

SANTÉ
ENVIRONNEMENT

NOVEMBRE 2025

MÉTHODES ET REPÈRES

ÉTUDES D'IMPREGNATION

À L'ÉCHELLE LOCALE

- AIDE METHODOLOGIQUE

Résumé

Études d'imprégnation à l'échelle locale - Aide méthodologique

Une mesure d'imprégnation biologique est précieuse pour objectiver au sein d'une population l'exposition à des polluants de l'environnement et identifier les déterminants de cette exposition afin de proposer des solutions pour la réduire en conséquence, dans une démarche de prévention et d'aide à la décision. La réalisation d'études d'imprégnation peut être utile pour apporter des réponses concrètes face à des situations de pollution locale : les habitants sont-ils exposés aux polluants concernés ? Le sont-ils davantage que la population générale ? Quelles sont les sources d'exposition pouvant expliquer l'imprégnation ? Est-il possible de conclure quant au risque sur la santé des habitants à la suite de l'exposition à cette pollution ? Toutefois, les études d'imprégnation sont confrontées à plusieurs enjeux : coût élevé, chaîne logistique complexe, faisabilité de doser des biomarqueurs pertinents (disponibilité de couple biomarqueurs/matrices), zone d'étude restreinte, effectif faible, incapacité (dans la plupart des cas) à caractériser les risques pour la santé, difficultés d'interprétation notamment en ce qui concerne le risque sanitaire, etc. Ainsi, il est essentiel d'évaluer avec rigueur le bien-fondé et la faisabilité d'une étude d'imprégnation, afin d'en garantir des résultats à la fois pertinents pour les populations concernées et exploitables par les collectivités locales dans leur gestion de la pollution étudiée.

Ce guide propose une aide méthodologique concernant l'évaluation de la pertinence et de la faisabilité d'une étude d'imprégnation à l'échelle locale mais aussi l'organisation de sa réalisation lorsque les conditions sont réunies.

Il détaille les modalités pratiques à mettre en œuvre pour une étude d'imprégnation et son interprétation. Il inclut notamment les critères d'inclusion et d'exclusion des personnes, le recrutement de la population, le questionnaire accompagnant les prélèvements des échantillons biologiques, l'organisation de la collecte des échantillons, leur transport et leur conservation, les critères de choix du laboratoire d'analyse et les principes d'interprétation des résultats ainsi que les aspects statistiques qui y sont associés.

Une pollution locale est une source d'inquiétudes chez les habitants concernés. Dans ce contexte ; la mise en place d'une étude d'imprégnation à l'échelle locale est susceptible de susciter des attentes importantes de la part des habitants et des collectivités locales. Il est donc crucial de les impliquer aux différentes étapes de l'étude, de sa construction à la restitution des résultats. Ce guide offre ainsi des clés pour instaurer un dialogue continu et une communication adaptée avec les populations et les collectivités locales, incluant notamment une foire aux questions spécifique aux études d'imprégnation menées en contexte de pollution locale.

Enfin, ce guide rappelle l'importance du respect des aspects réglementaires et des mesures de sécurité.

MOTS-CLÉS : BIOMARQUEUR, BIOMÉTROLOGIE, BIOSURVEILLANCE, COLLECTION BIOLOGIQUE, EFFETS SANITAIRES, EXPOSITION, IMPRÉGNATION, POLLUTION LOCALE, SUBSTANCE CHIMIQUE

Citation suggérée : Pêcheux M. Études d'imprégnation à l'échelle locale - Aide méthodologique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2025. 103 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr et http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf_internet_recherche/SPF00006215

ISSN : 2647-4816 / ISBN-NET : 978-2-37986-029-4 / RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / DÉPÔT LÉGAL : NOVEMBRE 2025

Abstract

Biomonitoring studies on a local scale— Methodological keys

A biomonitoring measurement is a valuable tool for objectifying a population's exposure to environmental pollutants, identifying the determinants of this exposure in order to identify solutions for reducing it accordingly, as part of a decision-making and preventive approach. Impregnation studies can be useful in answering questions raised by local pollution situations: are local residents exposed to the pollutants concerned? Are they more exposed than the general population? What are the sources of exposure that may explain the impregnation? Is it possible to draw any conclusions about the health risk to residents as a result of exposure to this pollution? However, impregnation studies face a number of challenges: high cost, complex logistical chain, feasibility of assaying relevant biomarkers (availability of biomarker/matrix pairs), restricted study area, small sample size, inability (in most cases) to characterize health risks, difficulties in interpretation, particularly with regard to health risks and so on. Thus, the relevance and feasibility of carrying out an impregnation study must be properly assessed to ensure the production of results that are relevant to local residents and useful to local authorities in decision-making on local management of the pollution studied.

The purpose of this guide is to provide methodological assistance in assessing the relevance and feasibility of carrying out a biomonitoring study in situations of local pollution, and in organizing such a study when it is deemed relevant and feasible.

The guide details the practical procedures to be implemented for a biomonitoring study and its interpretation. In particular, it includes criteria for including and excluding individuals, recruitment of the population, the questionnaire accompanying biological samples, organization of sample collection, transport and storage, criteria for choosing the analysis laboratory and principles for interpreting results, as well as the associated statistical aspects.

Local pollution is a source of concern for local residents. Setting up a local biomonitoring study is likely to arouse considerable expectations on the part of residents and local authorities, so it is crucial to involve them in the various stages of the study, from its construction to the reporting of results. This guide also provides information on communication and relations with local communities, including frequently asked questions on impregnation studies in the context of local pollution.

Finally, this guide reminds us of the importance of complying with regulatory aspects and safety measures.

KEY WORDS: BIOMARKER, BIOMETROLOGY, BIOMONITORING,
BIOLOGICAL COLLECTION, HEALTH EFFECTS, EXPOSURE,
IMPREGNATION, LOCAL POLLUTION, CHEMICAL SUBSTANCE.

Auteurs

Coordination du projet

Pécheux Marie Santé publique France – Direction Santé Environnement Travail

Rédaction (Santé publique France)

Chaperon Laura	Direction Santé Environnement Travail
Cochet Amandine	Cellule régionale Occitanie
Conté Marco	Cellule régionale Île-de-France
Dereumeaux Clémentine	Direction Santé Environnement Travail
Gautier Arnaud	Direction Appui, Traitements et Analyses de données
Hachin Clothilde	Cellule Qualité, Maîtrise des risques et juridique
Oleko Amivi	Direction Santé Environnement Travail
Vaissière Emmanuelle	Cellule régionale Auvergne-Rhône-Alpes

Remerciements

Christophe Perrey, Jean-Baptiste Richard, Noémie Soulier, Abdelkrim Zeghnoun, Myriam Blanchard, Nathalie Thomas, Sandrine Gautier et Jérôme le Bouard (ARS Normandie) pour leurs relectures partielles et leurs contributions.

Lise Sainson, Direction Scientifique et International de Santé publique France pour son important appui dans la recherche bibliographique.

Relecteurs

Quénel Philippe
Noisel Nolwenn
École des hautes études en santé publique (EHESP)
Université de Montréal

Glossaire

Aliquotage	Séparation de liquide ou solution dans différents contenants.
Biomarqueur	Un biomarqueur est une substance ou un indicateur d'activité biologique, qui peut être dosé dans l'organisme humain et qui peut refléter l'existence d'expositions environnementales (professionnelles et extraprofessionnelles), d'effets biologiques, de pathologies, ou encore d'une prédisposition génétique. Le terme « biomarqueur » comprend des biomarqueurs d'exposition, d'effet, et de susceptibilité (réponse de l'organisme).
Biothèque	Également appelée biobanque. Unité assurant la transformation, la conservation, la distribution et la cession de tissus et/ou de liquides biologiques d'origine humaine.
Demi-vie	Temps nécessaire pour que 50 % d'une substance présente dans le corps d'une personne ou dans un écosystème se décomposent naturellement.
Dose biologique efficace	Quantité de substance(s) chimique(s) qui produit un changement biologique dans l'organisme.
Dose interne	Quantité de substance(s) chimique(s) absorbée(s) par l'organisme (mesurée dans un échantillon biologique).
Effet biologique précoce	Premier changement biologique après l'exposition au produit chimique.
Effet systémique	Effet causé par l'absorption d'une substance qui se manifeste dans l'ensemble des systèmes de l'organisme, ailleurs que sur la partie du corps exposée par contact.
Imprégnation	L'imprégnation désigne la concentration d'indicateurs biologiques (biomarqueurs) mesurés dans des liquides biologiques ou des tissus : urine, sang, cheveux, salive, etc. La mesure de l'imprégnation d'une substance intègre toutes les sources et voies d'exposition à cette substance.
Métabolite	Produit de dégradation d'une substance dans l'organisme humain ou dans l'environnement. Selon sa spécificité vis-à-vis de la substance, un métabolite peut être utilisé comme biomarqueur de l'exposition à cette substance.
Population cible	Il s'agit de la population totale pour laquelle l'étude vise à produire les informations souhaitées, le plus souvent il s'agira de la population exposée à la pollution locale.
Population d'étude	Il s'agit de la population prise en compte pour l'étude et pour laquelle les informations souhaitées sont produites.

Liste des abréviations

3S	Saisine, Signalement, Sollicitations
Ademe	Agence de la transition écologique
AIPD	Analyse d'impact relative à la protection des données
Albane	Enquête sur l'alimentation, la biosurveillance, la santé, la nutrition et l'environnement
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence régionale de santé
BAT	<i>Biologischer Arbeitsstoff Toleranzwert</i>
BE	<i>Biomonitoring equivalent</i>
BEI	Biological exposure indices
BPA	Bisphénol A
BTEX	Benzène toluène ethylbenzène xylène
CAP-TV	Centre antipoison et de toxicovigilance
Cnil	Commission nationale de l'informatique et des libertés
COFRAC	Comité français d'accréditation
CPP	Comité de protection des personnes
CQI	Contrôle qualité interne
CRPPE	Centre de consultations de pathologies professionnelles
CSP	Code de la Santé publique
DATA	Direction appui, traitements et analyses de données de Santé publique France
DGS	Direction générale de la santé
DPO	Délégué à la protection des données
DSET	Direction santé environnement travail de Santé publique France
Esteban	Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition
FAO	Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture
FAQ	Foire aux questions
FQ	Fréquence de quantification
HAS	Haute Autorité de santé
HBM	<i>Human biomonitoring</i>
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
HDS	Hébergeur de données de santé
IMC	Indice de masse corporelle
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
InVS	Institut de veille sanitaire
IPCS	<i>International programme on chemical safety</i>
IRSN	Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire
JECFA	<i>Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives</i>
LOD	Limite de détection
LOQ	Limite de quantification
MR	Méthodologie de référence
OMS	Organisation mondiale de la santé
PECS	Prise en charge des sollicitations
PestiRiv	Étude d'exposition aux pesticides chez les riverains de zones viticoles et non viticoles
PFAS	Substances per- et polyfluoroalkylés
RGPD	Règlement européen sur la protection des données
RIPH	Recherches impliquant la personne humaine
RSSI	Responsable de la sécurité des systèmes d'information
RT	Responsable de traitement
VLB	Valeur limite biologique
VRE	Valeur de référence d'exposition
VTR	Valeur toxicologique de référence

Sommaire

Résumé.....	2
Auteurs.....	4
Remerciements.....	4
Relecteurs.....	4
Glossaire.....	5
Liste des abréviations	6
1. Introduction.....	10
2. Démarche de révision du guide	12
Synthèse des points clés identifiés.....	13
3. Principes et concepts généraux	14
3.1 Les différents types d'études faisant appel à des mesures biologiques	14
3.1.1 Qu'est-ce qu'une étude d'imprégnation ?.....	14
3.1.2 Quelle est la différence avec un dépistage ?	14
3.1.3 Quels sont les autres contextes scientifiques possibles des études faisant appel à des mesures biologiques ?.....	15
3.1.4 En résumé	15
3.2 Les différents types de biomarqueurs	17
3.3 Les matrices biologiques	18
4. Évaluation de la pertinence et de la faisabilité de réaliser une étude d'imprégnation	20
4.1 Pertinence.....	20
4.1.1 Caractérisation de la situation sanitaire et/ou environnementale.....	20
4.1.2 Les objectifs à atteindre.....	22
4.1.3 Apports d'une étude d'imprégnation pour la population et les gestionnaires locaux	25
4.2 Faisabilité de réaliser une étude d'imprégnation.....	26
4.2.1 Disponibilité de couple(s) biomarqueur/matrice adapté(s) aux objectifs de l'étude d'imprégnation	26
4.2.2 Conditions réalisables de recueil des échantillons dans le cadre d'une étude d'imprégnation locale	27
4.2.3 Effectif de population atteignable dans des conditions raisonnables	27
4.2.4 Moyens humains disponibles	28
4.2.5 Budget disponible	28
4.2.6 Compatibilité avec le calendrier d'une étude d'imprégnation	28
4.2.7 Pour aller plus loin :	28
5. Principes de mise en œuvre d'une étude d'imprégnation	29
5.1 Fiche pratique 1 : Relation avec les parties prenantes	29
5.1.1 Objectifs poursuivis.....	29
5.1.2 Quel cheminement pour la mise en œuvre ?	29
5.2 Fiche pratique 2 : Critères d'inclusion et d'exclusion des participants à l'étude	30
5.2.1 Critères d'inclusion	30
5.2.2 Critères d'exclusion	30
5.2.3 Bilan	31
5.3 Fiche pratique 3 : Aspects réglementaires et sécurité des données.....	32

5.3.1 Définitions et acronymes	32
5.3.2 Cadre juridique	32
5.3.3 Consignes préalables pour la mise en œuvre de cette fiche	32
5.3.4 Qualification de l'étude	33
5.3.5 Définition des responsabilités	34
5.3.6 Formalités préalables à réaliser	35
5.3.7 Mesures de sécurité	37
5.3.8 Information des personnes et consentement	38
5.4 Fiche pratique 4 : Sélection de la population et mise en œuvre du terrain de l'étude	41
5.4.1 Sélection de la population d'étude	41
5.4.2 Déroulement du terrain de l'étude	42
5.5 Fiche pratique 5 : Questionnaire	46
5.5.1 Définir au préalable le mode d'administration	46
5.5.2 Lister les données à recueillir	46
5.5.3 Définir des variables	48
5.5.4 Formuler les questions	48
5.5.5 Le codage des items de réponses	50
5.5.6 Prévenir d'éventuels problèmes de remplissage et d'interprétation des résultats	50
5.5.7 Anticipation du data-management	50
5.5.8 Pour aller plus loin	50
5.6 Fiche pratique 6 : Organisation de la collecte des prélèvements biologiques, de leurs traitements, et du transport vers le laboratoire de dosage	51
5.6.1 Recueil de l'échantillon	52
5.6.2 Préparation de l'échantillon	55
5.6.3 Stockage des échantillons en un lieu unique	56
5.6.4 Stockage au long cours	57
5.6.5 Traçabilité	57
5.6.6 Pour aller plus loin	57
5.7 Fiche pratique 7 : Analyse des biomarqueurs et choix du laboratoire	58
5.7.1 Expérience du laboratoire	58
5.7.2 Capacité du laboratoire à absorber l'afflux d'activité	58
5.7.3 Performances analytiques	58
5.7.4 Prix de l'analyse	59
5.8 Fiche pratique 8 : Contrôle des résultats de biomarqueurs	60
5.8.1 Vérifications de la conformité des échantillons analysés	60
5.8.2 Vérifications de la conformité des analyses effectuées par rapport aux éléments annoncés par le laboratoire	60
5.8.3 Vérifications des valeurs de concentrations observées	61
5.8.4 Vérifications spécifiques à certains biomarqueurs	61
5.9 Fiche pratique 9 : Interprétation des résultats d'imprégnation	62
5.9.1 Interprétation du niveau d'exposition	62
5.9.2 Interprétation du risque sanitaire	65
5.10 Fiche pratique 10 : Traitement post-collecte des données	68
5.10.1 Préparer les bases de données	68

5.10.2 Prendre en compte la non-réponse	68
5.10.3 Considérations spécifiques aux biomarqueurs : limites de détection et quantification	69
5.10.4 Exploiter les données	70
5.11 Fiche pratique 11 : Restitution des résultats	73
5.11.1 Restitution aux groupes d'échanges adaptés	73
5.11.2 Restitution aux participants	73
5.11.3 Restitution aux professionnels de santé du secteur	74
5.11.4 Restitution médias/grand public	74
5.11.5 En cas d'étude mandatée par une ARS et/ou la DGS	74
6. Foire aux questions	75
Q1. Qu'est-ce qu'une étude d'imprégnation ?	75
Q2. Quels sont les objectifs d'une étude d'imprégnation ?	75
Q3. Dans quel contexte mène-t-on des études d'imprégnation au niveau local ?	76
Q4. Qu'est-ce qu'un biomarqueur d'exposition ?	76
Q5. Est-il possible d'utiliser des biomarqueurs d'effet ?	77
Q6. Quelle est la différence entre étude d'imprégnation et dépistage ?	77
Q7. Quelles sont les différences entre étude d'imprégnation locale et étude de biosurveillance ?	77
Q8. Peut-on étudier l'imprégnation des personnes exposées à une pollution locale dans les études de biosurveillance nationales ?	78
Q9. Qui peut participer à une étude d'imprégnation locale ?	78
Q10. Comment sont définies les valeurs de référence d'exposition (VRE) ?	78
Q11. Quelles sont les limites d'une étude d'imprégnation au niveau local ?	79
Q12. A quoi les études d'imprégnation ne peuvent pas répondre ?	79
Q13. Souvent les résultats sont interprétés substance par substance, alors que les expositions environnementales sont multiples. Est-il possible d'estimer le risque sanitaire associé à un mélange de substances (effet cocktail ou polyexposition) ?	79
ANNEXES	80
Annexe 1 / Recherche bibliographique	80
Stratégie de recherche	80
Résultats :	81
Publications scientifiques d'intérêt en rapport avec le sujet	81
Annexe 2 / RIPH 2 versus RIPH3	85
Annexe 3 / Synthèse des démarches règlementaires	86
Annexe 4 / Consignes au participant, procédure de prélèvement de cheveux et fiche de suivi des prélèvements	88
Consigne au participant pour le recueil des urines	88
Exemple de fiche de consigne au participant	88
Procédure de prélèvement de cheveux	90
Fiche de suivi des prélèvements	91
Références bibliographiques	99

1. INTRODUCTION

Une étude d'imprégnation permet d'estimer les expositions internes aux substances chimiques et/ou à leurs produits de dégradation dans l'organisme. Elle consiste à prélever des matrices biologiques comme le sang, l'urine ou les cheveux pour y doser les substances recherchées, ainsi appelées « biomarqueurs ». La mesure qui est faite intègre toutes les sources d'expositions (eau, air, sol...), quelles que soient les voies d'entrée des substances dans le corps humain (inhalation, ingestion et contact cutané).

Il est fréquent que des populations riveraines ou des collectivités locales demandent la réalisation d'une étude d'imprégnation autour d'un site pollué. La réalisation de ce type d'études peut en effet permettre de disposer de mesures objectives des expositions et d'identifier les déterminants d'exposition pouvant orienter les mesures de gestion. Toutefois, il n'est pas systématiquement opportun ni possible de mettre en œuvre une étude d'imprégnation. En effet, une étude d'imprégnation ne permettra pas de répondre à l'ensemble des questions soulevées, comme par exemple le risque sanitaire. De plus, elle ne sera pas systématiquement faisable (effectifs de population suffisant, disponibilité des biomarqueurs...) et sa mise en œuvre nécessite des moyens humains et financiers importants. L'opportunité d'une telle étude doit être évaluée au cours d'une réflexion qui assure le bien-fondé de ce choix et une réalisation encadrée.

Une étude d'imprégnation est un processus exigeant qui nécessite patience et rigueur. Il est crucial de maintenir un haut niveau de confiance entre scientifiques, collectivités locales et populations concernées tout au long de cette démarche. Cela implique un travail collaboratif, où l'adaptation et l'appropriation des diverses tâches scientifiques, techniques, administratives et communicationnelles sont essentielles.

L'objet de ce guide est de proposer une aide méthodologique concernant l'évaluation de la pertinence et de la faisabilité de mettre en œuvre une étude d'imprégnation à l'échelle locale, ainsi que l'organisation de cette dernière quand elle est jugée pertinente et faisable. Les propositions réalisées dans ce guide devront systématiquement être adaptées aux spécificités de la situation rencontrée.

L'utilisation des études d'imprégnation dans le cadre de situations faisant suite à une pollution locale a fait l'objet d'un précédent guide méthodologique intitulé « Utilisation des biomarqueurs dans les situations de pollution locale. Aide méthodologique », publié en 2012 par l'Institut de veille sanitaire [1]. Cette actualisation permet la prise en compte de nouvelles connaissances. Ce guide est destiné à tout acteur susceptible (instituts écocitoyens, collectivités, ARS, ONG...) de vouloir mettre en place une étude d'imprégnation au niveau local.

Ce guide est composé de trois parties :

- Une première partie détaillant les principes et les concepts en lien avec les études d'imprégnation de manière générale,
- Une deuxième portant sur l'évaluation de la pertinence et de la faisabilité de réaliser une étude d'imprégnation,
- Une troisième sous forme de fiches pratiques détaillant les principales étapes de la mise en œuvre d'une étude d'imprégnation à l'échelle locale.

Cette troisième partie inclut notamment les critères d'inclusion et d'exclusion des personnes, le recrutement de la population, le questionnaire accompagnant les prélèvements des échantillons biologiques ; l'organisation de la collecte des échantillons, de leur transport et de leur conservation ; les critères de choix du laboratoire d'analyse et les principes d'interprétation des résultats ainsi que les aspects statistiques associés. Une situation de pollution locale est une source d'inquiétudes chez les habitants concernés. La mise en place d'une étude d'imprégnation à l'échelle locale est susceptible de susciter des attentes importantes de la part des habitants et des collectivités locales,

il est donc crucial de les impliquer aux différentes étapes de l'étude, de sa construction à la restitution des résultats. Ainsi, une méthodologie de restitution individuelle et collective des résultats est indiquée.

Enfin, ce guide rappelle l'importance du respect des aspects réglementaires et des mesures de sécurité.

Une foire aux questions (FAQ) à destination des porteurs d'études d'imprégnation suite à une pollution locale est aussi proposée dans ce guide. Cette dernière évoque les questions qui pourraient être fréquemment rencontrées ; les réponses apportées correspondent à des principes généraux et doivent impérativement être adaptées à la situation rencontrée.

Ce guide est susceptible d'évoluer et de s'enrichir au fil du temps et notamment suite aux retours d'expérience de ses utilisateurs.

2. DÉMARCHE DE RÉVISION DU GUIDE

La révision du guide de 2012 « Utilisation des biomarqueurs dans les situations de pollution locale. Aide méthodologique »[1] a commencé en septembre 2024 dans le cadre de l'action 8 « Améliorer la connaissance de l'imprégnation aux PFAS (Substances per- et polyfluoroalkylés) » du plan interministériel PFAS 2023-2027. Il permet de rappeler les critères de pertinence et de faisabilité ainsi que les objectifs et les limites d'interprétation d'études locales d'imprégnation, dans l'objectif de guider les porteurs d'études locales d'imprégnation. En complément, la FAQ de ce guide sera publiée sur le site internet de Santé publique France. Cette dernière pourra être enrichie au fur et à mesure de l'avancée des connaissances.

Si la démarche de révision du guide intervient dans un contexte lié aux interrogations autour de l'imprégnation des populations aux PFAS, il n'est cependant pas exclusivement dédié à ce groupe de substances. L'ensemble de ce guide est un outil destiné aux porteurs d'études d'imprégnation quelle que soit la pollution chimique identifiée (métaux toxiques pesticides, dioxines etc.).

Cette mise à jour s'est appuyée sur le retour d'expérience des porteurs d'études locales d'imprégnation au sein de Santé publique France et d'une revue de la littérature.

Pour cela quatre outils ont été mobilisés :

- 1/ Une interrogation des bases de données concernant les sollicitations en santé environnement travail a été réalisée afin d'identifier les demandes quant à la pertinence et la faisabilité de mettre en place une étude d'imprégnation suite à une pollution locale ainsi que les études d'imprégnation locales menées par Santé publique France après 2012. Cette interrogation des bases de données a mis en évidence 17 sollicitations en lien avec une question autour d'une potentielle étude d'imprégnation locale ou l'organisation d'un dépistage (en dehors du dépistage du saturnisme infantile). Il s'agissait de demandes de documentation ou d'une question concernant l'ancienne version de ce guide ; mais également, de demande d'appui à la mise en place d'études d'imprégnation pilotées par les agences régionales de santé (ARS) ou d'aide à l'interprétation de résultats notamment dans le cadre de dépistage (arsenic, cadmium). Les substances concernées par les sollicitations présentes dans les bases de données appartiennent aux familles des métaux toxiques et des dioxines.
- 2/ Le portail documentaire Intradoc de Santé publique France a quant à lui été consulté afin de constituer une liste de rapports, synthèses, notes ou bilans produits par Santé publique France concernant les études d'imprégnation locales depuis 2012. L'interrogation du portail documentaire Intradoc a fait état de 12 résultats en lien avec une étude d'imprégnation locale ou un dépistage depuis 2012 [2-18]. Hors situation d'exposition au plomb, la majorité des documents retrouvés via Intradoc conclut à l'absence de pertinence et/ou de faisabilité de la mise en place d'une étude d'imprégnation en majorité du fait d'effectifs insuffisants ou difficilement quantifiables ainsi que de l'absence de dispositif de biosurveillance d'urgence post accident industriel. Un guide dédié à ce dernier sujet a depuis été élaboré par Santé publique France.
- 3/ Une revue documentaire et bibliographique ([Annexe 1](#)) a également été conduite pour identifier l'existence d'autres guides du même type à l'international, afin de bénéficier du potentiel retour d'expérience d'études d'imprégnation en situation de pollution locale menées en France ou à l'étranger. La revue documentaire et bibliographique a été menée sur Pubmed et Scopus et a permis de sélectionner 180 articles et 42 documents de littérature grise (recherche sur les sites internet des agences de santé publique étrangères) parus depuis 2019. La recherche de littérature grise n'a pas permis de trouver d'équivalent au guide édité par l'InVS (actuellement Santé publique France) en 2012, en consultant notamment les agences et organismes des pays suivants : France, Italie, Canada, Belgique, Finlande, Suisse, Australie, Grande

Bretagne, États-Unis, Danemark, Allemagne, Suède et Pays-Bas. Certains documents collectés comportent des descriptions méthodologiques d'étude d'imprégnation en situation de pollution locale sans toutefois constituer des guides pour réaliser ces études.

Les 180 références bibliographiques présentent le même type de profil que les documents de littérature grise : absence de guide et description méthodologique dans le cadre d'articles présentant des résultats d'études suite à l'identification d'une pollution locale (proximité avec un site industriel ou minier le plus souvent).

Cette revue documentaire et bibliographique a permis de retenir 41 références dans le cadre de la mise à jour du présent guide. Il s'agit de références faisant appel à des notions absentes ou peu abordées dans la version antérieure du guide : utilisation de biomarqueurs d'effets, l'implication des populations et parties prenantes, recours à des matrices biologiques innovantes comme les dents de lait par exemple, etc. Les articles faisant état de questions autour de la faisabilité de l'étude ou des méthodes d'échantillonnage ou présentant une méthodologie avec un suivi dans le temps de l'imprégnation des populations ont également été analysés en vue de la mise à jour du présent guide. La plupart des situations de pollutions décrites dans ces références concernent des pollutions en lien avec les métaux toxiques et les dioxines ; les situations de pollution locale en lien avec les PFAS ont également été prises en compte pour la mise à jour du guide.

- 4/ Un questionnaire a également été adressé aux cellules régionales de Santé publique France pour caractériser leur utilisation de la version du guide de 2012, notamment les fiches pratiques les plus fréquemment utilisées, et identifier les points d'amélioration à prévoir dans la version actuelle du guide.

Synthèse des points clés identifiés

Cet état des lieux a permis d'identifier les éléments d'amélioration suivants, intégrés dans cette nouvelle version du guide :

- Au vu des attentes locales et de la complexité de ce type d'étude, l'intégration de différentes parties prenantes (riverains, professionnels de santé, élus, collectivités territoriales, associations, etc.) est indispensable à la mise en place d'une d'étude d'imprégnation et ce parfois très en amont de l'étude.
- Il convient de distinguer dépistage et étude d'imprégnation, notamment suite à la note interministérielle N° DGS/EA1/DGAL/DGPR/2023/148 du 5 octobre 2023 relative à la mise en œuvre des avis du HCSP (Haut Conseil de santé publique) quant à la définition de valeurs repères dans les sols pour l'arsenic, le cadmium et le mercure [19-22].
- Il convient de faciliter l'analyse de la pertinence et de la faisabilité de la mise en place d'une étude d'imprégnation locale au moyen d'une grille de critères.
- La mise à jour des connaissances sur l'interprétation des résultats et en particulier du risque sanitaire (condition d'utilisation des valeurs de références sanitaires et environnementales).
- L'évolution des connaissances sur la prise en compte des biomarqueurs d'effet et leurs limites. Leur utilisation doit être restreinte aux situations où les données d'exposition indiquent un dépassement des valeurs de référence sanitaires.
- Il convient d'expliquer les limites de l'utilisation d'autres matrices biologiques que les plus courantes (sang, urine, cheveux) par rapport aux objectifs de l'étude d'imprégnation.
- La mise à disposition de supports de communication permettant d'éviter les facteurs d'incompréhension entre scientifiques, collectivités locales et populations, notamment sur les aspects méthodologiques des études d'imprégnation.

Ces divers éléments ont été intégrés dans les différentes parties du présent guide.

3. PRINCIPES ET CONCEPTS GENERAUX

3.1 Les différents types d'études faisant appel à des mesures biologiques

3.1.1 Qu'est-ce qu'une étude d'imprégnation ?

Les études d'imprégnation biologique permettent d'évaluer les expositions d'une population à des substances chimiques présentes ou qui ont été présentes dans l'organisme, ou encore les effets biologiques liés à ces expositions. La mesure de l'imprégnation biologique consiste à prélever des matrices biologiques comme le sang, l'urine, les cheveux et à y doser les substances recherchées, ainsi appelées « biomarqueurs » ([3.2. Les différents types de biomarqueurs](#)). Les mesures d'imprégnation permettent de disposer d'une estimation de l'exposition globale à des substances chimiques spécifiques, en intégrant l'ensemble des sources (aliments, eau, poussières intérieures, air extérieur, etc.) et voies (orale, respiratoire et cutanée) d'expositions [23].

Menée à l'échelle d'une population, les études d'imprégnation, en décrivant l'imprégnation d'une population à un ou plusieurs polluants permettent de :

- Comparer les niveaux de cette imprégnation avec d'autres populations ou avec des valeurs de référence d'exposition en population générale (VRE) [24] ou des valeurs de référence sanitaires;
- Identifier les facteurs d'exposition associés aux niveaux d'imprégnation mesurés au sein de la population.

C'est un outil utile pour identifier des solutions visant à réduire l'exposition de la population aux substances chimiques, dans une logique d'aide à la décision et de diminution du risque sanitaire dans un objectif de prévention. Toutefois, la réalisation d'une étude d'imprégnation n'est pas un préalable indispensable et ne devrait en aucun cas différer la mise en place de mesures de gestion dès lors que la caractérisation de l'environnement indique une pollution avérée de la zone géographique considérée.

Les études d'imprégnation peuvent être transversales c'est-à-dire à un instant donné. Répétées dans le temps, les études d'imprégnation alors appelées à Santé publique France, des **études de biosurveillance**, contribuent à évaluer l'impact des mesures visant à réduire les expositions aux substances chimiques. Les études de biosurveillance sont également conçues pour permettre d'établir des valeurs de référence d'exposition (VRE) en population générale qui peuvent ensuite être mobilisées pour comparer les niveaux d'imprégnation d'une population avec ceux de la population générale [24].

3.1.2 Quelle est la différence avec un dépistage ?

Le dépistage consiste en la détection précoce des contaminations et des effets sur la santé d'une substance afin de favoriser une prise en charge individuelle médicale ainsi qu'un suivi adapté et harmonisé des personnes contaminées. Le dépistage est déclenché lorsqu'une contamination de l'environnement est avérée et qu'il existe des seuils sanitaires au-delà desquels les concentrations d'une substance dans l'organisme peuvent entraîner des effets néfastes sur la santé. Le dépistage vise ainsi à prévenir les effets sur la santé d'une surexposition à des polluants de l'environnement, à l'échelle individuelle. L'objectif est de détecter la sur-imprégnation le plus tôt possible afin de l'arrêter ou la limiter, et si besoin, de proposer une prise en charge médicale adaptée. Un dépistage peut cibler une population considérée comme plus à risque d'exposition élevée et/ou particulièrement sensible. Les critères de pertinence de mettre en place un dépistage et les conditions de mise en œuvre sont détaillés dans des guides dédiés à la substance considérée.

Le Haut Conseil de santé publique (HCSP) et la Haute Autorité de Santé (HAS)¹ ont notamment publié ou labellisé des guides concernant le plomb [26], l'arsenic [27], le cadmium [28], le mercure chez la femme enceinte et l'enfant à naître [29]. Les recommandations issues de ces guides proposent des seuils environnementaux de déclenchement de mesures de gestion, impliquant une augmentation du nombre de dépistages pour ces substances et rendant les études d'imprégnation en situation de pollution locale très rarement pertinentes pour ces substances (recherche de nouveaux facteurs d'exposition pour une population particulière ou intégration dans une étude d'imprégnation impliquant d'autres substances). Dans un dépistage, la recherche de la représentativité de la population incluse n'est pas de mise puisqu'il s'agit d'une prise en charge individuelle.

3.1.3 Quels sont les autres contextes scientifiques possibles des études faisant appel à des mesures biologiques ?

Le présent guide s'intéresse aux études d'imprégnation conduites dans le cadre de l'évaluation de l'exposition des populations à l'échelle locale.

D'autres études visent à mesurer l'imprégnation d'individus à des substances dans un contexte de recherche, ces dernières ne rentrent pas dans le périmètre de ce guide. En fonction de la question de recherche posée, ces études pourront s'intéresser à des moyens de prélèvements, des biomarqueurs, des matrices et des méthodes d'analyse innovants. Il peut également s'agir d'études à visée étiologique recherchant les liens éventuels entre des concentrations biologiques et des effets sanitaires [30, 31]. Dans ce type d'étude, la recherche de la représentativité de la population incluse n'est pas systématiquement nécessaire. Dans ce cas, la comparaison des concentrations mesurées avec des valeurs de références en population générale n'est pas recommandée.

3.1.4 En résumé

L'ensemble des schémas d'études locales faisant appel à des mesures de biomarqueurs présentés ci-dessus sont synthétisés dans la Figure 1. Les objectifs présentés dans la Figure 1 sont les objectifs principaux des différents types d'études.

La suite du présent rapport s'attachera uniquement aux études d'imprégnation dans le cadre de l'évaluation de l'exposition des populations à l'échelle locale. Certaines étapes de mise en œuvre ([Paragraphe 5. Principes de mise en œuvre d'une étude d'imprégnation](#)) pourront néanmoins être applicables aux autres schémas d'études avec biomarqueurs.

¹ D'autres valeurs de gestion existent à l'étranger mais n'ont pas été développées à l'échelle française, et ne peuvent pas être utilisées dans le cadre d'un dépistage. Ainsi, aux États-Unis, le *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine* a publié un guide sur le dépistage des PFAS (substances per- et polyfluoroalkylés) 25. National Academies of Sciences E, Medicine. Guidance on PFAS Exposure, Testing, and Clinical Follow-Up. Washington, DC : The National Academies Press; 2022. Disponible : <https://nap.nationalacademies.org/catalog/26156/guidance-on-pfas-exposure-testing-and-clinical-follow-up>

Etudes avec mesures biologiques à l'échelle locale

Dépistage	Imprégnation	Biosurveillance
<ul style="list-style-type: none">- Déetecter précocement les effets sur la santé- Déetecter une contamination d'un individu- Rechercher à l'échelle individuelle les sources de sur-imprégnation	<ul style="list-style-type: none">- Décrire l'imprégnation d'une population- Comparer l'imprégnation aux valeurs de référence sanitaire et/ou d'exposition- Identifier les facteurs associés aux niveaux d'imprégnation	<ul style="list-style-type: none">- Décrire l'imprégnation d'une population- Suivi de l'imprégnation d'une population dans le temps- Comparer l'imprégnation aux valeurs de référence sanitaire et/ou d'exposition- Identifier les facteurs associés aux niveaux d'imprégnation
Basé sur les guides dédiés à la substance considérée du HCSP et de la HAS	Basée sur le présent guide	Etudes d'imprégnation transversales répétées dans le temps, basées sur le présent guide
Exemple d'étude: Dépistage du saturnisme sur un site d'épandage de boues et d'eaux usées	Exemples d'études: <ul style="list-style-type: none">- Guyaplomb- Anciens site miniers du Gard*	Exemples d'études: <ul style="list-style-type: none">- Kannari 1- Kannari 2

Figure 1 : Synthèse des différents schémas d'études avec mesures biologiques dans les situations de pollution locale [2, 3, 10, 11, 24, 30, 31]

3.2 Les différents types de biomarqueurs

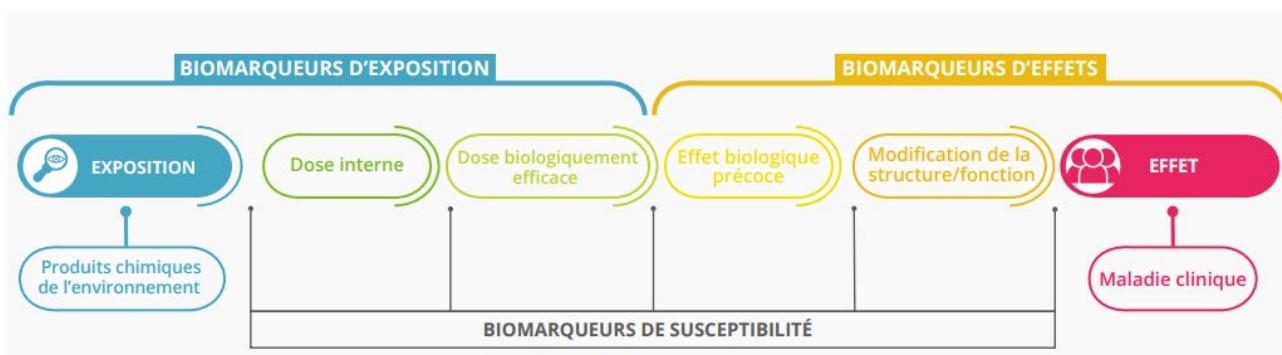
Un biomarqueur est une substance ou un indicateur d'activité biologique, qui peut être dosé dans l'organisme humain et qui peut refléter l'existence d'expositions environnementales (professionnelles et extraprofessionnelles), d'effets biologiques, de pathologies, ou encore d'une prédisposition génétique. Le terme « biomarqueur » comprend des biomarqueurs d'exposition, d'effet, et de susceptibilité.

Dans le champ de la biosurveillance humaine, **les biomarqueurs d'exposition** sont les plus employés. Ils permettent de mesurer la présence d'une substance chimique ou de ses métabolites dans l'organisme (dans le sang, les urines, les cheveux, le lait maternel, etc.). Cette mesure de l'exposition aux substances chimiques présentes dans l'environnement intègre l'ensemble des sources (air, eau, alimentation, etc.) et voies d'exposition (orale, respiratoire et cutanée).

Les biomarqueurs d'effet reflètent un ou des changements biologiques spécifiques produits par le composé chimique d'intérêt. La biosurveillance des effets vise à détecter une modification biologique avant l'apparition d'un effet indésirable particulier ou d'une maladie donnée. Cette détection précoce des changements peut aider à mettre en œuvre des actions préventives plus efficaces (Figure 2).

Les biomarqueurs d'effets peuvent être très peu spécifiques de l'exposition (exemple : l'activité des enzymes hépatiques en cas d'exposition à des agents à tropisme hépatique), ou assez spécifiques de l'exposition (exemple : l'activité des cholinestérases en cas d'exposition à des insecticides organophosphorés). Dans le cadre des études d'imprégnation à l'échelle locale, il n'est pas recommandé de mesurer des biomarqueurs d'effet en première intention. Leur mesure ne doit s'envisager uniquement dans les situations où les données d'exposition indiquent déjà un dépassement des valeurs de référence sanitaires et pour des biomarqueurs d'effets en lien avec les effets potentiels des substances considérées. En effet, si l'on constate rétrospectivement que l'exposition a été inférieure à la valeur de référence sanitaire et/ou que le biomarqueur d'effet n'était pas adapté, il sera alors délicat d'essayer d'expliquer qu'un résultat anormal observé, n'est pas lié à la pollution étudiée.

Les biomarqueurs de susceptibilité sont des indicateurs du degré de sensibilité d'un individu. En particulier, ils expliquent une partie de la variabilité des réponses entre des individus pour un niveau d'exposition semblable. Ils sont à l'heure actuelle très peu utilisés dans le domaine de la santé environnementale.



Source : www.hbm4eu.eu

Figure 2. Lien entre l'exposition chimique, la dose interne, les biomarqueurs d'exposition et d'effet, et l'effet conduisant à une maladie (source HBM4EU)

3.3 Les matrices biologiques

Les mesures d'imprégnation sont principalement réalisées à partir d'échantillons de sang et d'urines. Il existe d'autres matrices biologiques qui peuvent être utilisées comme les cheveux, le lait maternel ou encore les ongles.

Le choix de la matrice appropriée dépend :

- des propriétés physicochimiques de la substance qui déterminent son métabolisme (notamment sa demi-vie dans l'organisme, voir encadré) et en particulier de ses voies d'excrétion par l'organisme. En effet, une fois que la substance est absorbée dans l'organisme, elle peut être stockée dans divers tissus comme la graisse ou dans le tissu osseux, excrétée dans les urines, etc...[32]
- des critères de faisabilité du recueil (disponibilité d'un professionnel de santé pour la réalisation d'une prise de sang, etc.).
- des objectifs de l'étude : caractérisation d'une exposition récente ou passée.
- de la disponibilité de valeurs de référence dans cette matrice.

Demi-vie d'une substance dans l'organisme

La demi-vie d'une substance dans l'organisme est le temps nécessaire pour que la moitié (50 %) d'une substance présente dans le corps d'une personne se décompose naturellement. Ce paramètre varie légèrement d'un individu à l'autre, selon le processus d'élimination et le fonctionnement relatif chez l'individu.

À titre d'exemple, l'excrétion du cadmium est très lente. Sa demi-vie d'élimination est comprise entre 11 et 35 ans, si l'on considère les concentrations urinaires du métal. A contrario, la demi-vie du glyphosate chez l'homme est inférieure à 10 heures.

Substance cumulative

Une substance cumulative est une substance qui s'accumule dans les tissus de l'organisme. À titre d'exemple, le plomb est un toxique cumulatif. Après absorption pulmonaire ou digestive, le plomb passe dans le sang où il se répartit entre une forme fixée aux érythrocytes (95 %) non diffusible et une forme plasmatique fixée sur l'albumine qui sera stockée dans les tissus ou éliminée dans les urines. Il se distribue dans le sang, les tissus mous (foie, reins, rate, cerveau) et surtout les os dans lesquels il s'accumule progressivement.

L'exposition de l'homme aux substances cumulatives est particulièrement importante car la substance s'accumule dans les différents compartiments de l'environnement. L'homme étant au sommet de la chaîne alimentaire, il absorbe l'ensemble de la substance contenu dans les différents aliments.

Les substances ayant une demi-vie longue dans l'organisme sont généralement considérées comme cumulatives car elles sont éliminées très lentement et ont donc tendance à s'accumuler dans l'organisme. Cela ne signifie pas que les substances à demi-vies courtes ne sont pas des substances cumulatives. À titre d'exemple, le plomb est une substance cumulative et sa demi-vie dans le sang est estimé à environ 40 jours [33].

Le Tableau ci-dessous récapitule les principales caractéristiques des trois principales matrices biologiques :

Sang	Uries	Cheveux
Reflet de l'exposition		
Reflète la concentration de la substance dans les tissus biologiques	Reflète l'élimination de la substance	Reflète ce qui a été présent dans la circulation sanguine
Substance faiblement éliminée (lipophile)	Substance facilement éliminée (hydrophile)	Substance +/- facilement éliminée
Peut refléter une exposition ancienne (jusqu'à plusieurs années)	Reflète souvent une exposition récente (quelques heures / jours)	Reflète l'exposition au cours des derniers mois (1 cm = 1 mois)
Avantages et inconvénients		
Prélèvement invasif	Biomarqueurs peu stables dans les urines	Impact des expositions externes sur la concentration mesurée ?
	Recueil des urines par le participant (pas de besoin d'un professionnel de santé mais conformité au protocole variable)	Recueil non invasif mais d'acceptabilité variable et ne pouvant pas être réalisé chez les individus qui présentent des cheveux trop courts
	Plusieurs modes de recueil des urines existent (prélèvement ponctuel, prélèvements répétés)	Interprétation des concentrations difficile et nécessite des recherches complémentaires, par exemple en ce qui concerne le lien avec l'exposition interne, la variabilité individuelle, la contamination externe, etc. [34-38]
		Rarement pertinent dans le cadre de pollution locale (absence de valeur de comparaison)

L'analyse dans différentes matrices d'une même substance, peut refléter une fenêtre d'exposition différente des individus ou une forme différente de la substance. À titre d'illustration la mesure du plomb dans l'urine reflète une exposition récente ; si on souhaite estimer l'exposition à plus long terme seule la mesure du plomb dans le sang total est fiable [39]. Par ailleurs, le dosage du mercure total dans les cheveux est un très bon indicateur de l'exposition au mercure organique alors que le dosage du mercure dans l'urine reflète l'exposition récente (< 3 mois) au mercure élémentaire et inorganique.

4. ÉVALUATION DE LA PERTINENCE ET DE LA FAISABILITÉ DE RÉALISER UNE ÉTUDE D'IMPREGNATION

4.1 Pertinence

L'évaluation de la pertinence de réaliser une étude d'imprégnation se fait selon trois axes qui sont détaillés dans la suite du paragraphe à savoir :

- La caractérisation de la situation sanitaire et/ou environnementale ;
- Les objectifs à atteindre ;
- Les apports d'une étude d'imprégnation pour la population et les gestionnaires locaux.

4.1.1 Caractérisation de la situation sanitaire et/ou environnementale

Il existe des préalables indispensables à l'évaluation de la pertinence de mettre en œuvre une étude d'imprégnation à savoir :

- Un signal sanitaire et/ou environnemental validé [40];
- Une caractérisation de l'environnement ;
- Une caractérisation de la population ;
- Une caractérisation de la toxicité et des effets potentiels sur la santé des substances présentes dans l'environnement

Le tableau 1 propose une grille d'analyse regroupant les différentes catégories d'informations à renseigner en indiquant les situations où une étude d'imprégnation paraît être pertinente.

Signal sanitaire et/ou environnemental validé

Le signal déclencheur peut avoir plusieurs origines possibles. Par exemple : un signalement de pathologies inhabituelles ou d'une fréquence inhabituelle d'une pathologie² [41] ; des résultats d'analyses révélant ou faisant suspecter une pollution des milieux environnementaux (air, eau, sols, aliments) et/ou un potentiel impact sur la santé ; ou encore une création d'activités industrielles nouvelles ou la connaissance d'un ancien site qui a pu contaminer l'environnement [40].

Ces premiers éléments doivent être validés afin de confirmer ou non le signal. Les renseignements doivent être pris auprès de ceux qui ont délivré l'information et recoupés avec d'autres sources d'informations.

À cette étape, il est également nécessaire de vérifier si l'analyse de la situation conclut au besoin de mettre en place des actions de gestion de la pollution environnementale ou d'intervention en santé. Dans ce cas, une étude d'imprégnation n'apportera pas toujours d'éléments nouveaux utiles pour la gestion de la situation. Il est par ailleurs nécessaire de s'intéresser aux éventuelles actions de gestion qui auraient été mises en œuvre antérieurement ou qui sont déjà projetées. Ces dernières pourraient avoir un impact sur les niveaux d'exposition de la population et donc se refléter sur les résultats de l'étude.

² Ce type de signalement doit être investigué par les autorités sanitaires selon la démarche proposée dans le guide méthodologique pour l'évaluation des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses. <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/guide-methodologique-pour-l-evaluation-des-agregats-spatio-temporels-de-maladies-non-infectieuses>

Caractérisation de l'environnement

Il est nécessaire de disposer de données sur la contamination des milieux (description qualitative et quantitative spatialisée, variabilité dans le temps le cas échéant) afin de s'intéresser aux seuls polluants réellement présents dans l'environnement. En effet, il n'y a pas lieu de raisonner sur le choix des biomarqueurs en absence de certitude de présence du polluant dans l'environnement. À partir de ces données, déterminer la zone d'étude à partir d'éventuelles modélisations des rejets et en lien avec les parties prenantes ([Fiche pratique 1 : Relation avec les parties prenantes](#)), est un préalable pour la mise en œuvre d'une éventuelle étude d'imprégnation.

Caractérisation de la population

En termes de caractérisation de la population, il convient de renseigner l'effectif de population concernée par une éventuelle exposition en décrivant la taille et les différentes catégories de personnes habitant ou fréquentant la zone d'étude.

Une attention particulière doit être apportée aux populations particulièrement à risque d'exposition et/ou particulièrement sensibles à savoir les femmes enceintes, les personnes âgées et les enfants³.

Dans les situations où une entreprise représente une source d'émission persistante, les travailleurs résidant aussi dans la zone d'étude sont une population considérée à fort risque d'exposition.

Cette détermination, en lien avec les parties prenantes ([Fiche pratique 1 : Relation avec les parties prenantes](#)) [42, 43], s'appuiera sur les données géographiques, les cadastres municipaux, les plans d'occupation des sols, le recensement de la population. Il peut être utile de recourir aux outils tels que les systèmes d'information géographique pour cette étape. Enfin, il sera nécessaire d'approfondir les habitudes de vie de la population, notamment pour connaître les lieux fréquentés, la présence de jardins d'agrément et potagers, les habitudes d'approvisionnement, etc.

Il est à noter que ce guide n'est pas dédié à la surveillance spécifique des travailleurs en lien avec leurs expositions au poste de travail au sein des entreprises dans lesquelles ils travaillent. Une étude spécifique permettant d'identifier les principaux facteurs d'exposition au sein de l'entreprise sera plus adaptée à la caractérisation de leur exposition et des mesures de prévention à mettre en œuvre au sein de l'entreprise. Certains travailleurs seront toutefois exposés aussi via leur lieu de résidence et seront donc inclus dans l'étude d'imprégnation à ce titre.

Caractérisation de la toxicité et des effets potentiels sur la santé des substances présentes dans l'environnement

La caractérisation de la situation passe aussi par la recherche de l'impact possible des polluants sur la santé. Une étude d'imprégnation n'est pas pertinente si aucun effet sanitaire n'est attendu. Il convient ici de rechercher les effets sanitaires décrits dans les études épidémiologiques ou expérimentales des différents polluants détectés sur le site. Cette caractérisation peut passer par la consultation de bases de données en toxicologie⁴, elle peut aussi nécessiter le recours à un toxicologue. Ce sont le plus souvent les effets d'une exposition chronique à des niveaux relativement faibles qui sont recherchés. L'étude d'imprégnation se focalise sur les expositions aux substances chimiques dont les effets sanitaires sont systémiques. Elle est généralement peu adaptée à la surveillance des expositions à des substances dont les effets sont seulement ou principalement locaux, et/ou irritatifs ou allergiques. L'étude d'imprégnation ne convient pas non plus à la surveillance des expositions aux substances dont les effets sont déterminés, non par l'exposition

³ les enfants sont particulièrement exposés en raison des différences physiologiques et comportementales avec les adultes qui influent sur la dose d'exposition : prise journalière de nourriture, d'eau, et d'air donc prise de toxiques le cas échéant plus importante par rapport à leur masse corporelle que les adultes ; de leur comportement mains-bouche : augmentation de l'exposition aux polluants environnementaux présents dans l'eau, le sol, la poussière des domiciles ; et d'éventuelles différences de métabolisme : activité enzymatique et notamment mécanismes de détoxicification. De plus, leurs organes encore immatures sont plus sensibles aux effets sanitaires.

⁴ Comme, le portail substances chimiques géré par l'Ineris <https://substances.neris.fr/fr/>

moyenne ou cumulée, mais par des pics d'exposition (comme, c'est le cas, par exemple pour l'hydrogène sulfuré, l'acide cyanhydrique, la phosphine ou l'arsine).

À cette étape aussi, il est important de valider le choix des substances considérées dans l'étude en lien avec les parties prenantes pour répondre au mieux aux attentes et préoccupations des populations exposées.

Bilan

Les éléments rassemblés dans le Tableau 1 permettent de statuer sur :

- le potentiel d'exposition de la population concernée : on sera non seulement en capacité de déterminer si on est en présence d'une exposition passée, actuelle, future, ou d'une combinaison de tout ou partie de ces possibilités d'exposition, mais aussi d'identifier les lieux et les milieux avec lesquels la population a été, est ou sera en contact, associée aux sources (air, eau, sol, alimentation) et voies d'exposition (inhalation, ingestion et contact cutané) ;
- la problématique de santé et éventuellement une première appréciation du degré de préoccupation sanitaire ;
- les éventuelles études complémentaires conduites ou à conduire pour évaluer ou renforcer l'évaluation de l'exposition et/ou de la préoccupation sanitaire.

Ces premières réponses sur l'évaluation de la situation orienteront la recherche des biomarqueurs ([4.2 Faisabilité de réaliser une étude d'imprégnation](#)). Elles fourniront des éléments sur l'utilité et la pertinence de réaliser une étude d'imprégnation.

4.1.2 Les objectifs à atteindre

Une étude d'imprégnation ne pourra pas répondre à l'ensemble des questions posées par la population et les gestionnaires. Il est donc important de s'assurer que les objectifs des porteurs de l'étude soient concordants avec les objectifs atteignables par une étude d'imprégnation.

Les objectifs listés ci-dessous ne sont pas forcément tous atteignables en fonction du schéma d'étude d'imprégnation choisi. En particulier, il est possible que les biomarqueurs associés aux polluants étudiés ne disposent pas de valeur de référence en population générale et/ou de seuil sanitaire. Par ailleurs, les modalités de recrutement de la population (volontariat versus plan de sondage) et l'effectif de population recruté peuvent avoir un impact important sur l'atteinte des objectifs ([Fiche pratique 4 : Sélection de la population et mise en œuvre du terrain de l'étude](#) et [Fiche pratique 10 : Traitement post-collecte des données](#)).

- **Décrire l'exposition de la population à des substances chimiques :**
Estimer la distribution, les niveaux moyens, les valeurs extrêmes de biomarqueurs dans la population considérée.
Comparer les niveaux observés à ceux d'une population de référence (population d'une zone non exposée, de zones à contrastes d'exposition, données nationales ou régionales en population générale).
Estimer la proportion de sujets pour lesquels les niveaux de biomarqueurs dépassent les valeurs de référence quand elles existent ([Fiche pratique 9 : Interprétation des résultats d'imprégnations](#)).
- **Identifier des sous-groupes de population particulièrement exposés :**
Identifier des groupes de populations spécifiques.
Déetecter si cette imprégnation est distribuée uniformément dans l'espace ou s'il y a des différences entre zones géographiques.
Décrire les caractéristiques des personnes ayant des concentrations élevées afin d'identifier des facteurs communs.
- **Identifier les déterminants d'exposition pouvant influencer les concentrations des biomarqueurs :**

Identifier les éventuels facteurs de risque d'exposition (individuels et collectifs) à l'aide des questionnaires ([Fiche pratique 5 : Questionnaire](#)). Toutefois, une étude d'imprégnation seule ne permettra pas de quantifier **la part contributive des différentes voies ou sources d'exposition dans les niveaux observés, puisque la mesure intègre toutes les sources et toutes les voies d'exposition**. De même, les éventuels facteurs d'exposition qui ressortiraient de l'analyse ne doivent pas nécessairement être interprétés comme étant la cause d'une surexposition.

Tableau 1 : Grille d'évaluation de la pertinence de mettre en place une étude d'imprégnation au regard de la caractérisation de la situation sanitaire et/ou environnementale

Pertinence de mise en place d'une étude d'imprégnation		Moins pertinent			Plus pertinent
Caractérisation du signal environnemental et/ou sanitaire		Signal non investigué Pollution suspectée (plaintes/nuisances) mais sans réalisation de prélèvements environnementaux à ce stade			Signal validé Signal sanitaire validé par l'ARS Résultats d'analyses dans l'environnement mettant en évidence une pollution et des risques pour la santé associés (dépassements des valeurs guides sanitaires)
Caractérisation de la population		Pas de risque d'exposition de la population (zone sans habitation, pas de risque de dispersion)			Risque fort d'exposition de la population (contact répété dans le temps, population sensible concernée (crèche, école, ...), zone étendue ou concernant plusieurs sites en France)
Caractérisation de l'environnement	Historique de pollution	Émissions futures	Émissions passées	Émissions anciennes qui vont se poursuivre Présence d'une activité actuelle industrielle sur la zone	
	Actions mises en œuvre auprès des populations	Plan de dépollution déjà établi	Mesures de prévention mises en place (ex : recommandations hygiéno-diététiques : lavage des mains, lavage humide des habitations, restriction de consommation des légumes du potager...)	Aucune action de gestion ou de prévention envisagée	
	Durée d'exposition	Exposition fugace : quelques heures suite à un rejet ponctuel unique	Exposition sub-chronique : expositions ponctuelles et répétées dans le temps (traitements de parcelles agricoles par des pesticides par exemple)	Exposition chronique ou continue : émission d'un incinérateur, pollution pérenne des sols	
	Nature des polluants	Substance sans effet sanitaire connu	Substances dont les effets sont systémiques	Substances dont les effets sont spécifiques Notion de persistance, accumulation dans l'environnement (faible biodégradation)	
	Ressources en eau	Aucun impact	Impact sur les ressources en eau destinées aux autres usages que la consommation humaine (eau d'arrosage du potager, eaux de baignade, puits privés etc.)	Impact sur les ressources en eau destinées à la consommation humaine	

4.1.3 Apports d'une étude d'imprégnation pour la population et les gestionnaires locaux

Les attentes de la population, des autorités sanitaires et des collectivités locales sont nombreuses et diverses. Toutefois, la réalisation d'une étude d'imprégnation n'est pas un préalable indispensable et ne devrait en aucun cas différer la mise en place de mesures de gestion dès lors que la caractérisation de l'environnement indique une pollution avérée de la zone géographique considérée. Par ailleurs, les études d'imprégnation permettent d'apporter des réponses spécifiques et restreintes pour la gestion d'un signalement local, il est donc nécessaire de s'assurer que la réponse apportée corresponde bien aux attentes formulées.

L'impact sur la santé d'une pollution donnée n'est pas toujours l'enjeu principal pour les parties prenantes. Les enjeux locaux peuvent être multiples : dépréciation immobilière suite à la mise en évidence de la pollution, judiciarisation, moins bonne perception du cadre de vie, etc. Dans ce cas, l'étude d'imprégnation ne pourra, à elle seule, répondre à l'ensemble des attentes.

Les bénéfices individuels et/ou collectifs pour la population et les limites associées

La caractérisation de l'exposition de la population par la conduite d'une étude d'imprégnation permet une prise en compte :

- de l'ensemble des voies d'absorption (respiratoire, digestive et cutanée) ;
- de l'ensemble des sources d'exposition : l'exposition liée à la source de pollution locale elle-même mais aussi les expositions professionnelles et environnementales en dehors de ce contexte ;
- des particularités individuelles des individus exposés (comportement, hygiène, débit ventilatoire, état de la peau, antécédents médicaux...).

Les bénéfices de la réalisation d'une étude d'imprégnation sont à la fois individuels et collectifs.

Du point de vue individuel, le bénéfice peut être multiple :

- Lorsqu'une étude d'imprégnation met en évidence une surexposition, les déterminants de cette surexposition doivent être analysés, afin, de mettre en place les mesures susceptibles d'éviter ou de limiter la poursuite de l'exposition le cas échéant ;
- De plus, lorsque des seuils sanitaires existent ([Fiche pratique 9 : Interprétation des résultats d'imprégnations](#)), une prise en charge médicale de la personne développant ou susceptible de développer une pathologie en lien avec l'exposition, est possible. Les modalités de la prise en charge dépendent de la substance impliquée, des effets survenus ou attendus, de la disponibilité des outils pour le diagnostic et la surveillance médicale, ainsi que des traitements.

Du point de vue collectif, une étude d'imprégnation peut permettre d'identifier les fractions de la population qui sont surexposées par rapport à une population de référence, voire exposées éventuellement au-delà de seuils sanitaires. La recherche des déterminants d'exposition permet de préconiser des mesures de réduction des expositions adaptées ainsi que l'information de l'ensemble de la population. En cas d'identification d'un sous-groupe de population exposé au-delà de seuils sanitaires, une prise en charge médicale adaptée pourra être proposée à l'ensemble des personnes concernées.

Il importe également de rappeler les questions auxquelles l'étude d'imprégnation ne pourra pas apporter de réponse. L'étude d'imprégnation ne permet pas de déterminer la part contributive des différentes sources d'expositions sur l'exposition totale à une substance chimique (autrement dit, d'estimer le niveau de concentration d'un biomarqueur spécifiquement lié à une source d'exposition).

Apports pour les gestionnaires locaux

Il n'y a pas lieu, ici, de décrire et lister l'ensemble des modalités possibles de gestion d'une situation. En revanche, il est nécessaire que ces mesures portent sur les éléments essentiels que sont les populations, les milieux, les lieux, les voies et vecteurs d'exposition et les habitudes de vie des personnes. Une étude d'imprégnation peut permettre de renseigner en partie ces éléments essentiels.

Conduire une étude d'imprégnation aura une utilité pour le décideur s'il y a un apport d'éléments nécessaires pour prendre la décision adaptée. Par exemple, choisir entre plusieurs options de gestion.

Pertinence de la répétition dans le temps d'une étude d'imprégnation

Lorsqu'une première étude d'imprégnation a mis en évidence une surexposition de la population et que des recommandations ont été émises afin de limiter l'exposition de la population au niveau individuel et collectif, il est envisageable de réitérer cette étude d'imprégnation. L'objectif de cette seconde étude serait alors de vérifier l'efficacité des recommandations mises en œuvre.

Le délai entre les deux études d'imprégnation sera à définir en fonction des polluants (demi-vie des biomarqueurs associés dans les matrices considérées) et des situations rencontrées (modification au niveau de la source de pollution...).

4.2 Faisabilité de réaliser une étude d'imprégnation

Les critères de faisabilité portent sur :

- La disponibilité de couple(s) biomarqueur/matrice adapté(s) aux objectifs de l'étude d'imprégnation ;
- Les conditions de recueil des échantillons ;
- La disponibilité de laboratoires en capacité de faire les analyses⁵ ;
- L'effectif de population atteignable dans des conditions raisonnables ;
- Les moyens humains disponibles ;
- Le budget disponible ;
- La compatibilité avec le calendrier d'une étude d'imprégnation.

4.2.1 Disponibilité de couple(s) biomarqueur/matrice adapté(s) aux objectifs de l'étude d'imprégnation

La disponibilité des couples biomarqueur/matrice est un préalable indispensable à toute étude d'imprégnation⁶.

Les biomarqueurs d'exposition sont considérés comme appropriés et pertinents lorsqu'ils peuvent être correctement analysés dans des matrices biologiques humaines, préférentiellement peu invasives (urines, cheveux), et qu'ils permettent de refléter de manière fiable une exposition spécifique à des polluants de l'environnement y compris dans un contexte d'expositions multi-sources [23]. Le choix des biomarqueurs pertinents repose en premier lieu sur la situation étudiée (polluants concernés et comportement de ces polluants dans l'environnement, exposition actuelle ou passée, exposition ponctuelle ou continue) et sur les mécanismes de pénétration, distribution, métabolisation et élimination des polluants dans l'organisme humain en prenant en compte les variabilités inter-individuelles (variabilité entre les individus).

⁵ La base de données Biotox de l'INRS indique les laboratoires réalisant l'analyse du biomarqueur considéré dans le cadre de la surveillance biologique des expositions professionnelles [Base de données Biotox - Publications et outils - INRS](#)

⁶ La base de données Biotox de l'INRS recense pour environ 120 substances des couples biomarqueurs/matrices envisageable [Base de données Biotox - Publications et outils - INRS](#)

La connaissance de la demi-vie du biomarqueur dans la matrice considérée (temps au bout duquel la concentration d'un biomarqueur diminue de moitié) notamment oriente la nature de l'exposition mesurée. De plus, le biomarqueur doit de préférence avoir une demi-vie suffisamment longue pour éviter une variabilité intra-individuelle (variabilité de la concentration du biomarqueur dans la matrice considérée pour un même individu) excessive de la concentration du biomarqueur dans la matrice considérée.

Ensuite, le choix des biomarqueurs pertinents doit également prendre en compte la faisabilité de leur dosage, qui doit être suffisamment sensible et sélectif pour produire des données fiables, dans des matrices biologiques accessibles [34]. La prise en compte de ces paramètres permet d'identifier les biomarqueurs d'exposition théoriquement pertinents pour mesurer une exposition spécifique à des polluants de l'environnement.

Certains biomarqueurs peuvent être influencés fortement par d'autres voies et milieux d'exposition (exemple : tabac, consommation de produits de la mer, exposition professionnelle...). Ces facteurs de confusion doivent être bien identifiés et les expositions correspondantes doivent être recueillies dans le questionnaire ([Fiche pratique 5 : Questionnaire](#)).

En résumé, l'utilisation d'un biomarqueur est faisable si :

- La nature de l'exposition mesurée par le biomarqueur considéré est en adéquation avec les objectifs de l'étude : actuelle, récente ou passée – la connaissance de la demi-vie du biomarqueur et le choix de la matrice biologique déterminent la fenêtre d'exposition reflétée par la mesure d'imprégnation ;
- La spécificité par rapport au polluant est suffisante (Le biomarqueur est-il commun à d'autres substances ?) ;
- Les variabilités intra-individuelles sont limitées afin de pouvoir statuer sur la capacité à mettre en évidence des différences d'exposition, si elles existent ;
- Des valeurs de référence d'exposition existent, en population générale ou dans des situations de même nature : cela permet de confronter les résultats de l'étude menée à des données existantes pour les interpréter.

Il conviendra alors de vérifier la disponibilité de laboratoires en capacité de réaliser les analyses avec le niveau de performance souhaité ([Fiche pratique 7: Analyse des biomarqueurs et choix du laboratoire](#)).

4.2.2 Conditions réalisables de recueil des échantillons dans le cadre d'une étude d'imprégnation locale

Une fois les couples biomarqueurs/matrices identifiés, il est indispensable de s'intéresser aux conditions de recueil des échantillons et de s'assurer que celles-ci sont compatibles avec une mise en œuvre au niveau local. On s'intéressera en particulier :

- Aux contraintes du prélèvement (conditions de prélèvement, délais maximaux pour la prise en charge du prélèvement, opérations techniques nécessaires à sa préparation en vue du dosage...) ;
- Aux conditions de conservation des prélèvements ;
- Aux moyens à mettre en œuvre pour prévenir la contamination du prélèvement.

4.2.3 Effectif de population atteignable dans des conditions raisonnables

Mettre en œuvre une étude d'imprégnation n'a de sens que si les résultats ont une chance d'être conclusifs. En termes statistiques, il est nécessaire d'inclure dans l'étude un nombre suffisant de personnes pour que les résultats aient une signification ([Fiche pratique 4 : Sélection de la population et mise en œuvre du terrain](#)). Une première appréciation d'un effectif au regard des protocoles possibles même grossière, permettra de juger si ce nombre est atteignable ou non en comparaison

de l'effectif total de population présent dans la zone délimitée pour les besoins de l'étude. La [Fiche pratique 4](#) détaille le calcul du nombre de sujets nécessaires.

Cette première appréciation d'effectif devra être mise en regard avec l'adhésion de la population à la démarche proposée ([Fiche pratique 1 : Relation avec les parties prenantes](#)) afin d'estimer si l'effectif est atteignable dans des conditions raisonnables.

4.2.4 Moyens humains disponibles

La faisabilité en termes de ressources humaines est indispensable à apprécier. La mise en œuvre d'une étude d'imprégnation demande de préparer plusieurs phases dont :

- L'écriture du protocole ;
- La gestion des aspects réglementaires et éthiques
- La conduite du terrain d'enquête ;
- Le suivi des dosages biologiques ;
- L'analyse des résultats ;
- L'interprétation des résultats ;
- La communication des résultats.

Toutes ces phases nécessitent du personnel pluridisciplinaire tant les facettes sont diverses et les spécialités sollicitées nombreuses. L'expérience montre que de telles études nécessitent de mobiliser un effectif de personnes suffisamment important pour qu'elles se réalisent dans des conditions et des délais appropriés.

4.2.5 Budget disponible

Les études d'imprégnation sont coûteuses. À l'instar des moyens humains, chacune des phases d'une telle étude est génératrice de coûts. Les analyses au laboratoire représentent un coût important en particulier lorsque l'effectif de population est élevé, mais ce n'est pas la seule facette à prendre en compte pour l'établissement du budget nécessaire. En effet, la phase d'enquête peut nécessiter le recrutement spécifique d'une équipe d'enquêteurs dont le nombre de personnes à inclure dans l'étude détermine le volume de travail et le dimensionnement.

4.2.6 Compatibilité avec le calendrier d'une étude d'imprégnation

L'analyse de la faisabilité passe aussi par l'établissement d'un calendrier prévisionnel qui permet de visualiser le déroulement des événements. C'est en même temps un moyen pour l'ensemble des acteurs de comprendre la temporalité dans laquelle l'étude s'inscrit et de savoir quels sont les temps de l'étude, les temps de la décision et les temps d'action. Les études d'imprégnation s'inscrivent dans un temps long, généralement de plusieurs années. À titre d'exemple, pour l'étude sur les anciens sites miniers du Gard [10], environ 3 ans se sont écoulés entre l'établissement du protocole d'étude et la communication des résultats.

En résumé, une étude d'imprégnation est lourde à mettre en place, coûteuse et s'inscrit dans un temps long.

4.2.7 Pour aller plus loin :

- Eilstein D, Tillier C, Demillac R, Kairo C, Lefranc A, Pirard P, et al. Démarche générale de l'InVS face à une sollicitation locale en santé environnement. 2013:48 p [40].

5. PRINCIPES DE MISE EN ŒUVRE D'UNE ÉTUDE D'IMPRÉGNATION

Les fiches pratiques suivantes présentent les grandes étapes de mise en œuvre d'une étude d'imprégnation.

Il est à noter qu'une étude d'imprégnation nécessite des compétences spécifiques et nombreuses. Il convient donc de constituer une équipe projet pluridisciplinaire (épidémiologie, statistiques, métrologie, réglementation et protection des données) en amont de toutes les étapes détaillées par la suite.

5.1 Fiche pratique 1 : Relation avec les parties prenantes

5.1.1 Objectifs poursuivis

Cette partie concerne l'implication de l'ensemble des parties prenantes du projet d'étude comprenant à la fois la population concernée (citoyens avec ou sans représentation associative), les personnes sollicitées pour participer à l'étude et les différents acteurs impliqués (représentants de l'État, élus locaux, professionnels de santé, industriels, bureaux d'études, organismes institutionnels).

Les objectifs de leur mobilisation sont les suivants :

- **Améliorer les liens de confiance par :**

- une identification des questionnements et attentes locales
- une évaluation d'éventuels écarts entre les objectifs de l'étude et la réponse à ces attentes
- l'apport de réponses à des questions individuelles et collectives générales et spécifiques à l'étude
- une plus grande transparence dans la production des données
- une explicitation des incertitudes et des points de controverses possibles

- **Développer l'implication des parties prenantes par :**

- le partage d'informations réciproque
- l'intégration des savoirs locaux, notamment ceux relatifs à l'exposition aux nuisances
- la création d'un dialogue autour de l'intérêt, de la finalité, de la méthodologie, mais aussi des limites de l'étude

- **Favoriser l'adhésion, la mobilisation, la participation à l'étude**

- **Apporter des connaissances élargies et utiles à la population et aux décideurs**

Les relations avec les parties prenantes ont lieu tout au long de l'étude.

5.1.2 Quel cheminement pour la mise en œuvre ?

La relation avec les parties prenantes doit débuter avant même la mise œuvre de l'étude avec une analyse initiale du contexte et des attentes. Elle doit se poursuivre à chaque étape : déroulement de l'étude sur le terrain, phase d'exploitation des résultats, préparation de la restitution des résultats et restitution des résultats. Pour des compléments, on peut se reporter aux documents publiés par Santé publique France et intitulés : « Repères pour la mise en œuvre de démarches participatives à Santé publique France » avec un tome 1 « La participation citoyenne dans la conduite d'étude, enquêtes et investigation » et un tome 2 : « La participation citoyenne dans les investigations locales en santé environnement » [42, 43].

5.2 Fiche pratique 2 : Critères d'inclusion et d'exclusion des participants à l'étude

Il est important de bien définir la population d'étude qui permettra, après exploitation des données recueillies, d'atteindre l'objectif annoncé. L'utilisation d'un ou plusieurs biomarqueurs peut conditionner la sélection de cette population qui repose sur des critères dits d'inclusion et/ou d'exclusion. Il convient de les distinguer des caractéristiques qui permettront d'identifier, au sein de cette population des groupes restreints de population présentant des contrastes d'exposition.

5.2.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion dépendront des objectifs de l'étude. On peut retrouver les critères d'inclusion suivants :

- la classe d'âge : elle sera fonction de l'objectif annoncé, par exemple l'étude peut porter sur les enfants ou les femmes en âge de procréer. Un âge minimum ou maximum peut être déterminé pour des raisons éthiques, médicales ou pratiques (par exemple : le prélèvement urinaire chez les bébés). La nature du polluant, cumulatif ou non, peut aussi influencer la tranche d'âge à retenir ;
- le sexe : l'éventuel choix sera aussi fonction de l'objectif. Les effets sanitaires peuvent être différenciés en fonction du sexe ;
- la résidence dans la zone d'étude : la zone d'étude peut être définie par les concentrations mesurées ou modélisées (« panache » par ex.) dans l'environnement, la délimitation d'une commune.... La définition de la zone d'étude pourra se faire en lien avec les experts en charge de la caractérisation de l'environnement. L'Iheris dans son rapport « Évaluation de l'état des milieux et des risques sanitaires » donne des éléments clés pour la définition de la zone d'étude qui seront à adapter en fonction de la situation rencontrée [44];
- le temps de résidence minimum à la même adresse (ou dans la zone exposée) est à définir afin d'appréhender la durée d'exposition des personnes. Ce temps sera variable en fonction du polluant étudié. Un polluant à demi-vie longue imposera un temps de résidence long pour observer un retentissement visible au niveau de l'imprégnation ; un polluant à demi-vie courte, au contraire, ne nécessitera pas une longue durée de présence dans la zone concernée.

D'autres critères d'inclusion peuvent être ajoutés en fonction des objectifs poursuivis.

Exemple : arsenic et sol pollué

Caractéristiques du biomarqueur : substance à demi-vie courte – élimination urinaire rapide – apport important par la consommation de poisson et produits de la mer.

Critères d'inclusion : être présent dans la zone d'étude les 4 jours précédant le prélèvement (en plus du critère de temps de résidence minimum à la même adresse explicité plus haut) – être âgé de plus de deux ans pour la faisabilité du recueil urinaire – ne pas consommer de poisson et produits de la mer dans la semaine précédant le prélèvement

5.2.2 Critères d'exclusion

Ces critères définissent des caractéristiques des personnes qui viendraient interférer sur les niveaux d'exposition que l'on souhaite mesurer. Certains critères viennent naturellement en contrepoint des critères d'inclusion. On peut citer en complément :

- Les personnes qui ne sont pas aptes d'un point de vue médical à subir le prélèvement nécessaire pour l'étude : lors de recueil de prélèvement invasif, comme le sang, un médecin exclura toutes les personnes non aptes au prélèvement sanguin ;

- Les personnes ayant une pathologie particulière qui viendrait interférer dans l'exploitation des données (maladie rénale, maladie hépatique...) ;
- Les personnes présentant une voie d'excrétion particulière de la substance étudiée : par exemple, dans l'étude dioxines et incinérateurs avec dosage sérique des dioxines, les femmes enceintes ou allaitantes au cours de la dernière année ou ayant allaité plus de 3 mois au cours des 15 dernières années ont été exclues. En effet, les dioxines sont lipophiles et se concentrent notamment dans le lait maternel. Or, l'allaitement est une voie naturelle d'excrétion de ces substances et donc est susceptible d'entraîner une diminution de l'imprégnation. Ainsi, l'imprégnation des femmes ayant allaité n'est pas interprétable simplement : elle varie en fonction de la variation importante de poids, du nombre et de la durée d'allaitement ;
- Les personnes ne maîtrisant pas suffisamment la langue française pour comprendre les tenants et les aboutissants de l'étude et répondre de façon éclairée au questionnaire (à moins qu'une aide dans la compréhension de la langue ne soit apportée).

Remarque : L'exclusion des personnes présentant des expositions professionnelles aux substances considérées ne doit pas être systématique. En revanche, l'information concernant les personnes susceptibles d'être exposées de par leur profession à certaines substances dosées doit être recueillie afin d'en tenir compte ultérieurement lors des analyses statistiques. Il en est de même avec les personnes ayant des habitudes de vie (tabagisme, consommation médicamenteuse, régimes alimentaires spécifiques...) pouvant être des déterminants possibles de l'exposition à une substance donnée.

5.2.3 Bilan

L'examen des critères d'inclusion et d'exclusion est nécessaire comme dans toute étude épidémiologique et de santé publique. La réflexion sur ces critères entraîne immanquablement celle sur les facteurs de variation et de confusion. Ne pas retenir une caractéristique comme critère d'inclusion ou d'exclusion mérite de s'interroger sur sa considération en tant que facteur de variation ou de confusion. Dans le cas des biomarqueurs, l'alimentation, les expositions professionnelles, la consommation de tabac et d'alcool sont autant d'exemples montrant cette importance.

5.3 Fiche pratique 3 : Aspects réglementaires et sécurité des données

5.3.1 Définitions et acronymes

Dans ce document :

- Le mot « chef de projet » désigne la personne (ou les personnes) qui est chargée de définir et piloter la mise en œuvre de l'étude.
- Le mot « étude » désigne l'étude d'imprégnation transversale suite à une pollution locale
- L'acronyme « RGPD » désigne Règlement européen sur la protection des données
- Les mots « loi informatique et libertés » : loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés[45]
- L'acronyme « RIPH » désigne la qualification de recherche impliquant la personne humaine
- L'acronyme « CSP » désigne le code de la santé publique
- L'acronyme « MR » désigne une « méthodologie de référence » : La Cnil a adopté des MR qui posent un cadre standard pour les traitements de données de santé à des fins de recherches, études et évaluations dans le domaine de la santé, les plus courants. Les traitements de données de santé à des fins de recherches, études et évaluations dans le domaine de la santé nécessitent en principe une autorisation de la Cnil. Or, si le responsable de traitement respecte l'ensemble des conditions posées par une MR, il n'est pas obligé d'obtenir une telle autorisation mais doit seulement déclarer sa conformité à la MR auprès de la Cnil et assurer sa documentation interne du traitement (Registre des activités de traitement, Analyse d'impact sur la protection des données, conventions, etc..), voire pour les recherches n'impliquant pas la personne humaine, enregistrer son projet sur le répertoire public des projets du Health Data Hub.

5.3.2 Cadre juridique

La mise en œuvre d'une étude d'imprégnation demande la constitution de plusieurs dossiers pour obtenir les avis favorables ou les autorisations de différents comités ou commissions dans le cadre juridique relatif à :

- La protection de données à caractère personnel (loi « informatique et libertés » : loi n°78-17 [45] et décret n°2019-536 [46]; RGPD[47])
- et aux recherches impliquant la personne humaine (article L. 1121-1 et suivants et R1121-1 et suivants du code de la santé publique[48]).

5.3.3 Consignes préalables pour la mise en œuvre de cette fiche

Consigne 1 : Pour la mise en œuvre des démarches réglementaires (point 3) relatives à l'étude d'imprégnation, consultez :

- Vos procédures internes pour les RIPH (recherche impliquant la personne humaine) (partie 3.1),
- Votre DPO (délégué à la protection des données) pour les traitements de données (partie 3.2), selon vos procédures internes. Prenez contact avec ce dernier en amont de la conception de l'étude

Consigne 2 : Pour les traitements des données relatives aux personnes ayant refusé de participer à l'étude ou ne répondant pas aux critères d'inclusion :

- Option 1 : s'assurer que le traitement ne porte que sur des données anonymes (cf. critères et recommandations de la Cnil)
- Option 2 : si ce traitement implique des données à caractère personnel, il faudra le distinguer du traitement mis en œuvre pour la réalisation de l'étude si cette dernière est qualifiée de RIPH2. Le traitement de données relatives aux personnes ayant refusé de participer à l'étude ou ne répondant pas aux critères d'inclusion, qui ne sera pas qualifié de recherche impliquant la personne humaine,

devra ainsi faire l'objet d'un dossier de formalité distinct, uniquement au regard de la loi informatique et libertés et du RGPD.

5.3.4 Qualification de l'étude

L'étude implique :

- *Le recueil et l'analyse de prélèvements biologiques dont sanguins sans finalité médicale : la qualification de recherche impliquant la personne humaine permet d'encadrer ces prélèvements.*

Deux types de RIPH sont possibles :

- Recherche impliquant la personne humaine de niveau 3 (RIPH 3) : recherche non interventionnelle comportant un prélèvement :
 - Urines ;
 - Cheveux ;
 - Sang : recueil supplémentaire et minime, à l'occasion d'un prélèvement réalisé dans le cadre du soin, dont le volume respecte les indications de l' Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3§ de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique (arrêté).
- Recherche impliquant la personne humaine de niveau 2 (RIPH 2) : recherche interventionnelle à risques et contraintes minimes, dès lors que les prélèvements sanguins spécifiques à la recherche n'excèdent pas les dosages définis par l'arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2§ de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique (arrêté).

Le choix entre ces deux qualifications aura un impact sur les obligations à respecter : plus la recherche est à risque plus les contraintes sont fortes (Annexe 2).

En l'espèce, les prélèvements biologiques incluant souvent des prélèvements sanguins hors cadre du soin, la présente fiche présente la procédure propre au RIPH2.

- *La mise en œuvre d'un traitement de données à caractère personnel soumis à la loi informatique et libertés et au RGPD et à une autorisation préalable de la Cnil.*

Au vu de la méthodologie de l'étude qui nécessite le recueil de données sociogéographiques et surtout de données de localisation des personnes fines (adresse du domicile) pour évaluer leur exposition, sont exclus :

- La mise en œuvre d'un traitement complètement anonyme au sens de la loi (respect des trois critères : absence d'individualisation, absence de corrélation, absence d'inférence). Les études d'imprégnation imposant le recueil des nom, prénom, coordonnées des personnes pour le rendu des résultats, mais également le recueil de l'adresse du domicile pour évaluer les expositions environnementales, le traitement ne peut être anonyme.
- La possibilité de recourir à une méthodologie de référence (MR). Pour les RIPH 2 il s'agit de la MR001 et pour les RIPH 3 de la MR003 (La conformité à la MR001 ou à la MR003 ne dispense pas d'un avis préalable du Comité de protection des personnes (CPP)). Aujourd'hui, une des conditions pour être conforme à la MR 001 ou la MR003 est de ne pas collecter de données infradépartementales. Cette non-conformité impose donc l'obtention d'une autorisation Cnil, après l'avis du CPP.

5.3.5 Définition des responsabilités

Doivent être définis au moment de la rédaction du protocole :

Pour la partie « RIPH » :

- ***Qui est promoteur de l'étude ?***

Le promoteur est la personne physique ou la personne morale qui est responsable d'une recherche impliquant la personne humaine, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu. Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche impliquant la personne humaine, elles désignent une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations.

Le promoteur est chargé d'obtenir l'avis favorable d'un CPP avant le démarrage de sa recherche. Les CPP sont des comités d'éthiques prévus par la loi qui ont pour mission d'évaluer préalablement à leur mise en œuvre toutes les RIPH. La désignation du CPP compétent est faite par tirage au sort (le Promoteur ne peut pas choisir son CPP).

- ***Qui est investigateur ?***

La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu sont dénommées investigateurs. Si, sur un lieu, la recherche est réalisée par une équipe, l'investigateur est le responsable de l'équipe et est dénommé investigateur principal.

Pour la partie traitement de données à caractère personnel

- ***Qui est responsable de traitement ?***

Le responsable de traitement (RT) est la personne physique ou morale qui définit les finalités et les modalités du traitement de données à caractère personnel.

C'est au responsable de traitement d'effectuer les formalités préalables internes mais aussi externes (auprès des autorités compétentes) avant la mise en œuvre du traitement de données à caractère personnel.

Il est possible d'avoir plusieurs RT pour un même traitement de données à caractère personnel. Dans ce cas une convention de responsabilité conjointe doit être établie conformément à l'article 24 RGPD.

- ***Qui est sous-traitant ?***

Le sous- traitant est la personne physique ou morale qui met en œuvre sur instruction et pour le compte du responsable de traitement, le traitement des données à caractère personnel.

Le sous-traitant tient un registre des traitements qu'il met en œuvre en cette qualité.

Une convention de sous-traitance doit être convenue conformément à l'article 28 du RGPD.

5.3.6 Formalités préalables à réaliser

Le présent document précise les formalités à réaliser dans le cadre d'une qualification de RIPH 2 avec un traitement de données à caractère personnel nécessitant une autorisation Cnil. L'Annexe 3 résume les démarches réglementaires à effectuer.

Étape 1 : Saisine d'un CPP par le promoteur de la RIPH2 pour avis (compter 3 mois à compter du dépôt du dossier auprès d'un CPP)

Préparation du dossier :

Un numéro ID/RCB doit être obtenu sur l'application de l'ANSM :

<https://ictaxercb.ansm.sante.fr/Public/index.php>

Le dossier sera composé de :

- Lettre de saisine du promoteur
- Résumé de protocole
- Protocole de l'étude
- Questionnaire(s)
- Lettres d'information individuelle à remettre avant le début de l'inclusion et consentement
- Liste des investigateurs
- Curriculum vitae daté et signé des investigateurs
- Attestation de conformité à une MR
- Justification de la sécurité des données - AIPD
- Liste des pièces
- Document de saisine du CPP (qui variera en fonction du type de RIPH)
- Engagement au respect des lois sur la protection des données et les RIPH
- Pour les RIPH 2 doivent également être fournies : attestation d'assurance et justification de la pertinence des moyens

L'ensemble des pièces doit être daté et comporter un numéro de version.

Les règles de nommage sont définies dans le Guide de nommage et format des documents des dossiers soumis pour avis à un Comité de protection des personnes (CPP) pour les recherches impliquant la personne humaine, disponible sur : https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/2021_05_19_guide_nommage.pdf

Tirage au sort du CPP et échange avec le CPP

L'ensemble de la procédure de dépôt et des échanges avec le CPP est dématérialisé et passe par la plateforme : <https://siriph.sante.gouv.fr/si-riph-2g/#/login>

Le promoteur ne peut pas choisir le CPP qui examinera sa demande. La plateforme se chargera de lui attribuer un CPP en fonction des compétences requises par le projet et de la disponibilité des CPP.

Attention : le code de la santé publique ne prévoit pas de procédure d'urgence.

Avis du CPP : compter 3 mois à compter du dépôt

Le secrétariat du CPP saisi accuse réception de la demande et valide la complétude du dossier.

Le CPP devra ensuite se prononcer dans un délai de 45 jours après le dépôt. En général, le premier avis contient les questions sur le protocole et des demandes de modification. L'avis est délivré lorsque le promoteur a répondu à toutes les questions du CPP.

En pratique, il faut compter en moyenne 3 mois depuis le dépôt de la demande jusqu'à la délivrance d'un avis favorable.

L'avis favorable du CPP est valable pendant deux ans : l'étude doit impérativement commencer dans ce délai.

Suite à donner à cet avis

Le Promoteur doit :

- Informer l'ANSM de l'avis du CPP
- Informer le CPP du début et de la fin de l'étude
- Informer le CPP de toute modification substantielle du protocole avant sa mise en œuvre : le chef projet tient à jour un tableau des modifications substantielles et non substantielles mises en œuvre ou programmées.

Étape 2 : Saisine de la Cnil par le responsable de traitement : 4 mois à compter du dépôt pour obtenir une autorisation ; prévoir deux mois complémentaires suite à cette autorisation, pour s'assurer de la prise en compte des modifications demandées par la Cnil avant le début de l'étude.

Préparation du dossier en interne avec l'appui du DPO :

Le dossier de saisine de la Cnil comporte :

- Avis favorable du CPP
- Formulaire de demande d'autorisation Cnil
- Protocole (soumis au CPP et modifié conformément aux demandes du CPP)
- Résumé de protocole (soumis au CPP et modifié conformément aux demandes du CPP)
- Questionnaire (soumis au CPP et modifié conformément aux demandes du CPP)
- Lettre d'information individuelle et consentement (soumise au CPP et modifiée conformément aux demandes du CPP)
- AIPD (analyse d'impact sur la protection des données)

Point de vigilance en cas de responsabilité conjointe et/ou de sous-traitance : A minima, lorsque le projet implique une responsabilité conjointe et/ou une sous-traitance, des projets de convention de responsabilité conjointe ou de sous-traitance doivent être rédigés avant la saisine. Il ne s'agit pas de pièces à fournir dans le dossier de saisine, mais elles peuvent être demandées durant l'instruction.

Saisine de la Cnil

Le dépôt de la demande d'autorisation est fait en ligne⁷.

Un accusé réception indique le numéro d'enregistrement de la demande et la date du début de l'instruction.

Si l'ensemble des pièces n'a pas pu être transmis lors du dépôt, elles pourront être adressées ultérieurement, après la réception du récépissé de la demande.

Instruction par la Cnil

L'autorisation de la Cnil sera délivrée après une instruction de deux mois renouvelables une fois. Durant ce délai la Cnil pourra revenir auprès du responsable de traitement pour lui poser des questions. Le responsable de traitement aura alors en général 15 jours pour répondre. À défaut de réponse dans ce délai la demande sera refusée.

⁷ <https://declarations.cnil.fr/declarations/declaration/declarant.display.action;jsessionid=838FE3034479521E248B5024223A9660?showDraftPopup=true>

Si durant le délai d'instruction (2 ou 4 mois), le responsable de traitement répond aux demandes de la Cnil dans les délais et que la Cnil ne manifeste pas expressément un refus d'autorisation, la demande sera réputée autorisée à l'issue du délai d'instruction.

Inscription ou validation de l'inscription du traitement dans le registre des activités de traitement

Cette obligation s'impose au responsable de traitement et au sous-traitant : voir les procédures internes de votre établissement si vous êtes concernés.

Mise en œuvre du traitement

Pendant la mise en œuvre du traitement, le chef de projet doit :

- Veiller au respect des obligations posées pour la mise en œuvre du traitement par les sous-traitants, notamment au regard des durées de conservation et des mesures de sécurité.
- Procéder régulièrement à une actualisation des droits d'accès sur les SI hébergeant les données à caractère personnel.
- Répondre, avec l'appui de son DPO, aux demandes d'exercice des droits des personnes concernées sur leurs données, selon la procédure établie.
- Signaler toute violation de données auprès de son DPO, selon la procédure établie par son établissement.
- Si une modification du traitement de données est nécessaire, en informer son DPO, modifier la documentation interne et, si la modification est substantielle, solliciter une modification de l'autorisation Cnil lorsque cette autorisation est requise.

À l'issue du traitement, procéder à l'archivage des données, selon les procédures internes de son établissement.

5.3.7 Mesures de sécurité

La mise en place d'un traitement de données à caractère personnel relatif à la santé implique de prendre des mesures de sécurité renforcées :

Pseudonymisation des données :

Dans la mesure du possible, il faut s'assurer que, de la collecte jusqu'à la fin du traitement, est mise en place une pseudonymisation des données, c'est-à-dire que les données directement identifiantes (nom, prénom, coordonnées de contact) des personnes concernées par le traitement soient conservées sur des supports voire emplacements distincts des données nécessaires aux analyses : Pour le recueil sur support papier : La collecte des données directement identifiantes doit être distincte de la collecte des données de santé. Ainsi :

- le questionnaire doit comprendre une première page avec les données directement identifiantes de la personne (si ces données sont nécessaires) et sur des pages distinctes les données de questionnaire. Le lien entre les pages est assuré par un numéro de confidentialité qui ne doit pas être signifiant (il ne doit pas permettre à lui seul d'identifier la personne) ;
- la page comprenant les données d'identification directe doit être adressée dans un courrier distinct des autres pages.

Pour le recueil sur support numérique : l'outil doit soit ne recueillir les données que sous forme pseudonymisées soit séparer les données d'identification directe des données de santé. A minima, il doit mettre dans des tables distinctes ces deux catégories de données voire, si possible, mettre en place des mesures de chiffrement des données directement identifiantes ou les plus directement identifiantes.

Recourir uniquement à des systèmes d'information validés par le RSSI (responsable de la sécurité des systèmes d'information) pour la collecte, la transmission et la conservation des données à caractère personnel sous format numérique (ex : base de données, fichier numérique, scan de document papier, photo...):

- **Interdiction de l'usage des systèmes d'informations (ordinateur, disque dur, clé USB) personnel** pour toute conservation de données à caractère personnel et a fortiori de données à caractère personnel relatives à la santé.
- De façon générale, **interdiction de l'usage de support tel que disque dur externe ou clé usb**, SAUF : Si les données conservées sur ces supports ont fait l'objet préalablement à leur transfert d'un chiffrement à l'état de l'art avec le logiciel GPG ou Zed ! (un mot de passe sur un excel n'est pas une mesure de chiffrement) OU s'il s'agit d'une clé USB ou d'un disque dur remis par votre RSSI et qui intègre un dispositif de chiffrement à l'état de l'art.

Pour les transmissions

De façon générale ne pas recourir à votre messagerie classique pour les transmissions de données à caractère personnel, sauf si vous avez chiffré préalablement les données avec l'outil GPG ou Zed ! ou tout autre outil de chiffrement validé par votre RSSI.

Pour les données à caractère personnel de santé : utiliser une messagerie de santé sécurisée ou un outil de transmission de type Bluefiles.

Pour l'hébergement (de la collecte à la fin du traitement) des données à caractère personnel de santé

La certification HDS est recommandée.

Gestion des accès aux données

- Des profils différents doivent être créés en fonction des besoins d'accès aux données des personnes travaillant sur l'étude : les personnes accédant aux données pour la réalisation de l'étude ne doivent accéder qu'aux données strictement nécessaires à l'accomplissement de leur mission
- Une revue des droits d'accès doit être mise en œuvre régulièrement par le Chef de projet
- Les modalités d'authentification doivent être adaptées au niveau de sensibilité des données
- Une journalisation des accès et actions effectuées sur les données doit être prévue.

5.3.8 Information des personnes et consentement

Pour cette étude, sera nécessaire :

- Une information individuelle remise à la personne avant son inclusion pour la RIPH2
- Un consentement écrit recueilli avant l'inclusion pour la RIPH 2

Contenu de la lettre d'information

Le principe est une information individuelle et préalable à l'inclusion, puis recueil du consentement.

Au titre du RGPD, cette information peut être faite :

- directement auprès de la personne concernée lorsque la collecte est effectuée (article 13 du RGPD)
- de façon indirecte lorsque la collecte des données est effectuée auprès d'un tiers (article 14).

Cette information doit être lisible, concise et claire, et en même temps comprendre l'ensemble des mentions requises pour chaque type d'information (information directe : article 13 et information

indirecte : article 14) : nom du responsable de traitement, mentions des destinataires, coordonnées du dpo, fondement du traitement, caractère obligatoire du traitement, durée de conservation, voire source et données collectées, modalités d'exercice des droits, droit de déposer une réclamation etc.).

Par ailleurs au titre du code de la santé publique, cette information doit comporter l'ensemble des mentions prévues par l'article L. 1122-1 du code de la santé publique : identification du promoteur, de l'investigateur principal, avis favorable du CPP, etc.

Cas des mineurs et des majeurs placés sous protection de justice

Principe

Le principe est que l'information relative à un mineur ou d'une personne majeure placée faisant l'objet d'une mesure de tutelle, habilitation familiale ou d'un mandat de protection future et dont l'état ne leur permet pas de prendre seuls une décision personnelle éclairée est :

- L'information du mineur et du majeur sous protection : en cas de collecte directe, cette information doit être adaptée à la compréhension des mineurs.
- De même que l'information des deux titulaires de l'autorité parentale (pour le mineur) ou du représentant légal (pour le majeur sous protection de justice) ainsi que l'exercice des droits sur les données du mineur ou majeur sous protection de justice par le titulaire de l'autorité parentale ou le représentant légal.

Lorsque l'information et l'exercice des droits sont effectués auprès et par les titulaires de l'autorité parentale, le mineur doit être informé que ces derniers peuvent accéder à ses données, et, le cas échéant, qu'il pourra exercer les droits sur ses données, seul, seulement à sa majorité.

Le consentement ou a minima l'adhésion du mineur (ou du majeur sous tutelle) seront systématiquement recherchés, si l'intéressé est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision (articles L1122-2 et L1111-4 du code de la santé publique). Le consentement de la personne mineure émancipée sera également recueilli en utilisant le formulaire dédié aux adultes.

Exception à l'obligation d'information des titulaires de l'autorité parentale pour les mineurs

De façon générale, il y a dérogation à l'obligation d'information des titulaires de l'autorité parentale si le mineur est émancipé.

Dans le cadre d'une RIPH 2 et sur justification et autorisation des autorités compétentes (CPP et Cnil) :

- **Il y a dérogation à l'obligation d'informer un des deux titulaires de l'autorité parentale, s'il est impossible d'informer l'autre titulaire ou s'il ne peut être consulté dans des délais compatibles avec les exigences méthodologiques propres à la réalisation de la recherche, de l'étude ou de l'évaluation au regard de ses finalités.**

Cette mesure ne fait pas obstacle à l'exercice ultérieur par chaque titulaire de l'autorité parentale, des droits mentionnés au premier alinéa (article L. 1122-2 du code de la santé publique et article 70 de la loi informatique et libertés).

En pratique : le protocole doit expliquer concrètement la mise en œuvre de cette dérogation au regard de la méthodologie (pourquoi la méthodologie de l'étude empêche l'information de l'autre titulaire de l'autorité parentale). Dans la mesure du possible, l'information du second titulaire de l'autorité parentale peut être effectuée par la remise d'une lettre d'information au titulaire contacté.

- **Opposition possible du mineur de 15 ans au droit d'accès par ses titulaires de l'autorité parentale (article 70 de la loi informatique et libertés).**

Le mineur âgé de quinze ans ou plus peut s'opposer à ce que les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale aient accès aux données le concernant recueillies au cours de la recherche, de l'étude ou de l'évaluation. Le mineur reçoit alors l'information et exerce seul ses droits.

En pratique : L'information remise au mineur doit expliquer cette possibilité et les modalités de sa mise en œuvre. Le traitement doit enregistrer cette demande de non accès.

- **Opposition possible du mineur de 15 ans à l'information de ses titulaires de l'autorité parentale dans deux situations (article 70 de la loi informatique et libertés)**

Le mineur âgé de quinze ans ou plus peut s'opposer à ce que les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale soient informés du traitement de données dans deux situations :

- Situation 1 : si le fait d'y participer conduit à révéler une information sur une action de prévention, un dépistage, un diagnostic, un traitement ou une intervention pour lesquels le mineur s'est expressément opposé à la consultation des titulaires de l'autorité parentale, en application des articles L. 1111-5 et L. 1111-5-1 du code de la santé publique,
- Situation 2 : si les liens de famille sont rompus et que le mineur bénéficie à titre personnel du remboursement des prestations en nature de l'assurance maladie et maternité et de la couverture complémentaire mise en place par la loi n° 99-641 du 27 juillet 1999 portant création d'une couverture maladie universelle.

En pratique : L'information remise au mineur doit expliquer cette possibilité et les modalités de sa mise en œuvre. Le traitement doit enregistrer cette demande de non information. Le mineur exerce seul ses droits.

5.4 Fiche pratique 4 : Sélection de la population et mise en œuvre du terrain de l'étude

L'ensemble des autorisations découlant des démarches réglementaires ([Fiche 3 : Aspects réglementaires et sécurité des données](#)) doit être réceptionné en amont de la mise en œuvre de l'étude.

5.4.1 Sélection de la population d'étude

Choix de la base de sondage

Une fois la population cible ([Fiche pratique 2 : Critères d'inclusion et d'exclusion des personnes](#)) identifiée, la sélection des ménages ou des personnes à inclure dans l'étude s'effectue à partir d'une base de sondage (foyers fiscaux localisés, listes téléphoniques, listes électorales...) préalablement choisie⁸. Le choix de la base de sondage doit permettre de disposer d'informations permettant d'accéder aux personnes ou aux ménages à inclure (adresse postale, numéro de téléphone, etc.). Une base de sondage de qualité doit être à jour, contenir la totalité de la population cible, ne pas contenir de doublon, ni d'unité statistique ne faisant pas partie de la population cible et, si possible, fournir des informations complémentaires à celles nécessaires au recrutement (âge, type de logement, etc.). Le choix de la base de sondage aura des répercussions directes sur la définition de la population d'étude, le mode de contact des personnes enquêtées et de recueil des données. Par exemple, si une liste de numéros de téléphone est utilisée pour sélectionner un échantillon de ménages, tous les ménages n'ayant pas un numéro de téléphone seront alors exclus de la population d'étude.

En l'absence de base de sondage (recensement de la population non disponible, etc.), il est possible de recourir à une liste d'aires géographiques⁹ et d'identifier un moyen d'accéder aux unités situées dans ces aires géographiques, tel que visiter ces unités en personne par exemple. Cela peut être le cas, dans le cadre d'étude menée dans des zones difficiles d'accès (Guyane¹⁰, Mayotte¹¹, etc.).

Définition de la taille de la population d'étude

La taille de la population d'étude correspond au nombre d'unités statistiques (nombre de personnes ou nombre de foyers) sélectionnées et invitées à participer à l'étude. La définition de la taille de la population d'étude dépend notamment :

- Du nombre de participants nécessaire pour répondre aux objectifs de l'étude, à *minima* estimer le niveau d'imprégnation de la population d'étude sans biais, avec une précision suffisante ;
- Du taux de réponse attendu (refus de participer, ménages / participants ne rentrant pas dans le champ de l'étude, injoignables, etc.) ;
- De la qualité de la base de sondage et de la méthode d'échantillonnage (effet de plan) ;
- De la taille et de l'hétérogénéité de la population cible.

À noter qu'en règle générale, la définition de la taille de la population d'étude d'une enquête est un compromis entre le degré de précision minimum à atteindre, le budget de l'enquête et toutes les autres contraintes opérationnelles.

⁸ Ces bases peuvent notamment être obtenues auprès de l'Insee (foyers fiscaux) ou de l'IGN (banque nationale des adresses)

⁹ Aussi appelée aréolaire [49]. Canada S. Les statistiques : le pouvoir des données!- Echantillonage [En ligne]. : . [modifié le 02/09/2021; cité le 14/04/2025]. Disponible: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/edu/power-pouvoir/ch13/sample-echantillon/5214900-fra.htm>. Il peut s'agir de communes, de buffers autour d'un point chaud, de zones situées dans un panache, etc. Ces listes ne permettent pas à elles seules l'identification des individus.

¹⁰ Andrieu A, Brousse P, Zeghnoun A, Verrier A, Saoudi A, Martin E, et al. Imprégnation par le plomb des enfants de 1 à 6 ans en Guyane, 2015-2016. Bull Epidémiol Hebd. 2020(36-37):722-30. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/36-37/2020_36-37_4.html

¹¹ <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/l-enquete-unono-wa-maore>

Le nombre de sujets nécessaires et son calcul

Le nombre de participants nécessaire dépend du degré de précision attendu dans les estimations produites et de la variabilité de l'imprégnation à observer. Si toutes les personnes de la population cible présentaient un niveau d'imprégnation identique, alors un échantillon constitué d'une seule personne serait suffisant. Toutefois, les niveaux d'imprégnation varient entre les personnes (variabilité inter-individuelle) mais également pour une même personne (variabilité intra-individuelle). Ces variabilités inter et intra-individuelles diffèrent en fonction des biomarqueurs étudiés. La variabilité attendue au sein de la population peut être estimée à partir de résultats obtenus dans le cadre d'études d'imprégnation antérieures. Cette variabilité implique de recruter un plus grand nombre de personnes pour produire une estimation fiable de l'imprégnation ou des comparaisons de groupes d'exposition statistiquement valides.

La détermination du nombre de sujets nécessaire est ainsi une étape importante à mettre en œuvre dès la phase de conception d'une étude d'imprégnation ; elle doit faire l'objet d'une description précise détaillant les hypothèses, la méthode de calcul, les résultats et le choix final du nombre de sujets à inclure. Différentes méthodes de calcul existent selon notamment les objectifs de l'étude ; le calcul peut être basé sur la largeur d'un intervalle de confiance, notamment lorsque l'on cherche à estimer un paramètre (une moyenne, une prévalence etc.), mais il repose le plus souvent sur la puissance associée à un test d'hypothèse. La puissance, qui traduit la capacité de l'étude à mettre en évidence un effet lorsqu'il existe réellement (une différence du niveau d'imprégnation entre un groupe de population exposée et un groupe non exposé par exemple), augmente avec le nombre de sujets.

À titre d'exemple, pour l'étude PestiRiv, le calcul du nombre de ménages nécessaire a conduit à retenir un effectif de 1 500 exposés et 750 non exposés permettant 1) de fournir, par exemple, des niveaux d'imprégnation moyens à des métabolites de folpel (acide phthalique et phthalimide) chez les exposés sur l'ensemble des régions participantes avec une précision relative autour de 10 %, et 2) de mettre en évidence un écart entre les niveaux moyens d'imprégnation mesurés entre exposés et non-exposés de l'ordre de 25 %.

Méthodes d'échantillonnage

La méthode d'échantillonnage permet de sélectionner les unités statistiques à contacter pour participer à l'étude (échantillon d'étude). Il existe plusieurs méthodes d'échantillonnage probabiliste (aléatoire simple, stratifié, en grappes, systématique, etc.) et non probabiliste (participation volontaire, boule de neige, approche participative, etc.). Toutes les méthodes d'échantillonnage et d'estimation ne sont pas aussi efficaces les unes que les autres. En raison des contraintes opérationnelles et des limites de la base de sondage utilisée, il se peut que la technique la plus efficace ne puisse pas être utilisée. Le choix de la méthode d'échantillonnage est propre à chaque enquête et se base sur les mêmes critères qu'il s'agisse d'une étude d'imprégnation ou non. Dans certains cas toute la population pourra être invitée à participer à l'étude, l'étude concerne alors toute la population sans tirage au sort.

La définition de la méthode d'échantillonnage n'est pas spécifiquement décrite dans le cadre de cette fiche.

5.4.2 Déroulement du terrain de l'étude

Information de la population

Une fois l'échantillon d'étude défini et sélectionné, il est recommandé d'informer les personnes concernées de la réalisation de l'étude. Cette information peut passer par :

- Une campagne d'information auprès des maires et des habitants à travers la réalisation de réunions d'informations, d'affichages, de distributions de brochures, etc. Les parties

- prenantes concernées par l'étude peuvent également être associées à cette campagne d'information, notamment les associations, les professionnels de santé, etc.
- Une information auprès des unités statistiques sélectionnées (ménages, personnes) par l'envoi d'un courrier d'informations, un appel téléphonique ou encore une visite à domicile.

Cette phase d'information est essentielle car elle doit permettre d'inciter la population à participer à l'étude ([Fiche pratique 1 : Relations avec les parties prenantes](#)) et d'expliquer clairement ce à quoi l'étude permettra de répondre et ce à quoi elle ne répondra pas. Des guides spécifiques établis par Santé publique France soulignent les enjeux liés au partage et à l'accessibilité des informations d'une enquête. Cette phase n'est pas spécifique aux études d'imprégnation locales, toutefois elle doit être particulièrement développée dans le cadre de ces études car celles-ci nécessitent une forte adhésion et implication de la population étudiée (prélèvements biologiques, questionnaires, etc.) et suscitent des attentes fortes en lien avec les prélèvements réalisés. Les outils de communication sont généralement inclus dans les dossiers éthiques et réglementaires.

Recrutement des participants

Le recrutement se fait lors du 1^{er} contact avec les ménages et /ou personnes sélectionnés pour participer à l'étude. Cette phase doit permettre de vérifier et s'assurer :

- De l'éligibilité du ménage et/ou de la personne contactée ([Fiche pratique 2 : Critères d'inclusion et d'exclusion des personnes](#)) ;
- De son accord de participer à l'étude ;
- De la signature du formulaire de consentement ([Fiche pratique 3 : Aspects réglementaires et sécurité des données](#)). Dans le cas des personnes de moins de 18 ans le consentement doit être signé par au moins une personne exerçant l'autorité parentale et par l'enfant à partir de 15 ans (co-signature). Le consentement de la personne mineure émancipée sera recueilli en utilisant le formulaire dédié aux adultes.

En cas de présence d'au moins un critère d'exclusion ([Fiche pratique 2 : Critères d'inclusion et d'exclusion des personnes](#)), le ménage ou la personne ne pourra pas participer à l'étude. Des informations parfaitement anonymisées sur les individus exclus pourront être toutefois recueillies afin de comparer les caractéristiques des personnes incluses à celles exclues de l'étude. Il peut en être de même pour les personnes refusant de participer à l'étude, afin là encore de comparer leurs caractéristiques avec celles des personnes acceptant de participer à l'étude ([Fiche pratique 5 : Questionnaire](#)) ou dans le cadre de la mise en œuvre de corrections de la non-réponse ([Fiche pratique 10 : Traitement post-collecte des données](#)).

Cette étape ne présente pas de spécificité particulière dans le cadre d'une étude d'imprégnation locale par rapport à d'autres types d'études basées sur un échantillon.

Suivi du terrain

Dans le cadre des études d'imprégnation, le déroulement du terrain comprend toute la phase de collecte des échantillons biologiques et des questionnaires. La réalisation de la collecte biologique est présentée dans la [Fiche pratique 6 : Organisation de la collecte des prélèvements biologiques, de leurs traitements, et du transport vers le laboratoire de dosage](#).

Par ailleurs, le suivi du terrain d'une étude d'imprégnation nécessite de coordonner la collecte des informations par questionnaires et la réalisation des prélèvements biologiques. La collecte biologique nécessite en général de faire appel à d'autres acteurs que les participants eux-mêmes pour :

- Réaliser le recueil : une prise de sang doit être réalisée par un professionnel de santé, un prélèvement de cheveux doit être réalisé ou supervisé par une personne formée pour ce recueil (il peut s'agir d'un enquêteur formé) ;

- Déposer et récupérer le matériel nécessaire au prélèvement : remise de pot d'urines par exemple.

Il est possible de réaliser les prélèvements biologiques dans une structure spécifique (laboratoire de biologie médicale, centre d'examen de santé, etc.). Dans ce cas, la gestion des rendez-vous doit prendre en compte des contraintes liées au prélèvement (conditions de conservation, etc.) et à la structure (horaires, professionnels présents, etc.). Par ailleurs, si la structure n'est pas une structure sanitaire classique (hôpital, centre d'examen de santé...), il faut s'assurer que les locaux répondent aux conditions optimales pour la réalisation des prélèvements (assurance des locaux, superficie des locaux, point d'eau, toilettes, prises électriques, possibilité de stocker au froid les prélèvements, etc.).

Il est par ailleurs nécessaire de contrôler tout au long du terrain que les conditions de recueil sont respectées par les participants et les acteurs concernés (prise de sang à jeun ou premières urines du matin par exemple, volumes prélevés, délai entre le recueil et le stockage au froid, délai d'aliquotage, etc.). Des rappels par SMS ou téléphone aux participants peuvent être utiles pour les consignes de recueil. Un suivi régulier auprès des acteurs du terrain (enquêteurs, infirmiers, laborantins, etc.) doit également permettre d'identifier rapidement toute dérive liée au recueil sur le terrain.

Ainsi, le circuit de transmission de l'information entre les différents acteurs est crucial dans la réalisation d'une étude d'imprégnation. Toutes les informations sur les prises de rendez-vous, les reports, les exclusions (pour raisons médicales...), les refus secondaires (abandons, injoignables après recrutement, etc.) doivent être communiquées et échangées, au moins quotidiennement, entre l'équipe en charge de l'étude, les enquêteurs et les autres acteurs mobilisés (infirmiers, techniciens de laboratoire, etc.).

Fin de participation à l'étude

Une personne est considérée comme incluse dans l'étude dès lors qu'elle – ou son représentant légal – a donné son consentement à participer et qu'elle a suivi le protocole de l'étude.

Il est toutefois possible que pour certains participants inclus, on ne dispose pas de l'ensemble des informations attendues (absence de réponse à un questionnaire par exemple). Dans le cadre d'une étude d'imprégnation, les conditions d'inclusion sont généralement associées à la disponibilité d'au moins un prélèvement biologique.

Toutes les informations concernant la participation, les refus (nombre et causes, caractéristiques), les inéligibles (ceux qui ne remplissent pas les critères d'inclusion), les exclusions aux différentes étapes, les abandons..., doivent être recueillies et conservées car elles seront utiles pour le calcul du taux de participation à l'étude, le calcul de pondération et comprendre les biais éventuels observés ultérieurement.

À la fin du terrain, un courrier de remerciement peut être envoyé aux participants en leur annonçant les prochaines étapes jusqu'à la restitution des résultats ([Fiche pratique 11 : Restitution des résultats](#)).

La figure ci-dessous synthétise l'ensemble des étapes nécessaires de la sélection de la population d'étude à la fin de la réalisation du terrain d'enquête :

SÉLECTION DE L'ÉCHANTILLON D'ÉTUDE



Figure 3 : Synthèse des étapes de sélection de la population d'étude jusqu'à la fin du déroulement du terrain de l'enquête

5.5 Fiche pratique 5 : Questionnaire

Le recueil d'informations relatives aux conditions de collecte, aux sources d'exposition possibles et aux caractéristiques individuelles des populations participant à une étude d'imprégnation est nécessaire pour pouvoir vérifier la qualité des échantillons et rechercher les facteurs associés aux niveaux d'imprégnation mesurés. Ce recueil doit être réalisé idéalement au moment du/des prélèvement(s) biologique(s) ou le plus proche possible de ces prélèvements. Ces données sont collectées par le biais de questionnaires dont la qualité est requise pour garantir la validité des résultats. La construction d'un questionnaire nécessite de respecter différentes étapes et certaines règles dont les bonnes pratiques sont présentées dans cette fiche ainsi que les caractéristiques propres à un questionnaire d'une étude d'imprégnation. Cette fiche s'intéresse aux questions qui sont adressées aux participants et non pas aux questions qui peuvent être adressées aux autres acteurs concernés par l'étude (laboratoires de biologie médicale, biothèque ou encore questionnaire de contexte local).

Tous les questionnaires élaborés pour une étude sont inclus dans les dossiers éthiques et de demandes d'autorisations réglementaires.

5.5.1 Définir au préalable le mode d'administration

En amont de la construction d'un questionnaire, il est important d'avoir défini par quel moyen ce questionnaire sera administré. Le mode de passation, dépendant bien souvent de la population enquêtée et des coordonnées disponibles pour la joindre, peut avoir une incidence sur les variables recueillies mais aussi sur la manière de formuler les questions.

Dans le cadre d'une étude d'imprégnation, le recours à un enquêteur en face-à-face est la situation la plus fréquente et la plus logique dans la mesure où la réalisation d'un prélèvement biologique nécessite un contact direct (recueil de cheveux, prise de sang) et/ou une remise de matériel (flacons d'urines, etc.). Le recueil en face-à-face présente plusieurs avantages, notamment, la possibilité pour l'enquêteur de recueillir des données d'observation d'intérêt pour l'étude (habitat, environnement, etc.), de motiver la personne sélectionnée à participer/poursuivre le questionnaire, de répondre à des difficultés de remplissage. De même, l'entretien individuel en face-à-face autorise un temps de questionnaire plus long que pour les autres modes (parfois proche d'une heure) et il est particulièrement adapté pour des populations spécifiques, telles les personnes ayant des difficultés avec l'écrit, avec le numérique ou encore présentant des problèmes de concentration (enfants ou personnes âgées par exemple).

Néanmoins, ce type d'enquête reste très onéreux et la présence d'un enquêteur peut engendrer des biais de réponses, notamment des biais de désirabilité sociale pour les questions les plus sensibles (exemples : consommation d'alcool ou de tabac, poids corporel). Par ailleurs, il est parfois plus simple de répondre à certaines questions en s'appuyant sur un support visuel que peuvent offrir facilement les enquêtes auto-administrées ; c'est le cas par exemple des questions relatives aux consommations alimentaires (cahier photo de consommation alimentaire) ou bien des questions biographiques. Ainsi, le recours aux autres modes, tel que le téléphone (présentant les avantages et inconvénients de l'interaction avec un enquêteur et du mode oral) ou bien le papier et internet (questionnaires auto-administrés et visuels), n'est pas à exclure totalement pour ces études d'imprégnation. Les durées de réponse aux questionnaires devront dans ce cas être très réduits et les aides au remplissage développées suffisamment dans les questionnaires pour pallier l'absence d'enquêteur.

5.5.2 Lister les données à recueillir

Avant toute collecte d'informations, il est nécessaire d'établir la liste précise des données (qualitatives ou quantitatives) à recueillir à travers le questionnaire. Ce questionnaire doit permettre de vérifier l'éligibilité de l'individu interrogé pour l'étude puis de recueillir les données

sociodémographiques, environnementales, comportementales, ou autres, nécessaires aux analyses.

Aussi, ces données doivent :

- Identifier la population ciblée (valider les critères d'inclusion ou d'exclusion) ;
- décrire la population ciblée (documenter les données sociodémographiques) ;
- répondre à la problématique et aux objectifs de l'étude en documentant des facteurs pouvant influencer les résultats ou l'exposition ;

Les données suivantes devront dans la majorité des cas être renseignées :

- Les données sociodémographiques (âge, sexe, localisation) et socio-économiques (activité professionnelle, plus haut diplôme obtenu, niveau de revenus, perception de sa situation financière...). Il est également utile de recueillir ces informations auprès des personnes refusant de participer à l'étude. Cela permettra de comparer les caractéristiques entre les répondants et les non-répondants à l'étude et caractériser l'extrapolation possible des résultats de l'étude à la population cible ;
- Les caractéristiques physiologiques pouvant être associées au biomarqueur étudié comme la corpulence (calculée à partir du poids et de la taille), une perte récente de poids, le fait d'être enceinte, d'allaiter ;
- Certaines pathologies (par exemple hépatiques, rénales) en lien avec les polluants d'intérêt et la prise de médicament pouvant avoir une influence sur les biomarqueurs d'intérêt ;
- L'existence d'expositions professionnelles actuelles ou antérieures possibles au polluant étudié (par exemple pour une étude d'imprégnation aux PFAS : le traitement de textiles, la fabrication de produits électroniques et l'utilisation dans la lutte contre les incendies...) ;
- La pratique d'activités de loisirs pouvant être une source d'exposition au polluant étudié (par exemple : fartage de ses skis, travaux dans l'habitat (cire pour les sols) pour une étude d'imprégnation concernant les PFAS) ;
- Le temps passé dans l'environnement étudié/potentiellement pollué, c'est-à-dire les questions de « budget espace/temps » (par exemple le temps passé proche d'une zone viticole ou encore le temps consacré à faire une activité physique près d'un incinérateur) ;
- Les habitudes et mode de vie :
 - o la consommation de tabac et de cigarettes électroniques (consommation passée ou présente, fréquence, quantité, tabagisme passif, nombre d'années d'exposition cumulées) ;
 - o la consommation d'alcool (fréquence de consommation, quantité) ;
 - o l'utilisation de produits domestiques particuliers, par exemple pour une étude d'imprégnation aux PFAS : certains ustensiles de cuisine (avec revêtement antiadhésif), emballages alimentaires, cosmétiques, utilisation d'imperméabilisants, ou encore l'utilisation de pesticides (insecticides, fongicides) pour une étude d'imprégnation aux pesticides... ;
 - o les habitudes alimentaires qui peuvent interférer avec l'exposition (végétarien, produits labellisés « Bio », alimentation pauvre en fer, etc.) ou être une source d'exposition :
 - consommation de fruits et légumes, de produits animaux (viande, poissons, fruits de mer, abats, produits laitiers, œufs) ;
 - consommation de produits locaux, dont les denrées auto-produites ;
 - type d'eau consommé : eau du robinet, eau embouteillée, puits etc. ;
 - o Les habitudes de nettoyage et d'aération du logement ;

- L'habitat : date de début d'occupation du logement (ou durée de résidence), type de logement, année de construction, réalisation de rénovation récente, type de chauffage de l'habitat (poêle, foyer ouvert, etc.), type d'aération ;
- La présence d'un jardin : superficie, présence d'un potager et/ou arbres fruitiers, utilisation de pesticides, engrais, traitement des déchets ;

D'autres facteurs d'exposition environnementaux spécifiques aux polluants étudiés peuvent éventuellement être renseignés.

De même, certaines questions doivent être posées afin de vérifier la qualité du recueil biologique : type d'urines collectées (1^{res} urines du matin ou non), conditions de conservation des échantillons avant le techniquage ou le stockage (température et durée), traitement des cheveux (coloration ou autre type de traitement) ou respect des consignes avant collecte (par exemple être à jeun ou ne pas avoir consommé de fruits de mer avant le prélèvement sanguin ou urinaire) ([Fiche pratique 6 : Organisation de la collecte des prélèvements biologiques, de leurs traitements, et du transport vers le laboratoire de dosage](#)).

5.5.3 Définir des variables

Chaque donnée recueillie doit correspondre à une variable dont le rôle (variable d'ajustement, variable explicative...) est défini par l'équipe projet. Toute variable introduite dans le questionnaire doit ainsi avoir du sens pour répondre à l'objectif visé. Il est recommandé de réduire les questionnaires aux seules questions essentielles. L'introduction de questions non essentielles/nécessaires augmente en effet la durée de passation et impacte négativement la qualité des réponses et plus globalement la participation à l'enquête.

Outre l'objectif des variables, leur nom, leur format (question fermée à une ou plusieurs réponses possibles, question ouverte textuelle ou numérique), les populations auxquelles elles s'adressent ainsi que les aides au remplissage spécifiques (définition d'un terme, consigne donnée à l'enquête...) doivent être définis.

Une attention particulière doit être apportée à l'utilisation des modalités « Vous ne savez pas » ou « Vous ne souhaitez pas répondre ». La modalité « Vous ne savez pas » est une modalité nécessaire et signifiante pour les questions de connaissance. La modalité « Vous ne souhaitez pas répondre » est utile pour les questions sensibles ou difficiles, afin d'éviter des abandons de questionnaire.

Les répondants ont tendance à se réfugier derrière ces deux modalités de réponse, augmentant ainsi la non-réponse partielle.

En cas de questionnaire internet, le caractère obligatoire de certaines questions doit être étudié, lui aussi, avec attention : en effet, l'information relative à cette question peut être de plus grande qualité mais cela peut avoir un réel impact sur le nombre d'abandon.

5.5.4 Formuler les questions

La rédaction des questions est une étape délicate car celle-ci doit être suffisamment soignée et précise pour permettre une collecte fiable des informations recherchées. Chaque mot peut en effet influencer la perception d'une question et ainsi remettre en cause la validité et la reproductibilité des réponses obtenues.

Ainsi, il est nécessaire de retenir trois points essentiels :

- Les questions doivent être facilement compréhensibles : concises, claires, formulées à la forme interrogative, sans négation et avec une utilisation de termes et concepts familiers. Dans le cas d'utilisation de notions complexes, celles-ci devront être systématiquement définies. Le guide

« Communiquer pour tous » publié par Santé publique France détaille les règles de bonne pratique à appliquer [1].

- Les questions doivent être simples, sans ambiguïté, ne comporter qu'une seule idée afin que les personnes interrogées soient capables d'y répondre. Il est en effet préférable, et parfois plus rapide, de poser plusieurs questions simples qu'une seule question complexe qui intégrerait plusieurs questions. Les items de réponse proposés devront être cohérents avec la question posée. De même, si plusieurs questions faisant appel à la mémoire sont envisagées, il est préférable d'utiliser toujours la même période de référence, si possible courte (au cours des 7 ou 30 derniers jours par exemple).
- Les questions doivent être sans jugement de valeur afin d'encourager des réponses honnêtes et sincères. Dans ce cadre, il est important de porter une attention toute particulière aux questions sensibles, par exemple en les amenant de manière progressive dans le questionnaire, voire en adaptant le mode de recueil (réponse sous casque ou par tablette si la passation est en face-à-face).

Tableau 2 : Quelques principes et exemples de rédaction de questions

		😊	😊
Faciliter la compréhension des questions	Clarté	Diriez-vous qu'il ne vous est pas facile d'aérer votre logement 10 minutes par jour ? Vous pratiquez des activités sportives quotidiennement ? Êtes-vous atteint(e) de saturnisme ?	Vous est-il facile d'aérer votre logement 10 minutes par jour ? Faites-vous du sport tous les jours ? Un médecin vous a-t-il dit que vous aviez une maladie liée au plomb ?
	Simplicité		Au cours des 30 derniers jours, avez-vous pris un véhicule motorisé* automobile, deux roues motorisées pour vous rendre à votre travail ? (Oui/Non) Si oui → Au cours des 30 derniers jours, combien de jours avez-vous pris un véhicule particulier pour vous rendre à votre travail ? Si au moins 1 jour → Combien de temps passez-vous en moyenne par jour dans ce véhicule pour vous rendre ET revenir de votre travail ?
Améliorer la capacité des personnes à répondre aux questions	Réponses cohérentes avec la question	Combien de temps passez-vous habituellement dans votre véhicule pour votre trajet domicile-travail ?	Utilisez-vous les moyens de chauffage suivants dans votre résidence principale ? (Oui/Non) - Le chauffage à bois* chaudière à bois, cheminée, poêle à bois ou à granulés - Le chauffage à gaz - Le chauffage au fuel - Le chauffage électrique Si oui, pour chaque moyen de chauffage → Combien de pièce(s) sont chauffées par ce moyen ?
	Concept unique par question	Combien de pièces chauffez-vous au chauffage au bois, fuel ou électrique ?	Au cours des 30 derniers jours, combien de fois avez-vous bu 6 verres de boissons alcoolisées ou plus en une même occasion ?
Encourager les réponses honnêtes et sincères	Pas de jugement de valeur	Au cours du dernier mois, combien de fois avez-vous bu de l'alcool en excès ?	Selon vous, la pollution de l'environnement constitue-t-elle un risque pour la santé ? (Tout à fait, Plutôt, Plutôt pas, Pas du tout)
	Neutralité	À quel point êtes-vous d'accord avec l'affirmation « la pollution de l'environnement constitue un risque pour la santé » ? (Tout à fait, Plutôt, Plutôt pas, Pas du tout d'accord)	

Aussi, pour aider à formuler les questions, il peut être utile de s'inspirer de questionnaires existants, que ce soit de questionnaires relatifs à des études d'imprégnation ou bien de questionnaires plus généraux ; les questionnaires des principales enquêtes de Santé publique France (Baromètre de Santé publique France, Enabee, Esteban...) comme ceux de partenaires institutionnels (Drees, Ined, Insee...) sont pour la plupart accessibles sur internet ou auprès des équipes qui en ont la

charge. La réutilisation de questions existantes peut en outre permettre la comparaison de différentes études entre elles.

Un guide de bonnes pratiques pour la formulation de questions, détaillant l'ensemble des principes mentionnés ci-dessus, a été publié par l'unité Enquêtes de la Direction Appui Traitement et Analyse des données de Santé publique France [2] : il peut être utile de s'y référer.

5.5.5 Le codage des items de réponses

Une fois les questions formulées, il est important de bien définir le codage des réponses attendues, et ce, quel que soit le mode de passation : étendue des valeurs pour les variables numériques, numéro d'item pour les variables catégorielles, nombre de caractères pour les questions ouvertes, codage des données manquantes, des « non concernés » ou bien des personnes indiquant « ne pas savoir » ou « ne pas vouloir répondre ». Il est important de bien différencier ces « non-réponses » dans la mesure où elles peuvent être prises en compte de manières différentes dans les analyses.

5.5.6 Prévenir d'éventuels problèmes de remplissage et d'interprétation des résultats

La compréhension des questions comme la manière de remplir ou répondre au questionnaire peuvent être bien différentes de celles imaginées par le concepteur de l'enquête. Ainsi, afin de favoriser le bon remplissage du questionnaire, il est extrêmement important de tester ce questionnaire en amont du terrain d'enquête, en premier lieu auprès de collègues en le posant à haute voix (même si celui-ci est prévu pour être posé par internet ou par questionnaire papier) puis dans une enquête « pilote » correspondant à un test réalisé en condition réelle auprès d'un échantillon de taille restreinte.

Il est aussi vivement conseillé d'accompagner le questionnaire d'une notice de remplissage lorsque le questionnaire est auto-administré ou de fournir aux enquêteurs tous les éléments de compréhension et l'ensemble des consignes pour compléter le questionnaire. Dans ce dernier cas, la participation de l'équipe projet à la formation des enquêteurs est indispensable et sa présence à quelques entretiens (en accompagnant l'enquêteur face à face ou par des écoutes téléphoniques) lors du terrain d'enquête, vivement recommandée. Les échanges sont souvent riches d'enseignements, utiles pour améliorer le contact avec les enquêtés comme pour interpréter les résultats qui seront obtenus ultérieurement.

5.5.7 Anticipation du data-management

Une fois le questionnaire élaboré, il est important de construire un dictionnaire de variables (datamap), document recensant et décrivant toutes les variables attendues dans le(s) fichier(s) de données à venir : nom de variable, type (caractère/numérique), libellé/signification, codage, population concernée/filtre, source de la variable le cas échéant (questionnaire, variable calculée...). Il permettra de simplifier la tâche de data-management (vérification et nettoyage de la base) et d'aider les utilisateurs à analyser les données recueillies. Aucune variable directement « identifiante » (nom, prénom, adresse) ne devra être contenue dans la base de données destinée à l'analyse statistique. De telles données devront être cryptées et stockées dans un fichier spécifique et dans un espace sécurisé.

5.5.8 Pour aller plus loin

- Ruel J, Allaire C, Moreau AC, Kassi B, Brumagne A, Delample A, Grisard C, Pinto da Silva F. Communiquer pour tous. Guide pour une information accessible. Saint-Maurice : Santé publique France, 2018 : 116 p.[50]
- Soullier N. Bonnes pratiques pour la formulation de questions. Saint-Maurice : Santé publique France, janvier 2025, 11 p.

5.6 Fiche pratique 6 : Organisation de la collecte des prélèvements biologiques, de leurs traitements, et du transport vers le laboratoire de dosage

Pour une collecte harmonisée et standardisée de prélèvements biologiques, tous les aspects de la collecte des prélèvements, du traitement, du stockage et du transport des échantillons vers le laboratoire de dosage doivent être définis dans le protocole d'étude. Ce dernier doit fournir des instructions sur les conditions de la collecte, le lieu, la nature des prélèvements en lien avec les types de biomarqueurs à doser, le traitement des prélèvements et le moment de la collecte.

Ces instructions doivent inclure les spécifications sur le matériel de la collecte et de préparation de l'échantillon recueilli ainsi que le volume requis pour chaque matrice biologique pour l'analyse correspondante, l'étiquetage, etc.

Les moyens à mettre en œuvre pour la réalisation des prélèvements biologiques dans le cadre d'une étude locale d'imprégnation dépendent de la nature des prélèvements. Le choix du matériel, les procédures de traitement des prélèvements, les conditions de transport et de stockage ont une importance primordiale pour garantir la qualité des échantillons et la fiabilité des résultats de dosages. Aussi, il est important de connaître les caractéristiques des biomarqueurs à doser (volatilité, thermolabilité, dénaturation au cours du temps, demi-vie, métabolisme) et la présence éventuelle de certains biomarqueurs dans le matériel de recueil (plastique contenant des phtalates ou du bisphénol par exemple). Une attention particulière doit aussi être apportée au nombre de cycle congélation/décongélation des échantillons, en les limitant au maximum et à veiller à minima à ce que ce nombre de cycle soit bien identique pour tous les échantillons.

Dans l'organisation de la collecte, afin d'obtenir une collection biologique de bonne qualité, il est important de mettre en place des procédures opérationnelles standardisées (POS) surtout lorsque le recueil des échantillons est réalisé sur plusieurs sites. Selon le biomarqueur à doser, le choix de la matrice biologique est aussi important ([3.3. Les matrices biologiques](#)).

Le schéma présenté en Figure 4 reprend chacune des étapes depuis le recueil des échantillons jusqu'à leur analyse en laboratoire. Chaque étape fait l'objet d'un paragraphe dédié incluant systématiquement la phase de transport vers l'étape suivante.

Certaines étapes de ce schéma peuvent être réalisées en un seul et même lieu (Figure 4).

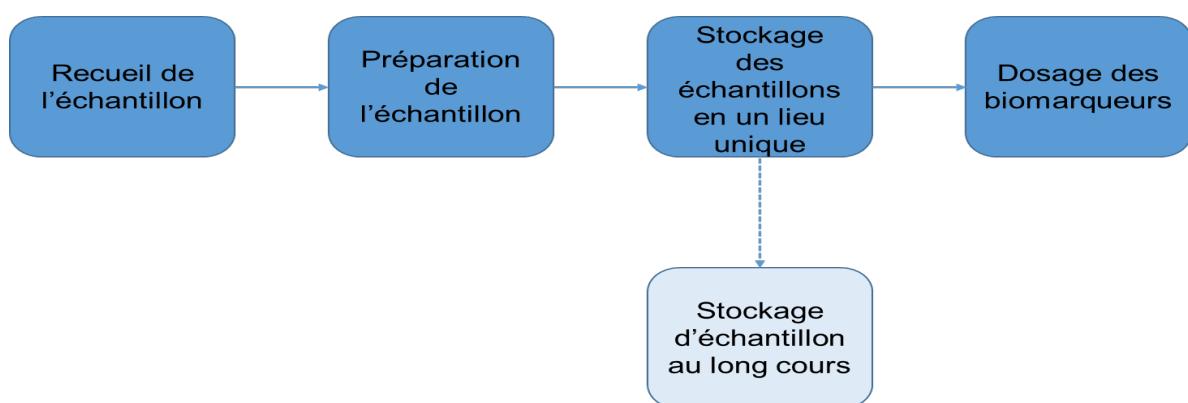


Figure 4 : Étapes suivies par un échantillon de son recueil jusqu'à son dosage en laboratoire

5.6.1 Recueil de l'échantillon

Traçabilité

Identification des prélèvements - Étiquetage

Pour des raisons de confidentialité, un numéro d'identification anonymisé devra être attribué aux prélèvements du participant. Ce numéro d'identification devra suivre l'échantillon depuis son recueil (pot d'urines, enveloppe de cheveux, tube de sang, ...) jusqu'à son analyse en laboratoire de dosage. Il permettra ainsi d'assurer la traçabilité de l'échantillon sur l'ensemble du processus de collecte.

Tout le matériel utilisé doit être étiqueté avec précision : pot d'urines, tubes de prélèvement sanguin, cryotubes d'aliquotage, enveloppe pour le prélèvement de cheveux, boîtes de congélation...

L'étiquetage de l'échantillon doit permettre d'établir un lien clair et sans équivoque avec le participant et son échantillon. À titre d'exemple, les règles de bonnes pratiques de l'étiquetage utilisées dans le cadre du projet PARC dans la tâche réalisant des études de biosurveillance sont disponibles ici (<https://www.eu-parc.eu/deliverables>). La date et l'heure de prélèvement sont deux informations importantes pour la réalisation du dosage et l'interprétation des résultats. Ces informations doivent être notées dans les bases de données relatives à la collecte des échantillons. Il est fortement recommandé que les étiquettes soient pré-imprimées. Les étiquettes et l'encre utilisées doivent être résistantes à l'eau, aux solvants et à de basses températures (température de congélation) et doivent avoir une bonne adhérence afin d'éviter tout décollement pendant le transport. La lecture optique des codes-barres assure une meilleure traçabilité.

Fiche de suivi des prélèvements

La fiche de suivi des prélèvements contient des informations utiles qui permettent de tracer les différentes étapes suivies par l'échantillon, d'en connaître les délais, les conditions de réalisation et de conservation et d'apprécier leur qualité, laquelle est un gage de fiabilité des résultats de dosages. Cette fiche devra accompagner les échantillons dans les différentes étapes incluant les étapes de traitement ou de conservation avant le dosage des biomarqueurs. Un exemple est disponible en Annexe 4.

Gestion informatique des données de la collecte biologique

Une base de données contenant toutes les informations relatives à la collecte doit être constituée avec tous les commentaires pouvant permettre une meilleure interprétation des résultats. Elle ne doit comporter aucune information pouvant permettre l'identification du participant, même lorsqu'il est prévu un retour des résultats des dosages auprès des participants. Cette base permet notamment d'avoir une connaissance précise des échantillons disponibles, des volumes et ainsi d'optimiser l'utilisation des échantillons lors des dosages de plusieurs biomarqueurs et lorsque plusieurs laboratoires sont sollicités pour les dosages.

Questionnaire associé au prélèvement

Un questionnaire doit être associé à la stratégie de prélèvement, il est nécessaire à l'interprétation des résultats des dosages. Il permettra de connaître les conditions de collecte de l'échantillon, le respect ou non des consignes données au participant, des informations comme la consommation d'alcool, de tabac, la prise de médicaments, ou le régime alimentaire qui sont des facteurs qui pourront influencer les résultats des dosages. Il permettra aussi de s'assurer que le participant a bien respecté les consignes qui lui ont été données (lavage de cheveux la veille avec un shampooing doux, recueil des premières urines du matin, ne pas pratiquer d'activité physique intense le jour du prélèvement et avant le recueil de l'échantillon...).

Matériel de recueil

Sang

Il convient de porter une attention particulière à propos du choix du matériel de prélèvement : le type d'aiguille et de tube (sec ou avec anticoagulant), le type d'anticoagulant pour l'obtention du plasma (EDTA, héparine, citrate), et l'utilisation d'un tube spécial pour le dosage des métaux (plomb, nickel, cobalt, chrome...).

Il est préférable pour l'obtention du sérum de ne pas utiliser de tube sec contenant un gel séparateur ou un activateur de coagulation.

Dans le cadre du dosage des métaux et éléments traces dans le sang (exemples : cuivre, zinc, sélénium, plomb, mercure, cadmium..., à l'exception de l'antimoine sanguin où un tube spécifique est à prévoir), des tubes traités et testés spécifiquement existent chez différents fournisseurs pour limiter le risque de contamination des prélèvements. D'une manière générale, ces tubes sont reconnaissables grâce à leur bouchon couleur « bleu marine » ou « bleu roi ». Il existe entre autres, pour cette catégorie, des tubes en verre ou en polyéthylène téréphthalate (PET), avec activateur de coagulation ou anticoagulant (EDTA K₂ ou héparinate).

Urides

Un sachet opaque permet de stocker le prélèvement à l'abri de la lumière. Le pot d'urines est en général en polypropylène (PP) de préférence haute densité et à vis pour assurer l'étanchéité lors du transport. En cas de congélation des urines dans le pot de recueil, il conviendra de s'assurer que le pot résiste aux températures de congélation.

Selon les substances d'intérêt, l'intérêt de procéder à une collecte répétée des premières urines du matin sur plusieurs jours pourra se poser, notamment en cas d'exposition courte et/ou intermittente et de demi-vie d'élimination très courte de la substance.

Cheveux

Pour faciliter la lecture de cette Fiche, le matériel nécessaire au prélèvement est détaillé en [Annexe 4](#).

Assurance qualité et recommandations

Recommandations aux participants

Certaines consignes doivent être rappelées avant le prélèvement pour assurer la validité des dosages. Il convient de rappeler aux participants certaines recommandations alimentaires, d'hygiène ou pratiques avant le prélèvement (dépend du type de dosage). Par exemple :

- ne pas consommer de poissons, coquillages et crustacés dans les trois jours précédant les prélèvements biologiques (pour le dosage des métaux principalement) ;
- être à jeun (ne rien manger ni boire dans les 8 - 12 heures précédant la prise de sang hormis de l'eau), cependant le jeûne n'est pas toujours nécessaire selon le type de substance chimique à analyser ;
- se laver les mains avant le prélèvement urinaire ;
- ne pas fumer dans les deux heures précédant le recueil des urines du matin (cotinine, arsenic et cadmium),
- se laver les cheveux avec un shampoing doux la veille ou le matin du jour du prélèvement pour le prélèvement de cheveux ;

Un exemple de consigne aux participants de l'enquête Albane est disponible en [Annexe 4](#).

Recommandations concernant les prélèvements

Sang veineux

Il s'agit du type de prélèvement le plus contraignant pour les personnes participant à l'étude ; il doit être réalisé par du personnel médical diplômé habilité à le faire (certificat de prélèvement obligatoire).

À cette occasion, les mesures anthropométriques (poids et taille), pourront être réalisées et consignées dans le questionnaire associé aux prélèvements. En effet, la corpulence (exprimée par l'indice de Quetelet aussi appelé indice de masse corporelle (poids/taille²)) doit être prise en compte pour l'analyse des niveaux de biomarqueurs, notamment pour ceux qui sont lipophiles.

Le volume à prélever dépendra des dosages qui seront réalisés. Cependant, le volume de sang prélevé pourra être adapté aux différents âges des participants (enfant/adolescent/adulte par exemple) dans les limites imposées par l'arrêté du 17 février 2021 modifiant l'arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2^e de l'article L.1121-1 du code de la santé publique. Lors du prélèvement sanguin, des consignes devront être respectées pour éviter les problèmes d'hémolyse ou de coagulation du sang (retournement lent des tubes, les remplir complètement pour éviter le vide, tube sec à laisser reposer avant centrifugation, etc.).

Urides

Il s'agit d'un prélèvement non invasif, très utilisé dans les études d'imprégnation humaine. Il est généralement réalisé directement par le participant lui-même au domicile (ou dans un centre dédié à l'étude). La méthode harmonisée au niveau européen préconise un recueil des premières urines du matin au réveil. Elles ont l'avantage d'être plus concentrées et donc plus utiles pour déterminer les niveaux de la plupart des biomarqueurs. De plus, cela permet une standardisation de la méthode de collecte pour éviter les variations du débit urinaire au cours de la journée (et donc les variations des concentrations urinaires des biomarqueurs).

D'autres protocoles de prélèvement d'urines existent. Il est notamment possible de recueillir les premières urines du matin sur plusieurs jours (notamment pour les biomarqueurs à demi-vie courte) comme cela a pu être le cas dans l'étude PestiRiv [51]. Ces prélèvements répétés impliquent une logistique plus complexe à mettre en œuvre.

Si le prélèvement est réalisé par le participant à son domicile, il faudra lui fournir le matériel nécessaire ainsi qu'une note explicative sur les conditions du recueil des urines. Le recueil des urines dans le pot prévu à cet effet doit se faire directement, sans transvasement pour éviter tout problème de perte ou de contamination de l'échantillon.

Cheveux

Le prélèvement de cheveux est simple à réaliser et non invasif. Il peut être réalisé par un personnel non médical. Il doit être réalisé néanmoins par une personne bien formée à la procédure de réalisation de ce prélèvement. La longueur et la masse de cheveux nécessaires aux analyses doivent être définies en amont du prélèvement.

Réalisation d'échantillons témoins

Il peut s'avérer nécessaire selon les substances chimiques à doser, de réaliser des échantillons témoins (blancs de terrain) afin de contrôler une éventuelle contamination de l'échantillon en amont de l'arrivée de l'échantillon au laboratoire de dosage qui pourrait impacter les résultats de dosages des biomarqueurs. De même, en cas de stockage longue durée dans l'optique de futures analyses des échantillons portant sur des substances chimiques qui ne sont pas identifiées actuellement, il est nécessaire d'inclure des blancs de terrain dès la phase de recueil de l'échantillon. En effet, une contamination peut se produire à chaque étape du processus : collecte, préparation de l'échantillon, transport ou encore stockage. Les blancs de terrain sont généralement des échantillons d'eau ultrapure qui subissent l'ensemble du processus en amont de l'analyse en laboratoire. Ils sont traités et préparés de la même manière que les échantillons humains collectés. Il est possible de réaliser des blancs de terrain pour le sang total, le sérum, le plasma ou les urines. Le nombre d'ali quotes d'échantillons témoins à réaliser doit être au moins équivalent au nombre total de biomarqueurs à analyser.

Stockage

Les échantillons biologiques devront être gardés au frais (de +4 °C à + 10 °C maximum) ou congelés et à l'abri de la lumière dans l'attente de leur transport en direction du centre de traitement des échantillons.

Transport vers le site de préparation de l'échantillon

Le transport des échantillons doit être organisé dans le respect des réglementations en vigueur en matière de transport (notamment l'accord européen relatif au transport international des marchandises Dangereuses par Route (ADR) et l'arrêté du 29 mai 2009 modifié relatif au transport de matières dangereuses par voie terrestre (arrêté TMD)).

À cette étape, les échantillons biologiques (le sang, l'urine) prélevés des participants sont généralement transportés à environ +4/+10 °C (température d'un réfrigérateur) vers le lieu de traitement des échantillons. Ce transport très peu contraignant a lieu en général dans des délais courts (de quelques heures) après le prélèvement.

5.6.2 Préparation de l'échantillon

Recommandations/ Assurance- Qualité

Les échantillons devront être préparés, étiquetés puis stockés aussi rapidement que possible à une température qui dépend du type de prélèvement et du temps de conservation avant le dosage.

Sang

Selon le type de dosage envisagé, une préparation des échantillons de sang (centrifugation et aliquotage) peut être spécifiquement demandée pour récupérer le sérum, le plasma, les globules rouges ou les globules blancs. Si la logistique le permet, les échantillons de sang doivent être traités dans les heures qui suivent le prélèvement. Aucun traitement n'est nécessaire s'il s'agit de récupérer du sang total pour le dosage des métaux sanguins par exemple. Les conditions de traitement des échantillons seront à préciser¹².

Uries

En ce qui concerne les urines, aucune étape particulière de préparation n'est nécessaire, hormis un possible aliquotage en plus petits volumes ; dans ce cas, il est nécessaire de bien homogénéiser l'urine pour prendre en compte les dépôts ou précipitations au fond du pot avant l'aliquotage.

Cheveux

Aucune étape de préparation n'est nécessaire pour les échantillons de cheveux.

Aliquotage

Dans les études d'imprégnation où plusieurs aliquotes (division d'un échantillon en plusieurs échantillons de plus petits volumes) sont nécessaires pour différentes analyses, le protocole de collecte d'échantillons doit spécifier la procédure exacte, y compris le volume nécessaire et l'ordre dans lequel les aliquotes doivent être constitués. Ce protocole doit également préciser la priorité analytique au cas où le volume de l'échantillon ne serait pas suffisant pour toutes les analyses prévues. Si les volumes de matrices disponibles le permettent, l'aliquotage peut être l'occasion de réaliser des duplicats, c'est-à-dire de disposer de 2 aliquotes d'un même échantillon dans l'objectif de les faire analyser pour le même biomarqueur. La réalisation de duplicats permet de vérifier l'absence d'une variabilité trop importante au niveau de l'analyse. Les identifiants associés à ces duplicats seront différents. Tous les cryotubes d'aliquotes doivent être étiquetés (Identifiant et nature de l'échantillon, code barre si nécessaire...). En cas d'aliquotage, les caractéristiques du matériel sont identiques à celles du recueil.

¹² Si le tube sec prélevé est sans activateur de coagulation, il faudra le maintenir en position verticale et le laisser reposer pendant 30 à 60 minutes. S'il s'agit d'un tube de prélèvement contenant un additif, il faudra effectuer doucement (ne pas agiter le tube), un mouvement de retournement lent 8 à 10 fois pour mélanger l'échantillon avec l'additif (anticoagulant).

Pour séparer le sérum ou le plasma (s'il s'agit d'un tube avec un anticoagulant) du culot globulaire, il faudra centrifuger le tube à 2000 à 3 000 g pendant 10 minutes (le cas échéant suivre les spécifications du fabricant) dans une centrifugeuse à température contrôlée.

Stockage sur le lieu de préparation de l'échantillon

Sang

Tous les échantillons doivent être étiquetés (Identifiant et nature de l'échantillon, code barre si nécessaire, ...). Le stockage à -80 °C ou à défaut à -20 °C des aliquotes doit être effectué dans les meilleurs délais soit immédiatement après l'aliquotage.

Urides

Le délai maximum entre un prélèvement d'urine et son stockage à une température de – 20° C ou - 80 °C ne doit pas excéder 24 heures. Ce délai pourra être raccourci pour le dosage de certaines substances.

Cheveux

Il n'y a pas de contraintes particulières pour le stockage des prélèvements de cheveux. Un stockage à température ambiante (de +15 à +25 °C) à l'abri de la lumière et de l'humidité est suffisant.

Transport vers le lieu de stockage unique

Pour transporter les échantillons après leur préparation, le transporteur devra appliquer les recommandations de bonnes pratiques de transport (BPT) dans le respect de la législation en vigueur (ADR - Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par la route ou IATA - Association du transport aérien international).

Étant donné leur nature, les prélèvements doivent être considérés comme « Spécimen diagnostic », à ce titre, ils entrent dans la classification des matières biologiques de catégorie B. Le transporteur devra fournir l'emballage (type diagnobag), l'étiquetage ainsi que les documents de transport nécessaires. L'étiquetage et les caractéristiques des emballages doivent être conformes à la réglementation en vigueur concernant le transport des prélèvements biologiques (emballage 650 - n° UN 3373). Chaque colis transporté devra porter les indications suivantes : nom, adresse et numéro de téléphone du destinataire ; désignation officielle de transport.

Température de transport : les conditions de transport des échantillons doivent s'approcher des conditions de stockage. En général pour les prélèvements traités et stockés à très basse température (-20 °C ou -80 °C), les échantillons sont à transporter sous carboglace (-78 °C) si possible en camion frigorifié avec une traçabilité de la courbe de température au moyen d'une sonde de température qui sera remise au donneur d'ordre.

5.6.3 Stockage des échantillons en un lieu unique

Recommandations / Assurance-qualité

Il est nécessaire d'effectuer le choix d'une structure pour la centralisation et le stockage des prélèvements à température contrôlée. Les critères techniques que devra respecter la structure qui aura en charge le stockage des échantillons porteront sur les éléments suivants :

- Organisation et traçabilité ;
- Quantité d'échantillons à stocker ;
- Date d'arrivée des échantillons - durée de stockage ;
- Conditions de température - système de sécurisation ;
- Cession des échantillons (remplir un formulaire de cession) ;
- Destruction des échantillons.

Les enceintes de stockage (congélateur) devront disposer d'une alimentation électrique de secours qui prendra le relais en cas de panne, d'un système de refroidissement par CO₂ (ou équivalent) de façon à garantir une température inférieure à -60 °C en cas de défaillance technique du congélateur. L'enceinte de stockage devra être climatisée. L'ensemble du dispositif de collecte devra posséder

un système d'alarme 24 heures/24 signalant les dysfonctionnements. Le système de stockage devra être entièrement informatisé avec des précisions sur l'emplacement de chaque échantillon. Si les échantillons sont destinés à être stockés sur le moyen ou le long terme, mieux vaut opter pour une température de -80 °C.

Transport vers le laboratoire de dosage

Les conditions de transport à respecter sont les mêmes que celles préconisées entre le lieu de préparation et le lieu de stockage unique.

5.6.4 Stockage au long cours

Si nécessaire, un stockage longue durée d'une partie des échantillons peut être prévu pour réaliser des dosages qui ne sont pas définis initialement dans le protocole d'étude.

5.6.5 Traçabilité

Les conditions générales de traçabilité lors de la réalisation d'une collection biologique sont assurées par :

- des étiquettes d'identification des échantillons comportant au minimum le numéro d'identifiant et le nom de l'étude ; les étiquettes "identifiant primaire" avec un code-barres si besoin ;
- les fiches de suivi ou de transmission des prélèvements ; lors du transport des échantillons, des feuilles de suivi doivent être jointes aux échantillons ;
- les bordereaux de transport des échantillons d'un lieu à un autre ;
- la constitution d'une base de données informatique et pseudo-anonymisée de la collection biologique.

5.6.6 Pour aller plus loin

- Site internet HBM4EU : Procedure for obtaining human samples[52]
- Site internet PARC: Work package 4 [53]

5.7 Fiche pratique 7 : Analyse des biomarqueurs et choix du laboratoire

Bien que les techniques analytiques se soient très largement développées au cours des dernières années, la mesure des biomarqueurs en population générale reste un exercice délicat.

Les analyses dites « non ciblées » qui sont des méthodes qualitatives ou semi-quantitatives ne sont actuellement pas conseillées pour une étude d'imprégnation dans les situations de pollution locale. Elles permettent d'acquérir une « empreinte chimique » d'un échantillon, puis d'interroger a posteriori cette empreinte par exemple pour évaluer la présence de nouveaux contaminants d'intérêt. Elles ont pour objectif de détecter puis d'identifier un ou plusieurs marqueurs d'exposition présents dans un prélèvement biologique. Toutefois, l'identification des molécules grâce à ces méthodes reste encore incertaine. De plus, elles ne permettent pas de quantifier les concentrations des substances d'intérêt, rendant impossible toute comparaison à des valeurs de référence sanitaires ou en population générale ([Fiche pratique 9 : Interprétation des résultats d'imprégnations](#)). Des approches quantitatives ciblées (détermination simultanée d'un ensemble fini relativement faible de marqueurs d'exposition connus, pour lesquels les critères de validation analytique ont été remplis) sont indispensables en l'état actuel des connaissances.

Le choix du laboratoire d'analyse est très important puisque les résultats de dosages sont au cœur de l'étude d'imprégnation. Une qualité insuffisante des analyses pourrait conduire à l'impossibilité d'utiliser ces résultats. Ainsi, la prestation réalisée par le laboratoire doit faire l'objet d'un suivi régulier et des critères de qualité doivent être établis en amont de l'étude (Fiche pratique 8 : Contrôle des résultats de biomarqueurs). Sont listés ci-dessous les principaux critères de choix du laboratoire.

5.7.1 Expérience du laboratoire

Il est souhaitable que le laboratoire sélectionné dispose d'une expérience dans l'analyse :

1. Des biomarqueurs d'intérêt ;
2. Dans la (ou les) matrice(s) biologique(s) d'intérêt

L'expérience d'un laboratoire peut être appréciée au regard du volume d'activité annuelle lié aux biomarqueurs d'intérêt et/ou des participations à d'autres études d'imprégnation.

5.7.2 Capacité du laboratoire à absorber l'afflux d'activité

Le laboratoire sélectionné doit être en capacité de prendre en charge la totalité des échantillons recueillis dans le cadre de l'étude d'imprégnation. Il doit donc disposer des moyens humains et logistiques nécessaires :

1. au stockage pré- et post-analytique des échantillons (si le laboratoire est amené à sous-traiter une partie du stockage, il convient d'être particulièrement vigilant quant à un possible ré-étiquetage des échantillons) ;
2. à l'analyse de la totalité des échantillons dans un délai compatible avec les besoins de l'étude

5.7.3 Performances analytiques

Le laboratoire sélectionné doit pouvoir garantir la robustesse de la méthode analytique mise en œuvre et la qualité de ses résultats. Cette qualité peut en partie être justifiée par l'accréditation COFRAC des examens concernés, à défaut par la participation à des programmes d'évaluation externes de la qualité ou « essais inter-laboratoires » (démontrant des résultats satisfaisants) et par la mise en œuvre de contrôles internes de qualité (démontrant des résultats satisfaisants).

Par ailleurs, la méthode analytique proposée doit être adaptée à une étude d'imprégnation en population générale. Notamment, il est recommandé d'utiliser une méthode ayant une limite de quantification inférieure au 1/10^e des valeurs biologiques d'interprétation retenues (VRE ou VTR par exemple, [Fiche pratique 9 : Interprétation des résultats d'imprégnations](#)) [54], ce paramètre étant parfois contraint par la technologie disponible/utilisée.

Les performances annoncées par le laboratoire devront pouvoir être atteintes avec le volume de matrice disponible pour l'analyse des biomarqueurs considérés.

Le laboratoire devra fournir les résultats de dosages accompagnés de tous les éléments relatifs au contrôle qualité (cartes de contrôles des contrôles internes, résultats des essais inter-laboratoires, résultats des étalonnages, résultats des blancs...) afin de s'assurer de la robustesse des analyses ([Fiche pratique 8 : Contrôle des résultats de biomarqueurs](#)).

5.7.4 Prix de l'analyse

La dimension financière est aussi un critère de choix du laboratoire. En effet, la plupart des dosages réalisés dans le cadre d'une étude d'imprégnation sont des actes de laboratoire hors nomenclature¹³ ; ils ne sont pas pris en charge par la Sécurité Sociale et leur prix est variable. Le financement des dosages est un préalable obligatoire à la mise en œuvre d'une étude d'imprégnation ([4.2 : Faisabilité de réaliser une étude d'imprégnation](#)). Dans ce cadre, le coût des analyses peut participer au choix final du ou des laboratoires d'analyse.

¹³ Table nationale de codage de biologie, consultable : http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index_presentation.php?p_site=AMELI

5.8 Fiche pratique 8 : Contrôle des résultats de biomarqueurs

Par mesure de précaution, il peut être intéressant de demander au laboratoire de réaliser les dosages d'une partie des échantillons biologiques (par exemple : 50 échantillons si le nombre total d'échantillon est de 1 000), avant de poursuivre les analyses des autres échantillons, pour s'assurer de l'absence de problème analytique.

La validation des résultats de dosages de biomarqueurs environnementaux consiste à satisfaire les critères détaillés dans la suite de cette fiche. Lorsqu'un des critères n'est pas satisfait, il faut s'interroger au cas par cas sur l'impact que cela peut avoir sur les résultats afin de décider s'il faut exclure ou non les résultats d'analyses biologiques du traitement statistique et de l'interprétation des résultats.

5.8.1 Vérifications de la conformité des échantillons analysés

Une première étape consiste à s'assurer que les identifiants des échantillons dosés correspondent bien aux identifiants attendus.

Si la transmission des résultats se fait en plusieurs envois, lors de la réception d'un fichier final reprenant l'intégralité des résultats, une vérification de la concordance avec les résultats reçus précédemment dans les différents fichiers devra être réalisée. On vérifiera aussi que l'intégralité des dosages attendus est bien présente dans le fichier final des résultats.

Les vérifications générales suivantes seront réalisées pour chaque fichier de résultats de dosage envoyé :

- Vérifier que les biomarqueurs dosés et que les unités du dosage correspondent à ceux annoncés par le laboratoire de dosage sélectionné pour ces biomarqueurs
- Vérifier que la limite de détection (LOD), et la limite de quantification (LOQ) correspondent à celles annoncées par le laboratoire de dosage sélectionné pour ces biomarqueurs.
- Vérifier que l'utilisation des matériaux de référence¹⁴ (si possible certifiés¹⁵) pour l'étalonnage et la mise en œuvre du contrôle qualité sont conformes à ceux annoncés par le laboratoire.

Une quantification des anomalies rapportées par le laboratoire de dosage (tube cassé, problème lors du transport ou lors de la préparation de l'échantillon, etc.) sera réalisée.

5.8.2 Vérifications de la conformité des analyses effectuées par rapport aux éléments annoncés par le laboratoire

Ces vérifications, réalisées à partir des fichiers de résultats et des documents afférents (ex : cartes de contrôles), portent principalement sur les éléments suivants :

- Vérifier la conformité du délai entre la préparation et la quantification des échantillons (exemple : délai d'une semaine maximum).
- Vérifier la fréquence et des niveaux de concentration de la gamme d'étalonnage (exemple : 5 niveaux de concentrations encadrant les valeurs attendues dans la population générale). L'étalonnage complet doit être réalisé au minimum tous les N échantillons (généralement N=100)
- Vérifier les critères de conformité de l'étalonnage (exemples : R2>0.95, la pente est homogène entre les différentes séries de dosage¹⁶).

¹⁴ Matériau ou substance dont certaines propriétés sont suffisamment homogènes et bien définies pour permettre de les utiliser pour l'étalonnage d'un appareil, l'évaluation d'une méthode de mesurage ou l'attribution de valeurs aux matériaux.

¹⁵ Matériau de référence accompagné d'un certificat dont les propriétés sont certifiées par une procédure validée avec incertitude à un niveau de confiance connu.

¹⁶ Série de N dosages encadrés par des contrôles qualités.

- Vérifier la fréquence de passage des échantillons blancs et la conformité de ces derniers (exemple : les blancs-méthode devront être dosés dans les séries de dosage tous les N échantillons et devront être non quantifiables).
- Vérifier la fréquence des niveaux de concentration et la conformité des contrôles qualité internes (CQI) (exemple : 3 niveaux de concentrations (proche de la LOQ, population générale, percentile 95 de la distribution en population générale) sont attendus tous les N échantillons).
- Vérifier les cartes de contrôle de chaque CQI (exemples : les cartes de contrôles devront respecter les règles de Westgard suivantes ($s = \text{écart-type}$) : Règle 22S : deux résultats consécutifs et du même côté de la cible ne doivent pas être supérieurs au $\text{CQI} \pm 2s$; Règle 13S : le résultat du contrôle ne doit pas être supérieur à la valeur du $\text{CQI} \pm 3s$ et Règle 10X : dix résultats consécutifs ne doivent pas être situés du même côté de la cible).¹⁷
- Vérifier que les concentrations des échantillons sont en accord avec la gamme d'étalonnage : quantification du nombre d'échantillon hors gamme d'étalonnage et vérification du redosage des échantillons après dilution.
- Vérifier qu'aucun échantillon ne dépasse la concentration maximale du biomarqueur pour laquelle une contamination des échantillons suivants de la série est possible : quantification du nombre d'échantillon impliquant une contamination des échantillons suivants et vérification du redosage des échantillons.
- Vérifier que les critères de performances (selon la norme SH GTA 06¹⁸), une fois la prestation analytique des biomarqueurs concernés est terminée, sont conformes à ceux annoncés par le laboratoire de dosage pour ces biomarqueurs.

5.8.3 Vérifications des valeurs de concentrations observées

Les vérifications suivantes seront réalisées sur les résultats, au fur et à mesure, de leur transmission :

- Déetecter les échantillons ayant des valeurs extrêmes c'est-à-dire très supérieures aux valeurs attendues en population générale afin de proposer un éventuel redosage de ces derniers.
- Vérifier l'homogénéité des pourcentages de quantification entre les différentes séries analysées (exemple : tous les échantillons sont quantifiés à l'exception d'une série où ils sont tous non quantifiés).
- Vérifier l'absence de tendance dans le temps (exemple : augmentation des concentrations au fur et à mesure des dosages).
- Si des échantillons témoins ont été réalisés, vérifier la concordance des résultats obtenus en tenant compte de l'incertitude de mesure fournie par le laboratoire.
- Calculer des statistiques descriptives pour chaque fichier de dosage analysé (moyenne géométrique, médiane, % de quantification et de détection, etc.) afin de détecter des valeurs inhabituelles par rapport à la littérature disponible en France ou à l'étranger.

5.8.4 Vérifications spécifiques à certains biomarqueurs

Des vérifications spécifiques à certains biomarqueurs pourront être réalisées (exemple : pour le bisphénol A : vérifier que la concentration en BPA libre est inférieure ou égale à la concentration en BPA totale après prise en compte des incertitudes de mesures).

¹⁷ [Exemple disponible dans la version électronique du guide technique d'accréditation : contrôle de qualité en biologie médicale : SH GTA 06, Révision 00.](#)

¹⁸ Cf. version électronique du guide technique d'accréditation : contrôle de qualité en biologie médicale : SH GTA 06, Révision 00.

5.9 Fiche pratique 9 : Interprétation des résultats d'imprégnation

Les études d'imprégnation sont conçues pour réaliser une interprétation, à l'échelle populationnelle, des niveaux d'exposition à des substances chimiques. Cette partie ne concerne donc pas l'interprétation individuelle qui pourrait être faite des résultats d'imprégnation.

L'interprétation des résultats d'imprégnation dépend de plusieurs paramètres : type de biomarqueurs mesurés (biomarqueurs d'exposition ou d'effets biologiques), matrice biologique utilisée pour le dosage (urines, cheveux, sang, etc.), méthode et performance de l'analyse, toxicocinétique de la substance, délai entre l'exposition et le recueil biologique, etc.

La présence d'une quantité mesurable d'un biomarqueur dans l'organisme peut être un indicateur d'exposition à une substance, mais ne signifie pas qu'il en résultera nécessairement des effets nocifs pour la santé. Par exemple, la présence en petite quantité dans l'organisme de certaines substances comme le cuivre est indispensable pour le maintien de l'Homme en bonne santé. À l'inverse, l'absence de détection d'un biomarqueur ne signifie pas nécessairement qu'une personne n'a pas été exposée à la substance étudiée. En effet, malgré les efforts réalisés pour quantifier des expositions faibles, il est possible que la technologie soit incapable d'en détecter une aussi faible quantité, ou que l'exposition soit trop ancienne et que le biomarqueur ait été éliminé de l'organisme avant la réalisation du recueil.

Ainsi, il n'est pas toujours aisé d'interpréter des résultats d'imprégnation, ni possible d'associer une concentration biologique de biomarqueur à des effets sur la santé.

Deux niveaux d'interprétation des mesures d'imprégnation sont développés dans cette fiche :

- Une interprétation sur l'exposition : "les niveaux d'imprégnation mesurés reflètent-ils une surexposition de la population étudiée par rapport à la population générale (ou témoin) ?"
- Une interprétation du risque sanitaire : "les niveaux d'imprégnation mesurés sont-ils susceptibles d'être associés à un risque pour la santé de la population étudiée ?".

Par ailleurs, le recueil d'information sur les sources d'exposition potentielles aux substances étudiées permet de rechercher ce qui a conduit aux concentrations de biomarqueurs observées (déterminants de l'imprégnation). Cette recherche permet de caractériser l'importance des sources d'exposition étudiées et de proposer, le cas échéant, des mesures correctives adaptées ([Fiche pratique 10 : Traitement post-collecte des données](#)).

5.9.1 Interprétation du niveau d'exposition

Il existe deux types de comparaison permettant de situer l'imprégnation de la population étudiée par rapport à celle mesurée chez une population de référence :

- Une comparaison avec une valeur de référence en population générale (VRE) ;
- Une comparaison avec une population « témoin » présentant des caractéristiques similaires à celles de la population étudiée.

Ce type de comparaison est purement descriptif. Il est basé sur une présentation statistique des données de distribution du biomarqueur, avec la moyenne et les percentiles dans les populations. Il ne traduit pas des considérations sanitaires. Il peut, dans certains cas, être nécessaire de réaliser des comparaisons ajustées sur des paramètres pouvant influencer les niveaux d'imprégnation mesurés (âge, sexe, tabagisme, sources d'exposition connues à la substance étudiée, etc.).

En fonction de l'effectif et du design d'étude, il peut être possible de comparer l'imprégnation entre des groupes d'individus de la population d'étude présentant des modalités d'exposition différentes possiblement à l'origine de variations de l'exposition : distance entre le lieu de résidence et la source

d'exposition, etc. Les distributions des niveaux d'imprégnation mesurés au sein de chaque groupe sont alors comparées, en complément de la comparaison avec une population de référence.

Dans tous les cas, il faudra s'assurer que les couples biomarqueurs/matrice biologique choisis pour le dosage, la méthode analytique et les limites de quantification sont identiques à celles utilisées pour réaliser les mesures au sein de la population de référence.

Comparaison avec des valeurs de référence en population générale

En population générale, les valeurs de référence d'exposition (VRE)¹⁹ permettent de déterminer si un groupe de personnes présente des niveaux d'imprégnation à une substance plus élevés que ceux observés dans la population générale. Une VRE reflète une concentration biologique seuil au-delà de laquelle le niveau d'imprégnation de la population est jugé élevé. Elle est généralement basée sur le 95^e percentile de la distribution dans un échantillon représentatif de la population générale. Le seuil du 95^e percentile, choisi pour établir une VRE, ne représente pas une ligne de fracture entre les personnes qui présenteraient une exposition normale et les autres très exposées ; cette valeur est établie pour attirer l'attention sur un risque de surexposition à une substance. Par ailleurs, cette valeur ne porte aucune information sur l'existence ou la possibilité de survenue d'un quelconque effet sanitaire associé à ce niveau d'imprégnation.

En première intention, les VRE utilisées sont celles développées pour la population générale française dans le cadre du programme national de biosurveillance²⁰. Les niveaux d'imprégnation mesurés au sein de la population d'étude sont alors comparés aux VRE observées pour la même catégorie de la population (adulte, enfant, etc.). À défaut de valeurs françaises, il est possible d'utiliser le 95^e percentile de la distribution de l'imprégnation établie pour un échantillon représentatif de la population générale résidant dans un autre pays. Il est alors préférable de privilégier la comparaison avec un pays ou une région (UE, Caraïbes, etc.) présentant des caractéristiques sociodémographiques proches de la population étudiée.

Les VRE sont établies à un moment donné. Or, l'exposition de la population peut changer au cours du temps, par exemple suite à un changement de la réglementation. Il est alors important de vérifier si les données retenues pour la comparaison ont été obtenues dans un délai temporel approprié et sinon d'étudier l'influence de l'évolution quelle qu'en soit sa nature.

En pratique : la comparaison avec une VRE s'établit sur l'ensemble de la distribution des niveaux d'imprégnation mesurés dans la population d'étude (différents percentiles et moyenne géométrique) :

- Lorsque la concentration observée du biomarqueur est inférieure à la VRE, cela signifie que le niveau d'imprégnation se situe dans les valeurs retrouvées pour 95 % de la population française ;
- Lorsque le résultat de dosage est au-dessus de la VRE, cela signifie que le niveau d'imprégnation peut être considéré comme plus élevé que pour la plus grande partie de la population française et traduit probablement une surexposition.

La comparaison avec une VRE permet ainsi de décrire le pourcentage de la population d'étude présentant un risque de surexposition par rapport à la population générale.

Il peut néanmoins être nécessaire de nuancer le résultat au regard de facteurs pouvant augmenter le niveau d'imprégnation indépendamment de toute exposition présente dans l'environnement (âge, IMC, tabagisme, consommations alimentaires, etc.).

¹⁹ Disponibles sur le site de Santé publique France : [Valeurs de référence d'exposition \(santepubliquefrance.fr\)](http://santepubliquefrance.fr)

²⁰ Les VRE élaborées par Santé publique France sont basées sur la limite supérieure de l'intervalle de confiance du 95^e percentile de la distribution du paramètre dans un échantillon représentatif de la population résidant en France : [Valeurs de référence d'exposition \(santepubliquefrance.fr\)](http://santepubliquefrance.fr)

Comparaison avec une population témoin spécifique de la situation d'exposition

En l'absence de VRE, il peut être utile de comparer les niveaux d'imprégnation de la population étudiée avec ceux d'une population témoin.

Idéalement, la population témoin doit être semblable à la population exposée pour un ensemble de caractéristiques (sociodémographiques, socio-économiques, alimentaires, modes de vie, etc.) autres que celles liées à l'exposition environnementale étudiée. La définition, les caractéristiques et le recrutement de la population témoin sont donc des points particulièrement critiques pour ce type de comparaison. Il est souhaitable qu'elle soit obtenue à partir d'un échantillon tiré au sort dans la population générale et que l'effectif permette de mettre en évidence un écart entre les niveaux d'imprégnation de la population exposée et de la population témoin ([Fiche pratique 10 : Traitement post-collecte des données](#)).

Il est par ailleurs nécessaire de recueillir des informations permettant de caractériser précisément la source d'exposition étudiée / suspectée afin d'établir l'exposition spécifiquement liée à cette source.

En pratique, les paramètres utilisés pour la comparaison sont la fréquence de détection et de quantification des différents biomarqueurs mesurés, ainsi que la distribution de l'imprégnation (concentrations minimale et maximale, percentiles et moyenne géométrique avec intervalle de confiance à 95 %). La comparaison des niveaux d'imprégnation de la population exposée et témoin doit être accompagnée d'un ajustement sur les paramètres pouvant influencer l'imprégnation (âge, sexe, tabagisme, etc.).

La comparaison avec une population témoin permet ainsi d'établir si la population exposée présente une exposition plus élevée probablement liée à la source d'exposition étudiée.

Il est possible de réaliser des tests statistiques pour établir l'existence d'un écart significatif entre la population témoin et la population exposée, et l'importance de cet écart. Cette analyse doit alors intégrer la description de la source d'exposition étudiée comme variable explicative et l'ajustement sur les autres paramètres pouvant influencer les niveaux d'imprégnation mesurés (âge, sexe, tabagisme, alimentation, etc.) ([Fiche pratique 10 : Traitement post-collecte des données](#)).

Autres types de comparaisons

Des études menées en France et à l'étranger portent sur des situations d'exposition environnementale similaires. Il peut être envisagé de comparer les résultats de l'étude proposée avec les résultats de ces études, en s'assurant d'une concordance des populations et des conditions d'exposition. Cette comparaison permet seulement de situer les niveaux d'exposition obtenus. Elle ne permet pas de conclure sur une éventuelle gravité du niveau d'exposition même si celui-ci est inférieur à ceux mesurés dans ces situations similaires.

Il peut également parfois être envisagé de comparer les dosages à des valeurs de référence de biomarqueurs établies en milieu professionnel. Ces valeurs, telles que les BEI (*Biological Exposure Indices*) aux États-Unis, les BAT (*Biologischer Arbeitsstoff Toleranzwert*) en Allemagne ou les VLB (valeurs limites biologiques) en France fournissent un repère qui permet de situer le niveau d'exposition observé en population générale et vérifier s'il se situe à des niveaux qui sont déjà considérés comme élevés pour des travailleurs. Néanmoins, cette comparaison doit être faite avec prudence dans la mesure où ces valeurs ne sont pas appropriées pour la population générale. D'une part, elles correspondent à des conditions, des voies d'exposition (le plus souvent inhalation, contact cutané) et des durées d'exposition différentes. D'autre part, ces valeurs sont établies pour une population adulte en âge de travailler, elles n'incluent donc pas les populations sensibles (enfants, personnes âgées, femmes enceintes) et vulnérable (personnes atteintes de maladie chronique, etc.). Ainsi, la comparaison de niveaux d'imprégnation mesurés en population générale avec des repères disponibles en population professionnelle, ne doit être utilisée qu'à titre de contrôle et de façon complémentaire à des comparaisons à d'autres repères en population générale.

Une étude d'imprégnation locale en population générale ne doit pas être menée si seule une interprétation basée sur des repères établis en milieu professionnel est réalisable.

5.9.2 Interprétation du risque sanitaire

L'interprétation du risque sanitaire associé au niveau d'imprégnation d'un biomarqueur est complexe, y compris à l'échelle populationnelle. Cette interprétation se base sur des valeurs de référence sanitaire qui nécessitent un ensemble d'informations provenant de différents domaines scientifiques incluant la toxicologie, l'épidémiologie, les études d'exposition, de pharmacocinétique et d'évaluation de risques.

L'élaboration de ces valeurs de référence sanitaire de biomarqueur relève de groupes d'experts nationaux et internationaux. Il n'est pas question pour un investigateur de se lancer dans une telle expertise si le ou les polluant(s) qu'il a choisi(s) de mesurer, ne disposent pas de repères établis. Les données disponibles pour établir une interprétation sanitaire fiable sont parfois manquantes ou parcellaires et nécessitent d'être mises à jour régulièrement en fonction des nouvelles connaissances.

Il existe plusieurs types de valeurs de référence sanitaires :

- Les valeurs de référence de diagnostic ;
- Les valeurs toxicologiques de référence (VTR) ;
- Les valeurs limites biologiques (VLB) pour les travailleurs

Comparaison à des valeurs de référence de diagnostic

Les valeurs de référence de diagnostic sont des concentrations de biomarqueur au-delà desquelles il existe un risque pour la santé et, par conséquent, un besoin de mesures de réduction de l'exposition. Ces valeurs sont associées à des recommandations spécifiques pour la prise en charge médicale, la prévention des expositions ou la surveillance à long terme en cas de dépassement. Ces valeurs doivent donc être considérées comme un niveau d'intervention ou d'action. Elles peuvent être utilisées pour une interprétation individuelle de l'imprégnation, notamment dans le cadre d'un dépistage.

Les valeurs de référence de diagnostic et les recommandations de bonne pratique associées sont définies, en France, par la Haute autorité de santé (HAS) ou le haut conseil de santé publique (HCSP). Ces valeurs concernent très peu de substances et sont parfois établies uniquement pour un groupe spécifique de la population (enfants, femmes enceintes). En juin 2025, ces valeurs sont disponibles pour 4 substances :

- Le plomb pour les enfants et les femmes enceintes²¹,
- l'arsenic²²,
- le mercure pour les femmes enceintes et les enfants à naître²³,
- le cadmium²⁴

Des valeurs de référence de diagnostic pour l'imprégnation au chlordécone sont en préparation.

En pratique, le dépassement d'une valeur de référence de diagnostic indique qu'il existe un risque de survenue d'effet sanitaire, y compris à l'échelle individuelle, et un besoin de réduction d'exposition, voire de prise en charge médicale. La comparaison des niveaux d'imprégnation

²¹ https://www.has-sante.fr/jcms/c_272273/fr/intoxication-par-le-plomb-de-l-enfant-et-de-la-femme-enceinte-prevention-et-prise-en-charge-medico-sociale

²² https://www.has-sante.fr/jcms/p_3150638/fr/depistage-prise-en-charge-et-suivi-des-personnes-potentiellement-surexposees-a-l-arsenic-inorganique-du-fait-de-leur-lieu-de-residence

²³ <https://www.toxicologie-clinique.org/travaux/mergutox-recommandations-pour-la-femme-enceinte-et-pour-lenfant-a-naître/>

²⁴ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3367010/fr/depistage-prise-en-charge-et-suivi-des-personnes-potentiellement-surexposees-au-cadmium-du-fait-de-leur-lieu-de-residence

mesurés au sein d'une population avec une valeur de référence de diagnostic permet d'établir le pourcentage de population pour lequel il existe un risque sanitaire.

Les recommandations pour la prise en charge médicale, la surveillance biologique des personnes exposées et la prévention des contaminations secondaires doivent se baser sur les valeurs de référence établies par la HAS et/ou le HCSP, quand elles existent.

En l'absence de valeurs de référence de diagnostic disponibles en France, il est possible de s'appuyer sur des valeurs de référence établies par des instances internationales, comme l'OMS ou les Nations-Unies, notamment dans le cadre du programme IPCS (International Programme on Chemical Safety), ou le comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires, appelé JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). La Commission nationale de biosurveillance allemande développe des valeurs seuils appliquées à la biosurveillance, dénommées HBM-II, pour un certain nombre de substances chimiques²⁵. La valeur HBM-II représente la concentration d'un biomarqueur d'exposition au-dessus de laquelle il existe un risque accru d'effets nocifs sur la santé et, par conséquent, un besoin de réduction de l'exposition et de prise en charge médicale. Ces valeurs peuvent ainsi être considérées comme des valeurs de référence de diagnostic. Toutefois, les recommandations de gestion associées aux substances disposant de valeur HBM-II ne sont pas toujours développées à l'échelle française.

Comparaison à des valeurs toxicologiques de référence

Une valeur toxicologique de référence (VTR) est une appellation générique qui désigne tous les types d'indices toxicologiques permettant d'établir une relation entre une dose d'exposition et un risque sanitaire. Des organismes reconnus établissent des « VTR internes » ou « valeurs d'imprégnation critiques » qui permettent d'établir une relation entre une concentration biologique correspondante de la substance ou d'un métabolite de cette substance et un risque sanitaire.

La comparaison des résultats d'imprégnation à des « VTR internes » ou « valeurs d'imprégnation critiques » permet une interprétation sanitaire des résultats collectifs. Ces valeurs sont destinées à décrire la gamme de concentrations biologiques d'un biomarqueur qui ne devrait pas être dépassée pour des raisons de prévention.

En France, les VTR internes sont élaborées par l'Anses²⁶. L'interprétation basée sur une VTR interne dépend de l'effet de la substance étudiée :

- Les effets dits à seuil de dose, c'est-à-dire ceux susceptibles d'être observés au-delà d'une certaine dose. Dans ce cas, la VTR interne correspond à la concentration d'un biomarqueur qui permet de protéger l'ensemble de la population (y compris les individus les plus fragiles) de la survenue de tout effet sanitaire ;
- Les effets dits sans seuil de dose, c'est-à-dire ceux susceptibles d'être observés, quelles que soient l'intensité et la durée de l'exposition, mais dont la probabilité de survenue augmente avec la dose reçue (exemple des effets cancérogènes). Dans ce cas, la VTR interne garantit une probabilité la plus faible possible²⁷ de survenue d'effets sanitaires.

Les VTR internes ne peuvent pas être utilisées pour l'interprétation des résultats à une échelle individuelle et le dépassement d'une VTR interne n'indique pas nécessairement un risque pour la santé, en raison des marges d'exposition ou des conservatisme inhérents à la construction des VTR.

En pratique, le dépassement d'une VTR interne indique que la probabilité d'apparition d'un effet néfaste sur la santé est augmentée pour la population considérée et, par conséquent, qu'il est

²⁵ https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/377/dokumente/art_10.1007_s00103-013-1867-2-2.pdf

²⁶ L'ensemble des VTR construites ou sélectionnées par l'Anses sont disponibles le site de l'ANSES : [Valeurs toxicologiques de référence \(VTR\) | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail](https://www.anses.fr/en/valors-toxicologiques-de-referen)

²⁷ Généralement 1 cas pour 100 000 ou pour 1 million de personnes exposées 24 heures sur 24, 7 jours sur 7 et pendant 70 ans.

nécessaire de limiter son exposition. La comparaison des niveaux d'imprégnation mesurés au sein d'une population avec des VTR internes permet d'établir le pourcentage de population pour lequel il existe un risque accru d'un effet sanitaire.

En première intention, les VTR utilisées pour l'interprétation des résultats d'imprégnation sont les VTR internes recommandées par l'Anses. En l'absence de VTR interne recommandée par l'Anses, il est possible de s'appuyer sur des VTR internes produites par des organismes internationaux, notamment dans le cadre de programmes européens²⁸. Par ailleurs, il existe deux types de valeurs basées sur l'extrapolation toxicocinétique de VTR et doses tolérables dérivées toxicologiquement sur lesquelles s'appuyer en l'absence de VTR interne :

- Les valeurs HBM-I développées par la Commission nationale de biosurveillance allemande dont la procédure de dérivation est principalement basée sur des études humaines. La valeur HBM I représente la concentration d'un biomarqueur en dessous de laquelle, selon les connaissances et le jugement de la Commission, il n'existe aucun risque d'effets néfastes sur la santé et, par conséquent, aucun besoin d'action n'est attendu. L'interprétation basée sur les valeurs HBM-I peut ainsi être similaire à celle basée sur les VTR internes ;
- Les biomonitoring equivalent (BE) dérivée à partir de modèles pharmacocinétiques²⁹. Les valeurs BE peuvent être utilisées pour fournir une première évaluation permettant de déterminer si les concentrations mesurées dans une population sont inférieures, proches ou supérieures aux concentrations compatibles avec les valeurs de référence toxicologiques.

La prise en compte des effets sanitaires résultant de la co-exposition simultanée à plusieurs substances est inhabituelle en raison de l'inadéquation ou de la pauvreté des données disponibles sur les interactions. En l'absence de connaissance spécifique au mélange considéré, les effets sanitaires sont par défaut considérés comme additifs uniquement lorsque les substances ont un effet sanitaire commun. L'Anses a commencé à produire des VTR_{mélanges} pour certains des plus fréquemment rencontrés, par exemple les BTEX³⁰, toutefois ces valeurs ne sont pas encore traduites en VTR internes.

Comparaison à des valeurs limites biologiques pour les travailleurs

Les valeurs limites biologiques (VLB)³¹ sont recommandées par l'Anses pour des indicateurs biologiques d'exposition jugés pertinents en milieu de travail. Elles visent à protéger, les travailleurs, des effets néfastes liés à l'agent chimique considéré, à moyen et/ou long terme. Une exposition répétée pendant toute la durée d'une vie de travail est ici considérée.

Ces valeurs n'ont pas été élaborées pour la population générale et ne peuvent s'appliquer en général qu'aux travailleurs qui sont habituellement exposés à la substance considérée, dans le cadre de leur activité professionnelle. L'utilisation de ces valeurs peut servir de repère, notamment pour les individus ou groupe d'individus dont les concentrations seraient élevées, mais uniquement à titre exploratoire. Comme indiqué au point 1.3, une comparaison uniquement basée sur des repères établis en milieu professionnel n'est pas suffisante. Les VLB ne permettent donc pas, à elles seules, de conclure à l'absence de risque sanitaire pour la population générale.

²⁸ <https://www.hbm4eu.eu/result/deliverables/>

²⁹ Hays SM, Becker RA, Leung HW, Aylward LL, Pyatt DW. Biomonitoring equivalents: A screening approach for interpreting biomonitoring results from a public health risk perspective. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2007;47(1):96-109.

³⁰ <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2018SA0152Ra-1.pdf>

³¹ Disponibles sur le site de l'Anses : [Les valeurs limites biologiques pour les agents chimiques en milieu professionnel | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail](https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2018SA0152Ra-1.pdf)

5.10 Fiche pratique 10 : Traitement post-collecte des données

Les principales étapes à mettre en œuvre par les équipes en charge d'une étude d'imprégnation, une fois la collecte des données réalisée, sont :

1. la préparation des bases de données,
2. la prise en compte de la non-réponse qu'elle soit partielle ou totale,
3. la détermination des limites de détection (LOD) et de quantification (LOQ) des analyses de biomarqueurs,
4. l'analyse des données qui peut être très spécifique (par exemple prise en compte de la créatinine dans le cas de mesures urinaires).

5.10.1 Préparer les bases de données

Une fois les données récoltées, une phase de préparation de la/des base(s) de données s'impose. Il s'agit notamment de :

- Vérifier le codage des variables ;
- Nettoyer les variables en traitant les incohérences et valeurs aberrantes ;
- Recoder certaines variables (regroupement de classes lorsque les effectifs sont faibles...) ;
- Créer de nouvelles variables si nécessaire ;
- Analyser et corriger la non-réponse (voir ci-dessous).

Cette phase de préparation des bases aura été facilitée par l'élaboration d'une Datamap ([Fiche pratique 5 : Questionnaire](#)). Cette dernière, complétée des nouvelles variables créées pendant cette phase de datamanagement, sera par ailleurs très utile aux utilisateurs pour l'analyse des données.

5.10.2 Prendre en compte la non-réponse

La présence de non-réponse dans les enquêtes est un problème inévitable malgré toutes les précautions que l'on peut apporter à la préparation de l'enquête.

Si les caractéristiques des personnes ayant refusé de répondre (pour tout ou une partie du questionnaire) diffèrent de celles des participants sur des facteurs associés au niveau de biomarqueur, un biais de l'estimation de l'exposition peut en effet survenir.

On distingue deux types de non-réponse : la non-réponse totale qui survient lorsque l'unité échantillonnée, ici l'individu, ne répond à aucune des questions posées et la non-réponse partielle qui survient lorsque le manque d'information est limité à certaines variables.

Plusieurs approches sont utilisées pour corriger la non-réponse.

➤ Lorsque la non-réponse est totale, on utilise en général la méthode de repondération. Cette technique consiste à augmenter les poids des répondants pour compenser le biais introduit par la non-réponse [55].

➤ Lorsque celle-ci est partielle, on utilise en général des méthodes d'imputation qui consistent à remplacer les valeurs manquantes par des données "plausibles", en général estimées à partir de celles des répondants [56]. Ces méthodes d'imputation ont l'avantage de créer une (ou plusieurs) bases de données complètes avec un jeu de pondérations unique. Différentes méthodes peuvent être utilisées pour faire de l'imputation : imputation par régression, hot-deck aléatoire, plus proche voisin, forêts aléatoires, imputation multiple...

Quelle que soit la non-réponse, afin de pouvoir mettre en œuvre des méthodes de traitement adaptées, il est nécessaire :

1. d'avoir suffisamment d'informations (sexe, âge, lieu de résidence, critère d'exposition, etc.) sur la population cible³² et sur l'échantillon tiré au sort (incluant les non-répondants),
2. de connaître le statut de participation de chaque individu sélectionné : personnes hors du champ (personnes décédées ou ayant déménagé hors de la zone d'étude, etc.), injoignables, ayant refusé de participer, participant...

5.10.3 Considérations spécifiques aux biomarqueurs : limites de détection et quantification

Certains résultats de dosage peuvent être inférieurs à la limite de détection (LOD) ou inférieurs à la limite de quantification (LOQ) ; ils sont alors « censurés à gauche ». La LOD est la plus petite concentration détectable de la substance dans l'échantillon. La LOQ correspond à la plus petite concentration qui peut être déterminée avec un niveau acceptable de fidélité, de justesse, et donc d'incertitude associée au résultat à un niveau de confiance fixé. Les résultats censurés à gauche peuvent parfois représenter une proportion importante des résultats de dosages et nécessitent un traitement particulier.

L'imputation des concentrations de biomarqueurs censurées à gauche tient compte à la fois du taux de censure et du niveau de censure.

1. En règle générale, les analyses statistiques sont réalisées uniquement pour les substances dont le taux de censure est inférieur à 60 % (soit une fréquence de quantification - FQ > 40%) [57]. Toutefois, les analyses statistiques réalisées à partir des substances ayant un taux de censure supérieur à 40 % (soit 40 % < FQ < 60%) sont à interpréter avec prudence et les indicateurs descriptifs (moyenne, médiane, etc.) ne devront pas être présentés dans ce cas. Il n'est pas recommandé d'imputer les concentrations censurées à gauche lorsque le taux de censure est supérieur à 60 % (FQ < 40%) car seule une description brute de la distribution pourra être réalisée. Une régression logistique peut également être envisagée pour la recherche d'association en modélisant la probabilité que les valeurs d'imprégnation soient supérieures à la LOQ.

2. Lorsque le taux de censure est compatible avec une interprétation statistique des résultats (taux de censure < 60 %), plusieurs méthodes d'imputation des données censurées à gauche peuvent être appliquées :

- Si la concentration est détectée mais non quantifiée (LOD < concentration < LOQ), il est possible :
 - o D'utiliser la valeur machine fournie par le laboratoire (en vérifiant l'incertitude estimée aux concentrations proches de la LOQ) ;
 - o d'appliquer une méthode d'imputation multiple ou des méthodes de régression par une valeur comprise entre la LOD et la LOQ [58] ;
 - o d'utiliser une imputation simple par une valeur égale à $LOD + LOQ/2$ (dans le cas d'une distribution normale) ou par $LOD + LOQ/\sqrt{2}$ (dans le cas d'une distribution log-normale) [59]. Ce type d'imputation ne devrait pas être utilisé lorsque le taux de censure est supérieur à 10 %.
- Si la concentration est non détectée (< LOD), il est possible :
 - o d'appliquer une imputation multiple ou des méthodes de régression par une valeur comprise entre 0 et la LOQ [58] ;
 - o d'utiliser une imputation simple par une valeur égale à $LOD/2$ (dans le cas d'une distribution normale) ou par $LOD/\sqrt{2}$ (dans le cas d'une distribution log-normale) [59]. Ce type d'imputation ne devrait pas être utilisé lorsque le taux de censure dépasse 10 %.

³²Notamment dans le cadre d'un calage sur les marges de la population.

510.4 Exploiter les données

Analyse descriptive de la population d'étude

La description de la population d'étude sera réalisée en fonction des :

- Caractéristiques sociodémographiques et socio-économiques ;
- Facteurs de risque identifiés comme étant potentiellement liés aux expositions (facteurs alimentaires, d'expositions spécifiques professionnelles ou de loisirs...).

Analyse descriptive des biomarqueurs

Au niveau descriptif, les distributions des concentrations biologiques, ajustées ou non ajustées sur la créatinine ou les lipides sériques, des différentes substances chimiques sont généralement décrites sous forme de percentiles (10, 25, 50, 75, 90 et 95) et de moyennes géométriques, comme indiqué dans le Tableau 3.

Les concentrations de biomarqueur suivent le plus souvent une distribution log normale et sont alors transformées en données logarithmiques afin d'obtenir une distribution normale. La moyenne géométrique ou la médiane est préférée à la moyenne arithmétique pour éviter l'influence des valeurs extrêmes.

Les résultats sont présentés pour la population totale, ou par sous-groupe : par tranche d'âge, par sexe et selon certains déterminants pour certains biomarqueurs (exemple : le statut tabagique pour le cadmium).

Le calcul des paramètres de la distribution des concentrations du biomarqueur a également pour objectif de comparer les distributions avec celles de populations de références [24] ou à des valeurs de référence d'exposition. Cette comparaison permettra de situer la population étudiée et de conclure ou non à une sur-imprégnation ([Fiche pratique 9 : Interprétation des résultats d'imprégnation](#)).

Facteurs associés aux concentrations du biomarqueur

Les facteurs associés à l'imprégnation par un biomarqueur seront identifiés en utilisant un modèle de régression multivarié dans lequel le biomarqueur ou une transformation (en général logarithmique) de celui-ci est la variable dépendante et les variables issues des questionnaires (variables d'ajustements et variables d'exposition d'intérêt notamment) sont les variables explicatives. La liste des variables à analyser, la constitution d'éventuels groupes homogènes de variables doivent être réalisées en amont dans le cadre d'un groupe de travail constitué d'épidémiologistes et statisticiens impliqués dans l'étude. Il s'agira notamment :

- D'identifier les variables d'ajustements (âge, sexe, facteurs sociodémographiques, physiologiques...) et les facteurs de risque pour le biomarqueur (par exemple, consommation de poisson et amalgames dentaires pour le mercure, tabagisme pour le cadmium et l'arsenic, zone d'exposition...) connus au vu de la littérature ; il pourrait être choisi de les intégrer au modèle multivarié qu'ils soient statistiquement significatifs ou non.
- D'identifier d'autres variables explicatives dont on dispose, les répartir si cela est possible en groupes homogènes (par exemple, construire des groupes de variables décrivant l'exposition par voie alimentaire, l'exposition de loisirs) en utilisant des méthodes de classification non manuelles (par exemple une classification ascendante hiérarchique) et injecter les variables pertinentes dans le modèle. D'autres critères peuvent être utilisés, par exemple, choisir la variable la plus pertinente au vu de la question posée et éventuellement celle contenant le moins de données manquantes.

Tableau 3 : Exemple de tableau présentant la distribution d'un biomarqueur³³ (résultats pondérés en µg/L)

	Nombre d'observation (n)	Moyenne géométrique pondérée (µg/L)	IC95 % de la moyenne géométrique	Percentiles pondérés						IC95 % du P95
				10	25	50	75	90	95	
Population totale	744	0,342	[0,323 ; 0,363]	0,169	0,239	0,353	0,485	0,684	0,833	[0,755 ; 0,979]
Sexe										
Femmes	428	0,306	[0,283 ; 0,332]	0,137	0,214	0,308	0,443	0,636	0,744	[0,696 ; 0,790]
Hommes	316	0,384	[0,357 ; 0,416]	0,201	0,285	0,392	0,539	0,738	0,933	[0,783 ; 1,052]
Âge (ans)										
18-29	45	0,292	[0,256 ; 0,335]	0,144	0,224	0,297	0,398	0,470	0,533	[0,424 ; 0,630]
30-44	188	0,308	[0,285 ; 0,335]	0,134	0,225	0,331	0,425	0,603	0,710	[0,614 ; 0,804]
45-59	283	0,331	[0,299 ; 0,367]	0,154	0,230	0,337	0,469	0,631	0,788	[0,643 ; 0,906]
60-74	228	0,459	[0,419 ; 0,503]	0,210	0,327	0,477	0,669	0,911	1,035	[0,977 ; 1,141]
...										
Nom du biomarqueur	PFOA									
LOD =	0,02 µg/L									
LOQ =	0,05 µg/L									
% de valeurs < LOD	100 %									
% de valeurs < LOQ	100 %									

Cas particulier des échantillons urinaires : prise en compte de la créatinine

Pour les échantillons urinaires, il importe de tenir compte du degré de dilution urinaire. Il existe différentes méthodes d'ajustement (i.e. ajustement sur la créatinine, la gravité spécifique et l'osmolalité) mais la méthode la plus courante consiste à ajuster la concentration de biomarqueur (arsenic, cadmium...) sur la concentration urinaire de créatinine [60].

Ainsi, pour les substances chimiques mesurées dans l'urine (comme l'arsenic, le cadmium, les pesticides urinaires), on présente généralement les résultats de deux façons :

- la concentration chimique exprimée par volume d'urine ;
- la concentration chimique exprimée par gramme de créatinine urinaire.

La créatinine étant liée à différents facteurs, si l'on utilise un modèle de régression avec pour variable de réponse (Y, variable expliquée) la concentration du biomarqueur (arsenic, cadmium...) divisée par la créatinine, une variable indépendante (X, dite variable explicative) identifiée comme significative dans le modèle peut être reliée à la créatinine et non à la concentration du biomarqueur. Pour traiter ce problème, on adopte la solution proposée par Barr *et al.* [60] qui consiste à séparer la concentration de biomarqueur et la créatinine dans le modèle. La créatinine est introduite dans le modèle comme variable explicative après transformation logarithmique.

Il est à noter que plusieurs paramètres physiologiques influencent l'excrétion de la créatinine (par exemple, la fonction rénale et la masse musculaire). Il existe des variations de la créatinine liées au sexe et à l'âge, qui sont probablement liées aux différences de masse musculaire entre les sexes et au cours du développement, mais ne reflètent pas une variation de dilution urinaire. Ainsi, dans certains cas, l'ajustement de l'osmolalité ou la gravité spécifique s'avère plus robuste que certaines autres méthodes [61, 62]. Toutefois, ces méthodes sont, en 2025, encore peu utilisées dans les études de biosurveillance.

³³ [Imprégnation de la population française par les composés perfluorés : Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016](#)

Cas particulier des substances lipophiles dosées dans le sérum

Les substances chimiques de l'environnement mesurées dans les échantillons de sérum sont la plupart du temps lipophiles et se concentrent dans les réserves lipidiques de l'organisme. Des études ont démontré que les concentrations de composés lipophiles peuvent varier considérablement en fonction de la teneur en lipides sanguins [63]. Il n'existe pas de consensus sur la méthode de détermination des lipides sériques³⁴ [64].

³⁴ À titre d'exemple dans l'étude Esteban, l'analyse concernait les quatre paramètres lipidiques permettant le calcul des lipides totaux (TL) : cholestérol total (TC), cholestérol non-estérifié (FC), triglycérides (TG) et phospholipides (PL). Le dosage était effectué indépendamment de la préparation de l'échantillon. Les lipides totaux ont été calculés selon l'équation : $TL = 1,677^*(TC-FC) + FC + TG + PL$

5.11 Fiche pratique 11 : Restitution des résultats

Cette étape est primordiale et très attendue des parties prenantes, d'autant plus que les études d'imprégnation s'inscrivent le plus souvent dans un temps long qui peut ne pas toujours être compréhensible pour les personnes non coutumières de telles études. Ainsi, en amont de la restitution finale des résultats et afin de faciliter les échanges avec les parties prenantes, des restitutions par étapes de l'étude pourront être organisées notamment sur la collecte de données ou sur l'analyse descriptive de ces données ([Fiche pratique 1 : Relations avec les parties prenantes](#)).

5.11.1 Restitution aux groupes d'échanges adaptés

Tout comme l'ensemble de l'étude, la restitution finale des résultats doit être réalisée dans le cadre d'un processus participatif. Ainsi avant toute communication auprès des participants de l'étude ou réunion grand public, une présentation des résultats sera réalisée auprès des comités ayant pris part à l'étude et aux éventuels commanditaires de l'étude. Cette présentation pourra faire l'objet de discussions autour du contenu du rapport, des modalités de restitution de résultats auprès des participants ou du grand public, des mesures de prévention de l'exposition etc.

5.11.2 Restitution aux participants

Les participants à l'étude seront destinataires de leurs résultats individuels (s'ils en font la demande) ainsi que des résultats collectifs, de façon simultanée ou échelonnée dans le temps, selon la complexité et les délais d'analyse des données.

Restitution individuelle

Les participants recevront par courrier³⁵ les résultats individuels des dosages effectués sur leurs prélèvements biologiques, ainsi qu'une information sur les limites de leur interprétation sanitaire et la notion d'incertitude ([Fiche pratique 9 : Interprétation des résultats d'imprégnations](#)).

En cas de dépassement de valeurs de référence disponibles (concentration supérieure au 95e percentile de la distribution ou dépassement de seuil sanitaire), il est recommandé d'accompagner le résultat du dosage par un entretien avec un médecin toxicologue notamment du Centre antipoison (CAP) ou du Centre de consultations de pathologies professionnelles et environnementales (CRPPE). Celui-ci sera annoncé dans le courrier de restitution du dosage avec les coordonnées du médecin toxicologue. L'échange pourra s'effectuer lors d'un entretien téléphonique ou d'une consultation médicale. Les déterminants d'exposition relevés dans le questionnaire seront transmis par le porteur de l'étude au médecin toxicologue afin de favoriser une bonne compréhension de l'exposition et des risques et de proposer des préconisations adaptées.

Restitution collective

En complément de leurs résultats individuels, les participants à l'étude seront destinataires des résultats collectifs de l'étude. Cette restitution pourra prendre la forme d'une plaquette synthétique présentant les résultats collectifs de l'ensemble des participants et pourra être réalisée concomitamment à la restitution des résultats individuels ou dans un second temps.

Les analyses réalisées pour la restitution collective portent sur le nombre de mesures et la distribution des résultats (médiane, percentiles 5 et 95, valeurs maximale et minimale...) pour l'ensemble des participants et éventuellement par sous-groupes de population. L'interprétation des concentrations mesurées au niveau populationnel sera faite au regard des valeurs définies dans la

³⁵ Des infographies sont disponibles sur le site du projet européen HBM4EU afin de faciliter le rendu des résultats [Infographics – HBM4EU – science and policy for a healthy future](#)

Fiche pratique 9 : Interprétation des résultats d'imprégnations (valeurs de référence en population générale ou valeurs observées dans une population témoin).

La restitution collective doit nécessairement respecter le cadre du RGPD et en conséquence la confidentialité des résultats individuels. Ainsi, une règle de bonne pratique instituée par l'Insee indique que les effectifs des groupes dont les résultats sont présentés doivent toujours être au moins égaux à 6.

5.11.3 Restitution aux professionnels de santé du secteur

En cas de sur imprégnation constatée pour l'ensemble de la population d'étude ou d'un sous-groupe de population, une restitution pourra être organisée à visée des professionnels de santé du secteur afin d'assurer une prise en charge individuelle adaptée.

5.11.4 Restitution médias/grand public

Une interprétation des résultats collectifs sera mise en ligne avec possibilité de la tenue d'une réunion grand public.

5.11.5 En cas d'étude mandatée par une ARS et/ou la DGS

Une note présentant le contexte, le déroulé de l'étude, les résultats collectifs et les éventuelles options de gestion pourra être rédigée à l'attention des décideurs, le plus souvent la DGS et/ou l'ARS qui auraient pu mandater l'étude. Une présentation des résultats pourra également être réalisée auprès des décideurs.

Une communication adaptée avec préparation d'éléments de langage pourra être réalisée auprès de médias locaux voire nationaux avec possibilité de recours à des experts en communication et en articulation avec les services communication de l'État (DGS, ARS, préfecture etc.).

6. FOIRE AUX QUESTIONS

Cette foire aux questions est relative à la conduite d'une étude d'imprégnation à l'échelle locale. Elle n'aborde pas les autres questionnements qui peuvent se poser en amont de sa réalisation, suite à l'identification de la pollution, et qui sont spécifiques à chaque situation : nature et origine des substances polluantes, devenir dans l'environnement et la chaîne alimentaire, voies d'exposition, effets sur la santé, publics particulièrement sensibles, etc. Ces questions supposent d'être anticipées et préparées par les porteurs de l'étude ainsi que les autres intervenants impliqués dans la gestion de la pollution pour pouvoir répondre aux attentes légitimes de la population.

Q1. Qu'est-ce qu'une étude d'imprégnation ?

Une étude d'imprégnation permet d'estimer les expositions d'une population à un ou plusieurs polluant(s) de l'environnement et d'identifier les déterminants de ces expositions.

Concrètement, elle consiste à mesurer dans des matrices biologiques telles que l'urine, le sang, les cheveux ou le lait maternel, soit la substance chimique elle-même, soit un ou plusieurs de ses produits de dégradation (métabolites). Les substances recherchées et dosées sont appelées « biomarqueurs d'exposition » (Q4). Le terme « imprégnation » est fréquemment utilisé pour désigner la concentration d'un biomarqueur d'exposition mesurée dans l'organisme.

Généralement une étude d'imprégnation ne se limite pas à cette étape. Les dosages biologiques s'accompagnent du recueil standardisé³⁶ d'un ensemble d'informations visant à décrire les habitudes et comportements individuels des personnes exposées (par exemple : les consommations alimentaires, l'utilisation de produits ménagers, le statut vis-à-vis du tabagisme, etc.) ainsi que leur milieu de vie (proximité de l'habitation avec la source de pollution locale, etc.). Ces données, éventuellement complétées par des analyses environnementales, sont nécessaires à l'étude des déterminants de l'exposition.

Q2. Quels sont les objectifs d'une étude d'imprégnation ?

Le premier objectif d'une étude d'imprégnation est de décrire les niveaux d'imprégnation observés dans une population exposée et de pouvoir les comparer à une population de référence. Cette comparaison peut être facilitée par l'utilisation de valeurs de référence d'exposition (VRE) établies à partir des études de biosurveillances en population générale (Q10). Elle permettra de documenter une éventuelle sur-imprégnation et donc une surexposition de la population au(x) polluant(s) considéré(s), justifiant la mise en place de mesures de gestion locales.

Dans les situations plus rares où des valeurs sanitaires sont disponibles, il est possible d'associer les mesures d'imprégnation à des risques sanitaires à l'échelle de la population étudiée (comme pour le plomb et le saturnisme).

Un autre objectif est d'étudier le lien entre les niveaux d'imprégnation des personnes, leurs habitudes et leurs comportements, ainsi que les concentrations en polluants dans l'environnement. Comprendre les facteurs locaux pouvant influencer l'imprégnation permet d'adapter les mesures de réduction d'exposition et d'éviter des effets potentiels sur la santé dans un objectif de prévention primaire.

³⁶ Selon des modalités pré-définies et identiques pour chaque participant.

Q3. Dans quel contexte mène-t-on des études d'imprégnation au niveau local ?

La décision de mettre en place une étude d'imprégnation repose sur des critères de pertinence et de faisabilité détaillés dans le guide, qu'il convient d'analyser au cas par cas, en fonction du contexte local.

Une situation environnementale dégradée par des activités polluantes actuelles ou passées (industrielles, agricoles ou autre), à l'origine d'expositions chroniques et présentant un risque avéré ou suspecté pour la santé peut conduire à la réalisation d'une étude d'imprégnation. Il est cependant nécessaire de s'assurer que toutes les conditions de sa faisabilité soient réunies : disponibilité du couple biomarqueur/matrice, capacités locales pour le recueil et l'acheminement des prélèvements vers un laboratoire habilité pour ce type d'analyses, moyens humains et financiers disponibles, etc.

Toutefois, selon la question posée et les préoccupations exprimées par la population, une étude d'imprégnation ne sera pas forcément la méthode la plus adaptée. D'autres schémas d'études épidémiologiques existent³⁷ et peuvent répondre à des inquiétudes d'ordre sanitaire. Par exemple, si un agrégat de pathologies non transmissibles est suspecté, la réponse appropriée sera le déclenchement d'investigations par les autorités sanitaires pour confirmer ou non le signal (c'est-à-dire le fait d'avoir un nombre plus important qu'attendu de personnes présentant la pathologie), et le cas échéant rechercher les facteurs de risque ou expositions communes. L'étude d'imprégnation ne peut pas répondre à ces questions.

Autre exemple : en cas de pollution avérée ou suspectée, des études écologiques peuvent être réalisées. Elles consistent à comparer l'incidence de maladies autour d'un site pollué avec l'incidence observée dans une zone de référence. Pour garantir des effectifs suffisants, ces études sont généralement multicentriques, comme le projet d'étude en cours sur la santé des riverains autour des grands bassins industriels³⁸. Cependant, ces études ne permettent pas à elles seules de juger de la causalité entre l'exposition et la maladie étudiée. Même si le lien entre la maladie observée et le polluant étudié est connu, les maladies, en particulier les cancers, sont souvent d'origine multifactorielle.

Q4. Qu'est-ce qu'un biomarqueur d'exposition ?

Les biomarqueurs d'exposition permettent de mesurer la présence d'une substance chimique ou de ses métabolites dans l'organisme (dans le sang, les urines, les cheveux, le lait maternel, etc.). Cette mesure de l'exposition aux substances chimiques présentes dans l'environnement intègre l'ensemble des sources (air, eau, alimentation, etc.) et voies d'exposition (orale, respiratoire et cutanée) ([3.2. Les différents types de biomarqueurs](#)).

Un biomarqueur d'exposition peut être qualifié d'idéal si ([4.2. Faisabilité de réaliser une étude d'imprégnation](#)) :

- La nature de l'exposition mesurée par le biomarqueur considéré est en adéquation avec les objectifs de l'étude : actuelle, récente ou passée – la connaissance de la demi-vie du biomarqueur et le choix de la matrice biologique notamment orientent la nature de l'exposition mesurée ;
- La spécificité par rapport au polluant est suffisante (d'autres substances ont-elles aussi ce biomarqueur ?) ;
- Les variabilités intra-individuelles sont limitées afin de pouvoir statuer sur la capacité à mettre en évidence des différences d'exposition, si elles existent ;
- Des valeurs de référence d'exposition existent, en population générale ou dans des situations de même nature : cela permet de confronter les résultats de l'étude menée à des données existantes pour les interpréter.

³⁷ Guide méthodologique : Démarche générale de l'InVS face à une sollicitation locale en santé environnement.

³⁸ Pour en savoir plus : [Bassins industriels et santé des populations | Santé publique France](#)

De plus, les conditions de prélèvement, de stockage et d'analyse nécessitent d'être encadrées pour garantir des résultats fiables et interprétables.

Q5. Est-il possible d'utiliser des biomarqueurs d'effet ?

La quantification d'une substance chimique ou de son métabolite au-delà d'un seuil sanitaire implique un risque d'effet sur la santé, mais ne démontre pas qu'un effet néfaste existe déjà. Aussi, des biomarqueurs d'effets précoce peuvent être utilisés pour mettre en évidence des modifications biologiques dans l'organisme, avant le développement d'un effet indésirable ou d'une maladie donnée. La détection précoce de ces changements peut aider à mettre en œuvre des actions préventives plus efficaces.

Plusieurs biomarqueurs d'effets sont recherchés dans les analyses sanguines et/ou urinaires de routine, comme la créatinine pour évaluer la fonction rénale, la bilirubine et les transaminases (fonction hépatique) ou les hormones thyroïdiennes (fonction thyroïdienne).

Toutefois, l'interprétation de ces résultats vis-à-vis du polluant considéré reste délicate, d'autres facteurs pouvant agir sur la concentration du biomarqueur d'effet (état de santé, prise de médicaments, etc.). Leur utilisation n'est donc pas recommandée en première intention ([3.2. Les différents types de biomarqueurs](#)). Par ailleurs, l'interprétation des concentrations de biomarqueurs d'effets nécessite souvent de connaître le niveau basal de ce biomarqueur chez une personne pour détecter les éventuels changements de concentration.

Q6. Quelle est la différence entre étude d'imprégnation et dépistage ?

Le dépistage, comme l'étude d'imprégnation, repose sur la réalisation de dosages biologiques proposés à une population. Toutefois, leurs objectifs sont différents : le dépistage d'une population vise à identifier les personnes dont le niveau d'exposition exige une prise en charge médicale individualisée alors que l'étude d'imprégnation cherche à évaluer une éventuelle surexposition de la population et d'identifier les déterminants d'exposition associés aux niveaux d'imprégnation mesurés au sein de la population.

Le dépistage est donc une approche individuelle alors que l'étude d'imprégnation est une approche populationnelle.

À l'heure actuelle, des recommandations de dépistage et prise en charge existent seulement pour quelques métaux dont la toxicité est bien documentée (plomb, arsenic, cadmium et mercure).

Q7. Quelles sont les différences entre étude d'imprégnation locale et étude de biosurveillance ?

Les études de biosurveillance sont des études d'imprégnation répétées dans le temps. Elles sont répétées dans le temps pour pouvoir étudier l'évolution des niveaux d'imprégnation à différentes substances de l'environnement en population et ainsi guider et évaluer l'efficacité des politiques publiques visant à réguler ces substances. Elles sont souvent menées à l'échelle nationale, pour que les résultats soient considérés comme représentatifs de la population française et de sous-groupes de population (enfants, adultes, femmes enceintes) et permettre notamment la comparaison avec des populations d'autres pays.

Les études de biosurveillance sont également conçues pour élaborer des VRE en population générale, auxquelles il est possible de comparer les résultats issus d'une étude d'imprégnation locale.

Q8. Peut-on étudier l'imprégnation des personnes exposées à une pollution locale dans les études de biosurveillance nationales ?

L'objectif des études de biosurveillance nationales est de produire des résultats représentatifs de la population française. Ainsi, pour l'étude Albane³⁹, des zones d'enquêtes ont été définies dans chacune des 13 régions de France hexagonale, équilibrées sur des critères sociodémographiques et socio-économiques. À l'intérieur de ces zones d'enquêtes, une stratégie d'échantillonnage aléatoire a été définie, sans tenir compte a priori des expositions environnementales ou professionnelles des personnes enquêtées. Cet échantillonnage ne prévoit pas de représenter un contexte de pollution spécifique. Ainsi, le nombre de personnes incluses dans une zone spécifique n'est pas dimensionné pour répondre aux questions qui peuvent se poser dans le cadre d'une pollution locale. De plus, un des objectifs d'Albane est l'établissement de valeur de référence d'exposition (VRE) population générale française sans exposition particulière a priori. L'inclusion d'une population particulièrement exposée aurait un impact sur ces valeurs avec un risque important de surestimation.

Q9. Qui peut participer à une étude d'imprégnation locale ?

Les personnes invitées à participer à une étude d'imprégnation sont les personnes suspectées d'être exposées à une source de pollution locale. Cela suppose donc de délimiter les contours de la zone impactée par la pollution afin de définir une zone d'étude, puis de caractériser les populations vivant ou fréquentant cette zone en s'appuyant sur les sources de données disponibles (plan d'occupation des sols, plan cadastral, données de recensement...).

En fonction des objectifs de l'étude et de la configuration, plusieurs stratégies d'échantillonnage sont possibles et détaillées dans le guide : soit la participation est proposée à l'ensemble des personnes sur la zone d'étude définie, soit un tirage au sort aléatoire est mis en place pour sélectionner un échantillon de personnes. La taille de cet échantillon est calculée de façon à bien représenter la population exposée. Plus le taux de participation des personnes tirées au sort est important, plus l'étude pourra être représentative.

La participation est volontaire. Cependant, des critères d'inclusion et d'exclusion peuvent être définis selon l'âge, l'état de santé ou le régime alimentaire des personnes. Ainsi, il peut exister des restrictions de participation, comme par exemple chez les très jeunes enfants si la méthode de prélèvement retenue est jugée trop invasive (prise de sang) ou non adaptée (recueil des urines). L'exclusion des personnes présentant des expositions professionnelles ne doit pas être systématique. En revanche, l'information concernant les personnes susceptibles d'être exposées de par leur profession à certaines substances dosées doit être recueillie afin d'en tenir compte ultérieurement lors des analyses statistiques.

Q10. Comment sont définies les valeurs de référence d'exposition (VRE) ?

L'un des objectifs des études de biosurveillance est de décrire la distribution de la concentration du biomarqueur dans une population de référence. Généralement, la VRE est définie par le 95^e percentile de cette distribution ou son arrondi, qui correspond à la concentration en dessous de laquelle se situe 95 % de la population. La VRE est donc interprétée comme la tranche supérieure de l'exposition courante dans la population générale.

Le dépassement de la VRE suggère une surexposition de la population étudiée par rapport à la population générale.

³⁹ Albane est une grande enquête nationale avec examens de santé menée conjointement par deux agences de santé publique : Santé publique France et l'Anses. Elle permet de répondre à leurs missions respectives et complémentaires de surveillance et d'évaluation des risques sanitaires en matière d'alimentation, de biosurveillance, de santé, de nutrition et d'environnement (Albane). Répétée tous les deux ans, elle contribuera à apporter une vision globale et continue de la santé de la population.

Q11. Quelles sont les limites d'une étude d'imprégnation au niveau local ?

En raison de leur complexité, les études d'imprégnation sont longues et coûteuses en moyens humains et financiers. Elles font appel à des compétences variées et requièrent des autorisations spécifiques pour la réalisation de prélèvements biologiques. Très souvent, il s'écoule plusieurs années entre l'élaboration du protocole de l'étude et le rendu des résultats. C'est la raison pour laquelle, les mesures de gestion immédiates visant à réduire les expositions et les niveaux de pollution dans l'environnement ne devraient pas être conditionnées ou différées par la réalisation de ce type d'étude. Un diagnostic de la pollution par des campagnes d'analyses dans les différents milieux (air, eau, sols, etc.) et/ou des travaux de modélisation de la dispersion des rejets, associés à la réalisation d'une évaluation quantitative des risques sanitaires sont souvent suffisants pour engager et prioriser des actions en vue de réduire les expositions.

La taille de la population exposée, si elle est trop faible, peut représenter une limite. Il est en effet nécessaire d'inclure dans l'étude un nombre suffisant de personnes pour que les résultats aient une signification du point de vue statistique et soient conclusifs. Les aspects statistiques sont donc très importants à prendre en compte dès le début de l'étude afin de s'assurer de pouvoir répondre aux objectifs, notamment :

- Estimer le niveau d'imprégnation de la population d'étude sans biais, avec une précision suffisante. L'objectif est d'être représentatif de la population exposée et non de répondre au niveau individuel ;
- Étudier les facteurs de risque associés à l'exposition et permettre des comparaisons de groupes d'exposition.

Q12. À quoi les études d'imprégnation ne peuvent pas répondre ?

L'étude d'imprégnation est nécessaire pour caractériser le passage éventuel d'un polluant présent dans l'environnement dans l'organisme humain mais elle ne permet pas de :

- Préciser pour chaque personne l'origine du polluant éventuellement détecté dans ses prélèvements biologiques. En effet, cette mesure de l'exposition intègre l'ensemble des sources (air, eau, alimentation, exposition professionnelle, etc.) et voies d'exposition (orale, respiratoire et cutanée). L'identification de facteurs d'exposition est possible à l'échelle de la population toutefois, il n'est pas toujours simple de caractériser l'influence de l'exposition à une pollution locale sur l'exposition globale de la population (alimentation etc.) ;
- De détecter les pics d'exposition ;
- D'apporter avec certitude les réponses attendues sur les effets sanitaires associés à l'exposition. Pour de nombreuses substances chimiques présentes dans l'environnement, les risques pour la santé ne sont pas connus ou mal caractérisés à cause des lacunes et incertitudes scientifiques (manque d'étude scientifique ou conclusions divergentes).

Q13. Souvent les résultats sont interprétés substance par substance, alors que les expositions environnementales sont multiples. Est-il possible d'estimer le risque sanitaire associé à un mélange de substances (effet cocktail ou polyexposition) ?

La prise en compte des effets sanitaires résultant de la co-exposition simultanée à plusieurs substances est inhabituelle en raison de la pauvreté des données disponibles sur les interactions. En l'absence de connaissance spécifique aux mélanges considérés, les effets sanitaires sont possiblement additifs uniquement lorsque les substances ont un effet sanitaire commun. L'Anses a commencé à produire des VTR_{mélanges} pour certains des mélanges les plus fréquemment rencontrés : elles sont basées sur un effet sanitaire commun aux divers constituants du mélange ; elles ne se substituent pas, mais s'ajoutent aux VTR de chacun des composants des mélanges, pour l'évaluation des risques.

ANNEXES

Annexe 1 / Recherche bibliographique

Une recherche documentaire préalable a été effectuée dans le but d'identifier la production scientifique pertinente, et plus spécifiquement sur les éventuels guides pour les études d'imprégnation dans un contexte de pollution locale, à l'étranger.

Stratégie de recherche

Description du besoin documentaire

La recherche comprenait trois volets :

- 1/ Des articles scientifiques ou des rapports réalisées par des agences ou organismes internationaux, détaillant des études d'imprégnation suite à une pollution locale afin d'identifier de nouvelles méthodes.
- 2/ Des articles scientifiques ou littérature grise, qui décrivent des méthodes de la conduite d'études d'imprégnation et l'évaluation de la pertinence et de la faisabilité de celles-ci.
- 3/ Guides d'étude d'imprégnation suite à une pollution locale.

Limites :

- Limitation spatiale : Aucune limitation géographique.
- Dates extrêmes : articles 2019 à octobre 2024. Littérature grise : la plus récente ou de 2013 à octobre 2024.
- Langues : français et anglais

Mots-clés :

Concept principal	Langage naturel en anglais (EN)	Mots clés Mesh (PubMed)
Biosurveillance humaine	biological measures, human biological monitoring, human biomonitoring	"Biological Monitoring"[Mesh] "Humans"[Mesh]
Biomarqueurs	urinary, urine, sperm, semen, serum, blood, plasma, sweat, saliva, hair, nails, teeth, breast milk, biomarker*	"Biomarkers"[Mesh] "Body Fluids"[Mesh] "Bodily Secretions"[Mesh]
Population locale	citizen, resident, people living in the contaminated area, communities adjacent to sites, living nearby,	
Sous-populations	subpopulations, living near, living within the vicinity, proximity, local*, neighbourhoods, residence	
Lieux Sites et sols pollués	plants manufacturing; industrially contaminated sites (ICSSs), industrial area, waste sites, factory, agriculture, mine, incinerator	
Exposition	exposure, exposed, contamination, contaminated, consumption	"Environmental Pollutants"[Mesh] "Environmental Pollution"[Mesh] "Environmental Exposure" "Environmental Monitoring"
Méthode	phase*, study design, recommendations, protocol, guidance, study methods, implementing, implementation, research design, study design	"Research Design"[Mesh]
Exclusions	worker*[TI]	"Occupational Exposure"[Mesh]

Résultats :

180 références sélectionnées depuis les équations de recherche PubMed et Scopus et 42 documents de littérature grise collectés dans une base EndNote.

Au total 41 références ont été sélectionnées après lecture des titres et résumés et exclusion des références qui ne caderaient pas avec le besoin documentaire.

Synthèse du contenu des publications scientifiques en rapport avec le sujet

La recherche de littérature grise n'a pas permis de trouver l'équivalent du guide édité par l'InVS en 2012 en consultant les agences et organismes dans les pays tels que : France, Italie, Canada, Belgique, Finlande, Suisse, Australie, Grande Bretagne, États-Unis, Danemark, Allemagne, Suède, Pays-Bas. Néanmoins certains documents collectés comportent des phases de méthodologie d'étude d'imprégnation en situation de pollution locale avec pour objectif de rendre compte des résultats et non en tant que document guide pour réaliser ces études.

Les principales évolutions depuis le guide publié en 2012 portaient sur les thématiques suivantes :

- L'implication des populations : l'importance d'impliquer les populations et ce dès la définition des objectifs de l'étude.
- Les matrices innovantes : l'utilisation de nouvelles matrices comme les ongles, les dents de lait dans certaines études de recherche mais qui ne sont pas encore déployable dans un objectif de surveillance de l'exposition des populations.
- Les biomarqueurs d'effets : l'utilisation des biomarqueurs d'effets est de plus en plus fréquente dans le cadre d'étude de recherche. Leurs interprétations restent encore difficiles dans le cadre de la surveillance de l'exposition des populations.
- Le suivi dans le temps des populations : des études ont été réalisées plusieurs années après une première étude afin d'évaluer l'efficacité des mesures de prévention mises en place suit à la première étude.

Les substances chimiques qui étaient le plus souvent étudiées étaient les métaux (notamment dans le cadre de la gestion de déchets électroniques), les PFAS et les PCB/dioxines/furanes.

Publications scientifiques d'intérêt en rapport avec le sujet

1. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Security-Widefield. El Paso County. Colorado. Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) Exposure Assessment. Report. 2022. Disponible: <https://www.atsdr.cdc.gov/pfas/docs/El-Paso-Report-508.pdf>
2. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Findings Across Ten Exposure Assessment Sites. PFAS Exposure Assessments. Final Report. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR); 2022. 89 p. Disponible: <https://www.atsdr.cdc.gov/pfas/docs/PFAS-EA-Final-Report-508.pdf>
3. Arain AL, Neitzel RL. A Review of Biomarkers Used for Assessing Human Exposure to Metals from E-Waste. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(10).
4. Barros N, Carvalho M, Silva C, Fontes T, Prata JC, Sousa A, et al. Environmental and biological monitoring of benzene, toluene, ethylbenzene and xylene (BTEX) exposure in residents living near gas stations. J Toxicol Environ Health A. 2019;82(9):550-63.
5. Bechtold P, Gatti MG, Quattrini G, Ferrari A, Barbieri G, Iacuzio L, et al. Trace elements in toenails in a population living near a modern municipal solid waste incinerator in Modena (Italy). Chemosphere. 2021;263:128292.
6. Bertram J, Ramolla C, Esser A, Schettgen T, Fohn N, Kraus T. Blood Lead Monitoring in a Former Mining Area in Euskirchen, Germany-Volunteers across the Entire Population. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(10).

7. Bilodeau F, Bessette S, Bussière P. Rapport de l'étude de biosurveillance menée à l'automne 2019 sur l'imprégnation à l'arsenic de la population du quartier Notre-Dame de Rouyn-Noranda : Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Abitibi-Témiscamingue; 2020. Disponible: https://cap.banq.qc.ca/notice?id=p%3A%3Ausmarcdef_0006783647&Lang=FRE
8. Butler L, Gennings C, Peli M, Borgese L, Placidi D, Zimmerman N, *et al.* Assessing the contributions of metals in environmental media to exposure biomarkers in a region of ferroalloy industry. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2019;29(5):674-87.
9. Campos E, Freire C, Barbosa F, Jr., Lemos C, Saraceni V, Koifman RJ, *et al.* Biomonitoring of Exposure to Metals in a Population Residing in an Industrial Area in Brazil: A Feasibility Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(23).
10. Cordier S, Barguil Y, Dominique Y, St-Jean A, Mengant S, Le Bot B, *et al.* Niveaux d'imprégnation et déterminants de l'exposition humaine aux métaux en Nouvelle-Calédonie. Programme « METEXPO ». Rapport final. CNRT "Nickel et son environnement"; 2018. 216 p. Disponible: https://cnrt.nc/wp-content/uploads/2021/10/CNRT-rappsc-METEXPO_Tome-STE-Edition-2018.pdf
- https://cnrt.nc/wp-content/uploads/2015/11/CNRT-METEXPO-Presentation_Conf%C3%A9rence-Biosurveillance-26112015.pdf
11. Di Ciaula A, Gentilini P, Diella G, Lopizzo M, Ridolfi R. Biomonitoring of Metals in Children Living in an Urban Area and Close to Waste Incinerators. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(6).
12. Gagné D. Surveillance de l'imprégnation à l'arsenic chez la population du quartier Notre-Dame (décembre 2005 à octobre 2006). Rapport final. Agence de la santé et des services sociaux de l'Abitibi-Témiscamingue; 2007. Disponible: https://cap.banq.qc.ca/notice?id=p%3A%3Ausmarcdef_0003541119&Lang=FRE
13. Gorini F, Bustaffa E, Bolignano D, Cori L, Faita F, Gastaldelli A, *et al.* Biomarkers of exposure and early effect in three contaminated sites of southern Italy: protocols for etiological epidemiological studies. *BMJ Open.* 2020;10(5):e036160.
14. Gruber JM, Alexander C, Laumbach RJ, Black K, Strickland PO, Georgopoulos PG, *et al.* Per and polyfluoroalkyl substances (PFAS) blood levels after contamination of a community water supply and comparison with 2013-2014 NHANES. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2019;29(2):172-82.
15. Institut scientifique de service public (Issep). Biomonitoring ciblé pour les usagers du coin de terre de Bressoux. Rapport final. 2019. Disponible: http://environnement.sante.wallonie.be/files/document%20pdf/Sanisol/D.3.2.2_rapport%20ISSeP%20avril%202019%20-%2000477%20-%20Rapport%20Biomonitoring%20SANISOL%20.pdf
16. Institut Scientifique de Service Public (ISSeP). Biomonitoring spécifique visant à déterminer les niveaux d'imprégnation des riverains des sites des broyeurs à métaux en wallonie. BIOBRO. 2024. Disponible: https://www.issep.be/wp-content/uploads/BIOBRO-rapport_20240419.pdf
17. Jeanjean M, Goix S, Gramaglia C. Perception des pollutions des riverains de la zone industrialo-portuaire de Fos-sur-Mer. Ecolex. Étude sociologique complémentaire de l'étude bioimprégnation Index. Inrae, Institut ecocitoyen pour la connaissance des pollutions; 2023. 62 p. Disponible: <https://www.institut-ecocitoyen.fr/publication/34/ECOLEX.pdf>
18. Johanson G, Gyllenhammar I, Ekstrand C, Pyko A, Xu Y, Li Y, *et al.* Quantitative relationships of perfluoroalkyl acids in drinking water associated with serum concentrations above background in adults living near contamination hotspots in Sweden. *Environ Res.* 2023;219:115024.
19. Johnston JE, Franklin M, Roh H, Austin C, Arora M. Lead and Arsenic in Shed Deciduous Teeth of Children Living Near a Lead-Acid Battery Smelter. *Environ Sci Technol.* 2019;53(10):6000-6.

20. Johnston JE, Lopez M, Gribble MO, Gutschow W, Austin C, Arora M. A Collaborative Approach to Assess Legacy Pollution in Communities Near a Lead-Acid Battery Smelter: The "Truth Fairy" Project. *Health Educ Behav.* 2019;46(1_suppl):71S-80S.
21. Jung S, Kim J-H, Jeong S-W, Lee J-W, Son B-S. Association between exposure to air pollutants and allergic diseases among residents near the Gwangyang industrial complex in Korea. *Toxicol Environ Health Sci.* 2023;15(4):425-35.
22. Kapka-Skrzypczak L, Czajka M, Sawicki K, Matysiak-Kucharek M, Gabelova A, Sramkova M, *et al.* Assessment of DNA damage in Polish children environmentally exposed to pesticides. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2019;843:52-6.
23. Michigan Department of Health and Human Services (MDHHS). MiPEHS Michigan PFAS Exposure and Health Study. Technical Appendix to Phase 1 Summary Report. Michigan Department of Health and Human Services (MDHHS),; 2023. 47 p. Disponible: https://www.michigan.gov/mdhhs/-/media/Project/Websites/mdhhs/Safety-and-Injury-Prevention/Environmental-Health/DEHBio/Documents/MiPEHS-Technical-Appendix-to-Summary-Report_13March2023_FINAL.pdf?rev=480055a17b0b4fe8a4df65fbbc169d73&hash=12774511AF24BF8FBB4591B461693329
24. Michigan Department of Health and Human Services (MDHHS). Drinking Water PFAS Concentrations and Exposure Factors Influencing Measured and Predicted Serum PFAS Concentrations. Report 2 of the North Kent County Exposure Assessment. Michigan Department of Health and Human Services (MDHHS); 2024. 61 p. Disponible: <https://www.michigan.gov/mdhhs/-/media/Project/Websites/mdhhs/Safety-and-Injury-Prevention/Environmental-Health/DEHBio/Documents/NKCEA-Second-Report.pdf?rev=6a733c95413c4b98851ee9df9a032c4a&hash=3324A9748B586F72D1FA5B0CD8313232>
25. Pierri B, Buonerba C, Coppola A, Pizzolante A, Stasio AD, Cerino P. Population-based human biomonitoring in the 'Land of Fires' area: innovations in study design and procedures. *Future Sci OA.* 2020;7(1):FSO646.
26. Ruggieri F, Alimonti A, Bena A, Pino A, Orengia M, Farina E, *et al.* Human biomonitoring health surveillance for metals near a waste-to-energy incinerator: The 1-year post-operam study. *Chemosphere.* 2019;225:839-48.
27. Seo JW, Hong YS. Comparative Évaluation of Heavy Metal Concentrations in Residents of Abandoned Metal Mines. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(17).
28. Smurthwaite K, Lazarevic N, Bräunig J, Muelle rJ, Nilsson S, D'Este C, *et al.* PFAS Health Study Component two: Blood serum study of PFAS exposure, related risk factors and biochemical markers of health. Canberra (AU) : The Australian National University;; 2021. 190 p. Disponible: https://nceph.anu.edu.au/files/PFAS%20Health%20Study%20Blood%20Serum%20Study%20report_Dec2021.pdf#overlay-context=research/projects/pfas-health-study/reports
29. United States Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Office of Community Health Hazard Assessment. Pease Study Report. Design, Methods and Cohort Description. Atlanta, Georgia 30341 ; 2024. Disponible: <https://www.atsdr.cdc.gov/pfas/docs/pease/Pease-Study-Report-508.pdf>
30. Vernez Da, Berthet Aurélie., Oltramare C. Imprégnation aux dioxines/furanes dans la population de la région lausannoise. Centre universitaire de médecine générale et santé publique (Unisanté); 2024. Disponible: <https://doi.org/10.16908/issn.1660-7104/359>
31. Von Behren J, Liu R, Sellen J, Duffy CN, Gajek R, Choe KY, *et al.* Heavy Metals in California Women Living in a Gold Mining-Impacted Community. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(13).
32. Yu CH, Weisel CP, Alimokhtari S, Georgopoulos PG, Fan ZT. Biomonitoring: A tool to assess PFNA body burdens and evaluate the effectiveness of drinking water intervention for communities in New Jersey. *Int J Hyg Environ Health.* 2021;235:113757.

33. Institut Scientifique de Service Public (Issep). Biomonitoring ciblé pour les usagers des coins de Terre de Bressoux (CTB): pertinence et méthodologie. 2018. Disponible: http://environnement.sante.wallonie.be/files/document%20pdf/Sanisol/De%CC%81livrable%203.1_GT3_SANISOL%20v2.pdf
34. Institut scientifique de service public (Issep). Biomonitoring humain spécifique aux PFAS dans les communes où des surexpositions environnementales de la population sont présumées. BMH-PFAS. Zone de 'Chièvres' & Zone de 'Ronquières'. Rapport préliminaire. Institut Scientifique de Service Public (ISSeP); 2024. Disponible: http://environnement.sante.wallonie.be/files/document%20pdf/PFAS/BMH-PFAS_Rapport-pr%c3%a9liminaire_Zones_Chi%c3%a8vres-Ronqui%c3%a8res_22juin2024.pdf
35. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Exposure Assessment Protocol: Biological and Environmental Sampling of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS). Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR); 2020. 135 p. Disponible: <https://www.atsdr.cdc.gov/pfas/docs/pfas-exposure-assessment-protocol-508.pdf>
36. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Human health effects of drinking water exposures to per- and poly-fluoroalkyl substances (PFAS): A multi-site cross-sectional study Protocol. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR); 2021. 79 p. Disponible: <https://www.atsdr.cdc.gov/pfas/docs/multi-site-study-protocol-508.pdf>
37. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Orange County New York . Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) Exposure Assessment near Stewart Air National Guard Base. Report. 2022. 58 p. Disponible: <https://www.atsdr.cdc.gov/pfas/docs/Orange-County-Report-508.pdf>
- <https://www.atsdr.cdc.gov/pfas/docs/Orange-County-Report-Appendix-508.pdf>
38. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Lubbock County Texas . Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) Exposure Assessment near Reese Technology Center. Report. 2022. 63 p. Disponible : <https://www.atsdr.cdc.gov/pfas/docs/Lubbock-County-Report-508.pdf>
- <https://www.atsdr.cdc.gov/pfas/docs/Lubbock-County-Report-Appendix-508.pdf>
39. Colles A, Ardeleanu ER, Cendeias C, Ranzi A, Demeter Z, Hofer A, *et al.* Human biomonitoring as a tool for exposure assessment in industrially contaminated sites (ICSs). Lessons learned within the ICS and Health European Network. *Epidemiol Prev*. 2019;43(4):249-59.
40. Colles A, Coertjens D, Morrens B, Den Hond E, Paulussen M, Bruckers L, *et al.* Human Biomonitoring Data Enables Evidence-Informed Policy to Reduce Internal Exposure to Persistent Organic Compounds: A Case Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(11).
41. Council of State and Territorial Epidemiologists. Biomonitoring in Public Health: Epidemiologic Guidance for State, Local, and Tribal Public Health Agencies. 2012. Disponible: <https://cdn.ymaws.com/www.cste.org/resource/resmgr/OccupationalHealth/2012CSTE BiomonitoringFINAL.pdf>

Annexe 2 / RIPH 2 versus RIPH3

	Non opposition ou consentement ?	Assurance ?	Qualification de l'investigateur	Inclusion de certaines populations protégées ⁴⁰	Mise en place d'une indemnisation des participants
RIPH3	Information et non opposition (L. 1122-1-1)	Pas d'assurance (L. 1121-10)	Qualification de l'Investigateur principal : L. 1121-3 : La RIPH est placée sous la direction et sous la surveillance : *d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée *Ou d'une personne qualifiée.	Inclusion possible sans justification.	Indemnisation-L.1121-11 « La recherche impliquant la personne humaine ne donne lieu à aucune contrepartie financière directe ou indirecte pour les personnes qui s'y prêtent, hormis le remboursement des frais exposés et, le cas échéant, l'indemnité en compensation des contraintes subies versée par le promoteur. Le montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année est limité à un maximum fixé par le ministre chargé de la santé.
RIPH2	Information et consentement (L. 1122-1-1)	Assurance (L. 1121-10)	Investigateur principal : L. 1121-3 : La RIPH est placée sous la direction et sous la surveillance : *d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée *Ou pour les RIPH2 qui n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête d'une personne qualifiée	Inclusion possible uniquement sur justification (cf. L. 1121-5 à L.1121-8-1 du CSP).	« Le versement d'une telle indemnité est interdit dans le cas des recherches effectuées sur des mineurs, des personnes qui font l'objet d'une mesure de protection juridique, des personnes majeures hors d'état d'exprimer leur consentement, des personnes privées de liberté, des personnes faisant l'objet de soins psychiatriques en application des chapitres II à IV du titre Ier du livre II de la troisième partie du présent code ou de l'article 706-135 du code de procédure pénale et des personnes admises dans un établissement sanitaire et social à d'autres fins que la recherche (...). ».

⁴⁰ femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaient ; personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les personnes faisant l'objet de soins psychiatriques en vertu des articles L. 3212-1 et L. 3213-1 qui ne relèvent pas des dispositions de l'article L. 1121-8 et les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social ; mineurs ; personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection juridique ou hors d'état d'exprimer leur consentement personnes qui ne sont pas affiliées à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaires d'un tel régime.

Annexe 3 / Synthèse des démarches réglementaires

Étape	Objet/consignes	Documents	Délai
Préparation de la saisine			
	<p>Rédaction du protocole par le Chef de projet</p> <p>1. Informer au plus tôt le DPO et le service chargé des RIPH de la mise en œuvre prochaine de cette étude et du calendrier de l'étude dont l'envoi du protocole pour examen).</p> <p>2. Définition des responsabilités lors de la rédaction du protocole</p> <p>3. Intégrer les obligations RGPD-LIL et RIPH</p>	<p>Protocole/questionnaire/lettre d'information et consentement</p> <p>Convention de responsabilité conjointe et/ou de sous-traitance</p> <p>Documents nécessaires aux saisines</p> <p>N° IRCB : https://ictaxercb.ansm.sante.fr/Public/index.php</p>	<p>3 mois à compter de la réception du premier protocole par le DPO et le service chargé des RIPH</p>
	Évaluation interne par le DPO et le service chargé des RIPH avant le début des saisines	Protocole/questionnaire/lettre d'information et consentement	
Évaluation externe			
1	<p>Saisine pour avis du CPP par le promoteur :</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ L'ensemble de la procédure de dépôt et des échanges avec le CPP est dématérialisé et passe par la plateforme : https://siriph.sante.gouv.fr/si-riph-2g/#/login ⇒ L'ensemble des pièces doit être daté et comporté un numéro de version. ⇒ les règles de nommage des documents sont définies dans ce guide : https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/2021_05_19_guide_nommag_e.pdf 	<p>Lettre de saisine du promoteur</p> <p>Résumé de protocole</p> <p>Protocole de l'étude</p> <p>Questionnaire</p> <p>Lettres d'information individuelle à remettre avant le début de l'inclusion et consentement</p> <p>Liste des investigateurs</p> <p>CV daté et signé des investigateurs</p> <p>Attestation de conformité à une MR</p> <p>Justification de la sécurité des données - AIPD</p> <p>Liste des pièces</p> <p>Document de saisine du CPP (qui variera en fonction du type de RIPH)</p> <p>Attestation d'assurance</p> <p>Justification de la pertinence des moyens</p>	<p>3 mois à compter du dépôt, validé par le CPP, du dossier</p>
2	<p>Saisine de la Cnil pour autorisation :</p> <p>Dépôt en ligne : https://www.cnil.fr/fr/declarer-un-fichier (Demande autorisation en santé – RIPH)</p> <p>En général 15 jours pour répondre aux demandes de complément de la Cnil</p>	<p>Avis favorable du CPP</p> <p>Formulaire de demande d'autorisation Cnil</p> <p>Protocole (soumis au CPP et modifié conformément aux demandes du CPP)</p> <p>Résumé de protocole (soumis au CPP et modifié conformément aux demandes du CPP)</p> <p>Questionnaire (soumis au CPP et modifié conformément aux demandes du CPP)</p>	<p>2 à 4 mois à compter du dépôt</p>

		Lettre d'information individuelle et consentement (soumis au CPP et modifié conformément aux demandes du CPP). AIPD (analyse d'impact sur la protection des données)	
Finalisation de la Préparation à la mise en œuvre			
3	Prise en compte par le Chef de projet, avec le cas échéant appui DPO, des modifications demandées par la Cnil dans les documents (protocole, AIPD, Fiche registre)	2 mois	
	Validation inscription au registre des traitements d'activité du Responsable de traitement et du sous-traitant, selon leur procédure interne		
	Information de l'ANSM de l'avis du CPP, selon procédure interne		
Mise en œuvre			
4	<ol style="list-style-type: none"> 1. Informer le CPP du début : l'étude doit être mise en œuvre dans les deux ans suivant l'avis favorable du CPP 2. Veiller au respect des obligations posées pour la mise en œuvre du traitement par les sous-traitants, notamment au regard des durées de conservation des données par les différents intervenants dans l'étude et des mesures de sécurité. 3. Procéder régulièrement à une actualisation des droits d'accès sur les SI hébergeant les données à caractère personnel 4. Répondre, avec l'appui de son DPO, aux demandes d'exercice des droits des personnes concernées sur leurs données, selon la procédure établie 5. Signaler toute Violation de données auprès de son DPO, selon la procédure établie par son établissement. 6. Modification de l'étude : <ul style="list-style-type: none"> • Informer le CPP de toute modification substantielle du protocole avant leur mise en œuvre : le Chef projet tient à jour un tableau des modifications substantielles et non substantielles mises en œuvre ou programmées • Informer son DPO, modifier la documentation interne et, si la modification est substantielle, solliciter une modification de l'autorisation Cnil lorsque cette autorisation est requise 	Durée de l'étude	
Fin de l'étude			

Annexe 4 / Consignes au participant, procédure de prélèvement de cheveux et fiche de suivi des prélèvements

Consignes au participant pour le recueil des urines

Conseils pour le chargé du projet :

Un pot d'urines ainsi qu'un sachet opaque pour contenir le pot devront être remis au participant avant le jour du recueil de l'urine s'il s'agit de recueillir les premières urines du matin au réveil. Veiller à choisir un pot dont le volume permettra de recueillir la quantité d'urines nécessaire aux dosages et adapté à ce type de prélèvement. Il est impératif que le participant n'utilise que le pot remis et non un autre et qu'il urine directement dans le pot. Aucun récipient intermédiaire ne peut être utilisé. Il est nécessaire de renseigner la fiche de suivi des prélèvements (date, heure prélèvement, température de conservation à domicile...).

Conseils pour le participant :

Ils lui permettront de réaliser le prélèvement dans de bonnes conditions.

- N'utiliser que le pot d'urines qui vous a été remis, ne pas rincer le pot avant de prélever l'échantillon
- Ne pas retirer le bouchon du récipient à urine avant d'être prêt à prélever l'échantillon
- Au réveil, se laver soigneusement les mains
- Dévisser le couvercle et le poser avec l'ouverture vers le haut
- Uriner directement dans le pot et le remplir aux ¾ de son volume (ou indiquer le niveau de remplissage souhaité). Ne pas utiliser de récipient intermédiaire
- Refermer soigneusement le pot d'urines. Bien serrer le couvercle.
- Placer le pot dans le sachet opaque
- Mettre tout de suite au réfrigérateur entre + 4 °C et +8 °C le sachet opaque contenant le pot d'urines.
- Ne pas congeler le pot d'urines
- Apporter ce prélèvement (lieu à préciser) / le remettre à l'équipe en charge de l'étude (idéalement dans les 24 heures).

NB : Le pot d'urines devra être immédiatement étiqueté une fois remis à l'enquêteur ou au professionnel en charge de récupérer ce prélèvement si ce n'est pas le cas avant.

Exemple de fiche de consignes au participant

À titre d'exemple, voici les consignes fournies aux participants du pilote de l'enquête Albane.

Consignes pour la réalisation de l'examen de santé **Adulte**

Laboratoire de biologie médicale :

Adresse :

CP :

Ville :

La réalisation de l'examen de santé nécessite que vous vous déplacez dans le laboratoire partenaire de Santé publique France.

**Cet examen est gratuit,
vous n'avez rien à payer.**

Le laboratoire vous contactera pour fixer avec vous la date de l'examen.

Le jour de l'examen, pensez à porter au laboratoire votre carte vitale et une pièce d'identité.



Les précautions à respecter pour l'examen de santé

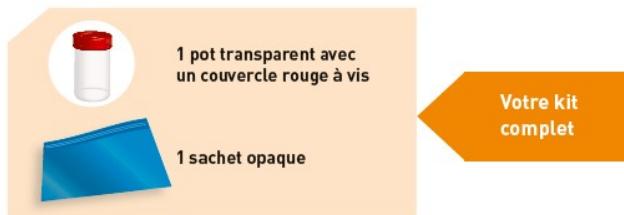
■ **Restez à Jeun** jusqu'à votre arrivée au laboratoire. Vous ne devez donc pas manger ni boire (sauf de l'eau et vos médicaments) **dans les 12 heures** précédent la prise de sang.

Par exemple, si votre rendez-vous est prévu à 8h du matin, vous ne mangerez pas et ne boirez pas après 20h



- **Ne fumez pas et ne vapotez pas** (cigarette électronique) **dans les 2 heures** précédent le recueil de vos urines du matin, ni **dans les 2 heures** précédent la prise de sang.
- **Évitez de faire une activité physique intense** entre votre réveil et votre arrivée au laboratoire.
- **Ne consommez pas de poissons, coquillages et crustacés** au cours des 3 jours précédent votre examen de santé.
- **Lavez vos cheveux la veille ou le matin** avec un shampooing doux (non traitant, non antipelliculaire, non anti-poux, non antifongique).

Suite au verso



Le jour de votre examen de santé

Prélevez vos premières urines du matin au réveil

- 1/ Au réveil, lavez-vous soigneusement les mains
- 2/ Dévissez le couvercle et posez-le avec l'ouverture vers le haut
- 3/ Urinez directement dans le pot et remplissez-le aux 3/4.
N'utilisez pas de récipient intermédiaire
- 4/ Refermez soigneusement le pot d'urines. Bien serrer le couvercle.
Placez-le dans le sachet opaque
- 5/ Mettez tout de suite au réfrigérateur le sachet opaque contenant votre pot d'urines. Ne le congelez pas

Portez votre kit complet au laboratoire et remettez-le à l'infirmier·ère

Pensez à apporter avec vous une petite collation que vous pourrez consommer à la fin de l'examen

W-315b-01-256

Pour toute question, vous pouvez contacter la hotline de l'enquête au 0800 970 731 (appel gratuit) ou à l'adresse enquete-albane@ipsos-direct.fr

Procédure de prélèvement de cheveux

Vous trouverez ci-dessous la procédure de prélèvement de cheveux utilisée dans le cadre du cycle 1 de l'enquête Albane. Elle est issue de celle proposée dans le cadre du projet européen PARC.

La procédure de prélèvement de cheveux utilisée, dans le cadre du projet européen PARC, nécessite le matériel suivant : un feutre permanent, une paire de ciseaux à bout rond, un sachet transparent zippé (à la place il est possible d'utiliser une enveloppe format rectangulaire qui aura l'avantage de garder les cheveux prélevés à l'abri de la lumière) et d'un ruban adhésif invisible (transparent) qui permet l'écriture type Scotch®. Le nettoyage de la paire de ciseaux après utilisation peut se faire à l'alcool à 70 °C.

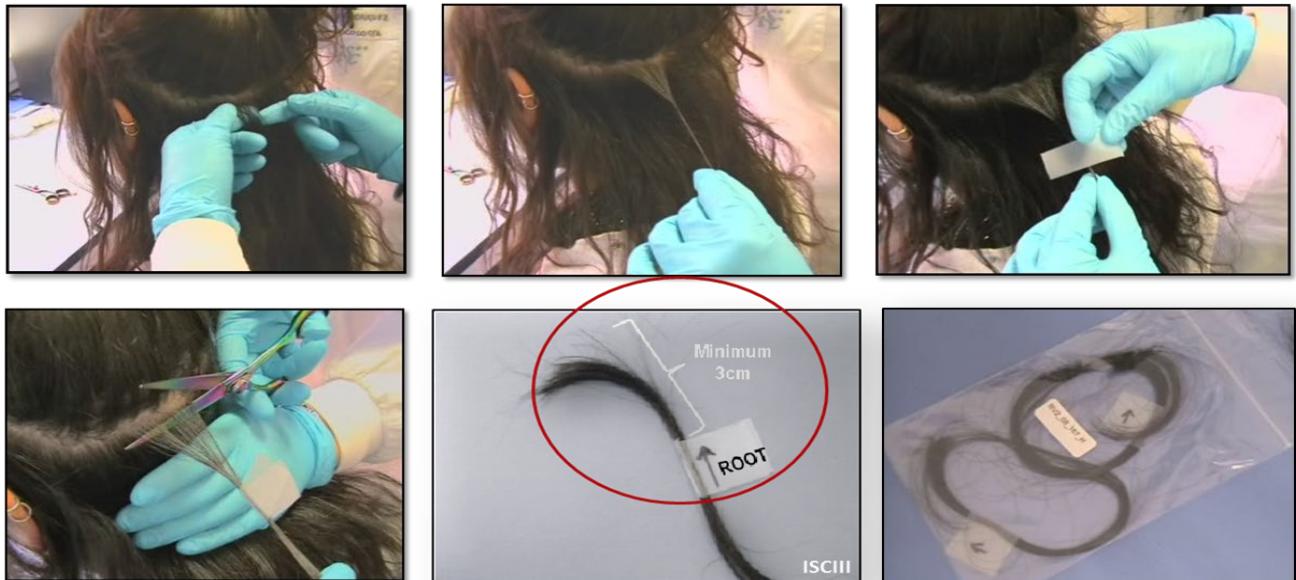
Préparez à l'avance tout le matériel de prélèvement et gardez-le à portée de main. Si vous prenez la mèche horizontalement, la coupure ne sera pas visible. Vous pouvez utiliser une pince à cheveux pour maintenir les cheveux.

a) Cheveux d'une longueur supérieure à 5 cm

Prélevez **deux mèches**, une de chaque côté de la tête et à peu près à la hauteur des oreilles. Cela vous permet de couper des mèches plus fines afin qu'elles soient moins visibles, tout en conservant une quantité suffisante pour l'analyse. Veuillez noter que les deux mèches sont nécessaires.

Saisir les cheveux du milieu de l'arrière de la tête vers le haut et prendre plusieurs mèches de cheveux **horizontalement** et les enrouler pour former une mèche. Fixez la mèche avec du ruban adhésif à 5-6 cm de la racine des cheveux.

Coupez l'échantillon avec les ciseaux le plus près possible du cuir chevelu, puis scellez l'extrémité du ruban adhésif et étiquetez-le avec une flèche pointant vers l'extrémité la plus proche de la racine. Placez l'échantillon de cheveux dans un sac à fermeture éclair ou une enveloppe en papier et étiquetez-la avec le code d'identification de l'échantillon.



b) Longueur des cheveux 3,5-5 cm

Prélevez **deux mèches**, une de chaque côté de la tête et à peu près à la hauteur des oreilles. Cela vous permet de couper des mèches plus fines afin qu'elles soient moins visibles, tout en conservant une quantité suffisante pour l'analyse. Veuillez noter que les deux mèches sont nécessaires.

Coupez une mèche de cheveux aussi près que possible du cuir chevelu, en suivant les instructions indiquées pour les cheveux d'une longueur supérieure à 5 cm. Lors de la fixation de la mèche, veillez à ce que les 3 cm les plus proches du cuir chevelu soient disponibles pour l'analyse.

Une autre option consiste à couper soigneusement la mèche et à fixer la mèche avec le ruban adhésif après avoir veillé à ce que les 3 cm les plus proches du cuir chevelu soient disponibles pour l'analyse.

c) Cheveux plus courts que 3 cm

Il est préférable de ne pas réaliser le prélèvement s'il s'agit de rechercher une exposition sur les 3 derniers mois. Si, le prélèvement est réalisé sur une longueur de cheveux inférieure à 3 cm, il faudra interpréter le résultat avec précautions.

Fiche de suivi des prélèvements

L'exemple proposé est issu de l'enquête Albane.

FICHE DE SUIVI DES PRÉLÈVEMENTS BIOLOGIQUES

Les informations de cette fiche de suivi des prélèvements viennent compléter celles du questionnaire examen de santé.

PARTIE À REMPLIR PAR LE LABORATOIRE DE BIOLOGIE MÉDICALE

EN CHARGE DE L'EXAMEN DE SANTÉ

IDENTIFICATION DU PARTICIPANT

Coller l'étiquette SpF
 "Albane C1AD_XXXX
 Fiche suivi
 prélèvements"

Sexe du participant :	<input type="checkbox"/> 1 Masculin	<input type="checkbox"/> 2 Féminin	<input type="checkbox"/> 3 Intersexé
Âge du participant :	__ __ ans		

IDENTIFICATION DU LABORATOIRE DE BIOLOGIE MÉDICALE (LBM)

Nom du LBM :			
Commune du LBM :		Code postal du LBM :	__ __ __ __

Nom-prénom de la personne en charge de l'examen de santé : _____

URINES (informations à demander au participant ou à son représentant pour ce qui concerne les enfants)

U1	Date du recueil des urines :	__ __ / __ __ / __ _0_ _2_ __
U2	Heure du recueil des urines :	__ __ h __ __ min

U3	Lieu de prélèvement	<input type="checkbox"/> 1 Domicile	<input type="checkbox"/> 2 LBM
U4	Pour le prélèvement d'urine réalisé à domicile, le recueil d'urine a-t-il été effectué dans le pot remis au participant par l'enquêteur ? (pot d'urine à couvercle rouge utilisé dans Albane)	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non
U5	Observations - Problèmes éventuels survenus lors du recueil des urines :	<hr/> <hr/> <hr/>	
SANG VEINEUX (pour les participants âgés de 6 ans et plus)			
S1	Date de la prise de sang :	_ _ / _ _ / _ _ _	
S2	Heure de la prise de sang :	_ _ h _ _ min	
S3	Détails des tubes prélevés selon l'âge du participant		
<p>Pour chaque type de tubes, précisez le nombre prélevé dans la case correspondante. Si un tube n'a pas été prélevé, précisez 0 dans la case correspondante.</p>			
6-11 ans Tube EDTA K ₂ ET** : _ _		12-17 ans Tube EDTA K ₂ ET** : _ _	18-79 ans Tube EDTA K ₂ ET** : _ _
		Tube EDTA _ _	
Tube sec** : _ _	Tubes secs** : _ _	Tubes secs** : _ _	
		Tube glycémie : _ _	
		Tube bilan lipidique : _ _	
<small>*la précision porte sur le type et d'anticoagulant (hépariné, citraté, fluoré, etc.) ou préciser s'il s'agit d'un tube sec.</small>			
<small>**Tube EDTA K₂ ET (tubes EDTA K₂ éléments traces) et tubes secs fournis par Santé publique France.</small>			
S4	Observations		

	Problèmes éventuels survenus lors de la prise de sang (temps de garrot trop long, piqué 2 fois, autre technique utilisée, malaise, douleur, peur, veine difficile à piquer...) :

CHEVEUX (pour les participants âgés de 3 ans et plus)

C1	Le prélèvement de cheveux a-t-il été réalisé ?	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non	<input type="checkbox"/> 3 incomplet
----	--	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------------

PARTIE À REMPLIR PAR LE PLATEAU TECHNIQUE DU LBM EN CHARGE DES ANALYSES BIOLOGIQUES IMMÉDIATES DE L'ALIQUOTAGE ET DE LA CONSERVATION TEMPORAIRE DES ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES

Nom du plateau technique/LBM :	_____
Commune du plateau technique/LBM :	_____
Code postal du plateau technique/LBM :	_____
Date de réception des prélèvements :	_____
Heure de réception des prélèvements :	_____

CHECK-LIST A LA RÉCEPTION PAR LE PLATEAU TECHNIQUE

P1	Prélèvement de sang veineux présent	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non
P2	<u>Si oui</u> , tubes étiquetés avec l'étiquette "Albane C1AD_XXXX"	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non
P3	Prélèvement d'urines présent	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non
P4	<u>Si oui</u> , pot d'urines et sachet opaque étiquetés	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non
P5	Prélèvement de cheveux présent	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non
P6	<u>Si oui</u> , enveloppe de mèche de cheveux étiquetée	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non
P7	Fiche de suivi des prélèvements présente	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non
P8	<u>Si oui</u> , fiche de suivi des prélèvements étiquetée	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non

P9	Planche d'étiquettes de Santé publique France reçue*	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non
----	--	--------------------------------	--------------------------------

*Si la planche d'étiquette est restée au centre préleveur, demander à ce dernier de la faire parvenir au plateau technique. Les étiquettes qui y sont indispensables pour l'aliquotage (identification des cryotubes de sérum et sang total)

P10	État des prélèvements à la réception :	<input type="checkbox"/> 1 Rien à signaler <input type="checkbox"/> 2 Transport dans les conditions inadaptées (rupture chaîne du froid) <input type="checkbox"/> 3 Pots d'urines non étiquetés <input type="checkbox"/> 4 Pots d'urines mal fermés <input type="checkbox"/> 5 Pots d'urines vides <input type="checkbox"/> 6 tubes de sang non étiquetés <input type="checkbox"/> 7 Autres, précisez : _____ _____
-----	--	--

SANG VEINEUX

Détails des tubes réceptionnés			
Type de tubes	Nombre de tubes reçus	Nombre de tubes hémolysés	Nombre de tubes coagulés
Tube EDTA K ₂ ET *	__	__	__
Tube EDTA	__	__	__
Tubes secs *	__	__	__
Tube glycémie	__	__	__
Tube bilan lipidique	__	__	__
Autre tube	__	__	__

*Il s'agit des tubes secs sans gel, sans activateur et du tubes EDTA K₂ éléments traces fournis par Santé publique France

P12	Centrifugation à température réfrigérée :	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non
-----	---	--------------------------------	--------------------------------

P13	Température de centrifugation :	__ __ °C
-----	---------------------------------	------------

P14	Heure de centrifugation :	__ __ h __ __ min
-----	---------------------------	------------------------

DOSAGES SANGUINS RÉALISÉS

P14	Dosages :	Enfants : 6-17 ans		Adultes : 18-79 ans	
		<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non
	Numération formule sanguine				
	Glycémie à jeun			<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non
	Hémoglobine glyquée			<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non
	Créatinémie			<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non
	Bilan lipidique : cholestérol total, HDL , LDL calculé, triglycérides			<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non

P16	Si l'un des dosages ci-dessus n'a pas été réalisé, précisez la raison :			

ALIQUOTAGE SANG VEINEUX RÉALISÉ

A1	ADULTE : 18-79 ans	Volume cryotube	Volume matrice biologique	Nombre d'ali quotes réalisées
	Aliquote de sang total	5 ml	3 ml	__ /1
	Aliquote de sérum	5 ml	5 ml	__ /1
	Aliquote de sérum	3 ml	2 ml	__ /2
	Aliquote de sérum	1 ml	0,6 ml	__ /1
	Aliquote de sérum	1 ml	0,3 ml	__ /1

A2	ADOLESCENTS 12-17 ans	Volume cryotube	Volume matrice biologique	Nombre d'ali quotes réalisées
	Aliquote de sang total	5 ml	3 ml	__ /1
	Aliquote de sérum	3 ml	2 mL	__ /2
	Aliquote de sérum	3 ml	1,5 ml	__ /1
	Aliquote de sérum	1 ml	0,6 ml	__ /1
	Aliquote de sérum	1 ml	0,3 ml	__ /1

A3	ENFANT 6-11 ans	Volume cryotube	Volume matrice biologique	Nombre d'ali quotes réalisées
	Aliquote de sang total	5 ml	3 ml	__ /1
	Aliquote de sérum	3 ml	2 ml	__ /1
	Aliquote de sérum	3 ml	1,5 ml	__ /1

Aliquote de sérum	1 ml	0,6 ml	__ /1
-------------------	------	--------	-------

PARTIE A REMPLIR PAR Le centre de ressources biologique (CRB) de TOURS

B1	Nom de la personne qui réceptionne les échantillons :	_____
B2	Date de réception des échantillons	__ _ / __ _ / 2 0 2 _
B3	Heure de réception des échantillons :	__ _ h __ _ min

CHECK-LIST A LA RÉCEPTION AU CRB

B4	Cryotubes de matrice sanguine (sang total et sérum) présents	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non
B5	<u>Si oui</u>, préciser le nombre total de cryotubes	__	
B6	Pot d'urines présent :	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non
B7	<u>Si oui</u>, pot d'urines et sachet opaque étiquetés :	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non
B8	Prélèvement de cheveux présent	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non
B9	<u>Si oui</u>, enveloppe de mèche de cheveux étiquetée	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non
B10	Fiche de suivi des prélèvements présente :	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non
B11	<u>Si oui</u>, fiche de suivi des prélèvements étiquetée	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 2 Non
B12	État des échantillons à la réception :	<input type="checkbox"/> 1 Rien à signaler <input type="checkbox"/> 2 Transport dans les conditions inadaptées (rupture chaîne du froid) <input type="checkbox"/> 3 Pots d'urines non étiquetés <input type="checkbox"/> 4 Pots d'urines mal fermés <input type="checkbox"/> 5 Pots d'urines vides <input type="checkbox"/> 6 tubes de sang non étiquetés <input type="checkbox"/> 7 Autres, précisez : _____	

ALIQUOTAGE DES URINES AU CRB DE TOURS

Coller l'étiquette portant
l'identifiant attribué aux
cryotubes d'urines"

B13	Date de mise en décongélation:	__ _ / __ _ / 2 0 2 _
B14	Heure de mise en décongélation	____ h ____ min
B15	Date d'aliquotage:	__ _ / __ _ / 2 0 2 _
B16	Heure d'aliquotage	____ h ____ min
B17	Coloration de l'urine (notée 1 à 5):	__
B18	Turbidité de l'urine (notée 1 à 6)	__
B19	Nombre d'aliquotes d'urine de 2 ml réalisés	__
B20	Nombre d'aliquotes d'urine de 5 ml réalisés	__
B21	Nombre d'aliquotes d'urine de 10 ml réalisés	__
B22	Date de congélation des aliquotes d'urine	__ _ / __ _ / 2 0 2 _
B23	Heure de congélation des aliquotes d'urine	____ h ____ min
B24	Observations éventuelles	<hr/> <hr/> <hr/>

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Dor F, Frery N. Utilisation des biomarqueurs dans les situations de pollution locale. Aide méthodologique. 2012:61 p.
2. Andrieu A, Brousse P, Zeghnoun A, Verrier A, Saoudi A, Martin É, et al. Imprégnation par le plomb des enfants de 1 à 6 ans en Guyane, 2015-2016. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 2020(36-37):722-30.
3. Bassi C. Étude de la pertinence d'un dépistage du saturnisme infantile sur un site d'épandage de boues et d'eaux usées : Plaines d'Achères, Pierrelaye, Triel-sur-Seine et Carrières-sous-Poissy. Saint-Maurice : Santé publique France; 2018. 58 p.
4. Bassi C, Kairo C, Lapostolle A, Fillol C, Bidondo M-L, Bonaldi C, et al. Pertinence et faisabilité d'une étude épidémiologique ou d'une campagne d'imprégnation : Cas d'une pollution à des solvants chlorés dans le collège Saint-Exupéry et la crèche Liberté Vincennes (Val-de-Marne). Saint-Maurice : Santé publique France; 2019. 64 p..
5. Brabant G, Etchevers A, Spanjers L, Coudret S, Comba M, Clarysse É, et al. Activités à risque d'exposition au plomb et saturnisme chez les enfants de familles de gens du voyage en Charente, 2017-2019. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 2022(14):240-7.
6. Carpentier O, Bassi C, Mekhous S, Langrand J. Pertinence d'un dépistage du saturnisme infantile dans une école de Seine-Saint-Denis. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 2017(4):78-82.
7. Clinard F. Pertinence de la mise en place d'une surveillance épidémiologique dans la zone de restriction d'usage de l'eau de la nappe phréatique autour du site industriel Solvay à Tavaux, Jura. Juin 2013. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; 2014. 25 p..
8. Clinard F, Angulo É, Chêne S, Koczorowski M, Retel O. Exposition au plomb en lien avec la pratique du tir sportif dans deux sociétés de tir du Doubs (25). Saint-Maurice : Santé publique France; 2024. 38 p..
9. Cochet A, Fillol C, Bidondo M-L, Chesneau J, Guillet A, Lim TA, et al. Étude d'imprégnation autour d'anciens sites miniers dans le Gard et échanges avec les parties prenantes : analyse et propositions. Saint-Maurice : Santé publique France; 2018. 129 p..
10. Cochet A, Fillol C, Le Tertre A, Allié M-P, Bengoua S, Séneaud B, et al. Étude d'imprégnation combinée à une approche participative pour la gestion d'une situation de sols pollués dans le Gard (2015-2017). Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 2020(18-19):354-60.
11. Dereumeaux C, Saoudi A. Imprégnation de la population antillaise par la chlordécone et certains composés organochlorés en 2013-2014 : Étude Kannari. Saint-Maurice : Santé publique France; 2018. 86 p..
12. Dereumeaux C, Saoudi A, Guldner L, Pecheux M, Chesneau J, Thomé J-P, et al. Chlорdecone and organochlorine compound levels in the French West Indies population in 2013-2014. Environmental Science and Pollution Research International. 2019;27(33):41033-45.
13. Dereumeaux C, Volatier J-L, Guldner L, Saoudi A, Pecheux M, Rivière G, et al. Chlordécone aux Antilles : de la caractérisation de la contamination alimentaire à l'imprégnation des individus. Résultats de l'étude Kannari 2013-2014. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 2020(18-19):370-8.
14. Etchevers A. Surveillance des plombémies infantiles réalisées à la suite de l'incendie de la cathédrale Notre-Dame de Paris en 2019. Saint-Maurice : Santé publique France; 2021. 29 p..
15. Fréry N, Blanchard M, Garnier R, Cochet A, Maître A. Santé Post Incendie 76. Pertinence d'une étude de biosurveillance à la suite de l'incendie survenu à Rouen le 26 septembre 2019. Saint-Maurice : Santé publique France; 2021. 100 p..

16. Martel M, Mathieu A. Dépistage du saturnisme chez des enfants ayant fréquenté un centre de loisirs dans l'Eure (27). Pertinence et mise en place d'une campagne de dépistage. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; 2013. 12 p..
17. Martel M, Mathieu A. Faisabilité de réaliser une étude d'imprégnation aux PCB dans la population haut-normand. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; 2013. 29 p..
18. Solet JL, Renault P, Denys JC, Teulé G, Dennemont RM, Domonte F, *et al.* Investigation et gestion d'un foyer de saturnisme infantile dans un quartier de la commune du Port, île de la Réunion. Revue d'épidémiologie et de santé publique. 2013;61(4):329-37.
19. Ministère de l'agriculture et de la souveraineté alimentaire, Ministère de la transition écologique et de la cohésion des territoires, Ministère de la santé et de la prévention. Note D'Information interministérielle N° DGS/EA1/DGAL/DGPR/2023/148 du 5 octobre 2023 relative à la mise en œuvre des avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) relatifs à la définition de valeurs repères pour des polluants des sols pollués (cadmium, arsenic et mercure). [consulté le 26/02/2025]. Disponible: <https://aida.ineris.fr/sites/aida/files/2024-07/Note20231005.pdf>
20. HCSP. Définition des valeurs repères pour des contaminants des sols pollués : le cadmium. Paris : Haut Conseil de la santé publique; 2022. 151 p. [consulté le 26/02/2025]. Disponible: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1292>
21. HCSP. Définition des valeurs repères pour des contaminants des sols pollués : l'arsenic. Paris : Haut conseil de la santé publique,; 2022. 137 p. [consulté le 26/02/2025]. Disponible: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1291>
22. HCSP. Définition des valeurs repères pour des contaminants des sols pollués : le mercure. Paris : Haut conseil de la santé publique; 2022. 143 p. [consulté le 26/02/2025]. Disponible: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1290>
23. Angerer J, Ewers U, Wilhelm M. Human biomonitoring: state of the art. Int J Hyg Environ Health. 2007;210(3-4):201-28.
24. Rambaud L, Saoudi A, Zeghnoun A, Dereumeaux C, Fillol C. Elaboration de valeurs de référence d'exposition à partir de données de biosurveillance. Saint-Maurice : Santé publique France; 2017. 26 p.
25. National Academies of Sciences E, Medicine. Guidance on PFAS Exposure, Testing, and Clinical Follow-Up. Washington, DC : The National Academies Press; 2022. Disponible: <https://nap.nationalacademies.org/catalog/26156/guidance-on-pfas-exposure-testing-and-clinical-follow-up>
26. Haut Conseil de la santé publique. Plomb dans l'environnement extérieur. Recommandations pour la maîtrise du risque. Paris ; 2021. 61 p. Disponible: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=986#:~:text=Le%20HCSP%20rappelle%20que%20les,des%20sols%20et%20des%20surfaces.>
27. Haute Autorité de Santé. Dépistage. Prise en charge et suivi des personnes potentiellement surexposées à l'arsenic inorganique du fait de leur lieu de résidence. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2020. 161 p. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3150638/fr/depistage-prise-en-charge-et-suivi-des-personnes-potentiellement-surexposees-a-l-arsenic-inorganique-du-fait-de-leur-lieu-de-residence
28. Haute Autorité de Santé HAS. Dépistage, prise en charge et suivi des personnes potentiellement surexposées au cadmium du fait de leur lieu de résidence. Saint-Denis La Plaine ; 2024. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3367010/fr/depistage-prise-en-charge-et-suivi-des-personnes-potentiellement-surexposees-au-cadmium-du-fait-de-leur-lieu-de-residence
29. Société de Toxicologie Clinique. Exposition au mercure organique et grossesse : prise en charge de la femme enceinte et de l'enfant à naître. Méthode Recommandations pour la pratique clinique.; 2017. 154 p.

30. Multigner L, Ndong JR, Romana M, Blanchet P. Exposition au chlordécone et risque de survenue d'un cancer de la prostate. Étude Karuprostate, Guadeloupe (France). Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 2011(3-4-5):40-4.
31. Chevrier C, Béranger R. Pesticides and Child's Health in France. Curr Environ Health Rep. 2018;5(4):522-30.
32. Slimani K, Mercier F, Le Bot B, Antignac J-P, Bichon E, David A, *et al.* Enjeux métrologiques associés aux données de biosurveillance. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 2020(18-19):383-9.
33. Oleko A, Fillol C, Balicco A, Bidondo ML, Gane J, Saoudi A, *et al.* Imprégnation de la population française par le plomb. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France; 2020. 53 p.
34. Vorkamp K, Castaño A, Antignac JP, Boada LD, Cequier E, Covaci A, *et al.* Biomarkers, matrices and analytical methods targeting human exposure to chemicals selected for a European human biomonitoring initiative. Environ Int. 2021;146:106082.
35. Hardy EM, Duca RC, Salquebre G, Appenzeller BM. Multi-residue analysis of organic pollutants in hair and urine for matrices comparison. Forensic Sci Int. 2015;249:6-19.
36. Hardy EM, Dereumeaux C, Guldner L, Briand O, Vandendorren S, Oleko A, *et al.* Hair versus urine for the biomonitoring of pesticide exposure: Results from a pilot cohort study on pregnant women. Environ Int. 2021;152:106481.
37. Béranger R, Hardy EM, Dexet C, Guldner L, Zaros C, Nougadère A, *et al.* Multiple pesticide analysis in hair samples of pregnant French women: Results from the ELFE national birth cohort. Environ Int. 2018;120:43-53.
38. Lallmahomed A, Mercier F, Costet N, Fillol C, Bonvallot N, Le Bot B. Characterization of organic contaminants in hair for biomonitoring purposes. Environ Int. 2024;183:108419.
39. World Health Organization. Regional Office for Europe. Human biomonitoring: facts and figures. Copenhagen : World Health Organization. Regional Office for Europe; 2015. Disponible: <https://iris.who.int/handle/10665/164588>
40. Eilstein D, Tillier C, Demillac R, Kairo C, Lefranc A, Pirard P, *et al.* Démarche générale de l'InVS face à une sollicitation locale en santé environnement. 2013:48 p.
41. Desenclos J-C, Le Strat Y, Golliot F. Guide méthodologique pour l'évaluation des agrégats spatio-temporels de maladies non-infectieuses. Saint-Maurice : Santé publique France; 2023. 93 p.
42. Perrey C, Le Lay E. Repères pour la mise en œuvre de démarches participatives à Santé publique France. Volet 1. La participation citoyenne dans la conduite d'études, enquêtes et investigations. . Saint-Maurice : Santé publique France; 2024. 73 p. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/>
43. Perrey C, Le Lay E. Repères pour la mise en œuvre de démarches participatives à Santé publique France. Volet 2 : La participation citoyenne dans les investigations locales en santé-environnement. Saint-Maurice : Santé publique France; 2024. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/>
44. INERIS. Évaluation de l'état des milieux et des risques sanitaires. Démarche intégrée pour la gestion des émissions de substances chimiques par les installations classées. Verneuil-en-halatte ; 2021. 130 p. [consulté le 11/04/2025]. Disponible: https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/Ineris_GuideERS-Juillet2021-A4-%2310Quattro_Web.pdf
45. Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. [consulté le 26/02/2025]. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000886460/>

46. Premier ministre. Décret n° 2019-536 du 29 mai 2019 pris pour l'application de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. [consulté le 26/02/2025]. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000038528420>
47. Cnil. Guide pratique RGPD: Sécurité des données personnelle. Paris ; 2023. 44 p. [consulté le 26/02/2025]. Disponible: https://www.cnil.fr/sites/cnil/files/atoms/files/cnil_guide_securite_des_donnees_personnelles-2023.pdf
48. Code de la santé publique. [consulté le 26/02/2025]. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/texte_lc/LEGITEXT000006072665/
49. Canada S. Les statistiques : le pouvoir des données !- Échantillonage [En ligne] : . [modifié le 02/09/2021; cité le 14/04/2025]. Disponible: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/edu/power-pouvoir/ch13/sample-echantillon/5214900-fra.htm>
50. Allaire C, Ruel J. Communiquer pour tous : Guide pour une information accessible. Saint-Maurice : Santé publique France; 2021.
51. Santé publique France. PestiRiv : Étude d'exposition aux pesticides chez les riverains de zones viticoles et non viticoles. Protocole. . Saint-Maurice ; 2021. 83 p. [consulté le 06/03/2025]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/pesticides/documents/enquetes-etudes/pestiriv-etude-d-exposition-aux-pesticides-chez-les-riverains-de-zones-viticoles-et-non-viticoles.-protocole>
52. HBM4EU. SOP 3: Procedure for obtaining human samples [En ligne]. : . [modifié le 20/01/2019; cité le 26/02/2025]. Disponible: <https://www.hbm4eu.eu/mdocs-posts/sop-3-procedure-for-obtaining-human-samples/>
53. PARC. Deliverables [En ligne]. : . [modifié le ; cité le 26/02/2025]. Disponible: <https://www.eu-parc.eu/deliverables>
54. Société Française de Médecine du Travail. Recommandations de bonne pratique. Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques. . Rouen ; 2016. 135 p. [consulté le 22/10/2024]. Disponible: https://www.societefrancaisedesanteatravail.fr/_docs/actus/18/Fichier-18-1-003020.pdf
55. Deroyon T. La correction de la non-réponse par repondération [En ligne]. Montrouge: Insee; 2017. [modifié le 17/02/2025; cité le 18/02/2025]. Disponible: <https://www.insee.fr/fr/information/2838097>
56. Deroyon T, Favre-Martinoz C. La correction de la non-réponse par imputation [En ligne]. Montrouge: Insee; 2017. [modifié le 17/02/2025; cité le 18/02/2025]. Disponible: <https://www.insee.fr/fr/information/2838097>
57. Tekindal MA, Erdoan BD, Yavuz Y. Evaluating Left-Censored Data Through Substitution, Parametric, Semi-parametric, and Nonparametric Methods: A Simulation Study. Interdiscip Sci. 2017;9(2):153-72.
58. Lubin JH, Colt JS, Camann D, Davis S, Cerhan JR, Severson RK, et al. Epidemiologic evaluation of measurement data in the presence of detection limits. Environ Health Perspect. 2004;112(17):1691-6.
59. Schisterman EF, Vexler A, Whitcomb BW, Liu A. The limitations due to exposure detection limits for regression models. Am J Epidemiol. 2006;163(4):374-83.
60. Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, Pirkle JL. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. Environ Health Perspect. 2005;113(2):192-200.
61. Middleton DR, Watts MJ, Lark RM, Milne CJ, Polya DA. Assessing urinary flow rate, creatinine, osmolality and other hydration adjustment methods for urinary biomonitoring using NHANES arsenic, iodine, lead and cadmium data. Environ Health. 2016;15(1):68.

62. Yeh HC, Lin YS, Kuo CC, Weidemann D, Weaver V, Fadrowski J, et al. Urine osmolality in the US population: implications for environmental biomonitoring. *Environ Res.* 2015;136:482-90.
63. Schisterman EF, Whitcomb BW, Louis GM, Louis TA. Lipid adjustment in the analysis of environmental contaminants and human health risks. *Environ Health Perspect.* 2005;113(7):853-7.
64. HHEAR. Lipid Adjustment of Persistent Organic Pollutants [En ligne]. : Human Health Exposure Analysis Resource. [modifié le ; cité le 18/02/2025]. Disponible: <https://hhearprogram.org/lipid-adjustment-persistent-organic-pollutants#:~:text=Most%20halogenated%20persistent%20organic%20pollutants,on%20the%20blood%20lipid%20content.>