

# Démarche décisionnelle pour la conduite d'une étude à l'aide de biomarqueurs au sein des populations résidant sur des sols pollués

Frédéric Dor<sup>1</sup> (f.dor@invs.sante.fr), Nicolas Sauthier<sup>2</sup>, Karine Mantey<sup>3</sup>, Jean-Luc Lasalle<sup>4</sup>, Côme Daniau<sup>1</sup>

1 / Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France 2 / Cellule interrégionale d'épidémiologie Midi-Pyrénées, InVS, Toulouse, France  
3 / Cellule interrégionale d'épidémiologie Est, InVS, Nancy, France 4 / Cellule interrégionale d'épidémiologie Sud, InVS, Marseille, France

## Résumé / Abstract

Les premières alertes sanitaires liées à des pollutions des sols industriels ont éclaté au début des années 1980 (Love Canal, Woburn, etc.). Les études épidémiologiques réalisées pour répondre aux interrogations de la population ont deux écueils : l'estimation de l'exposition et la taille réduite des populations. Aujourd'hui, les populations demandent des mesures biologiques car elles souhaitent disposer d'une mesure réelle de leur exposition. Il est devenu nécessaire de clarifier la démarche décisionnelle qui permet de statuer sur l'utilité, la pertinence et la faisabilité de conduire une étude d'exposition utilisant des biomarqueurs. Trois exemples illustrent les pratiques d'aujourd'hui et montrent l'hétérogénéité des situations à analyser et gérer. Il en ressort cependant les trois questions clés qui structurent les étapes d'une démarche décisionnelle : y a-t-il une utilité à proposer de mettre en place une étude sanitaire ? Est-il pertinent de conduire une étude d'exposition ; l'utilisation d'un biomarqueur est-elle la meilleure approche ? L'étude est-elle faisable et notamment existe-t-il un biomarqueur permettant de répondre aux attentes ? Les réponses à ces trois questions sont indispensables, le manque actuel de connaissances ne permettant pas de s'engouffrer sans réflexion préalable dans ce type d'étude. Fort de son expérience, l'Institut de veille sanitaire est en train de rédiger une conduite à tenir destinée aux professionnels de santé publique.

## Decision-making process to implement an exposure study with biomarkers among inhabitants living on contaminated soils

*The first health alerts related to pollution of industrial soils erupted in the early 1980s (i.e. Love Canal, Woburn, etc.). The epidemiological studies performed to answer questions from the population reveal two difficulties: the estimation of the exposure, and the reduced size of the populations. Today, populations are asking for biological measures because they wish to have the true measure of their exposure. It has become necessary to clarify the decision-making step which allows ruling on the utility, the relevance and the feasibility of conducting an exposure study using biomarkers. Three examples illustrate current practices and show the heterogeneity of the situations to analyze and manage. However, three key questions are raised, that shape the stages of a decision-making approach: Is it useful to suggest setting up a health study? Is it relevant to conduct an exposure study? Is the use of a biomarker the best approach? Is the study feasible; and in particular is there a biomarker allowing to meet the population expectations? The answers to these three questions are essential, the current lack of knowledge does not allow any involvement without prior reflection into this type of study. Based on its solid experience, the French Institute for Public Health Surveillance is drafting a report intended to public health professionals.*

## Mots clés / Key words

Démarche décisionnelle, biomarqueur, sols pollués, exposition / Decision-making, biomarker, contaminated soils, exposure

## Introduction

Les premières alertes sanitaires liées à des pollutions des sols industriels ont pris place au début des années 1980. Ce fut Love Canal et Woburn aux États-Unis, Montchanin en France et plus récemment les sites émetteurs de plomb et l'école Franklin Roosevelt à Vincennes [1-6]. En dépit d'un nombre important de situations dégradées, les études épidémiologiques réalisées ont souvent été peu démonstratives en raison, notamment, de deux écueils majeurs que sont l'estimation difficile de l'exposition des populations aux polluants présents dans les sols contaminés, et la taille réduite des populations concernées lorsque l'on considère les sites séparément les uns des autres [7,8]. Les interrogations restent donc fortes sur le plan sanitaire. Pour contourner cette difficulté de la mesure de l'exposition, les travaux se sont principalement appuyés sur l'utilisation de la modélisation des transferts des polluants du sol vers les autres milieux, puis vers les populations à travers des scénarios d'exposition plutôt majorants. Les études menées sur les sols pollués ont montré des discordances entre ce que laissent présager des concentrations de ces métaux dans les sols, les prédictions des niveaux d'exposition qui en résultent et les mesures à l'aide de biomarqueurs. C'est le cas notamment pour le chrome, l'arsenic, le plomb et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). Cependant, aucune des méthodes aujourd'hui disponibles ne permet de répondre de manière uni-

verselle. En fonction des composés impliqués et de la situation étudiée, il convient de choisir la plus appropriée d'entre elles.

Aujourd'hui, les populations demandent des mesures biologiques, car elles souhaitent disposer d'une mesure réelle de leur exposition. Elles ont en outre l'impression que ce type de mesures amène une réponse fiable et définitive sur les conséquences sanitaires des pollutions auxquelles elles sont soumises. Il est vrai que ces études quantifient la dose absorbée par l'organisme, mais bien souvent elles ne permettent pas de dégager la contribution des voies et des sources d'exposition, ni l'impact sur la santé. Par ailleurs, les biomarqueurs utiles dans un contexte d'exposition aux polluants du sol n'existent que pour un nombre très limité de polluants et des valeurs de référence en population générale sont en cours de constitution en France (Enquête nationale nutrition santé (ENNS) par exemple). Pour autant, si elles permettent de répondre à la question de la réalité de l'exposition de la population, elles ne doivent pas apparaître comme une modalité d'intervention systématique dans la gestion sanitaire des sites et des sols pollués.

Dans ce contexte, il est nécessaire de clarifier la démarche décisionnelle qui permet de statuer sur le bien fondé de conduire une étude d'exposition utilisant des biomarqueurs. Le présent article décrit d'abord trois exemples de dossiers dans lesquels l'Institut de veille sanitaire a été ou est encore impliqué. Leur présentation met en avant les points

clés qui ont conduit à retenir ou non la mise en œuvre d'une d'exposition utilisant un ou plusieurs biomarqueurs. Leur diversité permet d'aborder et d'éclairer les difficultés rencontrées, difficultés à l'origine de la structuration de la démarche décisionnelle présentée dans un second temps.

## Les études menées

### Dépistage du saturnisme et mesures de l'imprégnation de la population en cadmium sur le secteur de Mortagne-du-Nord (Nord) [9]

À Mortagne-du-Nord, dans le département du Nord, ont fonctionné une fonderie de zinc et une usine d'acide sulfurique ainsi qu'une fonderie de plomb. Bien que la dernière de ces usines soit fermée depuis 1968, une pollution en métaux lourds des sols et des sédiments est encore présente sur et autour du site.

Les concentrations élevées du site en plomb, en zinc et en cadmium ont conduit à poser la question de la nécessité de réaliser des études d'imprégnation de la population à ces différents éléments.

Pour le cadmium, l'exposition estimée d'une personne atteignait au maximum 33,4 µg/j. Elle restait éloignée de la valeur toxicologique de référence qui est de 60µg/j. L'exposition a donc été jugée acceptable et la mesure de l'imprégnation de la population en cadmium non pertinente.

Pour les enfants habitant la zone centrale de contamination, la probabilité de dépasser une plombémie de 100 µg/l variait entre 0,8 % et 6,3 % selon la biodisponibilité présumée du plomb. Elle était probablement encore surestimée. Ainsi, il a été conclu qu'un dépistage organisé du saturnisme ne s'imposait pas ; les professionnels de santé locaux ont été incités à un repérage ciblé des enfants éventuellement concernés.

Finalement, les concentrations élevées en métaux dans les sols étaient préoccupantes et rendaient utile la réflexion sur la mise en place d'une étude de santé. Une modélisation de l'exposition attendue dans les populations a permis de conclure à la non-pertinence d'organiser ni une étude d'imprégnation au cadmium, ni un dépistage systématique du saturnisme par la mesure de la plombémie dont l'efficacité serait très limitée.

### Étude d'exposition biologique à l'arsenic d'origine naturelle dans le bassin de Moselle et Madon

De l'arsenic naturel dans les sols du bassin de Moselle et Madon (54) a été découvert à des teneurs élevées à l'occasion d'études visant à évaluer les risques sanitaires liés à l'activité d'une aciérie implantée sur une commune de ce bassin. Cet élément, du seul fait de l'émission de l'aciérie, avait été identifié à risque pour les populations riveraines.

Dans ce contexte, la réponse à l'interrogation sanitaire de la population a posé la mesure de l'exposition comme préalable à toute étude épidémiologique. La justification s'appuie sur la méconnaissance, voire l'ignorance du passage de l'arsenic du sol dans un organisme humain.

Le travail préparatoire a consisté à étudier l'objectivation de l'exposition de la population par la mesure d'un biomarqueur de l'arsenic. L'analyse bibliographique a permis d'identifier un biomarqueur d'exposition, mais n'ayant pas une capacité de test de dépistage permettant d'évaluer l'état de santé de la population. L'étude réalisée a donc consisté à mesurer l'arsenic urinaire, reflet d'une exposition des derniers jours, chez des personnes résidant dans la zone géographique qualifiée d'exposée.

Les objectifs étaient les suivants : (i) déterminer les niveaux d'arsenic urinaire de la population résidant sur le bassin de Neuves-Maisons et (ii) identifier les facteurs expliquant les niveaux d'arsenic urinaire mesurés.

L'atteinte de ces objectifs ne nécessitait pas de passer par la constitution d'un échantillon représentatif de la population concernée. Il a été fait appel au volontariat, en insistant pour que toutes les tranches d'âges soient représentées. L'exploitation des résultats est effectuée à un niveau populationnel. Cela n'empêche pas un rendu individuel des résultats, accompagnés de recommandations en fonction du niveau d'arsenic mesuré dans les urines, mais sans pouvoir donner d'indications en termes de conséquences sanitaires.

Il a été d'emblée mis en avant que cette étude s'inscrivait dans une amélioration des connaissances et qu'elle ne répondrait pas aux éventuelles interrogations de santé de la population. Tous les espaces de dialogue (comité de pilotage, lettre d'information, réunion de présentation de l'étude...) ont insisté sur ce point.

### Mise en œuvre d'une campagne de dépistage des atteintes rénales à Viviez (Aveyron)

Viviez, commune de 1 500 habitants dans l'Aveyron, a accueilli 150 ans d'activité de fonderie de zinc. Les conséquences environnementales se traduisent par de fortes concentrations en plomb, cadmium et arsenic au droit des habitations, aussi bien dans les sols, dans les légumes cultivés, que dans les eaux des cours d'eau de la zone. Ainsi, le cadmium est présent de façon importante sur l'intégralité du village avec une médiane de concentrations de 27 ppm dans les sols.

Une exposition importante et durable au cadmium peut provoquer une néphropathie tubulaire pouvant conduire à une insuffisance rénale. L'évaluation des risques sanitaires a conclu à l'apparition probable d'effets sur le rein pour la population exposée au cadmium. Toutefois, la petite taille de la population ne permettait pas d'observer un excès significatif d'insuffisance rénale chronique dans ce village.

L'utilisation d'un biomarqueur, tel que la cadmiurie, associée à la recherche de la protéine de liaison du rétinol (retinol binding protein (RBP)), va permettre respectivement, d'évaluer l'exposition de la population et une éventuelle atteinte rénale liée à cette exposition. Cette analyse se justifie d'autant plus que la durée de l'exposition de la population a pu être longue, la population exposée étant âgée (33 % de la population a plus de 65 ans contre 21 % au niveau national), sédentaire (durée moyenne de résidence 21 ans contre 16 au niveau national) et ayant travaillé pour une bonne part d'entre elle sur le site industriel de la fonderie. L'insuffisance des connaissances sur l'exposition des enfants a conduit la Cire Midi-Pyrénées à proposer à l'ensemble de la population un dépistage des atteintes rénales. Ainsi chacun, individuellement, pourra recevoir en fonction de son niveau d'imprégnation des conseils notamment hygiéniques et diététiques et/ou être orienté vers un néphrologue pour des examens complémentaires.

### Les étapes d'une démarche décisionnelle

Ces exemples montrent l'hétérogénéité des situations et la difficulté de statuer sur le bien fondé d'une mesure de l'exposition utilisant des biomarqueurs. Cette difficulté se révèle autant dans l'analyse de la pertinence de la mise en place ce type d'étude que dans celle de la faisabilité. Il ressort de ces exemples trois questions clés qui structurent les étapes d'une démarche décisionnelle :

Y a-t-il une utilité à proposer de mettre en place une étude sanitaire ?

Le signalement d'une situation dégradée peut être soit environnemental, fondé sur des analyses de concentrations de polluants dans les sols, soit sanitaire notamment lors de la déclaration de pathologies inhabituelles ou de plaintes. Les riverains, associations ou élus sollicitent alors les autorités sanitaires pour connaître les risques sanitaires encourus. Ces autorités se doivent d'apprécier la véracité de ce signalement puis d'objectiver la demande, de préciser les inquiétudes, de hiérarchiser les questions.

En fonction des connaissances disponibles, soit les informations sont suffisantes pour pouvoir mettre immédiatement en place des mesures de gestion

appropriées définitives ou transitoires, soit il conviendra de renforcer les connaissances afin d'agir avec un meilleur discernement. Cette première question conduit donc les autorités sanitaires à se prononcer sur la réalité d'une problématique sanitaire, et à établir l'utilité de conduire une étude de santé publique. Reste qu'elles doivent à ce stade s'interroger sur la meilleure approche à considérer.

Est-il pertinent de conduire une étude d'exposition ? L'utilisation d'un biomarqueur est-elle la meilleure approche ?

Dans les études sanitaires, les limites des réponses apportées mettent souvent en exergue la question de l'estimation de l'exposition. Cela est encore plus évident dans le cadre des sols pollués, la méconnaissance étant grande sur le passage des contaminants du sol dans l'organisme humain. La réflexion autour de la conduite d'une étude spécifique portant sur l'exposition des populations à un ou des polluants prend alors tout son sens. Elle peut être soit la réponse préalable à la question sanitaire, soit une étape incontournable pour pouvoir caractériser un impact sur la santé.

Nombreuses sont les méthodes permettant d'apprécier les expositions à des substances. On peut citer entre autres, la modélisation, les mesures environnementales individuelles, par exemple à l'aide de capteurs personnels, le jugement d'expert. L'incertitude véhiculée par ces méthodes est plus ou moins élevée, mais toutes ne permettent pas d'accéder à la quantité de polluant passant réellement dans l'organisme humain. Si les mesures biologiques fournissent ce résultat, elles intègrent en revanche l'ensemble des sources et des voies d'exposition. Il est donc légitime et important de s'interroger spécifiquement sur l'utilisation de biomarqueurs pour répondre aux interrogations de la population exposée.

L'étude d'imprégnation permet soit de s'inscrire dans le cadre d'un dépistage lorsque la relation entre la mesure de l'exposition et la survenue d'un effet sanitaire est connue ; soit dans une optique d'amélioration des connaissances sur les relations entre niveau de polluant dans le milieu et niveau d'imprégnation de la population, voire sur le lien entre imprégnation et effet à travers l'analyse d'une relation dose-effet ou dose-réponse.

Dans le cas de l'amélioration des connaissances, ces études peuvent également permettre d'identifier des facteurs d'exposition favorisant l'imprégnation et ainsi cibler les mesures de gestion à mettre en œuvre pour les limiter. Dans ce cas, la taille de la population concernée entre en ligne de compte, un effectif minimal étant nécessaire pour montrer une différence de concentration biologique statistiquement significative entre une population exposée et une population de référence ou entre des groupes de population plus ou moins exposés.

L'évaluation de la pertinence de conduire une étude d'imprégnation inclut la réponse aux questions suivantes :

- doit-on s'intéresser à des groupes de populations particuliers, populations sensibles ou groupes d'âge, mais aussi catégories professionnelles ou encore populations exposées du fait de leurs habitudes de consommation de produits locaux ?
- doit-on inclure dans l'étude les seules personnes potentiellement les plus exposées afin, dans un premier temps, d'éviter la dilution de l'exposition à l'échelle communautaire ?

Au terme de cette seconde étape, l'analyse aura conduit le professionnel de santé publique à se prononcer sur la capacité des mesures biologiques à apporter les éléments nécessaires à la gestion sanitaire de la situation identifiée. Vient ensuite l'analyse de la faisabilité d'une telle étude.

l'étude est-elle faisable ? Existe-t-il un biomarqueur répondant aux attentes ?

Globalement, l'analyse de la faisabilité d'une étude d'imprégnation ne diffère pas de celle d'autres études. On peut cependant pointer deux spécificités : l'existence d'un biomarqueur pertinent et l'acceptation par la population d'une telle étude sollicitant des prélèvements intimes et parfois invasifs.

L'analyse de l'existence d'un biomarqueur pertinent, spécifique du polluant étudié, nécessite une synthèse bibliographique des connaissances scientifiques sur ses caractéristiques intrinsèques et analytiques. Concernant les caractéristiques intrinsèques, on peut notamment citer :

- la nature de l'exposition mesurée : les biomarqueurs, quelle que soit leur nature (d'exposition, d'effets ou de susceptibilité), doivent refléter l'exposition à un polluant ou ses conséquences sanitaires, que cette exposition soit passée ou récente. Il est donc nécessaire de connaître le temps de demi-vie du biomarqueur que l'on souhaite utiliser afin de s'assurer de sa compatibilité avec l'exposition étudiée ;

- la connaissance de niveaux de référence en population générale ou dans des populations spécifiques (par exemple les enfants) qui permettent de confronter les résultats de l'étude menée ;

- l'estimation des variabilités inter et intra individuelle afin de pouvoir statuer sur la capacité à distinguer des groupes de populations ;

- l'existence d'une relation entre les concentrations dans l'environnement et la mesure d'imprégnation afin d'analyser la capacité à différencier les populations exposées à des niveaux différents de pollution environnementale ;

- la connaissance de facteurs de confusion et des autres sources des mêmes substances qui ne

permettent pas d'attribuer la mesure du biomarqueur à l'exposition environnementale.

Concernant les caractéristiques analytiques, les plus importantes d'entre elles sont :

- une technique analytique permettant d'atteindre les limites de détection et de quantification nécessaire à l'obtention de résultats pertinents pour l'étude menée ;

- la répétabilité et la reproductibilité de cette méthode ;

- la facilité et l'acceptabilité du recueil des échantillons ;

- une conservation des échantillons.

L'adhésion de la population à la démarche proposée est une étape importante pour la réussite de l'étude. Son implication repose sur une bonne connaissance du cadre de l'étude, de ses objectifs et des modalités de restitution des résultats, y compris des conclusions environnementales et sanitaires, communautaires et individuelles. Il est important que la population, les associations et les élus, soient conscients au préalable des questions auxquelles pourra répondre l'étude et de ses limites. Leur implication dès la phase d'analyse de la situation est un atout majeur dans la réussite de la mise en œuvre de l'étude sur le terrain [voir article de Legout *et al.* pp. 473-6 de ce même numéro], d'autant que les pathologies ou les expositions considérées ne sont pas toujours symptomatiques et, par là même, que la population ne se sent pas obligatoirement concernée.

## Conclusion

La décision de conduire une étude d'imprégnation dans une situation environnementale dégradée est complexe et nécessite des travaux préliminaires importants.

Une parfaite connaissance de la situation doit donc dans un premier temps permettre d'estimer si les enjeux sanitaires sont réels et de savoir si l'étude d'imprégnation est bien l'outil qui répondra le mieux aux attentes de la population, des élus et des associations.

Le manque de connaissances actuelles d'une part sur les biomarqueurs utiles dans un contexte

d'exposition aux sols et, d'autre part, sur les valeurs de référence en population générale, ne permet pas de s'engouffrer sans réflexion préalable dans ce type d'étude ; les attentes des populations comme celles des gestionnaires seraient inévitablement déçues. Les travaux français, européens et internationaux comblent ces lacunes un peu plus chaque jour.

Les réponses aux trois questions structurant la démarche décisionnelle sont indispensables. Fort de son expérience, l'Institut de veille sanitaire est en train de rédiger une conduite à tenir destinée aux professionnels de santé publique en priorité, mais également à tout autre acteur intéressé de comprendre ce cheminement.

## Bibliographie

[1] Heath CW Jr. Field epidemiologic studies of populations exposed to waste dumps. *Environ Health Perspect.* 1983; 48:3-7.

[2] Janerich DT, Burnett WS, Feck G, Hoff M, Nasca P, Polednak AP, *et al.* Cancer incidence in the Love Canal area. *Science.* 1981; 212(4501):1404-7.

[3] Norman Telles, Cancer Mortality in Woburn: A Three Decade Study (1949-1978), Department of Public Health, Commonwealth of Massachusetts, November 17, 1981. Appendix, portions of EPA report F1-8010-04B.

[4] Zmirou D, Deloraine A, Saviuc P, Tillier C, Bouchariat A, Maury N. Short-term health effects of an industrial toxic waste landfill: a retrospective follow-up study in Montchanin, France. *Arch Environ Health.* 1994; 49(4):228-38.

[5] Zmirou D, Deloraine A, Dab W, Isnard H. Incertitude, expertise et décision: les leçons de la décharge de Montchanin. *Rev Epid et Santé Publ.* 1995; 43:584-93.

[6] InVS. Analyse d'un agrégat de cas de cancers dans l'école Franklin Roosevelt de Vincennes. Rapport final. Juillet 2002. 44 p.

[7] Croen LA, Shaw GM, Sanbonmatsu L, Selvin S, Buffler PA. Maternal residential proximity to hazardous waste sites and risk for selected congenital malformations. *Epidemiology.* 1997; 8(4):347-54.

[8] Shaw GM, Schulman J, Frisch JD, Cummins SK, Harris JA. Congenital malformations and birthweight in areas with potential environmental contamination. *Arch Environ Health.* 1992; 47(2):147-53.

[9] InVS. Pertinence d'un dépistage du saturnisme et de mesures de l'imprégnation de la population en cadmium sur le secteur de Mortagne-du-Nord: Rapport final. Janvier 2008. 42 p.

# La mesure des concentrations en éléments dans les sols pour une investigation à visée sanitaire

Côme Daniau (c.daniau@invs.sante.fr)<sup>1</sup>, Arnaud Mathieu<sup>2</sup>, Mathilde Pascal<sup>1</sup>, Nicolas Sauthier<sup>3</sup>, Christophe Raoul<sup>4</sup>, Frédéric Dor<sup>1</sup>

1 / Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France 2 / Cellule interrégionale d'épidémiologie Ile-de-France, InVS, Paris, France

3 / Cellule interrégionale d'épidémiologie Midi-Pyrénées, InVS, Toulouse, France 4 / Cellule interrégionale d'épidémiologie Centre, InVS, Orléans, France

## Résumé / Abstract

L'évolution récente de la politique de gestion des sols pollués renforce la place de la mesure par rapport à d'autres méthodes pour estimer les expositions des populations. À partir de ces données, l'enjeu de l'Institut de veille sanitaire (InVS) est d'en proposer une interprétation de santé publique appropriée.

Des travaux ont été conduits par l'InVS pour permettre aux professionnels de santé publique d'avoir une meilleure maîtrise des données issues de la mesure dans les sols : 1) une grille de lecture pour juger de la qualité des campagnes de mesures, afin de déterminer si les résultats peuvent être utilisés pour identifier et évaluer les expositions 2) des référentiels de concentrations des métaux dans les sols en région Ile-de-France et région Centre pour l'interprétation des résultats de mesures.

## The measure of concentrations in elements of soils for a health-oriented investigation

The recent evolution of the environmental policy for the management of polluted soils improves the meaning of the measure compared to other assessment methods of exposure. Based on these data, the French Institute for Public Health Surveillance (InVS) challenge is to propose an accurate public health interpretation.

Research work has been conducted by the InVS to allow public health professionals to have a better mastery of the data from measures in soil: 1) a reading grid was developed to support the interpretation of soil measurement campaigns in order to determine whether the results can be