Ricci, J, Kass, D, Goldfarb, T, Thorpe, L. Designing and implementing a community HANES: The New York City experience. *New York City Department of Health and Mental Hygiene*, 2005. <http://www.nyc.gov/html/doh/html/hanes/howto.shtml>
- [3] Thorpe LE, Gwynn RC, Mandel-Ricci J, Roberts S, Tsoi B, Berman L, *et al.* Study design and participation rates of the New York City Health and Nutrition Examination Survey, 2004. *Prev Chronic Dis.* 2006;3(3). http://www.cdc.gov/pcd/issues/2006/jul/05_0177.htm
- [4] McKelvey W, Gwynn C, Jeffery N, Kass DE, Thorpe LE, Garg RK, *et al.* A biomonitoring study of lead, cadmium and mercury in the blood of New York City adults. *Environ Health Perspect.* 2007;115(10): 1435-41.
- [5] Barr DB, Bravo R, Weerasekera G, Caltabiano LM, Whitehead RD, Olsson A, *et al.* Concentrations of dialkyl phosphate metabolites of organophosphorus pesticides in the U.S. population. *Environ Health Perspect.* 2004;112:186-200.
- [6] Baker SE, Olsson AO, Barr DB. Isotope dilution high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for quantifying urinary metabolites of synthetic pyrethroid insecticides. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2004;46:281-8.
- [7] CDC. Third national report on human exposures to environmental chemicals. July 2005. <http://www.cdc.gov/ExposureReport/pdf/thirdreport.pdf>
- [8] Perera FP, Rauh V, Whyatt RM, Tang D, Tsai WY, Bernert JT, *et al.* A summary of recent findings on birth outcomes and developmental effects of prenatal ETS, PAH, and pesticide exposures. *Neurotoxicology.* 2005;26(4):573-87.
- [9] Thier A. The toxic treadmill-pesticide use and sales in New York State 1997-1998. Albany, NY: Environmental Advocates/New York Public Interest Research Group Fund Inc., 2000.
- [10] NYS DEC. State to Restrict Use of "Bug Bombs". October 17, 2008. <http://www.dec.ny.gov/press/48084.html>
- [11] Sabatier PA, Jenkins-Smith HC. Policy change and learning: an advocacy coalition approach. Westview Press. August 23, 1993.

Biomarqueurs urinaires d'exposition aux pesticides des femmes enceintes de la cohorte Pélagie réalisée en Bretagne, France (2002-2006)

Cécile Chevrier¹ (cecile.chevrier@rennes.inserm.fr), Claire Petit¹, Gwendolina Limon², Christine Monfort¹, Gaël Durand², Sylvaine Cordier¹

1/ Inserm U625 ; GERHM, Université de Rennes I, IFR140, Rennes, France 2/ Idhesa Bretagne Océane, Plouzané, France

Résumé

Bien qu'essentiellement agricole, l'usage des pesticides est varié et les sources d'exposition de la population aux pesticides sont multiples. Les niveaux d'imprégnation de la population générale aux pesticides sont méconnus en France et dans la majorité des pays européens. La mesure de l'exposition par des biomarqueurs d'exposition a l'avantage d'intégrer toutes les voies possibles d'exposition. Compte-tenu de la sensibilité particulière des fœtus aux toxiques, évaluer l'exposition des femmes enceintes est une question majeure de santé publique.

La cohorte Pélagie a inclus près de 3 500 femmes enceintes en Bretagne entre 2002 et 2006. La collecte d'échantillons urinaires en début de grossesse et des dosages chimiques de pesticides pour 546 échantillons urinaires ont été réalisés. L'objectif était d'évaluer le niveau et l'étendue de l'imprégnation des femmes enceintes aux pesticides, en particulier aux herbicides de la famille des triazines, interdits d'usage en France depuis fin 2003 mais toujours présents dans l'environnement, et aux insecticides organophosphorés, d'usages agricoles et non agricoles.

Les résultats indiquent la présence de traces de pesticides dans la majorité des urines des femmes enceintes, certaines molécules étant des produits de dégradation persistants dans l'environnement de molécules-mères. Ces résidus de pesticides sont généralement multiples et leurs impacts, individuels ou conjoints, sur le fœtus et son développement sont encore incertains dans la littérature épidémiologique. Ils seront évalués prochainement dans la cohorte Pélagie.

Mots clés

Pesticide, exposition, marqueur urinaire, grossesse

Introduction

La majorité des pesticides est utilisée lors d'activités agricoles pour le traitement des cultures. De nombreux autres exemples d'usage de pesticides existent et sont communs : usage individuel d'entretien des jardins, allées ou potagers privés, usage dans les habitations contre les moustiques ou les fourmis, usage vétérinaire, anti-parasitaire et sur les animaux domestiques, usage industriel, usage par les collectivités pour l'entretien des jardins publics, des routes et des voies ferrées. Tous ces usages variés engendrent une contamination des sols, des eaux et de l'air par des molécules de pesticides, qui contaminent les plantes, les animaux et les hommes [1].

De nombreuses enquêtes font aujourd'hui état d'une contamination de nos environnements par des pesticides. L'Institut français de l'environnement (Ifen) a observé en 2006, dans les cours d'eau français, des résidus de pesticides pour 90 % des mille stations réparties sur l'ensemble du territoire, déclarant ainsi une qualité moyenne à mauvaise vis-à-vis des pesticides pour plus d'un tiers des sites mesurés [2]. Des traces de pesticides sont détectées pour la moitié des stations de mesure des eaux souterraines. Une fraction de la population (1,5 % en Bretagne, 5 % en France) a ainsi été exposée à une eau du robinet ayant fait l'objet d'un dépassement de la limite réglementaire de 0,1 µg/l en pesticides [3]. Les eaux de pluie sont localement et ponctuellement fortement contaminées par des pesticides [4]. Des pesticides sont régulièrement détectés dans l'atmosphère par des associations de surveillance de la qualité de l'air réparties dans diverses régions françaises [5,6]. Différentes enquêtes ont montré la présence de résidus de pesticides dans des logements français [7]. Enfin, une enquête européenne a montré récemment que près de la moitié des fruits, légumes et céréales disponibles dans l'Union européenne contient des résidus de pesticides [8]. Notre environnement quotidien, incluant l'alimentation et nos usages domestiques, nous expose ainsi à des résidus de pesticides par ingestion, inhalation ou par contact cutané. Cette exposition environnementale est généralement supposée de niveaux faibles, mais continue ou répétée, et les niveaux d'exposition aux pesticides de la population générale sont à nos jours mal connus en France et pour la majorité des pays européens. La population bretonne, en raison d'une forte activité agricole dans la région, est particulièrement concernée par l'exposition aux pesticides.

La cohorte Pélagie a été mise en place dans cette région pour étudier l'impact de contaminants de l'environnement en Bretagne sur le développement intra-utérin et celui de l'enfant. Grâce à la collecte d'échantillons urinaires de femmes enceintes en début de grossesse entre 2002 et 2006, la cohorte Pélagie nous permet d'utiliser des biomarqueurs d'exposition aux pesticides, qui reflètent la dose interne ou l'imprégnation biologique et qui ont l'avantage d'intégrer toutes les voies possibles d'exposition.

Nous nous sommes en particulier intéressés aux herbicides de la famille des triazines et aux insecticides organophosphorés, potentiellement toxiques pour la reproduction et le neurodéveloppement. L'atrazine et la simazine, de la classe des triazines, sont des herbicides appliqués en culture de maïs dont les usages sont interdits en France depuis fin 2003. Leurs produits de dégradation se déplacent dans les eaux et sont encore très présents dans l'environnement principalement sous leurs formes déalkylées (eau) et hydroxylées (sols et plantes), variant de quelques mois à quelques années après l'usage de l'herbicide. Dans le monde, l'atrazine continue d'être un des herbicides les plus utilisés. Des effets embryotoxiques et embryoléthaux, ainsi que des perturbations des systèmes endocriniens et immunitaires ont été rapportés chez l'animal suite à une exposition prénatale à l'atrazine [9]. Les insecticides organophosphorés ont largement remplacé les pesticides organochlorés dans de nombreuses cultures et sont très présents dans les produits non agricoles, comme ceux utilisés à domicile et sur les animaux. Peu d'études animales ont observé des effets tératogènes suite à une exposition prénatale à des insecticides organophosphorés ; en revanche, des inquiétudes sont formulées suite à l'observation d'effets neurotoxiques pour des niveaux d'exposition modérés voire faibles [10,11].

L'objectif de cet article est de décrire les niveaux d'exposition à divers pesticides mesurés dans les urines des femmes de la cohorte Pélagie. Ces résultats ont été communiqués lors de la Conférence européenne sur la biosurveillance humaine, organisée en novembre 2008 à Paris¹.

¹ http://www.invs.sante.fr/agenda/biosurveillance_2008/programme_en.htm

Méthodes

L'étude Pélagie

L'étude épidémiologique Pélagie est une étude de cohorte ayant inclus près de 3 500 femmes au début de leur grossesse et réalisant un suivi des nouveau-nés pendant plusieurs années.

Les femmes enceintes étaient recrutées lors des consultations médicales au cours du premier trimestre de la grossesse (avant 19 semaines d'aménorrhée), pendant une période de plus de trois ans (septembre 2002 - février 2006) dans les départements d'Ille-et-Vilaine, du Finistère et des Côtes-d'Armor. Chaque médecin participant informait la consultante des objectifs et des modalités de l'étude et lui demandait sa participation. Lors de cette première visite, un questionnaire était remis à la femme, et il lui était demandé de le remplir à son domicile et de le retourner directement à l'Inserm U625. Elle retournait également un flacon d'urines du matin (urines les plus concentrées et les plus susceptibles d'accumuler les expositions récentes pour les pesticides non persistants dosés dans l'étude [12]) dans l'emballage pré-affranchi qui lui était fourni. Des échantillons urinaires de début de grossesse ont finalement été collectés pour près de 95 % des femmes participant à l'étude Pélagie. Au moment de la naissance, divers prélèvements étaient effectués : un échantillon de sang du cordon ombilical, une mèche de cheveux de la mère et un fragment de placenta. Les informations sur le déroulement de la grossesse et de l'accouchement étaient recueillies par les sages-femmes ; l'état de santé de l'enfant à la naissance était évalué par le pédiatre de maternité. Les prélèvements biologiques étaient stockés et congelés, à -20 °C pour les urines.

Dosages chimiques dans les urines

Les dosages chimiques de pesticides dans les prélèvements d'urines ont été réalisés selon une stratégie cas-cohorte, incluant un échantillon de 569 grossesses (18 % de la cohorte ; sans hypertension artérielle maternelle et ayant abouti à une naissance vivante et unique) tiré au sort dans la cohorte et appelé sous-cohorte [13]. Un total de 52 molécules a été dosé dans les urines, dont 12 appartenant à la classe des triazines, 32 à la classe des organophosphorés, 6 à la classe des amides et 2 à la classe des carbamates.

Les analyses chimiques étaient réalisées par l'Institut Idhesa (Plouzané, Finistère) à partir d'un volume maximal de 10 ml d'urine en utilisant la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse triple quadrupôle (LC/MSMS) après extraction liquide-solide. Les pesticides présents dans les urines étaient extraits à l'aide d'un système d'extraction liquide-solide en ligne de type Symbiosis Prospekt II en utilisant une cartouche Hysphere C18 HD et élués avec la phase mobile utilisée pour la chromatographie. La séparation était obtenue par chromatographie en phase liquide (*Alliance Waters, Separations Module 2690*) en utilisant une colonne Synergi Fusion RP C18, (250 X 2 mm, 4 µm) et un gradient d'élué : acétonitrile/acide formique 0,01 % et formiate d'ammonium 5mM/acide formique 0,01 %. La détection était réalisée par LC/MSMS (Quattro Ultima, Micromass/Waters). Les étalons de référence étaient obtenus auprès de Riedel-de-Haën Fine Chemicals et Dr. Ehrenstorfer GmbH. Pour les contrôles d'extraction et de détection, trois étalons internes ont été utilisés : la simazine deutériée 10, le diuron deutérié 6 et le DMButylphosphate. Compte tenu du nombre de molécules analysées simultanément, cette méthode est innovante et, grâce à la confirmation par LC/MSMS (deux transitions minimum) et l'utilisation de trois étalons internes, permet ainsi d'améliorer les limites de détection.

Les limites de détection et de quantification (LQ) pour chaque molécule atteinte par le laboratoire sont présentées dans le tableau 1. Les LQ varient de 0,001 à 1,7 µg/l. La linéarité de gamme de concentration a été réalisée entre 0,010 et 10 µg/l pour les pesticides avec les plus basses limites de détection et à partir de la limite de détection pour les autres. Les rendements d'analyses sont de 100 % +/- 20 %, avec des coefficients de variation allant de 0,1 à 13,9 %.

Analyse statistique

Les dosages chimiques sont exprimés en µg/l. L'ensemble des valeurs non quantifiées pour chaque composé a été remplacé par la limite de détection divisée par la racine carrée de deux. Les concentrations molaires, exprimées en nmol/l, ont été obtenues en divisant les dosages chimiques par la masse molaire. Pour construire des biomarqueurs d'exposition cumulant plusieurs molécules, les concentrations molaires étaient sommées. Les concentrations ajustées sur le niveau de créatinine urinaire, indice de la dilution des urines, étaient calculées. Les moyennes géométriques étaient calculées afin de réduire l'influence des valeurs extrêmes. Le logiciel SAS® a été utilisé pour tous les calculs (SAS/STAT version 9.1, SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

Résultats

Parmi les 569 femmes de la sous-cohorte de l'étude Pélagie, 23 n'avaient pas transmis d'échantillon urinaire ou trop tardivement selon les critères d'inclusion de l'étude. Les résultats de dosages urinaires de pesticides sont ainsi disponibles pour 546 (96 %) femmes de la sous-cohorte (tableau 2).

Tableau 1 Liste des composés de triazines et d'insecticides organophosphorés (OP) par ordre décroissant du nombre de valeurs quantifiées en µg/l parmi les 546 prélèvements d'urines de femmes enceintes de la sous-cohorte de l'étude Pélagie, Bretagne, France, 2002-2006

Famille	Métabolite	Limite de détection (µg/l)	Limite de quantification (LQ : µg/l)	n (>LQ)	%(>LQ)
OP ^a	DMP	0,058	0,20	458	83,88
OP	Diazinon	0,0002	0,001	206	37,73
OP	DEDTP	0,005	0,02	195	35,71
OP	Ethion	0,003	0,009	168	30,77
OP	DMP	0,32	1	154	28,21
OP	Chlorpyrifos-oxon	0	0,002	139	25,46
OP	Phoxim	0,026	0,09	137	25,09
OP	DMPT	0,127	0,45	110	20,15
OP	Paraoxon-méthyl	0,0225	0,75	106	19,41
OP	DEP	0,366	1,25	96	17,58
Triazine	Atrazine désipropoyl-2-hydroxy	0,043	0,15	88	16,12
Triazine	Atrazine déséthyl désisopropyl 2-hydroxy	0,067	0,25	77	14,10
OP	4-nitrophénol	0,062	0,21	75	13,74
OP	Phorate	0,003	0,01	68	12,45
OP	Chlorpyrifos	0,010	0,035	66	12,09
OP	Chlormephos	0,017	0,06	62	11,36
Triazine	Atrazine déséthyl	0,001	0,003	58	10,62
OP	4-nitrophenyl (sulfate) potassium salt	0,022	0,08	58	10,62
Triazine	Atrazine-2-Hydroxy	0,005	0,02	56	10,26
OP	Paraoxon-éthyl	0,015	0,05	56	10,26
OP	TCPY :3,5,6-trichloro-2-pyridinol	0,042	0,15	52	9,52
OP	DETP	0,508	1,70	47	8,61
Triazine	Simazine 2-hydroxy	0,006	0,02	46	8,42
OP	Terbufos-sulfoxyde	0,002	0,008	43	7,88
Triazine	Simazine mercapturate	0,014	0,06	42	7,69
Triazine	Atrazine déséthyl désisopropyl	0,135	0,50	39	7,14
OP	Terbufos-oxon-sulfone	0,014	0,045	36	6,59
OP	Parathion-éthyl	0,362	1,50	36	6,59
OP	Parathion-méthyl	0,07	0,25	34	6,23
OP	Malathion	0,002	0,006	33	6,04
OP	chlorpyrifos méthyl-oxon	0,015	0,05	31	5,68
OP	Fenthion	0,014	0,05	30	5,49
Triazine	Atrazine déséthyl 2-hydroxy	0,094	0,315	27	4,95
OP	Terbufos-oxon	0,003	0,009	27	4,95
OP	Terbufos-sulfone	0,003	0,01	27	4,95
Triazine	Atrazine désipropoyl	0,262	0,90	24	4,40
Triazine	Atrazine mercapturate	0,005	0,02	22	4,03
OP	Chlorpyrifos-méthyl	0,043	0,15	17	3,11
OP	Terbufos-oxon-sulfoxyde	0,008	0,03	17	3,11
OP	Dichlorvos	0,268	0,90	14	2,56
OP	Terbufos	0,018	0,06	14	2,56
Triazine	Atrazine	0,01	0,05	9	1,65
OP	Ométhoate	0,033	0,15	9	1,65
Triazine	Simazine	0,054	0,20	5	0,92

^a Organophosphorés

En gras : substance-mère

n(>LQ) : nombre de valeurs quantifiées ; %(>LQ) : pourcentage de valeurs quantifiées

Tableau 2 Description de la population des 546 femmes enceintes* de la sous-cohorte de l'étude Pélagie, Bretagne, France, 2002-2006

Année d'inclusion		
2002	n= 77	14,10 %
2003	n=197	36,10 %
2004	n=198	36,30 %
2005-6	n= 74	13,60 %
Département de résidence		
Ille-et-Vilaine	n=342	62,60 %
Côtes-d'Armor	n=147	26,90 %
Finistère	n= 33	6,00 %
Autres départements ou manquant	n= 24	4,40 %
Zone d'habitation		
Commune < 20 000 habitants	n=443	81,10 %
Commune > 20 000 habitants	n=103	18,90 %
Âge de la femme enceinte à l'inclusion		
< 25 ans	n= 67	12,30 %
25 - 29 ans	n=212	38,90 %
30 - 34 ans	n=191	35,10 %
35 ans	n= 75	13,80 %
Âge médian (min.-max.)	29,9 ans	(19,5-44) ans
IMC médian (min.-max.)	21,3 kg/m ²	(15-44) kg/m ²
Parité		
1	n=245	45,00 %
2	n=197	36,10 %
3	n=103	18,90 %
Niveau d'éducation de la mère		
Niveau inférieur au bac	n=102	18,70 %
Niveau bac	n=105	19,30 %
Niveau supérieur au bac	n=338	62,00 %
Statut tabagique de la mère		
Non fumeuse	n=390	72,40 %
Ex-fumeuse pendant le début de grossesse avant l'inclusion	n= 62	11,50 %
Fumeuse à l'inclusion	n= 87	16,10 %
Consommation maternelle d'alcool en début de grossesse		
Jamais ou occasionnellement	n=459	85,30 %
1 fois par jour	n= 73	13,60 %
> 1 fois par jour	n= 6	1,10 %
Saison du prélèvement urinaire		
Printemps	n=144	26,40 %
Été	n=115	21,10 %
Automne	n=155	28,40 %
Hiver	n=131	24,00 %
Âge gestationnel médian au prélèvement urinaire (min.-max.)	10,3 semaines de gestation	(2-18) semaines de gestation
Niveau médian de créatinine (min.-max.)	1 g/l	(0,19-3,51) g/l

* Femmes de la sous-cohorte pour lesquelles un échantillon urinaire était collecté et avec un niveau de créatinine supérieur à 100 mg/L (n=546 parmi 569 ; 96 %)
n : effectif ; % : pourcentage ; IMC : indice de masse corporelle

La majorité de ces femmes a été incluse dans le département d'Ille-et-Vilaine. Près des trois quarts sont âgées de 25 à 34 ans ; 45 % sont primipares. Plus de 60 % des participantes rapportent avoir étudié pendant au moins deux ans après le baccalauréat. Environ 27 % des femmes déclarent fumer en début de grossesse. Une consommation d'alcool en début de grossesse est rapportée par 15 % d'entre elles avec moins d'un verre par jour, et pour 1 % des femmes cette consommation

est de plus d'un verre par jour. Les prélèvements urinaires ont eu lieu après 11 semaines de gestation pour la moitié des femmes. Leurs fréquences varient légèrement en fonction des saisons pour lesquelles les usages agricoles de pesticides peuvent différer : 28 % en automne, 26 % au printemps. Le niveau de créatinine varie entre 185 et 3 511 mg/l (médiane=1 004 mg/l).

Les 44 molécules d'intérêt (triazines et organophosphorés) ont été quantifiées dans 1 à 84 % des 546 échantillons urinaires de la sous-cohorte (tableau 1). Les 10 molécules les plus quantifiées appartiennent à la famille des insecticides organophosphorés, leurs limites de quantification n'étant pas nécessairement les plus faibles. Seuls 1,6 % des échantillons urinaires de la sous-cohorte n'ont pas de traces des 52 molécules dosées (i.e. aucune molécule quantifiée). La majorité des échantillons urinaires (54 %) contient au moins 8 molécules quantifiées, 10 % des échantillons contiennent au moins 13 molécules, allant jusqu'à 28 molécules quantifiées pour un échantillon urinaire (figure 1).

Les descriptions des niveaux de traces urinaires de triazines et d'insecticides organophosphorés pour les 546 femmes enceintes de la sous-cohorte Pélagie sont présentées, avec et sans ajustement sur le niveau de créatinine dans les tableaux 3 et 4. Des traces d'exposition à l'atrazine et à la simazine, mesurée pour chacune par la substance-mère et son métabolite mercapturique, sont observées pour une minorité de femmes (5 et 8 % respectivement ; tableau 3). Leurs métabolites déalkylés et hydroxylés sont en revanche observés dans 20 et 40 % des échantillons urinaires. Les niveaux urinaires moyens sont les plus faibles pour l'atrazine et son métabolite mercapturique, puis pour la simazine et son métabolite mercapturique, pouvant atteindre au moins 0,1 µg/L de simazine mercapturate pour 5 % de la population étudiée ; les niveaux urinaires moyens de métabolites déalkylés et hydroxylés sont plus élevés et comparables entre eux (respectivement 2,2 nmol/l et 2,0 nmol/l).

Les composés d'insecticides organophosphorés pour lesquels un niveau d'au moins 0,1 µg/l d'urine a été quantifié dans 5 % ou plus des échantillons urinaires sont présentés dans le tableau 4. Il s'agit du chlormephos (cultures de maïs), du chlorpyrifos (diverses cultures, produits domestiques contre les fourmis, blattes et autres insectes), du TCPy, métabolite du chlorpyrifos, de l'éthion (cultures de céréales et légumes), du parathion-éthyl (diverses cultures, usage interdit depuis fin 2002), du parathion-méthyl (diverses cultures, usage interdit depuis fin 2003), de métabolites des parathions (oxon et autres : paraoxon-éthyl, paraoxon-méthyl, 4-nitrophénol, 4-nitrophényl potassium salt), du phorate (cultures de maïs, usage interdit depuis fin 2003) et du phoxim (diverses cultures, produits contre les fourmis). Le tableau 4 montre que les métabolites dialkylphosphates (DAP), communs à de nombreux insecticides organophosphorés, ont été retrouvés dans plus de 90 % des échantillons urinaires. La majorité de ces échantillons contient à la fois des métabolites de la classe éthyl (DE) et de la classe méthyl (DM) ; la plus faible fréquence de quantification parmi les six métabolites DAP est celle du DETP (9 %). Les plus forts niveaux moyens parmi les six métabolites DAP sont observés pour le DMP (12 nmol/l ; métabolite commun

Tableau 3 Distribution des niveaux de traces urinaires d'herbicides de la famille des triazines parmi les 546 femmes enceintes de la sous-cohorte de l'étude Pélagie, Bretagne, France, 2002-2006

	% (>LQ)	Concentration urinaire							Concentration urinaire ajustée sur la créatinine						
		médiane	p75	p90	p95	p99	Max	Moy. Géom.	médiane	p75	p90	p95	p99	Max	Moy. Géom.
		µg/l							µg/g creat						
Atrazine	2 %	<LQ	<LQ	<LQ	<LQ	0,08	0,52	0,007	<LQ	<LQ	<LQ	<LQ	0,07	1,29	0,007
Atrazine mercapturate	4 %	<LQ	<LQ	<LQ	<LQ	0,08	0,68	0,004	<LQ	<LQ	<LQ	<LQ	0,09	1,67	0,004
Simazine	1 %	<LQ	<LQ	<LQ	<LQ	0,04	1,83	0,040	<LQ	<LQ	<LQ	<LQ	0,21	2,50	0,040
Simazine mercapturate	8 %	<LQ	<LQ	<LQ	<LQ	0,30	1,60	0,010	<LQ	<LQ	<LQ	<LQ	0,20	2,60	0,010
		nmol/l							nmol/g creat						
Atrazine ou atrazine mercapturate	5 %	<LQ	<LQ	<LQ	0,10	0,70	4,40	0,05	<LQ	<LQ	<LQ	0,10	1	10,90	0,05
Simazine ou simazine mercapturate	8 %	<LQ	<LQ	<LQ	1,30	7,80	14,20	0,26	<LQ	<LQ	<LQ	1,20	9,80	25,60	0,27
Métabolites déalkylés des triazines	20 %	<LQ	<LQ	5,90	11,80	33,80	76,50	2,20	<LQ	<LQ	5,70	12,60	38,60	98,70	2,30
Métabolites hydroxylés des triazines	40 %	<LQ	3,80	10,70	19,50	46,80	66,90	2,00	<LQ	3,50	12,40	21,70	67,90	138,20	2,00

En gras : substance-mère

"LQ : limite de quantification ; %(>LQ) : pourcentage de valeurs quantifiées ; <LQ : valeur non quantifiée ; pXX : XXème percentile ; max : maximum ; Moy. Géom. : moyenne géométrique

Figure 1 Nombre de molécules quantifiées dans les urines parmi les 52 molécules analysées, étude Pélagie, Bretagne, France, 2002-2006

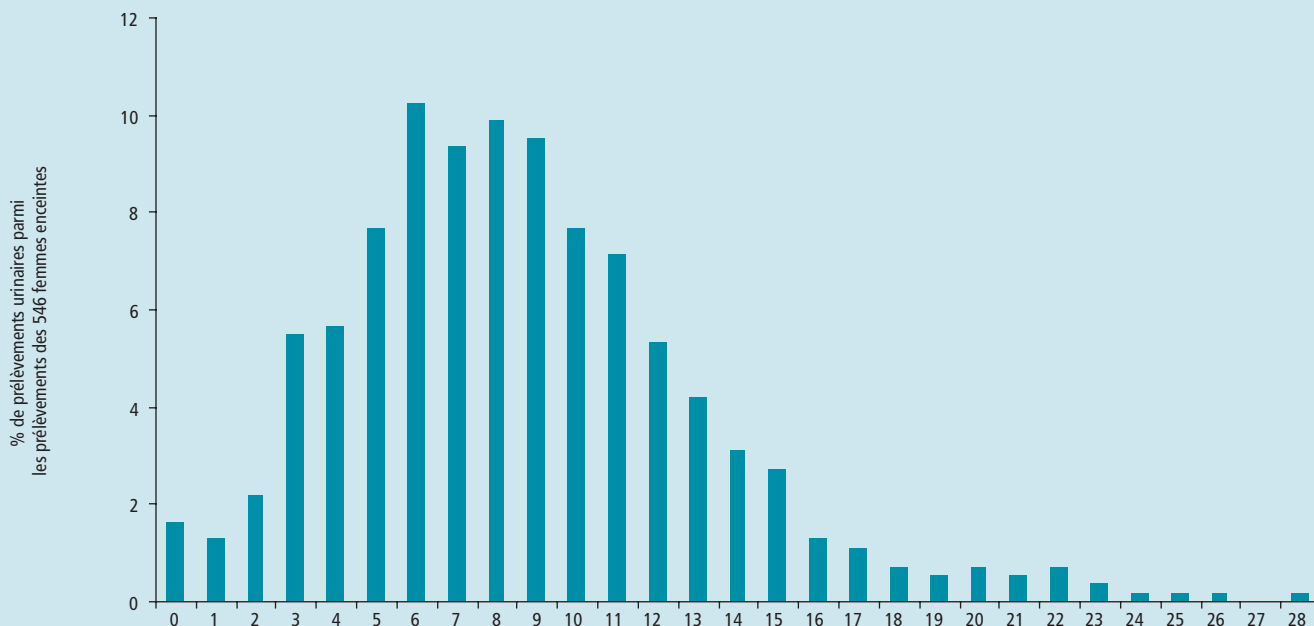


Tableau 4 Distribution des niveaux de traces urinaires d'insecticides organophosphorés (pour les molécules ayant un 95^e percentile supérieures à 0,1 µg/l et pour les métabolites dialkylphosphates, DAP) parmi les 546 femmes enceintes de la sous-cohorte de l'étude Pélagie, Bretagne, France, 2002-2006

	% (>LQ)	Concentration urinaire							Concentration urinaire ajustée sur la créatinine						
		médiane	p75	p90	p95	p99	max	Moy. Géom.	médiane	p75	p90	p95	p99	max	Moy. Géom.
		µg/l							µg/g creat						
Chlorpyrifos	11	<LQ	<LQ	0,09	0,5	2,1	7,1	0,02	<LQ	<LQ	0,09	0,40	2,30	16,70	0,02
TCPY : 3,5,6-trichloro-2-pyridinol	12	<LQ	<LQ	0,04	0,1	0,7	10	0,01	<LQ	<LQ	0,04	0,2	0,9	8,4	0,01
Ethion	10	<LQ	<LQ	0,03	0,4	2,8	5,4	0,04	<LQ	<LQ	0,1	0,4	2,9	7,7	0,04
Parathion-éthyl	31	<LQ	0,02	0,08	0,15	1,1	3,1	0,006	<LQ	0,02	0,08	0,2	0,9	3,2	0,006
Paraoxon-éthyl	7	<LQ	<LQ	<LQ	2	8,7	14,1	0,3	<LQ	<LQ	<LQ	2,3	9,4	28	0,3
Parathion-méthyl	10	<LQ	<LQ	0,05	0,16	1	2,6	0,01	<LQ	<LQ	0,05	0,14	0,99	2,28	0,01
Paraoxon-méthyl	6	<LQ	<LQ	<LQ	0,4	3	14,4	0,06	<LQ	<LQ	<LQ	0,3	3,6	19	0,06
Métabolites communs des parathionsce :	19	<LQ	<LQ	1,30	1,9	5,8	27	0,25	<LQ	0,3	1,2	2,5	7,5	65,9	0,25
4-nitrophénol	14	<LQ	<LQ	0,30	0,6	2,2	3,9	0,06	<LQ	<LQ	0,3	0,8	2,4	11,3	0,06
4-nitrophenyl potassium salt	11	<LQ	<LQ	0,10	1,6	6,7	34,1	0,02	<LQ	<LQ	0,1	1,2	6,9	35,5	0,02
Phorate	12	<LQ	<LQ	0,02	0,17	1,9	3,8	0,004	<LQ	<LQ	0,02	0,17	2,6	5,2	0,004
Phoxim	25	<LQ	0,09	1,60	2,4	5,9	11	0,05	<LQ	0,1	1,7	3	8	16	0,05
Métabolites dialkylphosphates :															
DEP	18	<LQ	<LQ	2,70	4,4	11,2	69,1	0,4	<LQ	<LQ	2,4	5,7	11,5	82,4	0,4
DETP	9	<LQ	<LQ	<LQ	2,9	11,5	34,4	0,4	<LQ	<LQ	<LQ	3,1	13,8	33,2	0,5
DEDTP	36	<LQ	0,10	1,60	3,5	13,5	37,2	0,02	<LQ	0,1	1,6	3,8	18,4	35,1	0,02
DMP	84	2,3	6,30	11,10	15,8	32	112,9	1,5	2,3	6,3	11,8	16,5	45,7	134,4	1,5
DMTP	28	<LQ	1,30	5,30	9,4	37,6	192,2	0,5	<LQ	1,3	5,5	12	30	115,4	0,5
DMDTP	20	<LQ	<LQ	1,70	4	14	71,4	0,2	<LQ	<LQ	1,6	4,9	14,7	217	0,2
		nmol/l							nmol/g creat						
Métabolites dialkylphosphates :															
DEP	18	<LQ	<LQ	17,60	28,9	73	451,4	2,6	<LQ	3,2	15,9	36,9	75,3	538	2,7
DETP	9	<LQ	<LQ	<LQ	13,7	55	164,6	2,1	<LQ	<LQ	<LQ	14,6	65,7	158,7	2,2
DEDTP	36	<LQ	0,50	6,90	15,7	60,2	166	0,09	<LQ	0,5	7,3	16,8	82	156,3	0,09
Total DE (DEP+DETP+DEDTP)	50	3,5	13,40	35,20	60,1	132,4	453,9	6,9	4,9	13,5	39,1	56,5	159,5	541,7	7
DMP	84	18,5	49,90	88,00	125,1	253,9	895,6	12	18	49,9	93,8	131	362,7	1065,9	3,6
DMTP	28	<LQ	8,10	32,60	57,2	229,4	1171,2	3,1	<LQ	7,7	33,3	73,1	183	703,4	3,2
DMDTP	20	<LQ	<LQ	10,70	25	88,5	451,4	1,1	<LQ	<LQ	9,9	31,1	92,9	1372	1,1
Total DM (DMP+DMTP+DMDTP)	89	31	70,80	128,3	183,2	539,6	1482,8	27	31	73,4	141,4	201,4	697,9	1456,2	27,3
Total DAP (DE+DM)	91	42,8	88,60	160,9	221,2	568,3	1487,2	40,2	41,9	94,8	173	240,2	700,9	1583,7	40,7

En gras : substance-mère

LQ : limite de quantification ; %(>LQ) : pourcentage de valeurs quantifiées ; <LQ : valeur non quantifiée ; pXX : XXème percentile ; max : maximum ; Moy. Géom. : moyenne géométrique
 DEP : diéthylphosphate ; DETP : diéthylthiophosphate ; DEDTP : diéthylidithiophosphate ; DMP : diméthylphosphate ; DMTP : diméthylthiophosphate ; DMDTP : diméthylidithiophosphate

et spécifique aux insecticides organophosphorés) et le DMTP (3,1 nmol/L ; métabolite commun mais non spécifique aux insecticides organophosphorés). Finalement, les traces urinaires de composés triazines sont moins fréquentes et de niveaux inférieurs à celles des insecticides organophosphorés et des métabolites DAP.

Les tableaux 3 et 4 présentent des concentrations médianes et moyennes dans les urines similaires avec et sans ajustement sur le niveau de créatinine.

Discussion

Les résultats présentés dans cet article montrent des traces de pesticides dans la majorité des prélèvements urinaires des femmes enceintes de la sous-cohorte Pélagie. Une étude réalisée sur une vingtaine d'adultes résidant en Île-de-France montrait des niveaux médians des métabolites urinaires DAP supérieurs à ceux observés dans la cohorte Pélagie (7 nmol/g creat (DE) et 221 nmol/g creat (DM) en comparaison à 5 nmol/g creat (DE) et 31 nmol/g creat (DM) pour l'étude Pélagie) [15,7]. La cohorte Pélagie est la première étude en France évaluant les niveaux d'imprégnation de femmes enceintes de la population générale à de multiples pesticides. En comparaison avec une étude réalisée sur 100 femmes enceintes néerlandaises, seulement 5 % de la sous-cohorte Pélagie ont des niveaux de métabolites urinaires DAP et TCPy supérieurs aux niveaux médians de l'étude néerlandaise [14]. Les niveaux médians de DAP urinaires de femmes enceintes rapportés par des études américaines à l'échelle nationale, à New York ou en région agricole de la Californie, sont aussi plus élevés que ceux observés dans la sous-cohorte Pélagie (jusqu'à +270 % pour la Californie) [15-19]. À notre connaissance, aucune étude n'a mesuré les niveaux d'atrazine et ses métabolites dans les urines de femmes enceintes. Une étude américaine a rapporté des niveaux urinaires d'atrazine mercapturate variant de 0,013 à 2,8 µg/l et de 0,003 à 2,2 µg/l respectivement chez 24 mères et 51 enfants de familles non agricultrices dans l'Iowa [20]. Les résultats de la cohorte Pélagie montrent une présence et les niveaux urinaires des métabolites des triazines supérieurs à ceux des molécules-mères, reflétant ainsi la persistance environnementale de ces produits de dégradation.

L'interprétation des résultats doit être cependant réalisée avec précaution. L'unicité du prélèvement urinaire dans la cohorte Pélagie et les variabilités analytiques inter-laboratoires peuvent contribuer à expliquer une part des différences observées dans les niveaux urinaires entre les études. Aussi, l'âge gestationnel du prélèvement urinaire varie et pourrait influencer les concentrations urinaires de métabolites ainsi que le niveau de créatinine. Enfin, il faut noter que l'étude Pélagie n'est pas représentative de la population des femmes enceintes bretonnes. La caractéristique la plus remarquable de la population de la cohorte Pélagie est un niveau d'études élevé (60 % avec un niveau d'études supérieures contre 44 % dans l'Enquête nationale périnatale 2003 [21]). En conclusion, ces résultats de l'étude Pélagie offrent un aperçu des niveaux urinaires d'exposition aux herbicides de la famille des triazines, aujourd'hui interdits d'usage en France, et aux insecticides organophosphorés, d'usages agricoles et non agricoles, chez des femmes enceintes de la population française.

Diverses hypothèses ont été émises au cours des dernières années concernant l'impact possible d'expositions aux pesticides sur le développement intra-utérin. Des études épidémiologiques ont suggéré une augmentation des risques de fausses couches, de malformations congénitales et de naissances mort-nées avec l'utilisation professionnelle de pesticides par les parents, impliquant des niveaux d'exposition plus élevés que les expositions environnementales [22]. Les études s'intéressant à l'impact d'une exposition environnementale aux pesticides sont plus récentes et leurs résultats sont variables [23]. Trois cohortes américaines récentes utilisant des biomarqueurs d'exposition aux insecticides organophosphorés présentent cependant des conclusions concordantes lorsqu'une susceptibilité génétique est prise en compte et suggèrent un rôle néfaste d'une exposition environnementale aux insecticides organophosphorés sur la croissance intra-utérine [16,17,19,24,25]. Ces rela-

tions entre les niveaux de biomarqueurs d'exposition aux pesticides et les paramètres du développement intra-utérin sont en cours d'analyse dans l'étude Pélagie pour confirmer ou infirmer ces résultats.

Remerciements

Les auteurs remercient tout particulièrement les gynécologues, obstétriciens, échographistes, sages-femmes, pédiatres et l'ensemble des participantes de l'étude. Les auteurs remercient également les associations médicales (ADEPAFIN, CGMO) pour leur collaboration, Véronique Villalon, Ronan Garlandezec et Florence Rouget pour leur investissement dans cette étude. La cohorte Pélagie et les dosages chimiques ont été soutenus et financés par l'Institut de veille sanitaire, l'Inserm, l'Agence nationale de la recherche et la Drass de Bretagne.

Références

- [1] Observatoire des résidus de pesticides. Les pesticides/Contaminations et expositions <http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/index.php?pageid=259>
- [2] IFEN. Observation et statistiques de l'environnement. Les pesticides dans les eaux, 2006. <http://www.ifen.fr/donnees-essentielles/eau/les-pesticides-dans-les-eaux.html>
- [3] DIREN Bretagne, Direction Régionale de l'Environnement. L'eau en Bretagne - Bilan 2006. http://www.bretagne.ecologie.gouv.fr/Eau/Tableaux_Bord/Tab-Bord_2006/index.htm
- [4] Expertise scientifique collective INRA et CEMAGREF. Pesticides, agriculture et environnement. Réduire l'utilisation des pesticides et limiter leurs impacts environnementaux, 2005. http://www.inra.fr/l_institut/expertise/expertises_realisees/pesticides_agriculture_et_environnement
- [5] Atmo Poitou-Charentes. <http://www.atmo-poitou-charentes.org/Publications-sur-les-pesticides.html>
- [6] Airparif, surveillance de la qualité de l'air en Ile-de-France. Évaluation des concentrations en pesticides dans l'air francilien : campagne exploratoire, juin 2007. http://www.airparif.asso.fr/airparif/pdf/pesticides_rapport.pdf
- [7] Bouvier G. Contribution à l'évaluation de l'exposition de la population francilienne aux pesticides. Thèse de doctorat de l'Université Paris 5, 2005.
- [8] European Commission. Monitoring of Pesticide Residues in Products of Plant Origin in the European Union, Norway, Iceland and Liechtenstein, 2006 Report. Commission staff working document (November 2008). http://ec.europa.eu/food/fvo/specialreports/pesticide_residues/report_2006_en.pdf
- [9] ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry Toxicological Profile for Atrazine, September 2003. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp153.html>
- [10] Schardein JL. Chemical exposure in pregnancy. In: Chemically induced birth defects 2nd edition, revised and expanded. New York: Marcel Dekker, 1993;pp. 659-74.
- [11] Bjørling-Poulsen M, Andersen HR, Grandjean P. Potential developmental neurotoxicity of pesticides used in Europe. *Environ Health*. 2008;7:50.
- [12] Barr DB, Wang RY, Needham LL. Biological monitoring of exposure to environmental chemicals throughout the life stages: requirements and issues for consideration for the National Children's Study. *Environ Health Perspect*. 2005;113(8):1083-91.
- [13] Ahrens W, Pigeot I, eds. Handbook of Epidemiology. Chapter 1.7: Modern Epidemiologic Study Designs. Springer, 2004.
- [14] Ye X, Pierik FH, Hauser R, Duty S, Angerer J, Park MM, et al. Urinary metabolite concentrations of organophosphorous pesticides, bisphenol A, and phthalates among pregnant women in Rotterdam, the Netherlands: the Generation R study. *Environ Res*. 2008;108(2):260-7.
- [15] Centers for Disease Control and Prevention, Department of Health and Human Services. Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Published In: National Center for Environmental Health NCEH Pub. No. 05-0570. July 2005.
- [16] Berkowitz GS, Wetmur JG, Birman-Deych E, Obel J, Lapinski RH, Godbold JH, et al. In utero pesticide exposure, maternal paraoxonase activity, and head circumference. *Environ Health Perspect*. 2004;112(3):388-91.
- [17] Eskenazi B, Harley K, Bradman A, Weltzien E, Jewell NP, Barr DB, et al. Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environ Health Perspect*. 2004;112(10):1116-24.
- [18] Bradman A, Eskenazi B, Barr DB, Bravo R, Castorina R, Chevrier J, et al. Organophosphate urinary metabolite levels during pregnancy and after delivery in women living in an agricultural community. *Environ Health Perspect*. 2005;113(12):1802-7.
- [19] Wolff MS, Engel S, Berkowitz G, Teitelbaum S, Siskind J, Barr DB, Wetmur J. Prenatal pesticide and PCB exposures and birth outcomes. *Pediatr Res*. 2007;61(2):243-50.
- [20] Curwin BD, Hein MJ, Sanderson WT, Striley C, Heederik D, Kromhout H, et al. Urinary pesticide concentrations among children, mothers and fathers living in farm and non-farm households in Iowa. *Ann Occup Hyg*. 2007;51(1):53-65.
- [21] Blondel B, Supernant K, Du Mazaubrun C, Bréart G. Enquête nationale périnatale 2003. Situation en 2003 et évolution depuis 1998. Paris : Inserm, 2005. <http://www.sante.gouv.fr/html/dossiers/perinat03/enquete.pdf>
- [22] Hanke W, Jurewicz J. The risk of adverse reproductive and developmental disorders due to occupational pesticide exposure: an overview of current epidemiological evidence. *Int J Occup Med Environ Health*. 2004;17(2):223-43.
- [23] Wigle DT, Arbuckle TE, Turner MC, Bérubé A, Yang Q, Liu S, et al. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2008;11(5-6):373-517.
- [24] Whyatt RM, Rauh V, Barr DB, Camann DE, Andrews HF, Garfinkel R, et al. Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environ Health Perspect*. 2004;112(10):1125-32.
- [25] Harley KG, Huen K, Holland NT, Bradman A, Barr DB, Eskenazi B. Effects of Organophosphorus Pesticide Exposure on Birth Outcome Among Pregnant Women with Differing PON1 Status. *Epidemiology*. ISEE 2008 Conference Abstracts Supplement. 19(6) Supplement:S345-S346, November 2008.

La biosurveillance humaine à Chypre : taux de cotinine chez les enfants et impact du tabagisme, 2004-2008*

Andromachi Katsonouri (akatsonouri@sgl.moh.gov.cy)^{1,3}, Adamos Hadjipanayi^{2,3}, Eleni Demetriou¹, Nikos Michael¹, Stella Canna-Michaelidou^{1,3}

1/ Laboratoire général d'État, ministère de la Santé, Nicosie, Chypre 2/ Clinique pédiatrique, Hôpital général de Larnaca, Larnaca, Chypre
3/ Comité national chypriote pour l'environnement et la santé des enfants

* Traduit de l'anglais

Résumé

Objectifs – Cette étude décrit une vaste campagne anti-tabac menée à Chypre de 2004 à 2008 dans le but de réduire l'exposition des enfants au tabagisme passif et d'en prévenir l'impact sur la santé.

Méthodes – Des questionnaires envoyés en 2005 ont permis d'évaluer les connaissances, comportements et habitudes de parents. Sur la base des résultats obtenus, un programme d'intervention a été développé et mis en place jusqu'en 2008. Cette action a été évaluée à l'aide d'une étude pilote dans laquelle la nicotine était mesurée dans l'environnement intérieur et l'exposition globale des enfants à la fumée de tabac ambiante (FTA) estimée à partir du niveau de cotinine dans leur salive.

Résultats – En 2005, un parent au moins était un fumeur actif dans 42 % des foyers et 72 % des fumeurs fumaient dans leur logement. Les parents ne connaissaient pas très bien les effets du tabagisme passif sur leurs enfants et avaient une perception erronée de la manière de les protéger. Des mesures de nicotine dans l'air ambiant à la fin de l'intervention (2008) ont mis en évidence une nette amélioration des habitudes des fumeurs, puisque seulement 41 % des fumeurs continuaient de fumer à leur domicile. Les mesures associées de cotinine dans la salive des enfants ont montré que 97 % des enfants étaient exposés à la FTA, indépendamment du fait que leurs parents fument ou non. Aucune différence significative n'a été observée dans les niveaux de cotinine entre les deux groupes (enfants de parents fumeurs *vs.* enfants de parents non fumeurs), et aucune corrélation entre le niveau de cotinine et le niveau de nicotine trouvé au domicile familial n'a été mise en évidence.

Conclusion – Cette campagne a entraîné une amélioration du comportement des parents fumeurs à domicile ; toutefois les enfants restent toujours exposés au tabagisme passif de façon non négligeable en dehors du domicile familial.

Mots clés

Enfants, tabagisme passif, comportement des parents en matière de tabagisme, cotinine salivaire, nicotine ambiante, mesures de précaution

Introduction

La fumée de tabac ambiante (FTA) contient plus de 4 000 substances chimiques, dont plusieurs sont des perturbateurs endocriniens et plus de 40 d'entre eux sont des cancérigènes connus [1]. Le Centre international de recherche sur le cancer et l'Agence américaine de protection de l'environnement (*US Environmental Protection Agency*) classent la FTA comme un « cancérigène du groupe A », soit une substance connue pour sa capacité à induire un cancer chez l'humain, sans niveau sécuritaire d'exposition [2,3].

L'exposition à la FTA, aussi connue sous le terme de tabagisme passif, est associée à des effets nocifs pour la santé chez les enfants et les adultes non-fumeurs tels que : problèmes respiratoires, infection de l'oreille moyenne, syndrome de mort subite du nourrisson (SMSN), altération du développement cognitif, maladies cardiovasculaires et cancers [3,4,5]. Les enfants sont particulièrement à haut risque d'intoxication du fait de différences dans la physiologie pulmonaire et d'un taux de ventilation respiratoire par minute plus élevé [6,7] ; leur corps se transforme rapidement et leurs mécanismes de défense biochimique sont encore immatures. Les fœtus sont à risque encore plus élevé, c'est pourquoi les femmes enceintes devraient éviter toute exposition à la FTA.

On estime que pratiquement la moitié des enfants du monde sont exposés à la FTA [8] et qu'aux États-Unis, le tabagisme passif est responsable du décès d'environ 6 000 enfants de moins de 5 ans chaque année [9]. Les adolescents dont les parents sont des fumeurs actifs sont plus susceptibles de devenir eux-mêmes des fumeurs [10]. L'exposition des enfants à la FTA a lieu principalement au domicile familial, où des mesures réglementaires ne peuvent être appliquées et où seuls les parents peuvent réduire cette exposition.

L'étude ci-après décrit une vaste campagne anti-tabac menée à Chypre de 2004 à 2008 dans le but de réduire l'exposition des enfants au

tabagisme passif et d'en prévenir l'impact sur la santé. Les objectifs spécifiques étaient les suivants :

- évaluation des connaissances et des comportements de parents chypriotes concernant le tabagisme passif, et de leurs habitudes dans la vie quotidienne ;
- élaboration et mise en œuvre d'une campagne anti-tabac optimisée en fonction des résultats de la première évaluation ;
- évaluation de l'efficacité de la campagne avec une détermination expérimentale de l'exposition des enfants à la FTA en mesurant la nicotine ambiante au domicile des enfants et la cotinine dans leur salive.

Méthodes

Connaissances/comportements/habitudes des parents

En 2004, des questionnaires ont été élaborés comprenant :

- des informations démographiques ;
- les habitudes des parents face au tabagisme actif et passif ;
- les connaissances des parents des effets sur la santé de l'exposition à la FTA ;
- la connaissance et l'avis des parents quant aux interdictions de fumer existantes et la nécessité d'étendre davantage ces restrictions ;
- les habitudes relatives au tabagisme au domicile familial ;
- l'ouverture des parents à recevoir davantage d'informations et surtout à modifier leurs habitudes si nécessaire.

Les questionnaires ont été distribués aux parents d'enfants d'âge préscolaire à Nicosie et Larnaca de novembre 2004 à mars 2005. Ces questionnaires ont ensuite été traités au moyen du logiciel d'épidémiologie Epi-Info® [11].

Intervention

Un programme d'intervention basé sur l'analyse des questionnaires a été développé et mis en place en 2005-2008. Des dépliants d'information ont été préparés et distribués à 50 000 enfants d'écoles primaires. Les élèves discutaient en classe des informations contenues dans les dépliants et les points suivants étaient soulignés :

- pourquoi ils ne devaient pas commencer à fumer ?
- comment les enfants peuvent se protéger eux-mêmes de l'exposition à la FTA ?
- le fait que chaque enfant a droit à un air pur, sans fumée de tabac, et devrait revendiquer ce droit.

Il a été demandé aux élèves de transmettre les dépliants et l'information à leur famille. De plus, une courte vidéo sur le tabagisme passif et les enfants a été produite et distribuée aux écoles et aux infirmiers scolaires, des séminaires sur ce sujet ont été proposés à plusieurs reprises aux groupes de population concernés, et de nombreux programmes de télévision et de radio ont insisté sur l'importance de réduire, voire d'éliminer l'exposition des enfants au tabagisme passif.

Mesures expérimentales

En 2007-2008, le niveau de FTA au domicile de jeunes enfants a été estimé par des mesures de nicotine dans l'air à l'intérieur des maisons, tandis que l'exposition globale des enfants à la FTA était obtenue en déterminant les niveaux de cotinine dans leur salive. Les participants à l'étude ont été recrutés par l'intermédiaire de leur école, avec le consentement écrit d'au moins un des parents. Un infirmier scolaire formé spécialement et un chimiste se rendaient au domicile des participants pour expliquer le but de l'étude et le rôle des participants. Il était demandé à l'enfant de fournir un échantillon de salive dans un tube stérile, et celui-ci recevait un cadeau en échange de sa participation. En même temps, une pompe à air comprenant un tube adsorbant XAD-4 40/80 mg était installée dans le logement et recueillait l'air avec un débit de 1 000 ml/min pendant trois jours. Cette méthode repose sur la méthode standardisée n°2551 du *National Institute of Occupational Safety and Health* (NIOSH - <http://www.cdc.gov/niosh/nmam/>). Lorsque la pompe était retirée le quatrième jour, un deuxième prélèvement de salive était effectué auprès de l'enfant. Si celui-ci ne voulait pas participer aux différentes étapes de l'étude, sa volonté était respectée. Les résultats individuels n'étaient pas communiqués aux participants, sauf s'ils manifestaient leur intérêt pour recevoir cette information.

La nicotine dans l'air intérieur était calculée selon la méthode décrite par Michael CM *et al.* [12]. Les échantillons étaient stockés à 4°C et analysés en moins d'une semaine. L'échantillon d'air adsorbé était extrait au moyen d'acétate d'éthyle et de triéthylamine à 0,01 %, en utilisant de la quinoline comme standard interne. Les niveaux de nicotine étaient déterminés ensuite par GC-FID et GC-MS (colonne : EC-1, 30m grand alésage). Des blancs, des étalons témoins et des échantillons de concentrations connues ont été analysés. La quinoline servait de référence interne dans l'analyse des échantillons. La limite de détection de l'appareil était de 0,1 µg/ml. Le taux de récupération des échantillons variait entre 99,5 % et 100,5 %.

Les échantillons de salive étaient stockés à -20°C jusqu'à leur analyse, avec une stabilité démontrée jusqu'à neuf mois. Le volume total de chaque échantillon était centrifugé à 6 000 tr/min pendant 15 minutes. 0,5 ml du surnageant était transvasé dans un nouveau tube auquel étaient ajoutés 20-30 mg NaCl. L'échantillon était homogénéisé sur un vortex, puis une extraction réalisée avec 200 µl de dichlorométhane. L'extrait était placé dans un bain à ultrasons pendant 15 minutes puis centrifugé à 5 000 tr/min pendant 15 minutes. La couche organique était alors transvasée dans de l'hexane en utilisant 50 ppb de cotinine-D3 comme référence interne [13]. Les échantillons étaient analysés par GC-MS (Agilent 6890/5973N, colonne HP-SMS, 30m ID= 0,25 mm, film 0,25 µm). Des solutions de calibration de cotinine, contenant 50 ppb de cotinine-D3 comme standard interne, ont été utilisées entre 10-100 ppb. La courbe de calibration a été établie selon le rapport (cotinine D3/pic de cotinine) fonction de l'inverse de la concentration de cotinine dans la solution de référence. La linéarité de la courbe de calibration était de

$R^2=0,9996$. Des échantillons de concentration connue dans les fourchettes de concentration de 2-50 ppb ont été analysés et le taux de récupération moyen était de 63 %. L'incertitude (2σ) calculée pour différents niveaux de cotinine (en ppb) était la suivante : 4 ± 1 , 10 ± 1 , 50 ± 10 .

Résultats

Phase 1 – Les connaissances, comportements et habitudes des parents en matière de tabagisme passif

Au total 524 familles avec de jeunes enfants, 272 à Nicosie et 252 à Larnaca, ont répondu au questionnaire. La moitié des parents ayant répondu étaient des diplômés universitaires et 30 % avaient au moins suivi un enseignement secondaire.

Connaissances et comportements

Une proportion de 71 % de parents connaissait la définition de la FTA et du tabagisme passif et 96 % savaient que la fumée de tabac nuit à la santé des enfants. Quarante-huit pour cent des parents savaient que la FTA peut jouer un rôle dans le développement de l'asthme et en aggraver les symptômes, et 83 % savaient qu'elle augmente le risque de cancer. Cependant, de 64 % à 80 % des parents ignoraient les autres effets de l'exposition à la FTA, tels que le syndrome de mort subite du nourrisson (MSN), les infections de l'oreille moyenne, les pneumonies et les troubles du comportement (figure 1). Trente pour cent des parents pensaient à tort qu'ils protégeaient convenablement leurs enfants en fumant dans une autre pièce ou une pièce aérée, ou près d'une fenêtre. Généralement, les fumeurs ont donné davantage de mauvaises réponses et étaient moins prêts à adopter des mesures de protection ou anti-tabac que les non-fumeurs.

Habitudes

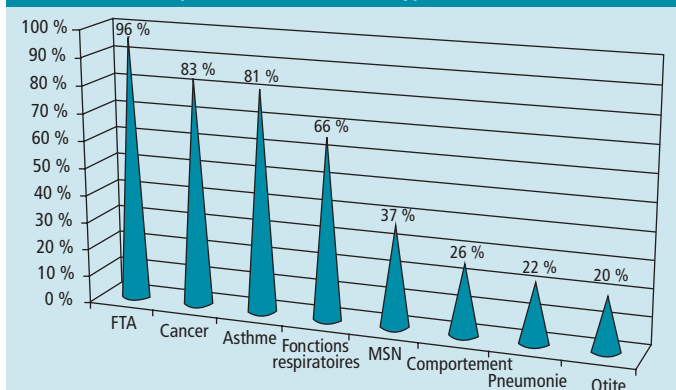
Dans l'enquête menée en 2005, 42 % des foyers (figure 2a) avaient au moins un parent fumeur actif, alors que dans 6 % des familles les deux parents fumaient. Soixante-huit pour cent des fumeurs fumaient au moins occasionnellement en présence de leurs enfants (figure 2b). Ce pourcentage passait à 72 % quand les enfants étaient dans une autre pièce ou à l'extérieur (figure 2c). Il est apparu que 27 % des fumeurs fumaient en voiture, même en présence d'enfants (figure 2d).

Phase 2 – Stratégie d'intervention

À partir de l'analyse des questionnaires, une stratégie globale et flexible a été développée avec les objectifs suivants :

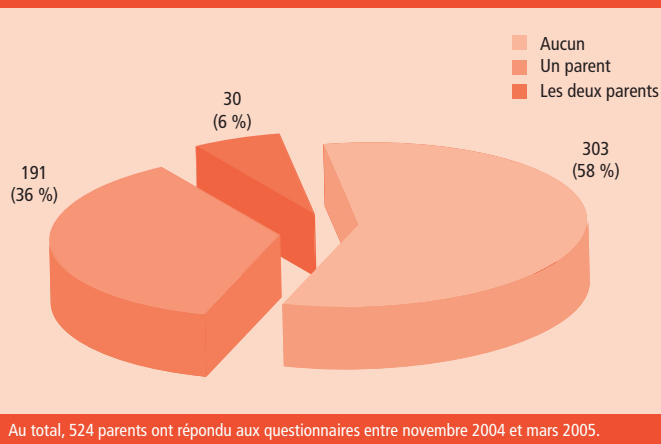
- créer une culture anti-tabac chez les enfants ;
- rendre les parents davantage conscients des effets négatifs sur la santé de l'exposition des enfants à la FTA ;
- former les parents pour qu'ils réduisent l'exposition de leurs enfants au minimum et qu'ils créent des « maisons sans tabac ».

Figure 1 Niveau de connaissances des parents chypriotes concernant la FTA et les effets nocifs pour la santé associés, Chypre, 2004-2008.



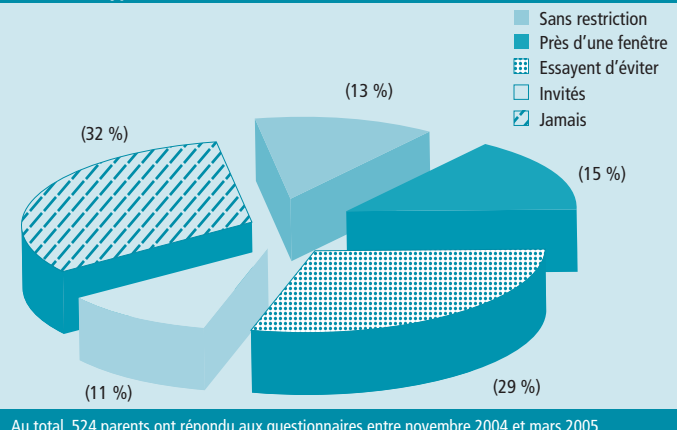
Un total de 524 parents ont répondu aux questionnaires entre novembre 2004 et mars 2005. Les pourcentages indiquent les parents qui connaissaient la définition de la FTA et certains des effets adverses potentiels.

Figure 2a Habitudes des parents chypriotes en matière de tabagisme. Pourcentage de foyers avec un parent fumeur actif au moins, Chypre 2004-2008



Au total, 524 parents ont répondu aux questionnaires entre novembre 2004 et mars 2005.

Figure 2b Habitudes des parents chypriotes en matière de tabagisme. Pourcentage de parents fumeurs actifs à domicile, en présence de leurs enfants, Chypre 2004-2008



Au total, 524 parents ont répondu aux questionnaires entre novembre 2004 et mars 2005.

Phase 3 – Mesures expérimentales de l'exposition des enfants à la FTA

L'efficacité de la stratégie d'intervention a été évaluée au moyen de mesures expérimentales de nicotine au domicile des enfants et de la surveillance biologique de la cotinine dans leur salive. 64 foyers et 71 enfants ont participé à l'étude.

La nicotine dans l'air intérieur des foyers avec de jeunes enfants

La nicotine a été mesurée dans l'air intérieur de 39 habitations dans lesquelles au moins un parent était un fumeur actif, et 17 habitations de non-fumeurs. La nicotine a été détectée dans 30 % de l'ensemble des habitations investiguées (figure 3a). En revanche, la nicotine n'a été détectée que dans un seul des logements non-fumeur (6 %) (figure 3b). Dans ce cas particulier, 0,05 µg/m³ de nicotine ont été mesurés et les parents ont expliqué qu'ils autorisaient leurs invités à fumer à l'intérieur. Dans 59 % des logements de fumeurs testés, la nicotine n'a pas été détectée, alors que dans 36 %, des niveaux de nicotine atteignant 0,5 µg/m³ ont été détectés et que dans 6 %, le niveau de nicotine détecté variait entre 1,5 et 3,1 µg/m³ (figure 3b).

La cotinine dans la salive des enfants

Ont été analysés pour la cotinine, 134 échantillons de salive provenant de 71 enfants. Trente-deux enfants (45 %) avaient des parents non-fumeurs et 39 (55 %) des parents fumeurs. À l'exception de 8 enfants, deux échantillons de salive ont été prélevés sur chacun : l'un au jour 1, lors de l'installation de la pompe dans le logement et l'autre au jour 4, lorsque la pompe était retirée. La moyenne de ces deux mesures a été utilisée dans les analyses.

Globalement, les taux de cotinine variaient entre un niveau inférieur à la limite de détection et 19,8 ng/ml. La cotinine a été détectée chez 97,2 % de tous les enfants participants, et dans 15,5 % des cas, les

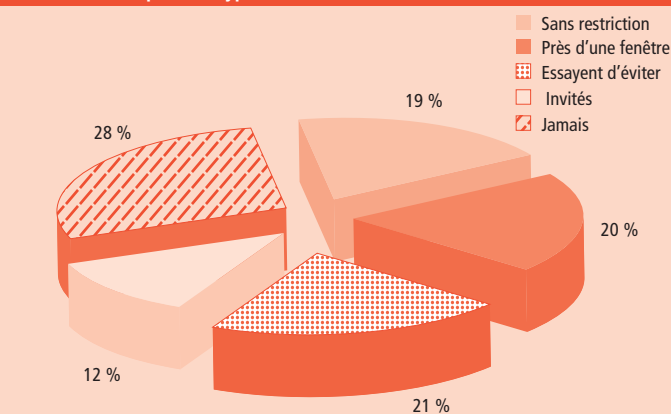
valeurs moyennes de cotinine excédaient 7 ng/ml (figure 4a). Les enfants de fumeurs présentaient une valeur moyenne de cotinine de 4,0 ng/ml (étendue : 1-12,4 ng/ml), dont 18 % supérieures à 7 ng/ml. Les enfants de non-fumeurs avaient une valeur moyenne de cotinine de 3,4 ng/ml (étendue : non détectée - 11,2 ng/ml), dont 13 % supérieures à 7 ng/ml (figure 4b). Les résultats analysés à l'aide d'un test t n'ont pas permis de mettre en évidence de différence statistiquement significative entre les niveaux de cotinine observés chez les enfants de fumeurs et ceux observés chez les enfants de non-fumeurs.

Aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre les concentrations de nicotine dans l'air à l'intérieur de l'habitation et celles détectées dans la salive des enfants.

Discussion

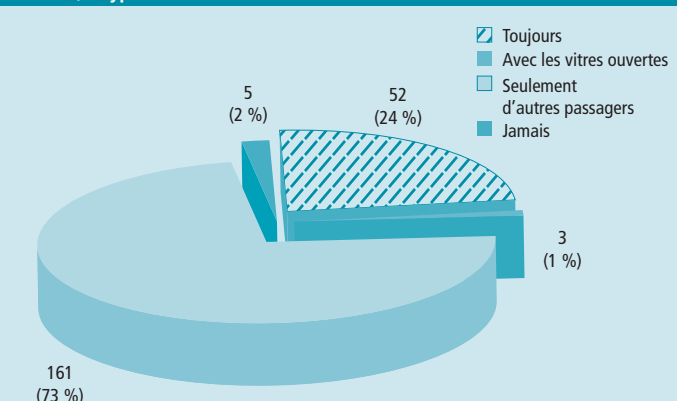
La loi de 2004 sur la Protection de la santé publique (portant sur la surveillance du tabagisme), actuellement en vigueur à Chypre, est conforme à la Directive 2001/37/EC de l'Union européenne et interdit de fumer dans les lieux susceptibles d'être occupés par des enfants, soit : dans les véhicules de transports en commun, dans les véhicules privés lorsqu'un mineur de moins de 16 ans est à bord, dans tous les lieux qui ne sont pas spécifiquement désignés comme des zones pour fumeurs, avec une aération adaptée, et dans les lieux dédiés aux loisirs [14]. Malgré ces restrictions, les enfants de Chypre sont considérablement exposés à la FTA aussi bien dans les lieux publics que chez eux. Dans cette étude, une campagne anti-tabac intensive a été fondée sur l'hypothèse que l'exposition des enfants à la FTA diminuerait de manière plus efficace en fournissant à la population générale des informations sur les effets négatifs pour la santé d'une exposition à la FTA et sur la vulnérabilité des enfants, en modifiant les comportements et les habitudes des individus (spécialement les parents) concernant le tabagisme et en suscitant une attitude anti-tabac chez les enfants. La campagne

Figure 2c Habitudes des parents chypriotes en matière de tabagisme. Pourcentage de parents fumeurs actifs à domicile, quand les enfants sont dans une autre pièce, Chypre 2004-2008



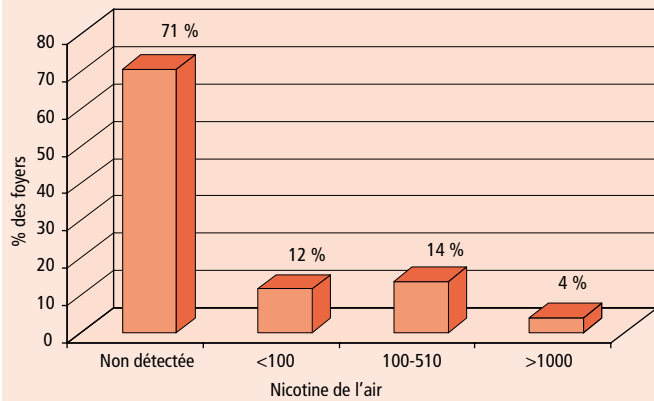
Au total, 524 parents ont répondu aux questionnaires entre novembre 2004 et mars 2005.

Figure 2d Habitudes des parents chypriotes en matière de tabagisme. Pourcentage de parents fumeurs actifs en voiture, en présence de leurs enfants, Chypre 2004-2008



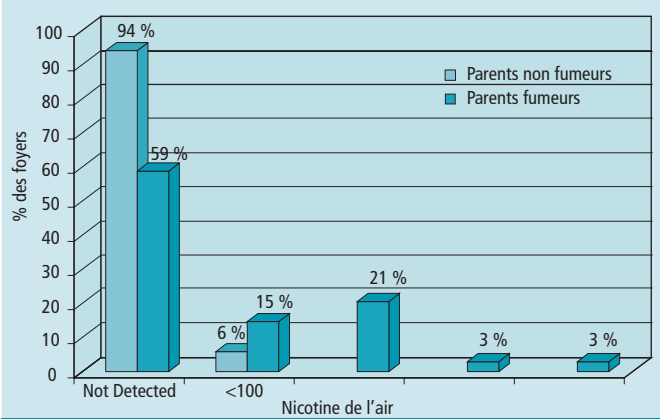
Au total 524 parents ont répondu aux questionnaires entre novembre 2004 et mars 2005.

Figure 3a Répartition de la nicotine dans l'air intérieur des foyers.
Répartition de la nicotine pour tous les logements investigués (N=56),
Chypre 2004-2008



Foyers de fumeurs N=39 ; foyers de non-fumeurs N=17. Limite pour la détection ≈ 20 ng/m³.

Figure 3b Répartition de la nicotine dans l'air intérieur des foyers.
Répartition de la nicotine dans l'air des foyers participants selon les
habitudes des parents concernant le tabac, Chypre 2004-2008



Foyers de fumeurs N=39 ; foyers de non-fumeurs N=17. Limite pour la détection ≈ 20 ng/m³.

s'est déroulée sur quatre ans. Dans la première phase, les connaissances, les comportements et les habitudes des parents relatifs à l'exposition des enfants au tabagisme passif ont été évalués au moyen de questionnaires. Les résultats les plus alarmants ont été que :

- le pourcentage de foyers où au moins un parent est fumeur actif était beaucoup plus élevé à Chypre (42 %) que dans d'autres pays d'Europe (25-37 %) ;
- bien que la législation actuelle interdise de fumer dans un véhicule en présence d'enfants, 27 % des parents fumeurs actifs fumaient en voiture en présence de leurs enfants. Ceci implique que : (i) les personnes ne connaissent pas cette interdiction ; (ii) elles ne sont pas conscientes du danger qu'elles font courir à leurs enfants ; (iii) elles ont des difficultés à changer leurs habitudes ;
- la plupart des parents n'avaient pas conscience de la vulnérabilité des enfants et des nombreux effets nocifs pour la santé de l'exposition à la FTA ;
- beaucoup de parents avaient des notions erronées sur la manière de protéger les enfants de l'exposition au tabagisme passif ;
- les parents fumeurs ont donné davantage de mauvaises réponses et ils étaient moins disposés à soutenir l'adoption de mesures de protection ou anti-tabac que les non-fumeurs.

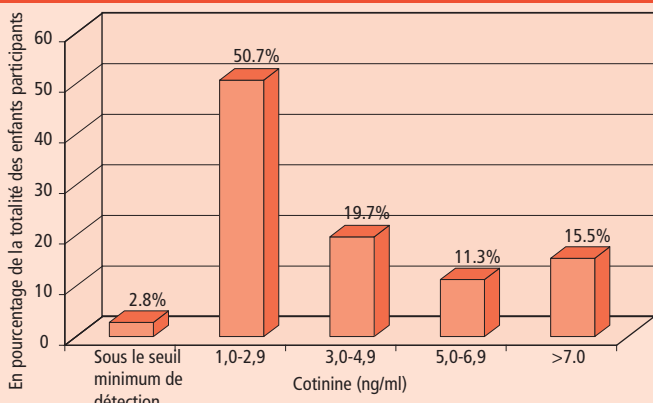
Les résultats mentionnés ci-dessus ont été utilisés pour développer un programme d'intervention dynamique qui a été mis en place dans la seconde phase de l'étude. L'intervention comportait plusieurs aspects, et elle était centrée sur les parents, les enseignants, le grand public et les enfants eux-mêmes. Pour tenir compte à la fois du haut niveau d'études et du haut niveau d'ignorance ou de mauvaise perception des parents mis en évidence par les questionnaires, il était clair que la campagne devait évoluer d'une phase de simples recommandations vers :

- le développement d'une connaissance approfondie de la vulnérabilité des enfants et des conséquences concrètes, multiples et irréversibles de l'exposition à la FTA sur la santé des enfants ;
- rendre les fumeurs entièrement responsables de leurs habitudes et les aider à comprendre leur responsabilité dans l'état de santé et le développement à venir de leurs enfants ;
- fournir des recommandations sur la façon dont les enfants peuvent et doivent être protégés des expositions au tabagisme passif, même lorsque les fumeurs ne peuvent pas arrêter de fumer.

Parallèlement, des efforts importants ont également été faits en direction des enfants. L'objectif fondamental était de créer une culture et des comportements anti-tabac de l'enfance jusqu'à l'adolescence. Les enfants ont appris l'impact du tabagisme actif et passif sur leur santé, pourquoi et comment ils devaient revendiquer leur droit à un air pur sans fumée, et comment ils pouvaient éviter de fumer et être protégés du tabagisme passif.

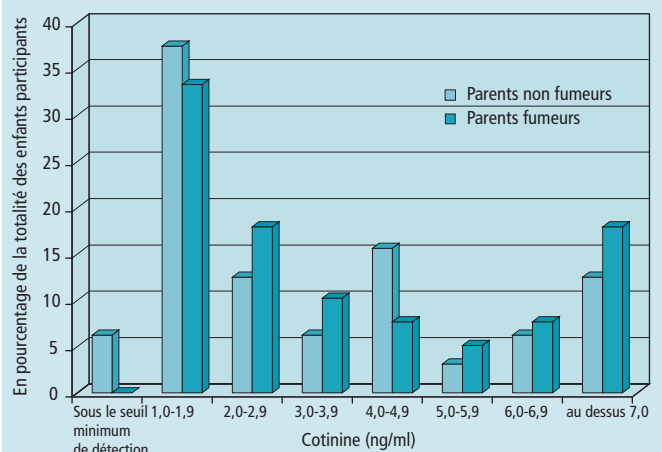
Pendant la dernière phase de l'étude, des analyses de laboratoire ont été réalisées afin d'estimer l'efficacité du programme d'intervention et générer des données expérimentales sur l'exposition des enfants à la FTA qui pourraient par la suite être utilisées pour une nouvelle campagne. Puisque la fumée de tabac est la première source de nicotine dans l'air [15], la nicotine a été mesurée dans les logements des enfants afin de déterminer l'importance de la pollution par FTA dans les habitations. La nicotine est métabolisée en cotinine dans le corps humain, et cette dernière peut être mesurée dans la salive, le sang, l'urine et les cheveux. C'est un biomarqueur très spécifique et sensible pour la quantification de l'exposition totale d'une personne à la FTA [16]. La cotinine

Figure 4a Répartition de la cotinine salivaire dans la salive des enfants participants, Chypre 2004-2008



Enfants de fumeurs N=39 ; enfants de non-fumeurs N=32. Limite de détection = 1 ng/ml.

Figure 4b Répartition de la cotinine salivaire dans la salive des enfants chypriotes.
Répartition de la cotinine salivaire chez les enfants selon les
habitudes des parents concernant le tabac, Chypre 2004-2008



Enfants de fumeurs N=39 ; enfants de non-fumeurs N=32. Limite de détection = 1 ng/ml.

a été mesurée dans la salive des enfants pour déterminer leur exposition globale à la FTA et les principales conclusions sont les suivantes :

- généralement, la nicotine n'a pas été détectée dans les logements des non-fumeurs ;
- bien que la nicotine ait été détectée dans de nombreuses habitations de parents fumeurs actifs, il y a eu une nette amélioration en comparaison avec les résultats de la première phase de l'étude. Le pourcentage de fumeurs qui fumaient chez eux a baissé de 72 % en 2005 à 41 % en 2008 ;
- cependant, malgré la baisse de la proportion du tabagisme dans les habitations, la cotinine a été détectée chez 97 % des enfants qui participaient à l'étude, que leurs parents fument ou non. Chez 15 % des enfants, le taux de cotinine dépassait 7 ng/ml, valeur mentionnée dans la littérature pour distinguer fumeurs actifs et passifs [17]. Ce dernier point est particulièrement alarmant, si l'on considère que le groupe étudié était formé d'enfants de 4-8 ans ;
- il n'y avait pas de différence significative dans les niveaux de cotinine chez les enfants de fumeurs vs les enfants de non-fumeurs ;
- il n'y avait pas de corrélation entre les niveaux de cotinine dans la salive des enfants et les niveaux de nicotine détectés dans l'habitation familiale, laissant supposer que l'exposition primaire se trouve en dehors du domicile ;
- l'étude fait clairement apparaître que même les enfants de parents non-fumeurs sont exposés à la FTA, puisque chez seulement 6 % d'entre eux la cotinine n'a pas été détectée.

Conclusions

Il est clair que suite à la mise en œuvre du programme d'intervention, les habitudes des parents fumeurs dans leurs foyers se sont nettement améliorées, réduisant ainsi considérablement l'exposition de leurs enfants. Cependant, les enfants sont encore trop soumis à l'exposition à la FTA, apparemment en dehors du domicile familial. Il est urgent d'instaurer des mesures interdisant le tabac dans les lieux publics fréquentés par les enfants.

La biosurveillance de la cotinine salivaire chez les enfants présentée dans cet article a beaucoup contribué à augmenter, à Chypre, la conscience du danger que courent les enfants exposés à la fumée de tabac et de la nécessité de le réduire. Elle a fourni des informations complémentaires à la surveillance environnementale de la nicotine ambiante au domicile des enfants et permis un éclairage utile sur les différentes voies d'exposition des enfants (domicile vs lieux publics). Elle a également joué un rôle très efficace en fournissant aux parents la preuve indéniable des conséquences de leur comportement sur leur propre enfant. D'après notre expérience, la biosurveillance peut avoir une forte influence sur les politiques publiques et la législation, si les données de biosurveillance sont traduites en information pour l'action et qu'elles sont effectivement communiquées dans un cadre stratégique structuré orienté vers la résolution de problèmes. Cette stratégie doit

s'adapter aux besoins spécifiques des divers acteurs, notamment le public, les organisations non-gouvernementales et les décideurs.

Remerciements

Cette étude a été financée par le Ministère de la santé de Chypre et a été entreprise dans le cadre du Plan d'action national pour l'environnement et la santé des enfants (Cy-CEHAP). Les auteurs tiennent à remercier les familles qui ont accepté de participer à l'étude, ainsi que le Ministère de l'Éducation, les directeurs et les enseignants des écoles maternelles qui ont aidé à recruter les familles.

Références

- [1] Committee on Passive Smoking, National Research Council. Environmental tobacco smoke: Measuring exposures and assessing health effects. Washington, D.C.: National Academy Press, 1986.
- [2] International Agency for Research on Cancer. Monographs programme on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. 2004. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/mono83.pdf>
- [3] EPA 600/6/90/006F, Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders, 1992. http://oaspub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=36793
- [4] Tutka P, Wielosz M, Zatonski W. Exposure to environmental tobacco smoke and children health. *Int J Occup Med Environ Health*. 2002;15: 325-35.
- [5] Yolton K, Dietrich K, Auinger P, Lanphear BP, Hornung R. Exposure to environmental tobacco smoke and cognitive abilities among U.S. children and adolescents. *Environ. Health Perspect*. 2005;113:98-103.
- [6] Miller MD, Marty MA, Arcus A, Brown J, Morry D, Sandy M. Differences between children and adults: implications for risk assessment at California EPA. *Int J Toxicol*. 2002;21(5): 403-18.
- [7] Smith KR, Samet JM, Romieu I, Bruce N. Indoor air pollution in developing countries and acute lower respiratory infections in children. *Thorax* 2000;55:518-22.
- [8] World Health Organization, Division of Noncommunicable Diseases, Tobacco Free Initiative. International consultation on environmental tobacco smoke (ETS) and child health. Consultation report, 1999. <http://tobacco.who.int/en/health/int-consult.html>
- [9] Aligne CA, Stoddard JJ. Tobacco and children. An economic evaluation of the medical effects of parental smoking. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151(7):648-53.
- [10] Gilman SE, Rende R, Boergers J, Abrams DB, Buka SL, Clark MA, et al. Parental smoking and adolescent smoking initiation: an intergenerational perspective on tobacco control. *Pediatrics*. 2009;123(2): e274-81.
- [11] Epi-info software for statistical analysis, USA Centers of Disease Control, Available at: <http://www.cdc.gov/epiinfo/>
- [12] Michael CM, Demetriou E, Kosmas V, Krashia A, Akkelidou D. Nicotine levels in indoor athletic centres. *Sci Total Environ*. 1996;19: 213-6.
- [13] Kim JG, Shin US, Shin HS. Rapid monitoring method of active and passive smoker with saliva cotinine by gas chromatography – mass spectrometry. *Bull Korean Chem Soc*. 2002; 23(10):1496 –8.
- [14] (a) The protection of health (control of smoking) (Amendment) Law of 2004. (b) Protection of health (control of smoking) Regulation of 2004. (c) European Parliament and Council Directive 2001/37/EC for the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the member states in relation to the production, presentation and sale of tobacco products.
- [15] Hammond KS, Leaderer BP, Roche AC, Schenker M. Collection and analysis of nicotine as a marker for environmental tobacco smoke. *Atmosph Environ*. 1987;21(2):457-62.
- [16] Benowitz NL. Biomarkers of environmental tobacco smoke exposure. *Environ Health Perspect*. 1999;107(2):349–55.
- [17] Etter JF, VuDu T, Perneger TV. Saliva cotinine levels in smokers and nonsmokers. *Am J Epidemiol*. 2000; 151(3):251-8.

Un programme national de biosurveillance en France

Le projet de Loi de programmation relatif à la mise en œuvre du Grenelle de l'environnement prévoit que le deuxième Plan national santé environnement (2009-2012) « comportera un programme de biosurveillance permettant de mettre en relation la santé de la population et l'état de son environnement et d'évaluer les politiques

publiques en matière de lien entre la santé et l'environnement ». L'Institut de veille sanitaire a entrepris l'élaboration de ce programme, sous la supervision des ministères chargés de la Santé et de l'Écologie. Le programme sera présenté de manière détaillée au cours du premier trimestre 2010.

La publication d'un article dans le BEH n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec citation exacte de la source.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/BEH>

Directrice de la publication : Dr Françoise Weber, directrice générale de l'InVS
Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Rédactrice en chef adjointe : Valérie Henry, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Secrétaires de rédaction : Jacqueline Fertun, Farida Mihoub
N° CPP : 0206 B 02015 - N° INPI : 00 300 1836 - ISSN 0245-7466

Diffusion / Abonnements : Alternatives Économiques
12, rue du Cap Vert - 21800 Quétigny
Tél. : 03 80 48 95 36
Fax : 03 80 48 10 34
Courriel : ddorey@alternatives-economiques.fr
Tarif 2009 : France et international 62 € TTC
Institut de veille sanitaire - Site Internet : www.invs.sante.fr
Imprimerie : Maulde et Renou Sambre - Maubeuge
146, rue de la Liberté - 59600 Maubeuge