

MÉTHODES

ÉLABORATION DE VALEURS
DE RÉFÉRENCE D'EXPOSITION
À PARTIR DE DONNÉES
DE BIOSURVEILLANCE

Définition d'une stratégie d'élaboration pour
le programme national de biosurveillance

Résumé

L'un des objectifs du programme national de biosurveillance piloté par Santé publique France est d'élaborer des valeurs de référence d'exposition (VRE) pour la population française. Ces VRE indiquent, sous la forme d'une valeur synthétique, le niveau de bruit de fond d'imprégnation de la population, ou de sous-groupes de populations, à une substance donnée et à un moment donné. Leur utilisation permet de comparer les niveaux d'imprégnation à l'échelle locale ou internationale. Elles constituent une aide à la décision dans la mise en œuvre de mesure de gestion sanitaire au niveau local et permettent au niveau national, d'évaluer l'efficacité des politiques publiques mises en œuvre dans le but de limiter l'exposition aux substances chimiques préoccupantes. Ces VRE ne permettent en revanche pas de caractériser directement le risque sanitaire lié à un niveau d'exposition donné.

Afin de fixer un cadre standardisé d'élaboration des VRE françaises et d'assurer une bonne comparabilité avec les valeurs internationales, il était nécessaire de définir une stratégie d'élaboration de VRE à partir des données françaises de biosurveillance.

La stratégie d'élaboration des VRE présentée au sein de ce rapport vise à harmoniser le processus de production des VRE à partir des données françaises de biosurveillance. Cette stratégie repose sur l'analyse des options utilisées à l'international et s'inspire des choix retenus par la majorité des experts scientifiques en biosurveillance humaine à travers le monde (Allemagne, Canada, Tchéquie, Brésil, etc.), à savoir l'utilisation du percentile 95 de la distribution des niveaux d'imprégnation comme base de dérivation des VRE. L'application successive de critères d'exclusion, d'autorisation et de partition sur les données de biosurveillance assure la production de VRE françaises standardisées et comparables au niveau international.

Les efforts engagés dans le cadre de ce travail apporteront une contribution à la définition d'une stratégie européenne d'élaboration des VRE dans le cadre du projet HBM4EU.

MOTS CLÉS : Valeurs de référence, Exposition, Biosurveillance

Abstract

One aim of the French National Biomonitoring program led by Santé publique France is to provide exposure reference values (ERV) for the French population. These ERV summarize the background exposure level for a population or a subpopulation, for a given substance at a given time. Their use allows comparison between exposure levels at local or international scale. These values are considered as decision aids for the implementation of management measures at local scale and help to assess the efficiency of public policies that aim to reduce exposure to harmful substances at national scale. These ERV must not be considered as health related values as they do not provide any information on the risk level associated with a particular level of exposure.

To set a standardized framework for the elaboration of French ERV and ensure good comparability with international ERV, it was necessary to define a national strategy for the derivation of ERV from national human biomonitoring data.

The strategy presented in this report aims to harmonise the ERV production process from national biomonitoring data. It stands on a review of international strategies used to derive ERV around the world and take inspiration from scientific experts from Germany, Canada, Czech Republic and Brazil, who use the 95th percentile as basis to derive ERV. The application of exclusion, authorization and partitioning criteria on biomonitoring data ensure the production of standardized values that are comparable at international scale.

The work engaged in this process will contribute to the definition of a European strategy to derive exposure reference values within the HBM4EU project.

KEY WORDS: Reference values, Human biomonitoring, France

Auteurs

Loïc RAMBAUD, Abdessattar SAOUDI, Abdelkrim ZEGHNOUN,
Clémentine DEUREUMAUX, Clémence FILLLOL

Remerciements

Aux membres du comité scientifique de biosurveillance pour leur relecture.

Abréviations

Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire
CDC	<i>Center for diseases control and prevention</i>
CHMS	<i>Canadian health measures survey</i>
DEMOCOPHES	<i>Demonstration of a study to coordinate and perform human biomonitoring on a European scale</i>
DDE	Dichlorodiphényldichloroéthylène
EHMS	<i>Environmental health monitoring system</i>
ENNS	Étude nationale nutrition-santé
Elfe	Étude longitudinale française depuis l'enfance
Esteban	Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition
FLESH	<i>Flemish environment and health study</i>
GerES	<i>German environmental survey</i>
HBM	<i>Human biomonitoring value</i>
IFCC-LM	<i>International federation of clinical chemistry and laboratory medicine</i>
IMC	Indice de masse corporelle
Ineris	Institut national de l'environnement industriel et des risques
InVS	Institut de veille sanitaire
IUPAC	<i>International union of pure and applied chemistry</i>
KorSEP	<i>Korea national survey for environmental pollutant in the human body</i>
LOAEL	<i>Lowest observed adverse effect level</i>
LOD	Limite de détection
LOQ	Limite de quantification
NHANES	<i>National health and nutrition examination survey</i>
NOAEL	<i>No observable adverse effect level</i>
PBPK	<i>Physiology based pharmacokinetic models</i>
PCB	Polychlorobiphényles

RV	<i>Reference value</i>
VRE	Valeur de référence d'exposition
VRS	Valeur de référence sanitaire

Sommaire

Abréviations	4
1. CONTEXTE.....	7
1.1 Objectifs de la biosurveillance	7
1.2 Le programme national de biosurveillance	8
2. OBJECTIFS ET PRODUCTION DES VALEURS DE RÉFÉRENCE	9
2.1 Concept de la valeur de référence.....	9
2.2 Types de valeurs de référence	10
2.2.1 Valeur de référence d'exposition (VRE)	10
2.2.2 Valeur de référence sanitaire (VRS).....	11
3. MÉTHODES D'ÉLABORATION DES VRE	12
3.1 Revue de la littérature scientifique.....	12
3.2 Production des VRE au niveau international.....	12
3.2.1 En Allemagne.....	12
3.2.2 Aux États-Unis	13
3.2.3 En Belgique (région Flamande).....	14
3.2.4 En Europe.....	14
3.2.5 Au Canada.....	14
3.2.6 Dans d'autres pays	15
3.3 Production des VRE au niveau français jusqu'à présent.....	16
4. STRATÉGIE DE PRODUCTION DES VRE.....	17
4.1 Le choix d'une VRE dérivée à partir du percentile 95	17
4.2 Établir une VRE ₉₅ de première intention en population générale	18
4.2.1 Application de critères d'exclusion	18
4.2.2 Application de critères d'autorisation	19
4.3 Établir des VRE ₉₅ partitionnée (VRE _{95p}) par l'application de critères de partition	20
4.3.1 Premier critère de partition, le sexe.....	20
4.3.2 Second critère de partition, l'âge	20
4.3.3 Combinaison des partitions par âge et sexe.....	21
4.3.4 Critère de partition optionnel, l'IMC	22
4.3.5 Autres critères de partition possibles.....	22
5. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	23

1. CONTEXTE

1.1 Objectifs de la biosurveillance

Durant les dernières décennies, la biosurveillance humaine est devenue un outil incontournable en santé environnementale afin d'évaluer les niveaux d'expositions des populations aux substances chimiques potentiellement dangereuses pour la santé (1, 2). Cette pratique a été largement développée en santé travail au début du XX^e siècle car elle permettait de suivre individuellement les expositions de chaque travailleur, d'identifier les individus surexposés par rapport aux autres, de proposer des mesures visant à réduire l'exposition et de garantir un meilleur état de santé aux travailleurs concernés. La pratique était aisée car les substances à surveiller étaient connues, présentes en nombre réduit et avec des niveaux d'exposition généralement plus élevés. En santé environnementale, la tâche est *a priori* plus ardue du fait de la multiplicité des substances considérées, des niveaux d'exposition plus faibles et de l'influence de multiples facteurs d'exposition moins bien maîtrisés en population générale qu'au sein d'une population professionnelle, plus homogène (3).

L'évaluation et la gestion des risques sanitaires reposent en grande partie sur une connaissance fine de l'exposition des populations. Sans biosurveillance, l'évaluation de l'exposition se base sur des scénarios qui tiennent compte des milieux d'exposition, des concentrations environnementales des substances chimiques présentes dans ces milieux, des voies de transfert et des processus métaboliques de transformation/élimination de ces substances dans le corps humain, qui comportent chacun leurs incertitudes (4). La biosurveillance apporte une amélioration considérable dans la mesure où elle intègre l'ensemble des sources et des voies d'exposition et complète les résultats obtenus par modélisation (5). Du fait des progrès techniques réalisés durant les dernières décennies, le nombre et la qualité des méthodes analytiques permettant de doser les substances chimiques au sein de différentes matrices biologiques rend aujourd'hui plus facile l'évaluation de l'exposition des populations au travers du suivi de biomarqueurs spécifiques directement dans les populations d'intérêt (2). Cela complète les méthodes traditionnelles d'évaluation de l'exposition et apporte la possibilité de traduire les niveaux d'exposition par une mesure biologique interprétable au regard des connaissances toxico-cinétiques.

De vastes études de biosurveillance dans la population générale sont actuellement conduites dans les principaux pays industrialisés. Ces études ont vocation à caractériser l'exposition des populations aux substances chimiques préoccupantes, évaluer les tendances, les modifications et leurs déterminants. Les données de biosurveillance sont également utilisées afin d'identifier des expositions à des substances émergentes et déterminer des profils d'exposition à des mélanges de substances. L'interprétation des données de biosurveillance nécessite l'utilisation de valeurs de référence, généralement construites à partir d'enquêtes d'envergure nationale, permettant de situer des niveaux d'expositions observés par rapport à cette référence. Ces comparaisons se déroulent soit dans une dimension spatiale, entre deux populations différentes, soit dans une dimension temporelle, entre la même population observée à deux moments différents. Dans les situations de pollution d'une zone locale par diverses substances, le recours aux valeurs de référence d'exposition est particulièrement utile afin de situer les niveaux d'exposition de la population locale par rapport à ceux de la population nationale. Cette comparaison fournit des éléments qui objectivent les surexpositions éventuelles et peuvent éclairer le gestionnaire sur la mise en place de mesures de gestion.

1.2 Le programme national de biosurveillance

Préalablement à la mise en place du programme national de biosurveillance, Santé publique France (anciennement InVS) a réalisé l'étude nationale nutrition santé (ENNS 2006-2007), qui était la première étude nationale française couplant à la fois un volet nutritionnel, un volet santé et un volet biosurveillance. Les données collectées ont permis l'élaboration de quelques valeurs de référence d'exposition (6, 7) et de mieux caractériser l'exposition à certains polluants.

Par la suite, en 2010, a été lancé le programme national de biosurveillance qui vise à surveiller les expositions de la population française aux substances chimiques et à mieux comprendre les impacts de l'environnement sur la santé. Inscrit dans les plans nationaux santé environnement 2 puis 3, les ministères de la santé et de l'environnement en sont les pilotes administratifs. Santé publique France est le pilote opérationnel du programme national de biosurveillance qui actuellement se compose de deux études :

- le volet périnatal s'appuyant sur la cohorte Elfe et qui a permis d'étudier les niveaux de concentrations de certains métaux et polluants organiques chez un total de 4 145 femmes enceintes françaises ayant accouchées en 2011, et d'identifier des déterminants de ces niveaux d'imprégnation (8, 9) ;
- l'étude Esteban qui est une enquête transversale menée en France métropolitaine sur un échantillon représentatif de la population métropolitaine française comprise entre 6 et 74 ans. Cette étude comporte un volet biosurveillance couplé à un volet nutritionnel et un volet étude de santé qui permettent chacun de disposer d'un large spectre de données recueillies. Un total de 2 503 adultes et 1 104 enfants ont été inclus à l'étude. Dans cette population, plus de 100 biomarqueurs ont été analysés, sur des sous-échantillons d'individus de 200 à 1 054 enfants et de 600 à 2 419 adultes, selon les biomarqueurs.

Le programme national de biosurveillance a pour objectif la production d'un nombre important de données qui permettront de caractériser les niveaux d'imprégnation de la population française à de multiples substances chimiques et d'identifier les principaux facteurs influant ces niveaux d'imprégnation. Ce programme vise également à mettre à jour les valeurs de référence d'exposition (VRE) produites dans le cadre d'ENNS pour la population générale et d'élaborer de nouvelles VRE pour des substances non encore dosées et pour la population spécifique des femmes enceintes.

2. OBJECTIFS ET PRODUCTION DES VALEURS DE RÉFÉRENCE

La multiplicité des méthodes disponibles pour produire des VRE a conduit la direction Santé Environnement de Santé publique France à définir une stratégie nationale de production des VRE dont les fondements sont détaillés ci-après.

2.1 Concept de la valeur de référence

Le premier concept de la valeur de référence a été proposé par Grasbeck et Saris en 1969 dans l'objectif de mieux décrire les fluctuations des concentrations sanguines de différents paramètres chez des groupes d'individus (10). L'idée était d'exploiter les données biologiques afin d'interpréter les observations médicales. Ce concept a remplacé celui des valeurs dites normales qui apparaissait alors comme imparfait car reposant sur l'hypothèse fautive que la distribution de l'ensemble des paramètres biologiques était normale ou gaussienne (11). Les valeurs normales étaient simplement déterminées à partir de la moyenne et de l'écart-type de la distribution (moyenne ± 2 écart-types). Entre 1980 et 2000, des recommandations internationales ont été publiées par l'IFCC-LM (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) sur la production des valeurs de référence, puis révisées en 2008 (12-14). Les experts réunis proposaient alors l'utilisation de méthodes statistiques non paramétriques pour déterminer des valeurs de référence car non basées sur l'hypothèse d'une distribution normale (15). Ils définissaient une valeur de référence comme étant une valeur observée chez un seul individu dit « de référence » car sélectionné pour son appartenance à la population ciblée, pour un paramètre donné et à un moment donné. Ils proposaient alors la notion de « limite de référence » définie comme une valeur dérivée à partir de l'ensemble des valeurs de référence obtenues sur chacun des individus de référence (constituant la population de référence ou population ciblée dans ce cas) (10). Cette « limite de référence » est une donnée utilisable à des fins de caractérisation de la population de référence. Elle correspond à ce qui est appelé « valeurs de référence » dans le domaine de la biosurveillance. Par commodité, nous appellerons donc « valeurs de référence » ce qui correspond à la définition des « limites de référence » proposée par l'IFCC-LM.

Par consensus, les limites de références correspondent à des bornes inférieures et supérieures de l'intervalle de référence dans lequel se retrouvent 95 % de l'ensemble des valeurs de référence, à savoir les percentiles (P) 2,5 et 97,5 (16). L'estimation de cet intervalle peut dépendre de la méthode utilisée pour l'estimer. Il est donc pertinent d'utiliser la méthode statistique qui permet d'obtenir l'estimation la plus fiable de la variance. Dans l'hypothèse où l'on cherche uniquement à tester si la valeur observée excède la limite de référence (test unilatéral), l'intervalle comprenant les 95 % de valeurs de référence se trouve déplacé vers la gauche de la distribution et c'est alors le percentile 95 (P95) qu'il revient d'utiliser comme limite de référence supérieure.

Les recommandations de l'IFCC-LM traitent également des modalités d'inclusion des populations dans la constitution d'échantillons propres aux enquêtes de biosurveillance d'envergure nationale, afin de garantir la fiabilité des valeurs de référence produites.

2.2 Types de valeurs de référence

Dans les différents domaines de la médecine du travail, de la santé environnementale, de l'épidémiologie, de l'évaluation des risques ou encore de la toxicologie, il existe de multiples définitions de ce qu'est une valeur de référence. De fait, cette appellation regroupe différents concepts qu'il convient de ne pas confondre car tous ne sont pas dédiés aux mêmes utilisations. Parmi l'ensemble de ces définitions, nous avons choisi de retenir deux types de groupes de valeurs que sont les valeurs de référence d'exposition (VRE) et les valeurs de référence sanitaire (VRS).

2.2.1 Valeur de référence d'exposition (VRE)

Une VRE renseigne sur le niveau d'imprégnation d'une population particulière, étudiée pour l'occasion, à une substance chimique ou à l'un de ses métabolites, à un moment donné. Elle présente l'avantage d'être une information synthétique par rapport à une distribution complète des niveaux d'exposition. La VRE permet de situer une limite arbitraire entre ce que l'on considère d'un côté comme le bruit de fond « courant » d'exposition à la substance considérée dans la population d'étude, et de l'autre la partie supérieure des niveaux d'exposition. Une VRE reflète donc une concentration biologique seuil au-delà de laquelle le niveau d'exposition de la population est jugé élevé. Cette valeur ne porte aucune information sur l'existence ou la possibilité de survenue d'un quelconque effet sanitaire associé à ce niveau d'exposition.

Par construction, les VRE sont des valeurs purement statistiques issues de données collectées dans les enquêtes de biosurveillance. Elles peuvent être établies pour la population générale ou pour des sous-groupes particuliers de population. Une VRE ne peut cependant être utilisée pour juger des niveaux d'exposition d'une population que si cette dernière est comparable à la population source sur lequel sa construction est basée. Dans le cas contraire des précautions doivent être prises dans l'interprétation qui en découlera.

Généralement, c'est une valeur élevée de la distribution des niveaux biologiques mesurés sur la population d'étude qui est choisi comme VRE, par exemple, un percentile de la distribution tel que le P90 ou le P95 (1, 17). Ce concept repose sur l'hypothèse que dans une population suffisamment grande pour servir de référence et sans exposition particulière à la substance d'intérêt, une partie minime de cette population présente des niveaux d'exposition *a priori* anormalement élevés, qu'il convient d'exclure pour déterminer le niveau caractérisant le bruit de fond de référence de l'exposition (VRE). Les critères qui mènent à cette exclusion doivent être définis suffisamment en amont afin de donner la possibilité d'identifier ces individus via les informations collectées par questionnaire. La population ciblée à partir de laquelle on établira une VRE doit donc être suffisamment large et choisie avec pertinence afin de permettre l'évaluation de l'effet de certains paramètres (âge, sexe, statut tabagique, etc.) et ne pas biaiser l'interprétation des comparaisons de populations qui seront par la suite fondées sur l'utilisation de cette VRE (1).

Le premier objectif de la production de VRE est de faciliter l'interprétation de données d'imprégnation acquises par ailleurs. Il s'agit dans ce cas de comparer les niveaux biologiques mesurés chez un individu ou un sous-groupe d'individus par rapport à ceux d'une population de référence. Il est ainsi possible d'identifier des individus surexposés par rapport à la population de référence et d'étudier les déterminants de cette surexposition. L'élaboration de VRE est d'intérêt primordial pour Santé publique France car ces valeurs permettent d'apporter une réponse aux sollicitations des populations qui se considèrent surexposées à des substances chimiques dangereuses de par leur localisation géographique (proximité de sites industriels, sites agricoles, mines, etc.) ou d'autres facteurs

d'exposition. L'identification d'une surexposition caractérisée peut alors précéder le déclenchement de mesures de gestion visant à réduire l'exposition.

Les VRE constituent également un outil utile à l'évaluation des politiques publiques visant à encadrer l'exposition des populations à des substances chimiques jugées préoccupantes pour leur santé. À partir d'enquêtes de biosurveillance répétées à intervalles réguliers dans le temps, il est ainsi possible de tracer une évolution du bruit de fond d'exposition de la population et d'objectiver l'effet des mesures de réduction de l'exposition ciblées sur la substance d'intérêt. La VRE a donc vocation à évoluer dans le temps et doit être mise à jour régulièrement (1). En termes de gestion sanitaire et pour certains biomarqueurs, lorsque la volonté des décideurs est de réduire l'exposition à une substance considérée, soit sur la base d'éléments de preuves ou de suspicion de l'existence d'un effet sanitaire, soit sur la base du principe de précaution, la VRE peut servir de seuil d'action permettant de cibler la partie de la population la plus exposée pour une application des mesures de réduction de l'exposition (18). Cela a par exemple été le cas pour l'exposition au plomb des enfants pour laquelle le Haut Comité de Santé Publique a produit un seuil d'action sanitaire élaboré à partir du 98^e percentile de la distribution des plombémies observées dans l'enquête Saturn-inf conduite en 2008-2009 (19). Le respect de cette valeur au niveau de la population française vise à réduire l'exposition globale sans apporter de garantie sur l'absence de survenue d'un effet sanitaire à l'échelle individuelle.

Comme nous l'avons déjà mentionné plus haut, la VRE n'apporte pas d'information sur le niveau de risque sanitaire associé. En l'absence d'information toxicologique complémentaire, le risque sanitaire associé à la VRE ne peut pas être évalué. Dans ces conditions, les VRE n'ont pas vocation à caractériser un risque sanitaire mais seulement à décrire l'exposition humaine. Ainsi, la mesure d'un niveau biologique d'exposition inférieur à une VRE n'exclut pas l'existence d'un potentiel risque sanitaire, que ce soit pour un individu isolé, un sous-groupe d'individus ou même la population générale. Inversement, le dépassement de la VRE n'implique pas nécessairement l'existence d'un risque sanitaire. Le dépassement de la VRE doit attirer l'attention sur une surexposition particulière et déclencher une analyse permettant de comprendre les facteurs de cette exposition ainsi qu'un suivi particulier (20).

2.2.2 Valeur de référence sanitaire (VRS)

Une VRS, contrairement à une VRE, porte une information sanitaire qui permet d'apprécier le niveau de risque associé à une exposition, interne ou externe. La VRS reflète habituellement la concentration biologique la plus basse d'un biomarqueur à partir de laquelle on attend la survenue d'un effet sanitaire indésirable (LOAEL ou HBM II). Il peut également s'agir de la concentration biologique en dessous de laquelle on ne s'attend pas à la survenue d'un tel effet sanitaire (NOAEL ou HBM I). Ces valeurs sont dérivées à partir des résultats d'études épidémiologiques et/ou toxicologiques, par exemple via une modélisation PBPK (*Physiology Based Pharmacokinetic models*). Il est alors tout à fait possible qu'une VRS liée à une exposition soit inférieure à la VRE pour la même exposition, ce qui traduirait le fait qu'une partie de la population est susceptible de voir apparaître des effets sanitaires liés à ce dépassement de la VRS. Les VRS permettent de comparer les niveaux biologiques entre un individu, ou un sous-groupe de population, et la population de référence et de déclencher, ou non, des mesures de gestion sanitaire permettant la diminution de l'exposition dans l'optique de réduire le risque sanitaire à un niveau acceptable, ou la mise en œuvre d'un traitement médical, s'il existe.

Ce rapport n'a pas vocation à décrire les possibilités d'exploitation des données collectées par le programme national de biosurveillance à des fins de production de VRS. Ces travaux n'engagent pas seulement Santé publique France puisque d'autres acteurs de santé publique doivent être mobilisés sur les données toxicologiques.

3. MÉTHODES D'ÉLABORATION DES VRE

3.1 Revue de la littérature scientifique

L'identification des méthodes existantes de production des VRE a été réalisée au travers d'une analyse détaillée de la littérature scientifique. Cette recherche bibliographique s'est déroulée *via* le logiciel Endnote connecté sur la base de publications internationales Pubmed. Une première série de recherches d'articles a été menée à partir de l'association de mots-clés spécifiques figurant au sein des titres et des résumés des articles ciblés (tableau 1). Les recherches ayant répertorié plus de 500 articles n'ont finalement pas été prises en compte car non considérées comme suffisamment spécifiques.

I TABLEAU 1 I

Association de mots-clés utilisés dans le cadre des recherches bibliographiques d'articles sur les valeurs de références en biosurveillance

N° de recherche	Mots clés dans le titre	Mots clés dans le résumé
1 à 12	<i>Reference</i> ou <i>Guidance</i> et <i>Values</i> ou <i>Value</i>	<i>Biomonitoring</i> ou <i>Human Biomonitoring</i> ou <i>Human Biological Monitoring</i>
13 à 23	<i>Reference</i> et <i>values</i> ou <i>value</i>	NHANES ou GerES ou FLESH ou CHMS ou ENNS

Ces multiples recherches ont abouti à l'importation de plusieurs centaines d'articles scientifiques traitant ou non de l'utilisation de données de biosurveillance dans la production de VRE ou du concept de valeur de référence. Les articles ont été triés sur la base des titres ou, si l'information portée par le titre n'était pas suffisante, par la lecture du résumé pour décider de l'inclusion ou de l'exclusion de l'article.

Les références pertinentes citées par ces articles et qui n'avaient pas été sélectionnées lors des précédentes recherches ont été ajoutées. Un total de 187 articles publiés entre 1978 et 2016 a ainsi été analysé. Les résultats de cette analyse sont présentés par pays dans la suite de ce rapport.

3.2 Production des VRE au niveau international

3.2.1 En Allemagne

Depuis 1992, c'est la Commission de biosurveillance humaine, organe interne de l'agence fédérale de l'environnement, qui dispose des prérogatives lui permettant de définir les valeurs de références allemandes à partir des enquêtes en population générale GerES (*German Environmental Survey*). Cette commission est composée d'experts scientifiques, universitaires, cliniciens et des institutions gouvernementales (21). Deux types de valeurs de

référence existent outre-Rhin, d'une part les valeurs de référence (*Reference Values*) et d'autre part les valeurs de biosurveillance à visée sanitaire (*HBM values*). Les valeurs de référence correspondent à la définition des VRE alors que les valeurs de biosurveillance correspondent à des VRS (1). Il existe deux niveaux de valeurs de biosurveillance allemande, HBM I et HBM II. Pour une même substance environnementale, HBM I renseigne sur la concentration biologique de cette substance en dessous de laquelle il n'est pas attendu d'effet sanitaire chez les individus de la population générale, HBM II renseigne sur la concentration biologique au-dessus de laquelle un effet sanitaire délétère est susceptible de se produire.

La méthode de calcul des VRE allemandes en population générale repose sur les recommandations de l'IUPAC (*International union of pure and applied chemistry*) (16). Ainsi, la commission utilise le 95^e percentile de la distribution des concentrations d'un biomarqueur parmi un échantillon représentatif de la population générale (21). Cette valeur est parfois arrondie au sein de son intervalle de confiance à 95 % pour la rendre plus lisible. Généralement, les distributions sont issues de mesures réalisées dans l'urine ou le sang au cours des études nationales allemandes de biosurveillance (GerES). Pour éviter les confusions d'appellation, ces VRE allemandes sont appelées RV_{95} (*Reference Value 95*).

Si la nature et la quantité des données le permettent, les RV_{95} sont calculées pour différents sous-groupes de population, notamment lorsque la RV_{95} est amenée à varier selon des critères tels que l'âge ou le sexe. Au travers de l'application de critères d'exclusion sur les populations utilisées pour les calculs, une attention est donnée aux expositions particulières qui pourraient fausser l'estimation de la RV_{95} , comme par exemple l'exposition au tabac peut fausser les mesures de cadmium sanguin. La RV_{95} du cadmium sanguin est donc estimée exclusivement à partir des concentrations mesurées chez les non-fumeurs. Les échantillons d'urines dont les niveaux de créatinine sont inférieurs à 0,3 g/l et supérieurs à 3,0 g/l ne sont pas utilisés car ils peuvent refléter une altération des mécanismes d'élimination rénale en population générale et professionnelle (22).

En 2012, des valeurs de références avaient été établies pour plusieurs métaux, hydrocarbures aromatiques polycycliques, insecticides, composés perfluorés, composés halogénés et phtalates (23). Toutes les VRE allemandes pour les biomarqueurs urinaires sont exprimées en µg/l d'urine et non plus en µg/g de créatinine comme cela a pu être le cas auparavant.

3.2.2 Aux États-Unis

Aux États-Unis, le CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) pilote depuis les années 1970 l'enquête NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) dont l'un des objectifs est de collecter des échantillons biologiques de la population des États-Unis afin de réaliser une évaluation de l'exposition aux substances de l'environnement. Cette enquête transversale se déroule par cycles de deux ans et permet l'inclusion d'environ 7 000 personnes volontaires par an (2). Des échantillons de sang sont collectés chez les participants âgés d'un an et plus et des échantillons d'urine chez les participants âgés de 6 ans et plus. Les résultats sont publiés à la fin de chaque cycle afin d'obtenir des estimations plus fiables. A partir des données collectées, le CDC établit la distribution des concentrations pour 219 biomarqueurs pour l'ensemble de la population des États-Unis, ainsi que pour plusieurs sous-groupes de population triés par âge, sexe et race/ethnicité. Les résultats ne sont pas présentés par état ou région des États-Unis.

Les données publiées dans les rapports sur l'exposition humaine aux substances chimiques de l'environnement ne contiennent pas de VRE. Néanmoins, sont fournis la moyenne géométrique et les percentiles 50, 75, 90 et 95 accompagnés d'un intervalle de confiance à

95 %. Ces données peuvent être particulièrement utiles aux épidémiologistes qui cherchent à identifier des groupes de populations ou des individus surexposés à certaines substances chimiques.

3.2.3 En Belgique (région Flamande)

La Flandre a développé un programme de biosurveillance à partir de l'année 2003 soutenu par le gouvernement flamand. Ce programme se composait en 2012 de deux principales études de biosurveillance menées entre 2002 et 2006, puis entre 2008 et 2010 (650 participants). Un nombre importants de biomarqueurs a été étudié (24). Les résultats présentent une moyenne géométrique et le percentile 90 comme deux types de valeurs de références d'exposition. Ces valeurs de références, accompagnées d'un intervalle de confiance à 95%, sont ajustées sur d'éventuels facteurs de confusion qui dépendent spécifiquement de chaque substance.

3.2.4 En Europe

Au niveau européen, le projet DEMOCOPHES (*Demonstration of a study to coordinate and perform human biomonitoring on a European scale*) a été développé pour mettre en œuvre la biosurveillance humaine à l'échelle du continent. Le bisphénol A a été la première substance choisie afin d'établir une valeur de référence d'exposition européenne à partir des mesures réalisées dans 6 pays (Belgique, Danemark, Espagne, Luxembourg, Slovénie et Suède). Les choix statistiques de la VRE se sont portés sur la détermination d'une moyenne géométrique accompagnée d'un intervalle de confiance à 95 % et du percentile 90, pour les couples mères/enfants inclus dans l'enquête DEMOCOPHES. Les VRE produites étant moins élevées que si elles avaient été établies à partir du percentile 95, leur utilisation dans la comparaison avec des niveaux de concentrations observées pourrait conduire plus fréquemment au déclenchement de mesures de gestion visant à réduire l'exposition à la substance considérée.

3.2.5 Au Canada

En 2016, les scientifiques canadiens ont fait un choix similaire à celui de la Commission allemande de biosurveillance en se reposant sur les recommandations de l'IUPAC pour établir des RV_{95} à partir de l'enquête de biosurveillance CHMS (20). Ces VRE sont dérivées de manière à peu près similaire aux VRE allemandes à partir de l'intervalle de confiance du P95 de la distribution du biomarqueur considéré pour la population générale. Lorsque cela s'est avéré nécessaire, une approche sélective *a posteriori* a été appliquée afin de déterminer des VRE applicables à des sous-groupes de population.

Dans une première étape, des critères d'exclusion sont appliqués selon le polluant afin de ne retenir que les individus sans exposition particulière. Il s'agit par exemple d'exclure les fumeurs des estimations d'une VRE concernant le cadmium sanguin. Dans une seconde étape, une VRE est calculée pour l'ensemble de la population, puis des critères de partition, tels que l'âge ou le sexe, sont appliqués sur cette population afin de la diviser en sous-groupes particuliers. Dans les situations où les VRE calculées sur ces sous-groupes diffèrent significativement de la VRE générale, les critères de partition sont définitivement appliqués et les VRE sont présentées pour chaque sous-groupe. Les VRE canadiennes concernent les métaux/métalloïdes, les pesticides organochlorés, les PCB, les retardateurs de flamme bromés et les composés perfluorés.

3.2.6 Dans d'autres pays

En 2016, le **Royaume-Uni** ne disposait pas de programme national de biosurveillance mais avait produit des VRE à partir d'une enquête réalisée sur 436 volontaires (25). La stratégie retenue repose sur le choix d'une VRE dérivée du P95 de la distribution, sans précision supplémentaire, pour des biomarqueurs courants tels que cadmium, mercure, pyrethrinoïdes, solvants, phtalates, etc. Du fait de la petite taille de l'échantillon de population inclus, ces VRE n'ont été produites que pour la population générale adulte.

En **Corée du Sud**, trois études nationales de biosurveillance (KorSEP) ont été mises en œuvre entre 2005 et 2008 (26). La présentation des résultats est similaire à la présentation des résultats de NHANES par l'équipe étatsunienne. Ainsi sont présentés les moyennes arithmétiques et géométriques ainsi que les percentiles élevés (P50, P75, P90 et P95) accompagnés des intervalles de confiance à 95%. Ces résultats concernent le plomb, l'arsenic, le mercure, le manganèse et le cadmium mesuré dans les urines. Les distributions sont présentées à la fois pour la population générale et pour des sous-groupes particuliers divisés selon des critères tels que l'âge (classe d'âge de dix ans en dix ans), le sexe, la consommation de poisson, le statut tabagique et le type d'habitat.

Au **Brésil**, une étude locale de biosurveillance a été menée dans la municipalité de Rio Branco dans le nord du pays afin de mesurer l'exposition de la population au cadmium, arsenic et manganèse (27) et une autre dans la ville de Sao Paulo pour mesurer l'exposition au plomb, cadmium et mercure (28). Les valeurs de références ont été produites selon les recommandations de l'IUPAC et de la commission allemande de biosurveillance mais en choisissant la valeur exacte de la borne supérieure de l'intervalle du P95 (27) ou un arrondi (28) et non une valeur comprise dans cet intervalle. Les différents sous-groupes étudiés étaient triés selon des critères d'âge (18-39 et 40 et plus), de sexe, de statut tabagique et de consommation de poisson.

Enfin, la **République Tchèque** dispose d'un programme de biosurveillance national depuis le milieu des années 90 qui se compose de deux principales études en population générale menées en 1994-2003 et 2005-2009 (EHMS) (29, 30). La stratégie adoptée pour la production de VRE est inspirée de la stratégie allemande avec des VRE issues de l'intervalle de confiance du P95. En 2012, les VRE ont été produites pour plusieurs métaux mesurés dans le sang et les urines (plomb, cadmium, mercure) et plusieurs périodes (1996-1998, 2001-2003, 2005-2009). Les facteurs de partition opérés dans la population étaient le statut tabagique pour le cadmium (adultes fumeurs / adultes non-fumeurs), la consommation de poisson pour le mercure (consommateur / non consommateur), l'âge pour le plomb et le cadmium (enfant / adulte) ainsi que le sexe pour les adultes pour le plomb et pour le cadmium (homme / femme).

3.3 Production des VRE au niveau français jusqu'à présent

En France, les seules VRE produites à ce jour l'ont été à partir de l'étude ENNS réalisée en 2006-2007 (6, 7). Les distributions des niveaux d'imprégnation par les métaux et métalloïdes ont été décrites à partir d'une moyenne géométrique, jugée moins sensible aux valeurs extrêmes que la moyenne arithmétique, et sous forme de percentiles (P10, P25, P50, P75, P90 et P95). La méthode de production des VRE françaises pour chaque substance a été inspirée du travail de la commission allemande de biosurveillance et c'est donc une valeur arrondie de la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du P95 de la distribution qui avait été retenue. Un autre choix a pu être préféré de manière exceptionnelle et au cas par cas pour certaines substances. Lorsque cela a été jugé pertinent, une VRE a été déterminée pour des sous-groupes de population (selon l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, etc.).

4. STRATÉGIE DE PRODUCTION DES VRE

La production de VRE figure parmi les objectifs fixés à Santé publique France dans le cadre du pilotage du programme national de biosurveillance. Ce choix est fondé sur l'utilité de ce type de valeurs dans les comparaisons des niveaux d'imprégnation des populations, que ce soit à des niveaux géographiques différents, ou à des périodes différentes. Ces références permettent de faciliter la prise de décision au niveau régional dans les situations de pollution locales, ainsi qu'au niveau national lorsqu'il s'agit de développer ou d'évaluer une réglementation visant à restreindre l'usage de certaines substances dangereuses. Le programme national de biosurveillance offre l'opportunité de produire des VRE à la fois pour la population des femmes enceintes et pour la population générale, pour plusieurs classes d'âges (enfants, adolescents, adultes).

La revue de la littérature scientifique montre qu'il n'existe pas de réel consensus international sur la nécessité de produire une VRE à partir des enquêtes de biosurveillance lorsque la distribution des niveaux d'exposition est disponible, ni sur le choix d'une méthode de production de la VRE le cas échéant. Cependant, lorsqu'une VRE est produite, celle-ci est fréquemment dérivée du P95 car ce choix découle directement de l'application des recommandations de l'IUPAC (16). C'est la stratégie qui a été adoptée par les pays disposant d'un programme structuré dans le domaine de la biosurveillance humaine en santé environnementale (Allemagne, Canada).

4.1 Le choix d'une VRE dérivée à partir du percentile 95

Dans un souci de faciliter la comparaison internationale des VRE qui seront élaborées à partir des données issues du programme national de biosurveillance, il apparaît pertinent de produire des valeurs de références similaires aux valeurs allemandes, canadiennes et tchèques et de se fixer comme objectif de dériver les VRE françaises à partir des P95 (VRE_{95}) de chacune des distributions. Les méthodes d'élaboration des VRE qui devront être produites dans le cadre des travaux menés au sein du programme européen de biosurveillance HBM4EU n'ont pour l'instant pas été choisies. Le choix français de retenir l'option d'une VRE_{95} pourrait logiquement peser sur la décision finale et favoriser le choix d'une VRE_{95} comme future référence européenne.

Une VRE_{95} fixe le bruit de fond d'exposition de la population générale à un niveau plus élevé qu'une VRE_{90} (VRE issue du P90) ou qu'une autre valeur à tendance plus centrale. La préférence d'une VRE_{95} par rapport à une VRE_{90} aboutit ainsi à déterminer une borne supérieure du bruit de fond d'exposition légèrement plus élevée. Il ne s'agit pas *via* ce choix d'adopter une attitude moins protectrice et de négliger les niveaux d'exposition élevés compris entre le P90 et le P95 mais plutôt de considérer une partie plus réduite de la population ayant un niveau d'exposition anormalement élevé afin de mieux cibler les recommandations de réduction des niveaux d'exposition et de les rendre plus efficaces. Ceci n'exclut par ailleurs pas la possibilité que les recommandations formulées puissent avoir un effet sur les niveaux d'exposition plus faibles. Le choix de la VRE_{95} s'inscrit donc dans une démarche échelonnée et priorisée de réduction des niveaux d'exposition aux substances préoccupantes. La mise à jour de la VRE_{95} est une étape cruciale dans cette démarche car elle permet d'évaluer l'efficacité des politiques publiques de réduction des expositions et, si la VRE_{95} est observée à la baisse, d'identifier une nouvelle frange de population surexposée pour laquelle peuvent être développées de nouvelles recommandations de réduction des expositions.

Quelle que soit la méthode statistique utilisée, l'estimation de l'intervalle de confiance du P95 est plus étendue que celle du P90 car elle repose sur une quantité moindre de données, ce qui laisse *in fine* plus de latitude dans le choix final de la VRE. Toutefois, un arrondi du P95 à une valeur immédiatement inférieure paraît acceptable pour dériver la VRE₉₅.

Le choix de la VRE₉₅ facilite la prise de décision en matière de gestion environnementale et sanitaire des surexpositions car le dépassement éventuel de cette référence par un individu ou groupe d'individus rend plus vraisemblable l'existence d'une surexposition. L'utilisation d'une VRE₉₅ par rapport à une VRE₉₀ aura donc pour conséquence probable de déclencher moins fréquemment la mise en œuvre de mesures de gestion mais celles-ci s'avéreront plus pertinentes, car fondées sur une surexposition jugée plus vraisemblable. Ainsi, les avantages de disposer d'une VRE₉₅ l'emportent sur les avantages du choix d'une VRE₉₀, incitant à faire le choix d'une méthode de dérivation des VRE à partir des P95.

4.2 Établir une VRE₉₅ de première intention en population générale

Les enquêtes de biosurveillance d'envergure nationale pilotées par Santé publique France ont été (ENNS) ou seront (volet périnatal de la cohorte Elfe et Esteban) valorisées *a minima* par la publication des principaux paramètres des distributions issus des résultats exploitables, comme la moyenne géométrique et plusieurs percentiles (10, 25, 50, 75, 90, 95). A l'instar de ce qui est fait aux Etats-Unis et au Canada, ces informations seront présentées pour chacun des biomarqueurs et des matrices considérées.

Sauf exception, les VRE seront exprimés en µg/L pour les matrices telles que l'urine, le sang ou le sérum et en µg/g de cheveux pour la matrice cheveux. Il n'existe plus aujourd'hui de consensus scientifique sur la nécessité d'exprimer les VRE dérivées à partir de concentrations urinaires en µg/g de créatinine, néanmoins, dans un souci de comparaison internationale des VRE et dans les cas où les dosages de créatinine urinaire et de lipides sériques seront disponibles, les VRE seront également exprimées en µg/g de créatinine et en µg/g de lipides sériques afin de tenir compte des différences physiologiques entre individus.

Le P95 sera calculé après application de deux types de critères : 1) les critères d'exclusion et 2) les critères d'autorisation du calcul.

4.2.1 Application de critères d'exclusion

Les critères d'exclusion visent à définir la population d'étude sur laquelle est basée l'estimation de la VRE₉₅. Il s'agit d'exclure du calcul les individus dont on suppose que le comportement ou les pratiques dans les heures précédant le prélèvement biologique sont de nature à modifier anormalement leur niveau d'imprégnation par la substance considérée. Cette étape ne peut évidemment être mise en œuvre que dans l'éventualité où l'information sur le comportement des individus durant les heures précédant le prélèvement biologique est disponible et exploitable. De plus, cela nécessite une connaissance fine des pratiques/comportements qui peuvent modifier anormalement les concentrations, substance par substance. L'objectif est de s'assurer que la VRE₉₅ issue du calcul soit le meilleur estimateur possible de la borne supérieure du bruit de fond d'exposition de la population étudiée. Seront par exemple exclus les individus ayant consommé des produits de la mer dans les trois jours précédents les prélèvements biologiques pour calculer la VRE₉₅ de l'imprégnation urinaire à l'arsenic, ou les individus ayant fumés dans les heures précédentes

un prélèvement visant à calculer l'imprégnation urinaire au cadmium, nickel, cobalt ou antimoine.

Les informations générales portant sur les habitudes alimentaires ou comportementales des individus (par exemples la consommation de poisson ou le statut tabagique) ne peuvent cependant pas être utilisées comme critère d'exclusion. Il est en effet ici important de bien distinguer ce qui relève d'un comportement représentatif des habitudes de la population d'étude, même si cela ne concerne que très peu d'individus, d'un comportement pouvant influencer significativement la concentration mesurée en biomarqueur peu de temps avant le prélèvement, qui doit faire l'objet d'une exclusion. Dans l'éventualité où le nombre d'individus inclus au sein de l'étude le permet, l'opportunité de déterminer une VRE_{95} selon ces différents critères sera évaluée. Il s'agira dans ces conditions de considérer ces critères comme des critères de partition (cf. ci-dessous).

Afin de considérer la possibilité d'une altération de la fonction glomérulaire chez certains individus, pouvant influencer significativement les concentrations urinaires mesurées, les individus présentant des concentrations en créatinine urinaire inférieures à 0,3 g/L ou supérieures à 3,0 g/L seront exclus du calcul (22). Néanmoins, du fait de l'augmentation de la filtration glomérulaire chez les femmes enceintes, cette étape d'exclusion ne sera pas réalisée lorsqu'il s'agira d'établir des VRE sur cette population en particulier (31).

Cette première étape de calibration de la population à partir de critères d'exclusion est suivie par une seconde étape qui vise à vérifier la possibilité de réaliser une estimation fiable du P95, via l'application de critères d'autorisation.

4.2.2 Application de critères d'autorisation

Conformément aux recommandations de l'IFCC et de l'IUPAC, une VRE_{95} ne peut être dérivée que lorsque l'effectif du groupe d'individus sur lequel s'appuie son estimation est de taille suffisamment importante. La plupart du temps le nombre d'individus retenus par groupe est supérieur à 120 (16). La deuxième condition pour permettre de dériver une VRE_{95} à partir d'un échantillon concerne sa constitution de manière aléatoire. S'il s'agit de déterminer une VRE_{95} de portée nationale, l'échantillon sur lequel sont basées les estimations doit nécessairement être constitué de façon aléatoire de la population nationale afin d'être représentatif. Il conviendra donc de déterminer au préalable les caractéristiques essentielles de la population pour s'assurer d'obtenir un échantillon dit « représentatif ».

La non-satisfaction de ces deux critères ne permet pas d'établir une VRE_{95} à partir du P95 de la distribution.

Le Canada a fait le choix de ne déterminer une VRE que lorsque plus de 60% des concentrations mesurées parmi les échantillons sont supérieures à la limite de détection (LOD), afin de garantir que la substance est effectivement présente au sein de la population. Il apparaît néanmoins relativement important de renseigner une VRE même lorsque les niveaux d'imprégnation mesurés sont significativement bas et le pourcentage de quantification très faible. Nous avons donc fait le choix de dériver une VRE_{95} lorsque le P95 est supérieure à la LOQ et de mentionner « <LOQ » (en précisant la valeur de la LOQ) lorsque le P95 est inférieur à la LOQ. Ce choix nous permet de disposer d'une estimation observée de ce percentile, qui ne dépend que de sa position dans la distribution et non d'un taux minimum arbitraire de mesures quantifiées dans la distribution, comme le serait par exemple l'estimation de la moyenne.

Cette stratégie d'élaboration de VRE_{95} en population générale est complétée par un second niveau de calcul visant à détailler les variations de l'exposition par sous-groupe populationnel.

4.3 Établir des VRE_{95} partitionnée (VRE_{95p}) par l'application de critères de partition

L'application de critères de partition sur la population d'étude permet une division de celle-ci en plusieurs sous-groupes marqués par des différences notables, afin de déterminer des VRE_{95} renseignant les niveaux d'imprégnation de ces sous-groupes de population. La mise en œuvre de cette option ne s'avère pertinente que si les VRE_{95p} permettent d'apporter une information supplémentaire par rapport à la VRE_{95} de la population générale, c'est-à-dire si ces premières valeurs sont significativement différentes de ces dernières ou si la partition est pertinente au vu de la littérature. De plus, la détermination de VRE_{95p} reste conditionnée à l'application des critères d'autorisation (cf. ci-dessus) pour chacun des sous-groupes créés.

Les critères de partition les plus fréquemment utilisés sont le sexe et l'âge. Du fait du caractère lipophile de certaines substances, l'indice de masse corporelle (IMC) a été retenu comme un potentiel critère de partition à tester afin de caractériser les variations d'imprégnation à ces substances.

4.3.1 Premier critère de partition, le sexe

Au sein des études de biosurveillance réalisées en population générale, le sexe est le facteur de partition le plus facilement applicable du fait d'une division simple de la population en deux sous-groupes. Les VRE_{95p} par sexe ne seront publiées que s'il s'avère que celles-ci sont pertinentes, le cas échéant, c'est la VRE_{95} en population générale qui fera office de référence.

La seule contrainte liée à l'application de ce critère est la nécessaire présence des individus de chaque sexe au sein de l'étude utilisée, ce qui n'est par exemple pas le cas du volet périnatal du programme national qui étudie les femmes enceintes ayant accouchés en France en 2011.

4.3.2 Second critère de partition, l'âge

L'application de l'âge comme critère de partition nécessite une réflexion préalable sur la sélection des bornes utilisées pour diviser la population d'étude. Dans une approche *a priori*, il pourrait être proposé d'utiliser des classes d'âge allant de 10 ans en 10 ans. Toutefois, cela nécessiterait la disponibilité d'une population d'étude de taille suffisamment importante, d'un minimum de 960 individus équitablement répartis dans chacune des classes d'âge (120 individus minimum répartis dans 8 classes d'âge comprises entre 0 et 80 ans), ce qui est rarement le cas. De plus la différence d'exposition entre des classes d'âge de 10 ans peut ne pas être suffisamment porteuse d'information et rester ininterprétable.

Il est ainsi proposé qu'au sein des études de biosurveillance incluant une population de taille suffisante et dont l'étendue de la variable « âge » s'échelonne de 0 à 80 ans, d'utiliser un découpage traçant les différentes périodes au cours d'une vie marquées par des différences comportementales notables, à savoir les tranches 3-6 ans pour la petite enfance, 6-11 ans pour l'enfance, 12-19 ans pour l'adolescence, 20-39 ans pour les jeunes adultes, 40-59 ans pour les adultes et 60 ans et plus pour les personnes âgées. L'objectif de la détermination

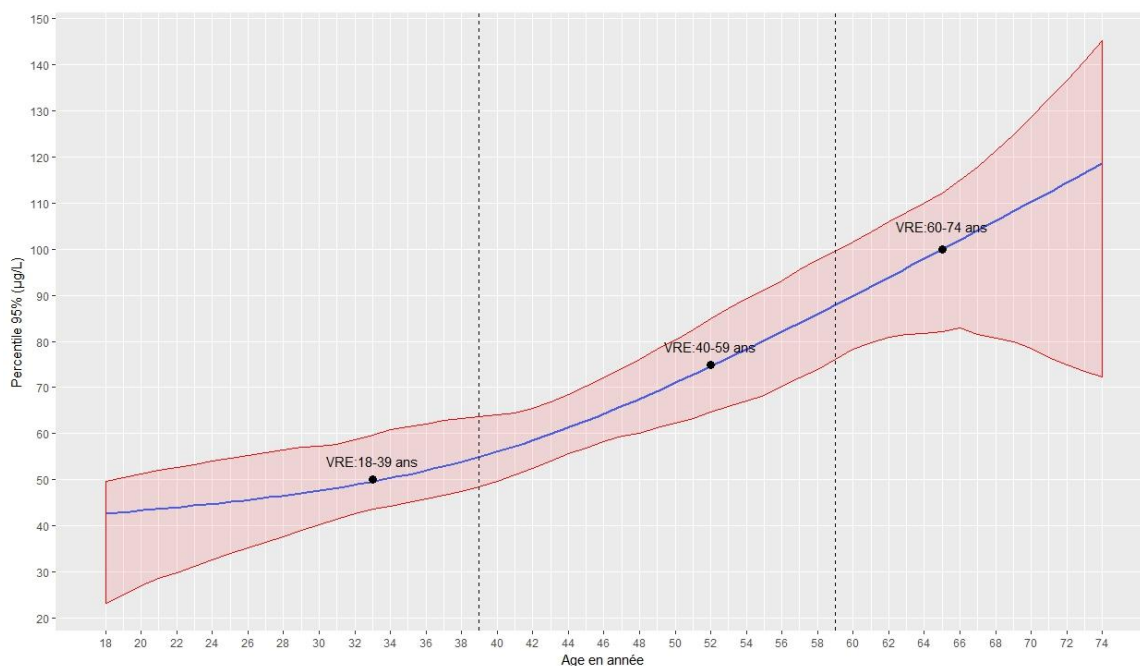
des VRE_{95p} par âge étant de montrer d'éventuelles différences d'exposition selon ces différentes périodes de vie, ces classes peuvent être regroupées.

Au sein des études incluant une population plus restreinte, le partage de la population en classes d'âge différentes ne doit être vu comme une solution seulement lorsque le biomarqueur étudié est connu comme présentant des niveaux variant selon l'âge. Dans tous les cas, le découpage utilisé doit permettre de maximiser les possibilités d'interprétation des résultats et ne pas rechercher la mise en évidence d'une différence à tout prix.

La publication des VRE_{95p} ne sera réalisée que s'il s'avère que celles-ci sont pertinentes. Si les effectifs le permettent et si cela apporte une information supplémentaire, une présentation graphique de l'évolution de la VRE_{95p} selon l'âge sera réalisée, incluant les variations de l'intervalle de confiance à 95% du P95 (figure1).

I FIGURE 1 I

Courbe de référence d'exposition au plomb selon l'âge Données ENNS, 2006-2007



4.3.3 Combinaison des partitions par âge et sexe

Si les effectifs de l'étude le permettent, il est recommandé d'appliquer une multi-partition par sexe et par âge apportant un maximum d'information et rendant leur usage en vue d'une comparaison plus aisée. Bien que les $VRE_{95\text{âge}}$ et les $VRE_{95\text{sexe}}$ puissent être présentées indépendamment les unes des autres, il n'est pas à exclure qu'une contradiction entre ces 2 VRE puisse exister et rende l'interprétation compliquée car rien ne permet de privilégier l'une par rapport à l'autre. Il reviendrait ainsi à l'interpréteur de choisir la VRE qu'il souhaite utiliser, sans possibilité d'argumenter clairement ce choix. Dans le cas où la multi-partition par âge et sexe n'est pas envisageable faute d'effectif, il apparaît donc préférable de ne publier que l'une ou l'autre des VRE_{95p} par sexe ou par âge.

4.3.4 Critère de partition optionnel, l'IMC

Dans l'éventualité où les partitions par âge et par sexe ne permettent pas d'aboutir à l'élaboration de VRE_{95p} pertinente. Le critère de partition de l'IMC peut être utilisé pour les seules substances lipophiles. Dans ce cas, le découpage qui s'avère le plus pertinent au vu de la littérature et qui facilite l'interprétation de données d'exposition sera utilisé, sous réserve de la bonne application des critères d'autorisation. Une option pourra être de tenir compte des classes définies dans la littérature : IMC inférieur à 18,5 (sous-poids), IMC compris entre 18,5 et 24,9 (poids normal), IMC compris entre 25 et 29,9 (surpoids) et IMC supérieur ou égal à 30 (obésité). Dans le contexte d'une étude incluant des femmes enceintes, il s'agira de tenir compte du poids déclaré avant la grossesse.

4.3.5 Autres critères de partition possibles

Lorsque les habitudes comportementales des individus amènent à modifier leur imprégnation par rapport à une substance de manière non-transitoire, il peut être intéressant d'élaborer des VRE_{95p} tenant compte de ces modifications comportementales. Ainsi, après l'élaboration d'une VRE_{95} pour l'arsenic et le mercure en population générale, il est envisageable d'examiner la pertinence de déterminer une VRE de seconde intention pour les forts consommateurs de poisson et les faibles consommateurs de poisson. De la même façon, une VRE pour le cadmium pourrait être établie pour les fumeurs et une autre pour les non-fumeurs. Cette approche doit être réalisée au cas par cas selon les substances considérées et les connaissances dont nous disposons sur les déterminants de l'exposition.

5. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Le programme national de biosurveillance français prévoit la production de valeur de référence d'exposition (VRE) dont l'objectif premier est d'indiquer, à partir d'une valeur synthétique, le niveau de bruit de fond d'imprégnation d'une population de référence à une substance donnée et à un moment donné. Le choix d'établir des VRE dérivées à partir du percentile 95 (VRE₉₅) des distributions des concentrations se fonde sur les recommandations de l'IUPAC. Celles-ci ont été utilisées par la majorité des experts scientifiques en biosurveillance humaine à travers le monde (Allemagne, Canada, Tchéquie, Brésil, etc.). Ce choix assurera la possibilité d'une comparaison des VRE françaises avec les VRE internationales.

Dans un premier temps, les VRE₉₅ des femmes enceintes françaises seront établies à partir des résultats du volet périnatal du programme national de biosurveillance. Les contraintes liées aux effectifs, aux limites de quantification des dosages et aux informations recueillies au sein des questionnaires ne permettront vraisemblablement pas d'établir un panel exhaustif des VRE₉₅ pour l'ensemble des substances étudiées. Dans un second temps, ces travaux seront poursuivis pour la population générale française à partir des résultats de l'enquête Esteban et permettront d'établir les VRE₉₅ pour un large éventail de substances. Ces travaux qui seront menés par Santé publique France entre 2017 et 2018 nécessiteront d'adapter au cas par cas et substance par substance les pistes proposées au sein de ce rapport. Les propositions de VRE₉₅ seront soumises à validation du conseil scientifique du programme national de biosurveillance, sur le modèle des travaux menés par la commission allemande de biosurveillance (21).

Le lien temporel qui existe entre une VRE et la population à partir de laquelle elle a été établie nécessite de réviser régulièrement les VRE. Ceci permet d'une part de mesurer la tendance d'évolution des niveaux d'exposition dans le temps et d'évaluer l'efficacité des politiques publiques mises en œuvre afin d'encadrer l'usage des substances dont l'imprégnation est jugée préoccupante pour la population. Ces mises à jour régulières devraient être réalisées dans le cadre du programme national de biosurveillance.

Références bibliographiques

1. Ewers U, Krause C, Schulz C, Wilhelm M. Reference values and human biological monitoring values for environmental toxins. Report on the work and recommendations of the Commission on Human Biological Monitoring of the German Federal Environmental Agency. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999;72(4):255-60.
2. Calafat AM. The U.S. National Health and Nutrition Examination Survey and human exposure to environmental chemicals. *Int J Hyg Environ Health*. 2012;215(2):99-101.
3. Rambaud L, Fillol C. Élaboration de valeurs de référence en population générale à partir d'études avec biomarqueurs. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*. 2017;78(2):175-81.
4. 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.
5. Angerer J, Ewers U, Wilhelm M. Human biomonitoring: state of the art. *Int J Hyg Environ Health*. 2007;210(3-4):201-28.
6. Falq G, Zeghnoun A, Pascal M, Vernay M, Le Strat Y, Garnier R, et al. Blood lead levels in the adult population living in France the French Nutrition and Health Survey (ENNS 2006-2007). *Environ Int*. 2011;37(3):565-71.
7. Frery N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Saint-Maurice, France: Institut de veille sanitaire, 2011.
8. Dereumeaux C, Fillol C, Charles MA, Denys S. The French human biomonitoring program: First lessons from the perinatal component and future needs. *Int J Hyg Environ Health*. 2016.
9. Dereumeaux C, Saoudi A, Pecheux M, Berat B, de Crouy-Chanel P, Zaros C, et al. Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environ Int*. 2016;97:56-67.
10. Geffre A, Friedrichs K, Harr K, Concordet D, Trumel C, Braun JP. Reference values: a review. *Veterinary clinical pathology / American Society for Veterinary Clinical Pathology*. 2009;38(3):288-98.
11. Gräsbeck R. The evolution of the reference value concept. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2004. p. 692.
12. Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry. Scientific committee, Clinical Section. Expert Panel on Theory of Reference Values and International Committee for Standardization in Haematology Standing Committee on Reference Values. Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *Clin Chim Acta*. 1987;165(1):111-8.

13. Solberg HE, PetitClerc C. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Theory of Reference Values. Approved recommendation (1988) on the theory of reference values. Part 3. Preparation of individuals and collection of specimens for the production of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1988;26(9):593-8.
14. Solberg HE, Stamm D. IFCC recommendation: The theory of reference values. Part 4. Control of analytical variation in the production, transfer and application of reference values. *The Journal of Automatic Chemistry*. 1991;13(5):231-4.
15. Lumsden JH, Mullen K. On establishing reference values. *Can J Comp Med*. 1978;42(3):293-301.
16. Poulson OM, Holst E, Christensen JM. Calculation and application of coverage intervals for biological reference values (Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*1997. p. 1601.
17. Siest G, Henny J, Gräsbeck R, Wilding P, Petitclerc C, Queraltó Josep M, et al. The theory of reference values: an unfinished symphony. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*2013. p. 47.
18. HCSP. Expositions au plomb : détermination de nouveaux objectifs de gestion. Paris: Haut Comité de Santé Publique, 2013 Juin 2014. Report No.
19. Etchevers A, Bretin P, Lecoffre C, Bidondo ML, Le Strat Y, Glorennec P, et al. Blood lead levels and risk factors in young children in France, 2008-2009. *Int J Hyg Environ Health*. 2014;217(4-5):528-37.
20. Saravanabhavan G, Werry K, Walker M, Haines D, Malowany M, Khoury C. Human biomonitoring reference values for metals and trace elements in blood and urine derived from the Canadian Health Measures Survey 2007-2013. *Int J Hyg Environ Health*. 2016.
21. Schulz C, Angerer J, Ewers U, Kolossa-Gehring M. The German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health*. 2007;210(3-4):373-82.
22. WHO. Trace Elements in HUMAN Nutrition and Health. Geneva: World Health Organisation, 1996.
23. Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M. Reprint of "Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission". *Int J Hyg Environ Health*. 2012;215(2):150-8.
24. Schoeters G, Den Hond E, Colles A, Loots I, Morrens B, Keune H, et al. Concept of the Flemish human biomonitoring programme. *Int J Hyg Environ Health*. 2012;215(2):102-8.
25. Bevan R, Jones K, Cocker J, Assem FL, Levy LS. Reference ranges for key biomarkers of chemical exposure within the UK population. *Int J Hyg Environ Health*. 2013;216(2):170-4.
26. Lee JW, Lee CK, Moon CS, Choi IJ, Lee KJ, Yi SM, et al. Korea National Survey for Environmental Pollutants in the Human Body 2008: heavy metals in the blood or urine of the Korean population. *Int J Hyg Environ Health*. 2012;215(4):449-57.

27. Freire C, Koifman RJ, Fujimoto D, de Oliveira Souza VC, Barbosa F, Jr., Koifman S. Reference values of cadmium, arsenic and manganese in blood and factors associated with exposure levels among adult population of Rio Branco, Acre, Brazil. *Chemosphere*. 2015;128:70-8.
28. Kuno R, Roquetti MH, Becker K, Seiwert M, Gouveia N. Reference values for lead, cadmium and mercury in the blood of adults from the metropolitan area of Sao Paulo, Brazil. *Int J Hyg Environ Health*. 2013;216(3):243-9.
29. Cerna M, Krskova A, Cejchanova M, Spevackova V. Human biomonitoring in the Czech Republic: an overview. *Int J Hyg Environ Health*. 2012;215(2):109-19.
30. Černá M, Speřváčková Vr, Batáriová A, Šmíd J, Čejchanová M, Očadlíková D, et al. Human biomonitoring system in the Czech Republic. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2007;210(3–4):495-9.
31. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(3):209-14.

Citation suggérée : *Élaboration de valeurs de référence d'exposition à partir de données de biosurveillance*. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 26 p.
Disponible à partir de l'URL : <http://www.santepubliquefrance.fr>

ISSN : EN COURS / ISBN-NET : 979-10-289-0404-3 / RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / DÉPÔT LÉGAL : DÉCEMBRE 2017