

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

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

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

¹ Santé publique France, Saint-Maurice, France

Soumis le 16.12.2019 // Date of submission: 12.16.2019

Résumé // Abstract

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

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

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

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

Introduction

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

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

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

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

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

Objectifs et organisation du projet

Développer et harmoniser la biosurveillance en Europe

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

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

Organisation du projet

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

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

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

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

Implication de Santé publique France

Alignement des études de biosurveillance existantes en Europe

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

État des lieux des études de biosurveillance professionnelles

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

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

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

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

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

Étude coordonnée de biosurveillance professionnelle

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

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

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

Perspectives

Production de valeurs guides sanitaires européennes

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

Enrichissement du programme national français de biosurveillance

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

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

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

Liens d'intérêt

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

Références

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Citer cet article

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