

Interprétation des biomarqueurs en biosurveillance

Nadine Fréry

Département santé environnement
Institut de veille sanitaire

Colloque Inéris-Adebiotech
15-16 novembre 2011



1- Introduction

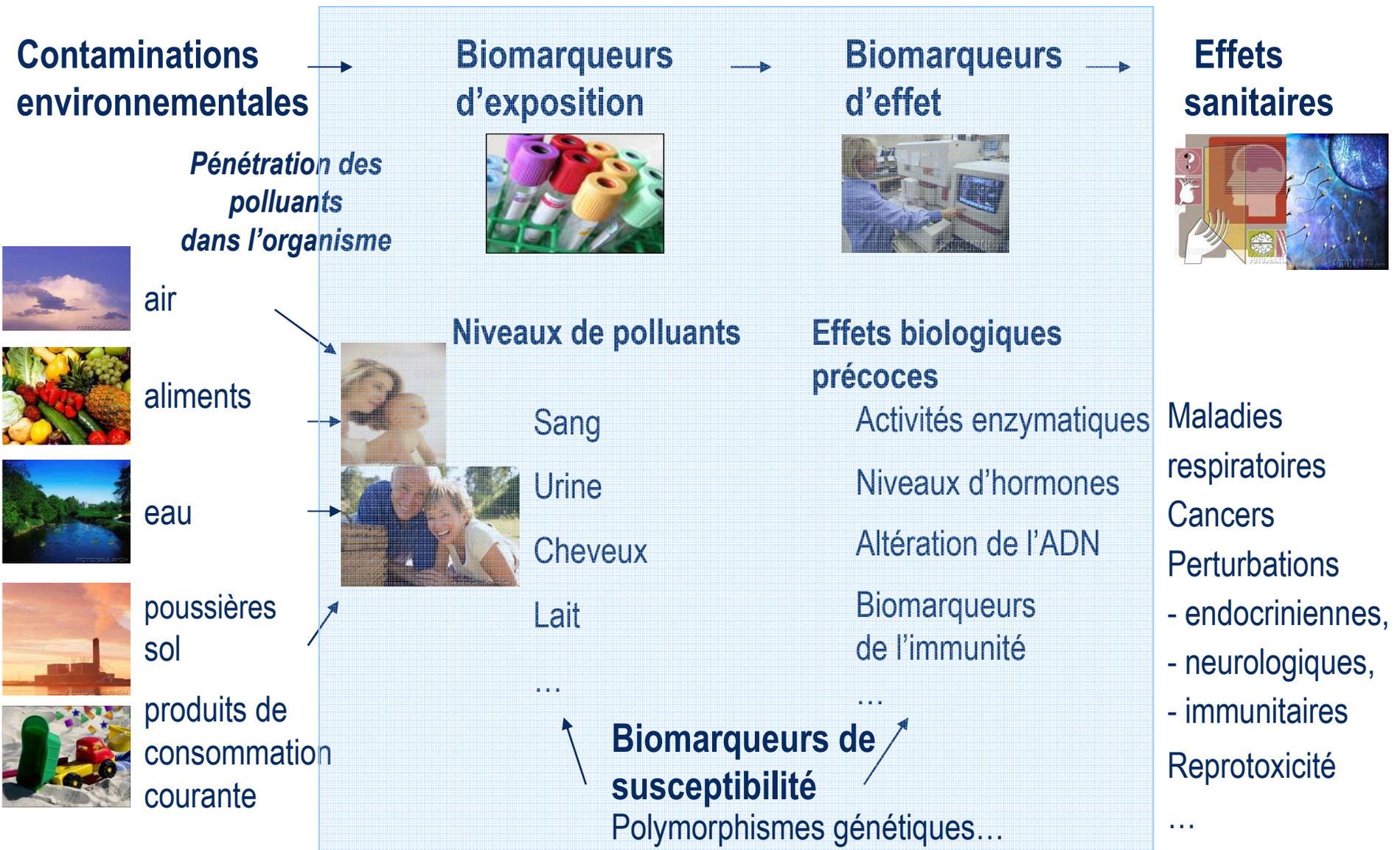
- **Biosurveillance** : surveillance par la **mesure directe dans les tissus et liquides biologiques** de l'exposition de l'Homme à des polluants de l'environnement et de leurs effets précoces
- **Objectifs**:
 - Décrire l'**imprégnation** de la population à des polluants de l'environnement
 - Identifier les **déterminants** de l'exposition
 - Mieux appréhender le **risque sanitaire** lié aux **expositions environnementales**
- **Biomarqueurs d'exposition**, d'effets précoces, de susceptibilité (le polluant ou son(s) métabolite(s) au niveau biologique)
- **Intégration** de toutes les voies d'exposition : ingestion, inhalation ou cutanée





Biomarqueur :

chaînon manquant entre l'environnement et les effets sanitaires





Deux niveaux d'interprétation

- Présence d'une **quantité mesurable** d'une substance chimique dans l'organisme
 - peut être un **indicateur d'exposition** à cette substance
 - mais **pas nécessairement d'effets nocifs** pour la santé
- **Interprétation** des résultats de biosurveillance **dépend des informations disponibles** sur : exposition, toxicocinétique, toxicité, relations dose-effet et dose-réponse



En matière d'exposition : "**Est-ce beaucoup ?**"

En termes de risque sanitaire : "**Y a-t-il un risque pour la santé ?**"



2- "Est-ce beaucoup ?"



- Approche
- purement descriptive, statistique (moyenne, percentiles)
 - ne repose pas sur des considérations sanitaires

« Les concentrations se situent-elles dans les valeurs habituelles de la population générale ? »

Comparaison à une **distribution de référence**, une **valeur de référence**

- **Distribution de référence :**
distribution de la **concentration du biomarqueur** dans une **population de référence**
- **Valeur de référence :** en général **95^{ième} percentile (P95)** ou son arrondi
 - Concentration en dessous de laquelle se retrouvent 95 % de la population
 - Marge supérieure de l'exposition courante dans la population générale
 - Pas une ligne de fracture, plutôt une valeur guide

Population de référence : données disponibles

Données nationales en population générale (www.invs.sante.fr)

- Volet environnemental de l'Etude Nationale Nutrition Santé (**ENNS**, sang, urine) :
11 métaux, pesticides (organochlorés, organophosphorés et pyréthrinoïdes) et 6 PCB-NDL
- Etude future : 100^{aine} de données de référence au niveau national dans la population générale

Données d'études étrangères (si possible en population générale)

- Si pas de données françaises / et aussi pour comparer les valeurs françaises
- Habitudes de vie peuvent différer avec la population française
- Etudes américaines  (**Nhanes**), canadienne  (**ECMS**) 
- Peu d'études européennes récentes sur échantillon représentatif de la population (**GerES**) 

Données d'exposition spécifiques

- Valeurs de référence de biomarqueurs établies dans le **milieu professionnel** (BEI, BAT, VLB...); indication, mais non adaptée à population générale: voie et durée d'exposition \neq
- Population dans une situation d'exposition environnementale particulière

Distributions de biomarqueurs de métaux dans la population française (Etude ENNS)

| TABLEAU 2 |

Distribution des biomarqueurs de métaux dans la population d'étude

| Biomarqueurs | Matrice | Unité | n | Niveau moyen* | Percentiles | | | | | |
|-----------------------|---------|------------|-------|---------------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | | 10 | 25 | 50 | 75 | 95 | |
| Antimoine | Urine | µg/g cr. | 1 991 | 0,075 | [0,072;0,078] | 0,033 | 0,048 | 0,072 | 0,120 | 0,250 |
| Arsenic total | Urine | µg/g cr. | 1 515 | 11,96 | [11,41;12,53] | 4,29 | 6,42 | 10,72 | 21,69 | 61,29 |
| Arsenic inorganique** | Urine | µg/g cr. | 1 500 | 3,34 | [3,23;3,45] | 1,44 | 2,28 | 3,53 | 5,07 | 8,90 |
| Cadmium | Urine | µg/g cr. | 1 930 | 0,29 | [0,28;0,31] | 0,13 | 0,18 | 0,29 | 0,45 | 0,91 |
| Chrome | Urine | µg/g cr. | 1 991 | 0,17 | [0,16;0,18] | 0,08 | 0,12 | 0,17 | 0,26 | 0,54 |
| Cobalt | Urine | µg/g cr. | 1 991 | 0,21 | [0,20;0,22] | 0,09 | 0,13 | 0,19 | 0,32 | 1,13 |
| Étain | Urine | µg/g cr. | 1 991 | 0,51 | [0,49;0,53] | 0,17 | 0,30 | 0,53 | 0,93 | 2,28 |
| Mercure adultes | Cheveux | µg/g chev. | 365 | 0,59 | [0,54;0,64] | 0,26 | 0,41 | 0,46 | 0,85 | 1,8 |
| Mercure enfants | Cheveux | µg/g chev. | 1 364 | 0,37 | [0,35;0,38] | 0,13 | 0,24 | 0,38 | 0,61 | 1,2 |
| Nickel | Urine | µg/g cr. | 1 991 | 1,23 | [1,17;1,28] | 0,57 | 0,88 | 1,30 | 1,93 | 3,77 |
| Plomb | Sang | µg/L | 1 949 | 25,7 | [24,9;26,5] | 12 | 17 | 25 | 39 | 73 |
| Uranium | Urine | ng/g cr. | 1 991 | 4,4 | [4,2;4,6] | 1 | 3 | 5 | 8 | 21 |
| Vanadium | Urine | µg/g cr. | 1 991 | 0,85 | [0,82;0,89] | 0,32 | 0,51 | 0,87 | 1,42 | 2,80 |

n: nombre de dosages effectués dans l'échantillon ENNS.

µg/g cr.: microgramme par gramme de créatinine; µg/g chev.: microgramme par gramme de cheveux.

* Niveau moyen: moyenne géométrique et son intervalle de confiance à 95%.

** Arsenic inorganique: somme de l'arsenic inorganique et de ses dérivés méthylés (Asi+MMA+DMA).



2- "Est-ce beaucoup ? " - Suite

- **Identifier** les niveaux d'imprégnation les plus **faibles** et les plus **élevés**
(population, sous-groupes, individus)
- Décrire leurs **caractéristiques**
- Importance de la **population de référence**
(sa définition, ses caractéristiques, son obtention)
- A un **moment donné** (changement avec le temps)
 - ➔ **Mise à jour avec de nouvelles études**





En pratique

Interprétation de la concentration observée du biomarqueur

➤ **< au 95^{ème} percentile (P95) de la population de référence**

- ➔ concentration en dessous de laquelle se retrouvent 95 % de la population française
- Les concentrations se situent dans les valeurs habituelles de la population générale

➤ **≥ P95 de la population de référence**

- + élevée que pour la plus grande partie de la population française
- ➔ traduit probablement une surexposition (Ecart important ?)

Nuancer le résultat au regard de facteurs pouvant augmenter le niveau du biomarqueur **indépendamment de toute exposition présente dans l'environnement** tels que:

- l'âge
- la corpulence
- forte consommation d'un aliment fortement contributeur du toxique étudié
- profession, loisir favorisant une exposition à la substance étudiée
- ...



Exemple

Concentrations sériques de PCB 153

- Dans étude, concentrations observées > 350 ng/g de lipides
- Dans l'ensemble de la population de référence :
P95 du PCB 153 sérique = 287 ng/g lipides
→ probablement surexposition
- Concentrations de PCB 153 influencées par l'âge  , la fluctuation récente de poids, la consommation de poisson 

Etudier ces facteurs chez les personnes ayant des concentrations élevées du biomarqueur



3- "Y a-t-il un risque pour la santé ?"



Effets cancérigènes, sur le développement, la reproduction, neurologiques, endocriniens, immunologiques, ...?

Approche - **Plus complexe** : capacité de détection d'une substance chimique précède la capacité d'interprétation du dosage

- Basée sur un ensemble d'informations :
données **toxicologiques, épidémiologiques, pharmacocinétiques, d'exposition**

- **Elaboration des valeurs de référence sanitaire difficile** en raison de **lacunes et d'incertitudes** scientifiques

(Manque de données toxicologiques et épidémiologiques)

Relations entre le niveau de biomarqueur et l'effet sanitaire peu connues (Pb, Cd, Hg)

→ **Nécessité de mise à jour des connaissances**

Peu de biomarqueurs présentent des niveaux interprétables d'un point de vue sanitaire
100 000 substances enregistrées aux US pour usage commercial, ~ 10 % testées pour les effets
santé

Quelles valeurs de référence sanitaire utiliser pour les biomarqueurs ?

- Valeurs de références établies par des organismes internationaux (OMS, JECFA, EFSA, ...)

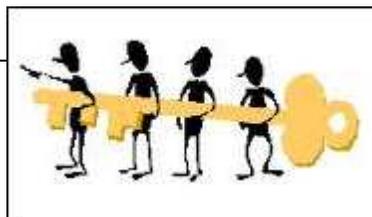
repose sur les résultats de la recherche scientifique et le jugement d'experts à partir des connaissances toxicologiques et épidémiologiques

- Valeurs HBM (Commission allemande de biosurveillance)

<http://www.umweltbundesamt.de/gesundheit-e/monitor/index.htm>

- Biomonitoring équivalents (BE)

<http://www.biomonitoringequivalents.net/>





Exemples de valeurs HBM en Allemagne

HBM-I: conc. de la substance **en dessous** de laquelle **aucun effet nocif** n'est attendu
→ **Seuil d'alerte**

HBM-II: conc. de la substance **au dessus** de laquelle **un effet nocif** peut survenir
→ **Seuil d'action**

| Commission Allemande HBM | | Valeurs Human Biomonitoring (HBM) cadmium, mercure & pentachlor. urinaire | |
|----------------------------|---|--|----------------|
| | Groupes de population | Valeur HBM I | Valeur HBM II |
| Cadmium urinaire | Enfants, adolescents et adultes <25 ans | 1 µg/g créatinine | 3 µg/g créat. |
| | Autres | 2 µg/g créat. | 5 µg/g créat. |
| Mercure urinaire | Enfants et adultes | 5 µg/g créat. | 20 µg/g créat. |
| | | 7 µg/L | 25 µg/L |
| Pentachlorophénol urinaire | Population générale | 20 µg/g créat. | 30 µg/g créat. |
| | | 25 µg/l | 40 µg/l |





Biomonitoring Equivalent (BE)

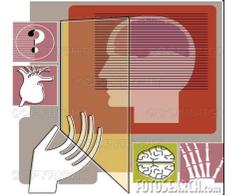
Utilisation de modèles pharmacocinétiques

Guides sur l'établissement et
la communication des BE

Hays et al., 2007, 2008
Lakind et al., 2008, Aylward

Le niveau de biomarqueur (dans le sang, l'urine ou autre matrice biologique)

- est converti en dose externe absorbée de la substance chimique (en g/jour par exemple)
- et comparée avec les valeurs guides sanitaires existantes établies en fonction de l'exposition (DJT, RfC, RfD, MRL)
- Valeurs de gestion et d'intervention à un niveau populationnel et non individuel
- A titre préventif, le dépassement de ces valeurs doit inciter à réduire l'exposition aux substances étudiées





Exemple

Valeurs sanitaires pour le **cadmium urinaire**
pour les **effets rénaux** chez l'adulte

| Type de valeur de référence sanitaire | Valeur de référence sanitaire (en $\mu\text{g/g}$ de créatinine) |
|---------------------------------------|--|
| Organismes internationaux | |
| JECFA (OMS/FAO) | 2,5 |
| EFSA (Contam) | 2 |
| Valeurs HBM allemandes | |
| Valeur HBM-I | 2 |
| Valeur HBM-II | 5 |
| Biomonitoring equivalents | |
| pour RfD de l'EPA | 2 |
| pour MRL de l'ATSDR | 1,7 |



4- Conclusion

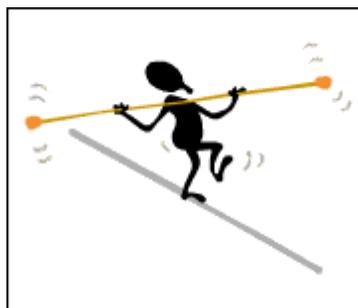
- La présence d'une substance dans l'organisme ne signifie pas nécessairement un risque pour la santé
- S'appuyer sur la littérature scientifique pour mise en perspective
 - des niveaux d'imprégnation mesurés
 - des déterminants / facteurs de risque de sur-imprégnation (environnementaux, professionnels)
- Développement des modèles pharmacocinétiques pour utiliser les valeurs de références existantes



Etape suivante, la communication

délicate, car résultat biologique

- Stratégie de restitution des résultats doit intégrer l'incertitude, le contexte
- Restitution des résultats au niveau individuel et collectif
- Quel type de présentation proposer ?
- Association de médecins toxicologues
- Problème éthique quand pas d'interprétation sanitaire possible (CPP)





Merci pour votre attention

www.invs.sante.fr

n.frery@invs.sante.fr