

Etude de l'exposition au plomb, au cadmium et à l'arsenic par des sols pollués en Aveyron

SOMMAIRE

1. Introduction	3
1.1. Eléments clés de la situation	3
1.2. Justification des études de santé publique.....	4
1.3. Les études proposées	6
2. Dépistage du saturnisme	6
2.1. Objectifs.....	6
2.2. Population.....	7
2.2.1. Zone d'étude.....	7
2.2.2. Population d'étude	7
2.3. Marqueur biologique.....	7
2.4. Organisation du dépistage	7
2.4.1. Pilotage	7
2.4.2. Recrutement de la population.....	8
2.4.3. Recueil de données.....	8
2.4.4. Modalités de prélèvements	8
2.5. Analyse statistique	8
2.6. Suivi des personnes dépistées	9
3. Dépistage de l'atteinte rénale liée au cadmium	9
3.1. Objectifs.....	9
3.2. Population.....	9
3.2.1. Zone d'étude.....	9
3.2.2. Population d'étude	10
3.3. Marqueurs biologiques.....	10
3.3.1. Cadmium urinaire.....	10
3.3.2. Marqueurs d'atteinte rénale	11
3.4. Organisation du dépistage	11
3.4.1. Pilotage	11
3.4.2. Recrutement de la population.....	11
3.4.3. Recueil de données.....	11
3.4.4. Modalités de prélèvements	12
3.4.5. Analyse de laboratoire	12
3.5. Analyse statistique	12
3.6. Suivi des personnes dépistées	12

4. Etude des facteurs déterminants de l'exposition au cadmium et a l'arsenic.....	13
4.1. Objectifs.....	13
4.2. Type d'étude.....	13
4.3. Population d'étude.....	13
4.3.1. Zone d'étude.....	13
4.3.2. Définition de la population.....	14
4.3.3. Nombre de sujets nécessaire.....	14
4.3.4. Constitution des échantillons.....	16
4.4. Marqueurs biologiques.....	17
4.4.1. Exposition au cadmium.....	17
4.4.2. Exposition à l'arsenic.....	17
4.5. Organisation de l'étude.....	17
4.5.1. Information de la population.....	17
4.5.2. Inclusion des sujets.....	17
4.5.3. Questionnaire.....	18
4.5.4. Recueil des données.....	19
4.5.5. Modalités de prélèvements.....	19
4.5.6. Analyse de laboratoire.....	19
4.6. Analyse statistique.....	19
4.6.1. Taux de réponse.....	19
4.6.2. Analyse descriptive.....	19
4.6.3. Analyse des facteurs environnementaux de l'exposition au cadmium et à l'arsenic.....	20
4.6.4. Etude des facteurs déterminants de l'atteinte rénale liée au cadmium.....	21
4.7. Accompagnement des personnes participantes.....	21
5. Aspects éthiques.....	22
5.1. Information des personnes.....	22
5.2. Confidentialité.....	22
5.3. Déontologie.....	22
6. Pilotage.....	22
6.1. Comité scientifique.....	22
6.2. Comité de pilotage sanitaire.....	23
7. Calendrier.....	23
8. Financement.....	24
Références.....	24
Annexes.....	27

1. INTRODUCTION

1.1. Éléments clés de la situation

Le site Umicore de Viviez (Aveyron) à 5 km de Decazeville a connu près de 150 ans d'activité industrielle de production de Zinc et près de 50 ans de production de colorants (Lithopone) à partir de Barytine. Ces activités lourdes ont généré des impacts visibles (environ 2 millions de tonnes de résidus stockés à l'air libre ou en bassins fermés) ou plus diffus (retombées atmosphériques, contamination des nappes phréatiques et les cours d'eau qui traversent le site). L'activité de production de zinc proprement dite a été arrêtée en 1987 et a été remplacée par une activité de laminage de zinc moins polluante. Toutefois, la contamination résiduelle liée aux activités historiques demeure importante. Il s'agit principalement de pollution des sols de surface aux alentours de l'usine mais également de pollution de sols plus profonds, notamment sur les anciennes zones de stockage. Elle prend la forme d'un panache de métaux tels que : arsenic, cadmium, baryum, plomb, manganèse, vanadium et zinc.

Une étude détaillée des risques (EDR) remise par l'industriel pour un dossier de demande de réhabilitation des zones industrielles polluées concluait en 2006 à un impact sanitaire inacceptable de certains polluants (arsenic, plomb et cadmium) pour les habitants du village de Viviez et les travailleurs de l'entreprise Umicore.

Au vu du type de milieux contaminés et des transferts entre milieux, les principales voies d'exposition environnementale de la population sont :

- l'ingestion et l'inhalation de poussières de sols (à l'intérieur et à l'extérieur des bâtiments) ;
- l'ingestion de légumes issus de jardins potagers implantés dans la zone.

L'ingestion de polluants par ingestion d'eau de boisson n'est pas à considérer dans la mesure où l'eau de distribution de la commune provient d'un captage situé en amont du site industriel.

La Ddass de l'Aveyron et la Drass Midi-Pyrénées ont saisi l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et son antenne régionale, la Cellule Interrégionale d'Epidémiologie (Cire) Midi-Pyrénées, en 2006 pour caractériser les risques sanitaires liés à la pollution des sols pour la population de Viviez/le Crouzet et guider les recommandations de santé publique, en particulier concernant la pertinence d'actions de dépollution.

Les données environnementales étant insuffisamment représentatives des zones résidentielles, et portant sur un nombre insuffisant de polluants, la Cire a effectué en 2007 une nouvelle étude des sols portant sur 14 paramètres (plomb, cadmium, arsenic, antimoine, baryum, zinc, manganèse, mercure, thallium, vanadium, nickel, cobalt, sélénium et chrome). Les résultats de ces mesures ont confirmé que les sols de la commune étaient fortement pollués notamment en Arsenic, Cadmium, Plomb, Zinc et Baryum. Les niveaux étaient plus élevés que les valeurs de référence disponibles (fond géochimique établi par l'INRA/BRGM [1]). Pour le cadmium, ces niveaux étaient supérieurs à ceux des autres sites pollués français ayant donné lieu à des investigations : Salsigne [2], Marseille [3], Mortagne-du-Nord [4]. Aucune zone du village n'échappait à la pollution.

Une nouvelle analyse menée sur la base de ces résultats a confirmé l'existence de risques de saturnisme pour les jeunes enfants et femmes enceintes, d'atteintes rénales liées au cadmium,

d'atteintes cutanées et de cancers liés à l'arsenic pour la totalité de la population et pour la majorité des scénarios étudiés (cf Annexe 1 - Note à la Ddass Aveyron du 5 fév 2008).

Par ailleurs, une recherche de pathologies en lien possible avec cette exposition a été menée. Des cas de saturnisme et de pathologies rénales et osseuses liées au cadmium étaient connus des médecins locaux en lien avec des expositions professionnelles dans les années 1950-1960 : aucun de ces cas n'était récent [5]. Aucun cas de saturnisme chez l'enfant de moins de 18 ans vivant sur cette zone n'avait été déclaré à la Ddass de l'Aveyron. Une étude conduite par la Cire à partir des données du registre régional du Réseau d'Epidémiologie et d'Information Néphrologique (REIN) n'a pas mis en évidence d'excès significatif d'incidence récente d'insuffisance rénale grave dans le bassin de Decazeville par rapport au reste du département [6]. Cependant, ces résultats ne pouvaient être interprétés comme une absence d'effet sanitaire de l'exposition environnementale, notamment du fait du peu de spécificité de la plupart des pathologies impliquées, et du faible effectif de la population de Viviez/le Crouzet (1500 personnes).

1.2. Justification des études de santé publique

Les effets toxicologiques du plomb, du cadmium et de l'arsenic sont bien connus mais les connaissances scientifiques sur l'impact sanitaire de l'exposition à ces polluants proviennent principalement d'études épidémiologiques menées chez des travailleurs [7]. A l'exception du plomb pour lequel de nombreuses études ont été réalisées ces dernières années, peu d'études ont été menées en population générale sur l'exposition environnementale à partir de sites industriels pollués. La question de l'impact sanitaire des sols pollués et de la prise en charge de la population de Viviez/le Crouzet reste donc posée.

En ce qui concerne le **plomb**, les facteurs de risque environnementaux du saturnisme ont été bien étudiés [8]. Les enfants en bas âge sont une cible particulière de l'intoxication parce qu'ils ingèrent plus souvent du plomb du fait de leur activité main-bouche, que leur coefficient d'absorption digestive est élevé et que leur système nerveux est en développement [9]. La principale source de contamination par le plomb est la peinture des habitations anciennes, que les jeunes enfants peuvent absorber sous forme de poussières ou d'écailles. Le plomb des canalisations peut également être solubilisé dans l'eau de distribution et absorbé, notamment lorsque l'eau a certaines caractéristiques physico-chimiques. Il est bien établi que les enfants vivant à proximité de certaines activités industrielles ou sur des terrains pollués par ces activités peuvent avoir des plombémies anormalement élevées. En France, plusieurs études épidémiologiques récentes menées sur des populations riveraines de sites industriels pollués au plomb ont confirmé les principaux facteurs de risque d'imprégnation au plomb des populations, et en particulier des jeunes enfants, vivant à proximité de ces sites [10-12].

Les effets de l'**arsenic** sur la santé sont également bien connus, qu'il s'agisse d'effets cancérigènes (cancers pulmonaires, cutanés, hépatiques, des voies urinaires), reprotoxiques (malformations congénitales, retard de croissance intra-utérins) ou systémiques (hyperkératoses, atteintes cardiovasculaires, neurologiques ou hématologiques). Il existe plusieurs études mettant en évidence l'association entre la présence d'arsenic dans les sols et l'imprégnation en arsenic des populations [13-15]. Cependant, le rôle de l'exposition à un sol pollué par de l'arsenic inorganique d'origine industrielle a été relativement peu documenté. En France, l'étude menée auprès de populations vivant sur un ancien site minier à Salsigne [2] a montré que le niveau d'arsenic urinaire était

significativement associé à la consommation de produits de jardin, mais la relation avec l'ingestion ou l'inhalation de poussières n'a pas été précisément quantifiée.

Les effets sur la santé de l'exposition au **cadmium** sont historiquement connus à partir d'études menées auprès de salariés exposés par inhalation aux vapeurs de cadmium [16-20]. Lors d'ingestion de cadmium, le principal organe cible est le rein. L'effet toxique du cadmium est cumulatif. Il est responsable de néphropathies tubulaires pouvant évoluer vers une insuffisance rénale chronique, d'atteintes osseuses (ostéoporose, ostéomalacie) consécutives à des troubles du métabolisme phospho-calcique, ainsi que d'atteintes pulmonaires. Le risque de cancer (pulmonaire et prostatique) est également établi. Plusieurs études épidémiologiques ont été menées auprès de populations résidant sur des sols pollués au cadmium, notamment au voisinage de fonderies. Ces études ont mis en évidence une association entre la pollution des sols d'une part, la concentration urinaire en cadmium et divers marqueurs d'atteinte rénale, notamment la présence de microprotéinurie d'origine tubulaire d'autre part [21-23]. L'étude belge Cadmibel a montré qu'environ 10% des sujets excrétaient plus de 2 microgrammes de cadmium par 24 heures présentaient des valeurs anormales de protéinurie tubulaire [24]. Il a été suggéré que l'exposition au cadmium dans l'enfance pouvait avoir un effet plus fort sur l'atteinte tubulaire précoce qu'une exposition plus tardive [25]. Cependant, les études de l'atteinte rénale liée au cadmium chez l'enfant sont peu nombreuses [25-28]. Les résultats de l'ensemble de ces études épidémiologiques ne sont pas tous concordants quant au rôle des différents facteurs d'exposition. Les études menées auprès de populations japonaises vivant sur une large zone rizicole ont démontré une forte association entre l'ingestion de riz contaminé et la présence d'atteinte rénale liée à une imprégnation au cadmium [29]. D'autres études n'ont montré qu'une faible association entre la consommation de produits locaux et la concentration en biomarqueurs d'imprégnation en cadmium [30]. Le rôle de l'exposition aux poussières n'est pas clairement déterminé dans ce type de situation, en comparaison du rôle de l'auto-consommation ainsi que des autres facteurs d'exposition au cadmium que sont l'alimentation générale, le tabagisme ou l'exposition professionnelle.

Enfin, l'exposition conjointe au cadmium et à l'arsenic [31], au cadmium et au plomb d'autre part [32] semble avoir un effet potentialisateur, notamment sur le rein. Cependant, la nature de cet effet modificateur n'a pas été clairement établie.

Les connaissances acquises sur ces trois composés montrent clairement la difficulté de prédire une exposition à partir des données environnementales. Des travaux récents conduits sur la problématique du plomb montrent des différences entre les prédictions modélisées et les résultats de l'exposition effective, confirmant l'importance de réaliser des études d'exposition s'appuyant sur la mesure de biomarqueurs.

Au vu des éléments d'analyse de la situation (§ 1.1.), l'InVS appuyé par l'Afssa, a été amené à recommander des mesures visant à réduire les expositions de la population de Viviez/le Crouzet. Cependant, au regard de l'état des connaissances existantes, ces éléments apparaissent insuffisants pour informer précisément la population sur les risques sanitaires encourus, pour identifier les personnes sur-exposées et leur proposer une prise en charge adaptée, pour adapter sur le long terme les mesures de protection et ou de prévention nécessaires.

1.3. Les études proposées

Il apparaît donc justifié de conduire des études de santé publique auprès de la population de Viviez/le Crouzet. Elles permettront d'évaluer précisément l'exposition de la population aux polluants concernés, d'identifier les personnes présentant des expositions supérieures à des valeurs repères et d'améliorer les connaissances sur les facteurs d'exposition au cadmium et à l'arsenic via un sol multi-pollué à des niveaux de concentration particulièrement élevés. Les résultats de ces études permettront de proposer une prise en charge individuelle aux personnes sur-exposées et d'orienter et d'adapter sur le long terme les mesures de protection et de prévention nécessaires pour la population concernée (restriction de consommation de légumes, mesures d'hygiène, dépollution des jardins).

Ces études sont :

1. le dépistage du saturnisme chez les jeunes enfants et les femmes enceintes, suivi d'une prise en charge médicale des cas identifiés ;
2. le dépistage des atteintes rénales liées au cadmium pour la totalité de la population de Viviez/le Crouzet, suivi d'une prise en charge médicale des cas identifiés ;
3. la mesure de l'exposition à l'arsenic à l'aide d'un biomarqueur pour la totalité de la population de Viviez/le Crouzet,
4. l'étude des facteurs environnementaux déterminants de l'exposition au cadmium et à l'arsenic.

Il est important de noter que ces études s'inscriront dans une dynamique nationale d'amélioration des outils et des connaissances engagée par l'InVS sur d'autres sites pollués présentant d'autres spécificités. Cet ensemble permettra d'aider à formuler des mesures de gestion à préconiser dans des situations de même nature qui viendraient à se déclarer dans les années à venir.

Le dépistage du saturnisme, le dépistage des atteintes rénales liées au cadmium et la mesure de l'exposition à l'arsenic pour la population exposée ne relèvent ici du domaine de la recherche biomédicale proprement dite que dans la mesure où leurs résultats seront reliés à ceux de l'étude des facteurs environnementaux déterminants de l'exposition au cadmium et à l'arsenic. Aussi avons-nous rassemblé leur protocole dans un seul et même document. Dans toute la suite de ce document, l'ensemble des études proposées sera donc dénommé l'« **étude de l'exposition au plomb, au cadmium et à l'arsenic par des sols pollués en Aveyron** ».

2. DEPISTAGE DU SATURNISME

2.1. Objectifs

L'objectif principal est d'ordre individuel. Le dépistage permettra d'identifier les personnes sur-exposées au plomb afin de leur permettre de bénéficier d'une prise en charge médicale (diagnostique et thérapeutique) et de mesures individuelles de réduction des expositions.

Le dépistage aura également pour objectif d'estimer la prévalence du saturnisme dans la population d'enfants et de femmes enceintes de la zone exposée.

2.2. Population

2.2.1. Zone d'étude

La zone d'étude est la « zone exposée » constituée par la totalité de la commune de Viviez et le hameau du Crouzet faisant partie de la commune d'Aubin (Aveyron). Les résultats de mesures de sols indiquent en effet une répartition de la pollution sur la totalité de la zone.

2.2.2. Population d'étude

Critères d'inclusion

- personne résidant dans la zone exposée ;
- enfant de moins de 7 ans ou femme enceinte.

En effet, les jeunes enfants et les femmes enceintes sont les catégories de population les plus à risque [9] : les enfants du fait de leur coefficient d'absorption digestive élevé et parce que leur système nerveux est en développement, les femmes enceintes du fait des risques encourus pour elles-mêmes (hypertension gravidique) et pour le fœtus (avortement, prématurité, malformations congénitales, et toxicité retardée notamment sous la forme de retards psychomoteurs).

Critères d'exclusion

- nourrissons de moins de 6 mois. En effet, la plombémie est un acte invasif difficilement acceptable pour cette tranche d'âge. De plus, ces enfants sont peu exposés à l'ingestion de poussières.

En fonction des résultats de ce dépistage, il pourra être décidé d'étendre secondairement le dépistage :

1. aux nourrissons de moins de 6 mois ;
2. aux enfants ou femmes enceintes ne résidant pas dans la zone exposée mais :
 - fréquentant de manière répétée un lieu inclus dans cette zone : école, lieu de garde, jardin d'enfants, lieu de travail...
 - consommant régulièrement des végétaux produits dans la zone exposée

2.3. Marqueur biologique

L'indicateur retenu pour évaluer l'imprégnation par le plomb est la plombémie (taux de plomb dans le sang) mesurée sur sang veineux. La plombémie reflète un état ponctuel d'équilibre entre un processus de contamination éventuellement en cours, le stockage ou le déstockage du plomb osseux, et l'élimination (excrétion, phanères, sueur). Après arrêt d'un processus d'intoxication, la plombémie diminue avec une demi-vie de 20 à 30 jours jusqu'à un nouvel équilibre dont le niveau est fonction du stock osseux.

La valeur seuil retenue pour le dépistage est 100 µg/L. Cette valeur correspond au critère de déclaration d'un cas de saturnisme chez un enfant mineur qui fait partie des maladies à déclaration obligatoire (article L. 1334-1 du code de la santé publique).

2.4. Organisation du dépistage

2.4.1. Pilotage

Le dépistage sera conduit sous le pilotage de la Ddass de l'Aveyron. Ses modalités en ont été décidées avec la collaboration du comité de pilotage sanitaire mis en place pour l'ensemble de l'étude (cf §6).

2.4.2. Recrutement de la population

La population sera informée de l'ensemble de l'étude par une campagne d'information commune (cf 4.5.1.). Cette campagne comportera diverses modalités (réunions publiques, affiches, communiqués de presse, ...) et inclura un courrier d'information destiné à l'ensemble des ménages résidant en zone exposée (cf calendrier § 7). Ce courrier précise l'objectif de l'étude, les modalités d'organisation, les bénéfices attendus et les droits des personnes participantes (cf Annexe 2 – Courriers d'information : Viviez/LeCrouzet et Montbazens).

Le courrier invitera les parents d'enfants âgés de 6 mois à 6 ans et les femmes enceintes à prendre rendez-vous au Centre Hospitalier (CH) de Decazeville où auront lieu les prélèvements sous la responsabilité du Dr. A. Bedioui.

La liste la plus exhaustive possible des enfants de moins de 7 ans (noms et coordonnées) sera établie à avec la collaboration :

- des mairies des communes concernées (Viviez et Aubin) ;
- de l'Education Nationale pour les enfants d'âge scolaire ;
- du Conseil Général pour les enfants d'âge préscolaire et les femmes enceintes (déclarations de naissance, certificats de santé, etc...)

Un comptage des rendez-vous pris sera effectué par la Ddass à l'issue de la semaine suivant l'envoi du courrier et confronté à cette liste. Une relance des non répondants sera effectuée par courrier.

2.4.3. Recueil de données

Le recueil de données sera effectué au Centre Hospitalier (CH) de Decazeville par du personnel de santé spécialisé sous la responsabilité du Dr A. Bedioui. Au préalable, celui-ci s'assurera de la bonne information de la personne concernée et recueillera son formulaire de consentement éclairé signé. Pour l'enfant, le formulaire devra avoir été signé par les deux parents (Cf Annexe 3 – Formulaires de consentement : adulte et parents).

Pour chaque personne prélevée, une fiche individuelle d'anonymisation (cf Annexe 4) sera remplie après vérification des critères d'inclusion, avec les informations suivantes :

- Nom et coordonnées de la personne dépistée
- Numéro d'anonymisation de l'étude : ce numéro permettra de relier le résultat de la plombémie des enfants de moins de 7 ans aux résultats de l'étude des facteurs d'exposition au cadmium et à l'arsenic (cf § 4).

2.4.4. Modalités de prélèvements

Les prélèvements seront effectués au Centre Hospitalier (CH) de Decazeville par du personnel de santé spécialisé. Les tubes seront enregistrés et étiquetés au moyen du numéro d'anonymisation (cf 2.4.3.). Les dosages de plombémies seront assurés par le laboratoire du CH de Decazeville.

2.5. Analyse statistique

La distribution des plombémies sera décrite et la prévalence du saturnisme (% de plombémie supérieure à la valeur seuil) sera estimée séparément parmi les enfants de moins de 7 ans et les femmes enceintes. Le taux de réponse sera estimé pour les enfants de moins de 7 ans par comparaison à la liste établie (cf §2.4.2.) ou, à défaut, aux données du recensement.

2.6. Suivi des personnes dépistées

Les résultats seront fournis aux personnes dépistées (ou aux parents s'il s'agit d'enfants mineurs) par courrier individuel et par courrier au médecin traitant dont les coordonnées auront été fournies dans le formulaire de consentement. Pendant toute la campagne, les personnes pourront consulter une permanence téléphonique d'information assurée par le Centre de toxicovigilance de Toulouse. Les modalités de suivi proposées sont les suivantes [33] :

Quel que soit le résultat de la plombémie, ce suivi comportera :

- Une information de la famille ;
- Une information du médecin traitant : celui-ci sera incité à détailler les recommandations individuelles concernant la réduction de l'exposition au plomb et à effectuer des contrôles réguliers de la plombémie.

Si la plombémie ≥ 100 microg/L, il s'agit d'un saturnisme dont la déclaration s'impose pour tout enfant mineur dans le cadre de la déclaration obligatoire (article L. 1334-1 du code de la santé publique). Aussi les mesures suivantes seront-elles mises en œuvre par la Ddass de l'Aveyron :

- Questionnaire environnemental
- Enquête au domicile (peinture, eau,)
- Mesures correctives
- Déclaration obligatoire du saturnisme

Il sera également proposé un dépistage de saturnisme pour la fratrie et les parents. Des conseils seront fournis en incitant à contrôler régulièrement la plombémie. Une orientation vers une consultation pédiatrique pourra être proposée (en urgence si la plombémie est > 250 microg/l)

3. DEPISTAGE DE L'ATTEINTE RENALE LIEE AU CADMIUM

3.1. Objectifs

L'objectif principal est d'ordre individuel. Il s'agit d'identifier les personnes présentant des marqueurs biologiques de sur-exposition au cadmium et/ou d'atteinte rénale précoce, afin de les faire bénéficier d'une prise en charge médicale (diagnostique et thérapeutique) et de mesures individuelles de réduction des expositions.

Le dépistage aura également pour objectifs :

- d'estimer la prévalence de la sur-exposition au cadmium dans la population de Viviez/le Crouzet ;
- d'identifier des sous-groupes de population sur-exposés ;
- d'estimer la prévalence de l'atteinte rénale (définie par la présence de micro-protéinurie d'origine tubulaire et/ou glomérulaire) dans la population de Viviez/le Crouzet ;
- d'analyser la relation entre la présence d'une atteinte rénale et le niveau d'imprégnation au cadmium.

3.2. Population

3.2.1. Zone d'étude

La zone d'étude est la « zone exposée » constituée par la totalité de la commune de Viviez et le hameau du Crouzet (cf 2.2.1).

3.2.2. Population d'étude

Critères d'inclusion :

- personnes résidant en zone exposée depuis plus de 6 mois. En effet, bien qu'une imprégnation significative en cadmium ait été documentée en général pour des expositions environnementales de plusieurs années (5 ans ou plus), les niveaux élevés de concentration en cadmium dans les sols de Viviez/le Crouzet ne permettent pas de fixer une durée de résidence minimale en deçà de laquelle il serait possible de considérer les habitants comme non exposés.
- adultes et enfants à partir de l'âge de 2 ans. En effet, les connaissances concernant l'imprégnation au cadmium et ses effets sur le rein chez les enfants sont encore parcellaires et ne permettent pas de considérer les enfants comme non exposés [25-28].

Les personnes ayant travaillé ou travaillant au moment de l'étude dans une entreprise située ou non à Viviez/le Crouzet comportant une exposition professionnelle à l'arsenic ou au cadmium (extraction ou production de minerais arsenicaux, de charbon ou d'or ; fonderies et traitement des minerais non ferreux ; pyrotechnie ; tannerie ; empaillage ; industrie des semi conducteurs ; traitement des bois au CCA ; cadmiage et usinage d'alliages cadmiés ; fabrication ou utilisation de baguettes de soudage au cadmium ; fabrication de matières plastiques ; fabrication ou utilisation de pesticides arsenicaux, fabrication et récupération de batteries accumulateur, ...) seront également incluses. Des items spécifiques du questionnaire permettront de les identifier.

Critères d'exclusion :

- enfants de moins de 2 ans, dans la mesure où un recueil des urines s'avère peu faisable chez les très jeunes enfants.
- personnes incontinentes ;

3.3. Marqueurs biologiques

3.3.1. Cadmium urinaire

L'indicateur biologique d'exposition retenu est la cadmiurie. La cadmiurie est bien corrélée à la charge rénale en cadmium et est généralement utilisée comme premier indicateur biologique de l'exposition au cadmium. Il reflète l'exposition chronique et la charge corporelle tant que la fonction rénale est normale et que les sites de stockage ne sont pas saturés. Lors de faibles niveaux d'exposition, la concentration urinaire du cadmium reflète essentiellement la charge corporelle, tandis qu'à des niveaux d'exposition plus élevés, elle reflète davantage l'exposition récente que la charge corporelle. La cadmiurie est exprimée en μg de cadmium/g de créatinine pour tenir compte de la diurèse.

Les seuils de cadmium urinaire à partir desquels apparaissent des anomalies tubulaires rénales ne font pas l'objet d'un consensus. Cependant, des études récentes, notamment l'étude Cadmibel citée plus haut, ont montré la présence d'altérations rénales à partir de $2 \mu\text{g}$ de cadmium par 24h [24,21]. En France, l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (Inrs) préconise une surveillance de l'atteinte rénale en médecine du travail pour les valeurs supérieures à $2 \mu\text{g}$ de cadmium/g de créatinine [34]. La sur-exposition au cadmium sera définie par une concentration urinaire supérieure à cette valeur de $2 \mu\text{g}$ de cadmium/g de créatinine.

3.3.2. Marqueurs d'atteinte rénale

Deux marqueurs seront utilisés : un marqueur d'atteinte tubulaire et un marqueur d'atteinte glomérulaire.

- Les marqueurs d'atteintes rénales tubulaires sont des protéines de bas poids moléculaire qui sont libérées dans les urines lorsqu'il y a altération tubulaire. La Retinol-Binding-Protein (RBP), est le dosage de choix dans le cadre de l'étude [35]. En effet, c'est un indicateur largement utilisé actuellement et le plus stable en fonction du pH. Une valeur de RBP supérieure à 300 µg/g de créatinine constitue un seuil en médecine du travail [34].
- Le marqueur d'atteinte glomérulaire est l'albuminurie. Une microalbuminurie est définie par une valeur supérieure à 2 mg/mmol de créatinine [33].

3.4. Organisation du dépistage

3.4.1. Pilotage

Le dépistage fait partie intégrante de l'étude (cf § 4) et sera conduit par l'InVS (Cire Midi-Pyrénées). Ses modalités en ont été décidées avec la collaboration du comité de pilotage sanitaire mis en place pour l'ensemble de l'étude (cf §6).

3.4.2. Recrutement de la population

La population sera informée de l'ensemble de l'étude par une campagne d'information commune (cf 4.5.1.). Cette campagne comportera diverses modalités (réunions publiques, affiches, communiqués de presse, ...) et inclura un courrier d'information destiné à l'ensemble des ménages résidant en zone exposée (cf calendrier § 7). Ce courrier précise l'objectif de l'étude, les modalités d'organisation, les bénéfices attendus et les droits des personnes participantes (cf Annexe 2 – Courriers d'information : Viviez/LeCrouzet et Montbazens).

Les personnes seront invitées par ce courrier à prendre rendez-vous soit par téléphone au moyen d'un numéro vert (gratuit), soit en se rendant pendant une période prédéterminée (cf Calendrier § 7) dans un lieu mis à disposition par la mairie de Viviez. Après vérification des critères d'inclusion, un rendez-vous sera proposé pour la visite à domicile d'un enquêteur pendant la période de l'enquête. Un flacon pour l'analyse d'urines sera remis en mains propres (ou envoyé à domicile si le rendez-vous est pris par téléphone) accompagné des informations précises pour le recueil des urines et du formulaire de consentement à signer (cf Annexe 3 – Formulaires de consentement : adulte et parents). Dans la mesure du possible, une même date de rendez-vous sera prise pour les différentes personnes du foyer participant à l'étude.

La liste des ménages sera établie à partir des listes électorales avec l'aide des mairies de Viviez et d'Aubin. Un comptage des rendez-vous sera effectué par la Cire à la fin de la période de prise de rendez-vous. Une relance des non répondants sera effectuée par courrier.

3.4.3. Recueil de données

Lors de la visite à domicile de l'enquêteur, celui-ci s'assurera de la bonne information de la personne concernée et recueillera son formulaire de consentement éclairé signé. Pour l'enfant, le formulaire devra avoir été signé par les deux parents (Cf Annexe 3 – Formulaires de consentement : adulte et parents).

Pour chaque personne prélevée, une fiche individuelle d'anonymisation (cf Annexe 4) sera remplie après vérification des critères d'inclusion, avec les informations suivantes :

- Nom et coordonnées de la personne dépistée
- Numéro d'anonymisation de l'étude (cf § 4).

Si les conditions ne sont pas remplies pour la validité du dosage de l'arsenic urinaire (consommation de crustacés, etc... dans les 2 à 4 jours précédents, cf § 4), un rendez-vous ultérieur sera proposé.

3.4.4. Modalités de prélèvements

Le recueil des premières urines du matin sera effectué à domicile sur flacon de 50 ml pour chaque sujet le jour du rendez-vous et gardé au réfrigérateur jusqu'à l'heure du rendez-vous.

Les flacons seront enregistrés, étiquetés au moyen du numéro d'anonymisation (cf 3.4.3.) par les enquêteurs à domicile. Les échantillons seront acheminés dans une glacière au laboratoire du CH de Decazeville qui les stockera dans un congélateur dédié. Ils seront acheminés chaque semaine au laboratoire prestataire par un transporteur spécialisé.

3.4.5. Analyse de laboratoire

Le dépistage s'effectuera en deux temps. Un dosage du cadmium urinaire sera effectué pour tous les sujets dépistés. Lorsque la cadmiurie aura été trouvée supérieure à 1 µg de Cd par g de créatinine, un dosage de RBP et une recherche de microalbuminurie seront effectués. Cette valeur de 1 µg de Cd par g de créatinine, inférieure au seuil habituellement utilisé pour la surveillance de l'atteinte rénale liée au cadmium [34] a été choisie afin d'augmenter la sensibilité du dépistage.

Les dosages seront effectués par un laboratoire sélectionné par l'InVS selon une procédure conforme au code des marchés publics. Les méthodes utilisées sont des méthodes validées ayant fait l'objet de publications scientifiques internationales :

- pour les prestations de dosage du cadmium une **technique par ICP-MS**
- une technique par néphélométrie ou par radioimmunologie pour le dosage de la microalbuminurie
- une technique par immunoanalyse utilisant le comptage de particules de latex pour le dosage de la RBP

3.5. Analyse statistique

Les analyses statistiques sont décrites dans le chapitre suivant (§4.6).

3.6. Suivi des personnes dépistées

Les résultats seront fournis aux personnes dépistées (ou aux parents s'il s'agit d'enfants mineurs) par courrier individuel et par courrier au médecin traitant dont les coordonnées auront été fournies dans le formulaire de consentement. Pendant toute la campagne, les personnes pourront consulter une permanence téléphonique d'information assurée par le Centre de toxicovigilance de Toulouse.

Les modalités de suivi proposées sont les suivantes [33]

Quels que soient les résultats, ce suivi comportera :

- Une information de la famille ;
- Une information du médecin traitant.

- Si la cadmiurie est $\geq 2 \mu\text{g/g}$, avec une RBP $< 300 \mu\text{g/g}$ et pas de microalbuminurie, une surveillance simple sera proposée avec contrôle régulier de la cadmiurie et des marqueurs.
- Si la cadmiurie est $\geq 2 \mu\text{g/g}$ avec une RBP $\geq 300 \mu\text{g/g}$ ou présence de microalbuminurie, une information spécifique sera fournie au médecin traitant. Une consultation de néphrologie avec bilan clinique et paraclinique complet pourra être proposée.

Pour les enfants, ce seuil sera ramené à $1 \mu\text{g/g}$ [25]. Une information spécifique sera fournie au médecin traitant en cas de dépassement des valeurs seuil chez un enfant. Une consultation de néphrologie pédiatrique pourra être proposée.

Les sujets ayant une exposition professionnelle actuelle au cadmium seront orientés vers leur médecin du travail.

Pour les sujets ayant une exposition professionnelle passée au cadmium et relevant potentiellement d'une surveillance post-professionnelle au sens du décret n°2001-97 du 01/02/2001 modifiant l'article R 231-56 du code du travail, une information sera fournie au médecin traitant. Les possibilités d'orientation vers une consultation spécialisée de pathologie professionnelle seront indiquées.

4. ETUDE DES FACTEURS DETERMINANTS DE L'EXPOSITION AU CADMIUM ET A L'ARSENIC

4.1. Objectifs

Les objectifs principaux sont les suivants :

- connaître la distribution des expositions au cadmium et à l'arsenic dans la population exposée, globalement et par sous-population
- analyser les facteurs environnementaux déterminants de l'exposition à ces deux polluants, notamment l'exposition à partir des sols, par ingestion ou inhalation de poussières et auto-consommation de légumes, en prenant en compte les facteurs de confusion potentiels (alimentation générale, tabagisme,...).

4.2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale de type exposé-non exposé. Elle sera conduite auprès de la totalité de la population pour laquelle un dépistage des atteintes rénales liées au cadmium et une mesure d'imprégnation à l'arsenic s'avèrent justifiés, c'est-à-dire la totalité de la population de Viviez et du hameau du Crouzet, ainsi que dans un échantillon de population de référence sélectionné dans une zone présentant des caractéristiques proches de la zone exposée sauf en ce qui concerne l'exposition au sol pollué.

4.3. Population d'étude

4.3.1. Zone d'étude

Zone exposée

La zone exposée de l'étude inclut la totalité de la commune de Viviez et le hameau du Crouzet (cf § 2.2.1).

Zone non exposée

La zone non exposée est Montbazens, commune de 1311 habitants (recensement INSEE 2004), située à une dizaine de kilomètres au sud de Viviez. Cette commune a été sélectionnée pour plusieurs raisons. D'une part, la répartition de sa population en termes de sexe, âge et catégorie socio-professionnelle, la proportion de logements individuels et l'ancienneté de l'habitat sont proches de celle de Viviez. De plus, cette commune n'appartient pas au bassin d'emploi de Decazeville (auquel appartient la commune de Viviez), et la probabilité que ses habitants soient exposés professionnellement aux métaux lourds est plus faible. Une étude de la concentration de cadmium, plomb et arsenic dans les sols et végétaux sera menée en préalable afin de vérifier l'absence de pollution du sol.

4.3.2. Définition de la population

Population exposée

Les critères d'inclusion sont les mêmes que ceux du dépistage des atteintes rénales (cf § 3.2.2.) : toute personne adulte ou enfant de 2 ans ou plus résidant dans la zone exposée depuis plus de 6 mois. Il n'y a pas lieu non plus d'établir de critère de durée de résidence pour la mesure de l'imprégnation à l'arsenic qui reflète l'exposition des jours précédents (effet non cumulatif).

Les critères d'exclusion sont également identiques à ceux du dépistage des atteintes rénales : enfants de moins de 2 ans, personnes incontinentes ;

Population non exposée

Les critères d'inclusion sont de résider en zone non exposée depuis plus de 6 mois et d'être âgé de 2 ans et plus.

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- personnes consommant régulièrement des légumes cultivés en zone exposée ;
- personnes se rendant en zone exposée régulièrement plusieurs heures par jour (y compris ayant un jardin potager) ;
- personnes ayant déjà résidé en zone exposée ;
- personnes ayant ou ayant eu une exposition professionnelle aux métaux lourds dans le cadre de leur travail (cf liste d'activités voir plus haut)
- personnes incontinentes.

4.3.3. Nombre de sujets nécessaire

La totalité de la population de la zone exposée est concernée par l'objectif descriptif de l'étude (mesure de l'imprégnation au cadmium et à l'arsenic). La seule limite est celle du taux de participation. Un taux de participation de 70% a été pris comme hypothèse.

Le nombre de sujets nécessaire a été calculé afin de mettre en évidence l'effet de l'exposition au sol (inhalation poussières et auto-consommation) sur la cadmiurie, chez des adultes non exposés professionnellement. Le calcul a été réalisé pour un test de comparaison de moyennes unilatéral, sur les données log-transformées, dans la mesure où les données d'exposition suivent généralement une distribution log-normale. La différence à mettre en évidence entre les moyennes géométriques est de l'ordre de 0,2 µg de cadmium urinaire par g de créatinine chez les auto-consommateurs de légumes de jardin, et de 0,1 µg de cadmium urinaire par g de créatinine chez

non auto-consommateurs. Un niveau attendu d'environ 0,25 µg/g en zone non exposée a été pris comme hypothèse, en cohérence avec les résultats de l'étude dioxines [36] et les résultats de l'étude NHANES 2001-2002 pour les plus de 20 ans [37]. Le calcul est basé sur l'hypothèse d'un test de comparaison de moyennes unilatéral avec un risque de première espèce α de 5% et une puissance de 95% (1- β). L'écart-type des données log-transformées observé (avant redressement) dans l'étude dioxines/UIOM, soit 1 µg/g de créatinine, a été utilisé. Un facteur multiplicatif de 1,3 a été utilisé pour tenir compte de l'inclusion de facteurs de confusion (tabagisme,..) dans l'analyse multivariée ainsi que d'un éventuel effet de « grappe » pouvant résulter de l'inclusion de plusieurs personnes d'un même ménage.

Les tableaux ci-dessous donnent les nombres de sujets nécessaires (les lignes grisées indiquent les nombres les plus proches de ceux choisis pour l'étude), corrigés du facteur multiplicatif, en fonction de k (nombre de non-exposés pour un individu exposé) pour la comparaison entre exposés et non-exposés chez les adultes auto-consommateurs (différence attendue 0,2 µg/g):

k	n exposés (auto-c.)	n non exposés (auto-c.)	n auto-consommateurs
1	82	82	164
2	122	61	183
3	163	54	217
4	204	51	255

et chez les adultes non auto-consommateurs (différence attendue 0,1 µg/g)::

k	n exposés (non auto-c.)	n non exposés (non auto-c ;)	n non auto-consommateurs
1	249	249	498
2	373	186	559
3	497	166	663
4	621	155	776

Enfin, chez les enfants de moins de 18 ans, les hypothèses suivantes ont été retenues : moyenne géométrique de 0,15 µg/g en zone non exposée, différence attendue de 0,1 µg/g, pas de distinction auto-consommateurs et non auto-consommateurs, pas de facteur multiplicatif ;

k	n exposés	n non exposés	n enfants
1	83	83	166
2	124	62	186
3	166	55	221
4	207	52	259

Sous l'hypothèse d'un taux de participation de 70% en zone exposée, 1050 sujets seront inclus, dont environ 900 (85%) adultes. L'hypothèse que la moitié de ces adultes (450) sont actuellement exposés ou ont été exposés dans le passé professionnellement à des métaux lourds mène à

l'inclusion de **450 adultes non exposés professionnellement** dans l'analyse de l'exposition environnementale, dont **90 (20%)** auto-consommateurs et **360 (80%)** non auto-consommateurs.

En se référant aux tableaux ci-dessus, ces nombres d'adultes en zone exposée nécessitent d'inclure en zone non exposée :

- pour les auto-consommateurs, un nombre équivalent ($k=1$) d'adultes, soit **90** ;
- pour les non auto-consommateurs, un nombre deux fois moindre d'adultes ($k=2$), soit **180**.

Le nombre de sujets à inclure en zone non exposée est donc de **270 adultes non exposés professionnellement**.

Sous l'hypothèse de ce même taux de participation (70%), environ 150 enfants de moins de 18 ans seront inclus en zone exposée. Afin de mettre en évidence la différence de cadmiurie attendue selon les hypothèses retenues, il est nécessaire d'inclure en zone non exposée un nombre trois fois moindre ($k=3$) d'enfants, soit 50 enfants. Ce nombre sera atteint en incluant les enfants des ménages des adultes participants.

Au total, le nombre de sujets nécessaire est de 920 sujets (600 en zone exposée, 320 en zone non exposée), dont :

- 180 (90 exposés et 90 non exposés) adultes auto-consommateurs
- 540 (360 exposés et 180 non exposés) adultes non auto-consommateurs ;
- 200 (150 exposés et 50 non exposés) enfants.

Auquel on doit ajouter un nombre évalué à 450 adultes en zone exposée, exposés professionnellement actuellement ou dans le passé, qui ne seront pris en compte que pour l'objectif descriptif, soit un nombre total de 1370 sujets.

4.3.4. Constitution des échantillons

Aucun échantillonnage ne sera réalisé dans la zone exposée dans la mesure où la totalité de la population sera invitée à participer à l'étude.

Dans la zone non exposée, l'échantillon sera stratifié selon : le groupe d'âge (enfants/adultes) d'une part, et l'auto-consommation de légumes d'autre part, afin d'assurer un nombre minimal de sujets pour la comparaison exposés/non exposés à l'intérieur de chacun des sous-groupes de population auto-consommateur et non auto-consommateur. Chez les adultes, une stratification supplémentaire sur la durée de résidence (< ou > à 20 ans) sera effectuée dans la mesure du possible, afin d'obtenir une répartition de la durée de résidence similaire dans la zone exposée et dans la zone non exposée. (cf §4.3.3.)

4.4. Marqueurs biologiques

4.4.1. Exposition au cadmium

Les marqueurs biologiques retenus sont ceux utilisés pour le dépistage de l'atteinte rénale (cf 3.3.) :

- Cadmiurie pour mesure de l'imprégnation au cadmium ;
- Concentration urinaire de RBP et recherche de microalbuminurie.

4.4.2. Exposition à l'arsenic

Il convient de distinguer l'arsenic inorganique (ou minéral), d'origine environnementale et industrielle, toxique par voies respiratoire et digestive, de l'arsenic organique d'origine alimentaire très faiblement toxique, qui transite simplement dans l'organisme avant d'être éliminé rapidement dans les urines. La principale source alimentaire d'arsenic organique est constituée par les poissons de mer et les coquillages. L'arsenic inorganique (Asi) est métabolisé au niveau du foie en acide méthylarsonique (MMA) et en acide diméthylarsinique (DMA). Ces métabolites et une fraction de l'arsenic inorganique absorbé sont excrétés dans les urines. Environ 70% des composés inorganiques absorbés sont rapidement éliminés dans les urines (demi-vie de 2 à 6 jours), sous forme de MMA pour 25% et de DMA pour 50%.

Le dosage d'arsenic urinaire total (somme de l'arsenic inorganique (Asi), l'acide méthylarsonique (MMA) et l'acide diméthylarsinique (DMA) dans l'urine) est l'indicateur de choix de l'exposition à l'arsenic inorganique.

Les teneurs mesurées dans les urines sont le reflet d'une exposition récente (derniers jours). Il est recommandé de ne pas consommer de poissons de mer ni de crustacés au moins 48 heures avant le prélèvement d'urines car cette consommation peut entraîner une augmentation de DMA dans les urines [38]. Chez les individus non professionnellement exposés à l'arsenic et ne vivant pas dans une région contaminée, la concentration de la somme Asi+MMA+DMA est généralement inférieure à 20 µg/g de créatinine. La valeur de 15 µg/g correspondant au 95^{ème} percentile de la distribution des concentrations observées dans une étude nationale en Allemagne a été choisie comme référence [39].

4.5. Organisation de l'étude

4.5.1. Information de la population

La population sera informée de l'ensemble de l'étude par une campagne d'information commune (cf 4.5.1.). Cette campagne comportera diverses modalités (réunions publiques, affiches, communiqués de presse, ...) et inclura un courrier d'information destiné à l'ensemble des ménages résidant en zone exposée comme en zone non exposée (cf calendrier § 7). Ce courrier précise l'objectif de l'étude, les modalités d'organisation, les bénéfices attendus et les droits des personnes participantes (cf Annexe 2 – Courriers d'information : Viviez/LeCrouzet et Montbazens).

4.5.2. Inclusion des sujets

En zone exposée, toute la population sera invitée à participer selon les modalités décrites pour le dépistage des atteintes rénales liées au cadmium (cf § 3.4.2.)

En zone non exposée, la liste des ménages sera établie à partir des listes électorales avec l'aide de la mairie de Montbazens. Un premier contact téléphonique sera réalisé auprès de la totalité des ménages de la commune afin de recenser les ménages auto-consommant ou non des légumes et de recueillir la durée de résidence du ménage dans la commune et la composition des ménages.

Lors de ce contact téléphonique, la participation sera proposée d'emblée à toutes les personnes vérifiant les critères d'inclusion dans les ménages résidant depuis plus de 6 mois dans la commune. Au cas où les nombres de sujets inclus s'avèreraient supérieurs aux nombres de sujets nécessaires dans chaque strate (enfants, adultes auto-consommateurs ou non), un tirage au sort sera éventuellement effectué afin de rendre l'échantillon le plus similaire possible à celui des sujets exposés (cf plus haut). Si le nombre de sujets nécessaire n'est pas atteint, une relance des ménages non participants sera effectuée par téléphone.

4.5.3. Questionnaire

Les principales informations à recueillir sont les suivantes (cf annexe 4) :

- **Données individuelles**

- paramètres socio-démographiques classiques : âge, sexe, catégorie socio-professionnelle, niveau d'étude
- état de santé : poids, taille, présence d'antécédent pathologique (pathologie rénale, diabète, hypertension, pathologies osseuses), quelques traitements (mucolytiques, antihypertenseur avec enzyme de conversion),

- **Données concernant l'habitat**

Adresse (ou géolocalisation du logement sur un plan), taille du ménage, ancienneté de résidence sur la zone, type de logement (maison individuelle, appartement)

- **Mode de vie** (dans les 4 jours précédant / en moyenne l'année précédente)

Activité journalière habituelle, loisirs : bricolage, randonnées, temps passé dans les jardins publics, activités pratiquées dans le jardin (jardinage, détente,...), activités de terrassement.

- **Alimentation générale** (dans les 4 jours précédant / en moyenne l'année précédente)

Consommation de produits de la mer,
Consommation d'abats

- **Auto-consommation** (dans les 4 jours précédant / en moyenne l'année précédente)

Présence d'un puits, usages de l'eau de puits (boisson, arrosage, cuisine...)-

Présence d'un jardin potager

Consommation de produits de ce jardin ou consommation de produits du voisinage proche

- **Tabac, alcool**

Consommation d'alcool (vin)

Statut fumeur, consommation tabagique, tabagisme passif

- **Exposition professionnelle**

Profession actuelle ou passée en liaison avec les métaux lourds

4.5.4. Recueil des données

L'enquête aura lieu à domicile selon les modalités décrites plus haut (§ 3.4.3.). Lors de la visite à domicile de l'enquêteur, celui-ci s'assurera de la bonne information de la personne concernée et recueillera son formulaire de consentement éclairé signé. Pour l'enfant, le formulaire devra avoir été signé par les deux parents (Cf Annexe 3 – Formulaires de consentement : adulte et parents).

Pour chaque personne prélevée, une fiche individuelle d'anonymisation (cf Annexe 4) sera remplie après vérification des critères d'inclusion, avec les informations suivantes :

- Nom et coordonnées de la personne dépistée
- Numéro d'anonymisation de l'étude.

Si les conditions ne sont pas remplies pour la validité du dosage de l'arsenic urinaire (consommation de crustacés, etc... dans les 2 jours précédants, cf § 4), un rendez-vous ultérieur sera proposé.

Le questionnaire sera rempli en face-face à domicile par les enquêteurs de façon confidentielle. Il sera rempli par les parents pour les enfants de moins de 15 ans.

4.5.5. Modalités de prélèvements

Les prélèvements d'urine seront recueillis selon les modalités décrites au § 3.4.4.

4.5.6. Analyse de laboratoire

Les dosages seront effectués comme décrits au § 3.4.5. par le laboratoire prestataire sélectionné. Le dosage de l'arsenic urinaire sera effectué par une technique par spectrophotométrie par absorption atomique, et sera exprimé en microgramme par gramme de créatinine urinaire.

4.6. Analyse statistique

Les analyses statistiques prendront en compte le plan de sondage : stratification et poids de sondage (le cas échéant).

4.6.1. Taux de réponse

Le taux de réponse sera calculé de manière globale et par population (exposée ou non), sur la base de la population éligible. Une comparaison des participants et des non participants sera effectuée à partir des données du dernier recensement pour les exposés, et sur la base des données de la première enquête téléphonique pour les non-exposés, afin d'évaluer les biais de réponse éventuels. Suite à cette analyse des taux de réponse, des redressements (ajustement des poids de sondage) pourront être mis en œuvre afin de compenser la non-réponse.

4.6.2. Analyse descriptive

Les caractéristiques socio-démographiques, les facteurs de confusion et les facteurs d'exposition identifiés ci-après (4.6.3), feront l'objet d'une analyse descriptive globale, par zone d'exposition et éventuellement par groupe de consommation.

Les concentrations en cadmium et en arsenic suivent généralement des distributions asymétriques (distribution log-normale) : cette asymétrie sera vérifiée avant toute analyse statistique.

Les niveaux d'imprégnation seront décrits en termes notamment de moyennes géométriques de cadmiurie, d'arsenic urinaire pour les populations des zones exposée et non exposée et dans les différents sous-groupes d'intérêt. Les percentiles 50, 75 et 95 ainsi que les min et max seront également présentés.

Une prévalence de sur-exposition au cadmium pour l'ensemble de la population exposée sera estimée par calcul du pourcentage de population dépassant la valeur de référence de cadmiurie ($2\mu\text{g/g}$ créatinine), et pour les différents sous-groupes.

Les sujets ayant ou ayant eu une exposition professionnelle au cadmium et/ou à l'arsenic seront identifiés à partir de questions spécifiques du questionnaire portant sur ce type d'exposition (industrie, poste à risque). La distribution des concentrations en cadmium et en arsenic sera décrite pour ce groupe de sujets. Cependant ils seront exclus ultérieurement de l'analyse des facteurs déterminants environnementaux de l'exposition au cadmium et à l'arsenic (cf § 4.6.3.).

4.6.3. Analyse des facteurs environnementaux de l'exposition au cadmium et à l'arsenic

Les variables d'intérêt sont les suivantes :

- Cadmiurie
- Arsenic urinaire

Ces deux variables seront analysées de manière quantitative, et en termes de pourcentages au-dessus du seuil pour la cadmiurie.

Des modèles de régression seront mis en œuvre afin d'étudier le lien entre les biomarqueurs (cadmiurie d'une part et arsenic urinaire d'autre part) et les facteurs d'exposition. L'analyse sera conduite séparément chez les adultes et chez les enfants. Les concentrations subiront une transformation log après vérification de l'hypothèse plausible de log-normalité des concentrations.

L'analyse portera sur les facteurs suivants pour lesquels des indicateurs seront construits :

Facteurs d'exposition environnementale par ingestion ou inhalation de poussières de sols :

- Type d'activités pratiquées sur le site (jardinage, randonnées,...)
- Durée de résidence dans la zone exposée ;
- Niveau d'exposition apprécié à partir de la localisation géographique de la résidence correspondant à une concentration dans les sols et des lieux de pratique des activités

Facteurs d'exposition environnementale par autoconsommation :

- Type de végétaux autoconsommés
- Fréquence de consommation de végétaux autoproduits, venant du voisinage proche, d'eau provenant d'un puits
- Niveau d'exposition apprécié à partir de la zone de culture des végétaux, et de la localisation du puits : concentration en cadmium et arsenic du jardin estimée par géoréférencement.

Les facteurs de confusion suivants seront également pris en compte :

- Facteurs physiologiques : âge, sexe, poids corporel, activité physique ?
- Pathologies (notamment rénales, et hépatique)
- Exposition tabagique

- Consommation d'alcool
- Indicateur de l'exposition liée à l'alimentation générale :
- Fréquence de consommation de produits de la mer et d'abats

Une première analyse univariée sera réalisée avant la mise en œuvre d'un modèle multivarié prenant en compte l'effet de l'ensemble des facteurs ayant un lien avec les biomarqueurs, ainsi que des interactions éventuelles entre les facteurs.

Les données censurées à gauche (inférieures à LOD ou LOQ) seront prises en compte par méthode de substitution (remplacement des valeurs censurées par LOD/2 ou LOQ/2 par exemple) ou par des modèles de régression adaptés aux données censurées (méthode tobit) selon la proportion de valeurs censurées. La méthode de substitution peut-être utilisée lorsque la proportion de valeurs censurées est faible mais risque d'engendrer des biais importants lorsque la proportion de valeurs censurées est élevée.

Une analyse multivariée sera également conduite par régression logistique pour la proportion de cadmiurie dépassant le seuil.

4.6.4. Etude des facteurs déterminants de l'atteinte rénale liée au cadmium

Description des variables d'intérêt :

Les moyennes géométriques de RBP et d'albuminurie seront estimées, les distributions seront décrites, pour l'ensemble des sujets dont la cadmiurie sera > 1 microg/g.

Une prévalence d'atteinte rénale dans la population exposée, globalement et dans les différents sous-groupes (adultes exposés et non exposés professionnellement, auto-consommateurs et non auto-consommateurs, enfants) sera estimée par calcul des pourcentages de sujets dont la valeur de RBP sera trouvée supérieure à 300 microg/g ou dont la valeur d'albuminurie sera trouvée supérieure à 2 mg/mol de créatinine.

Analyse de la relation imprégnation/ atteinte rénale :

La relation entre les niveaux de RBP, d'albuminurie et de cadmiurie sera analysée. L'effet de l'arsenic urinaire sera pris en compte dans l'analyse. Pour les enfants pour lequel un dosage de plombémie aura été effectué, celles-ci sera également prise en compte dans l'analyse.

4.7. Accompagnement des personnes participantes

Les résultats seront fournis aux personnes dépistées (ou aux parents s'il s'agit d'enfants mineurs) par courrier individuel et par courrier au médecin traitant dont les coordonnées auront été fournies dans le formulaire de consentement. Pendant toute la campagne, les personnes pourront consulter une permanence téléphonique d'information assurée par le Centre de toxicovigilance de Toulouse.

De plus, une information spécifique sera fournie pour les personnes pour lesquelles la concentration de l'arsenic urinaire sera trouvée supérieure à la valeur de référence de 15 microgramme/g [39]. L'orientation vers le médecin du travail en cas d'exposition professionnelle actuelle à l'arsenic, ainsi que les possibilités de surveillance post-professionnelle en cas d'exposition professionnelle passée, seront indiquées dans cette information.

5. ASPECTS ETHIQUES

5.1. Information des personnes

Les personnes sollicitées seront informées des objectifs et des modalités de l'étude, des bénéfices attendus et de leurs droits par un courrier accompagné d'une notice d'information complète (cf Annexe 2 – Courriers d'information : Viviez/LeCrouzet et Montbazens). Leur consentement éclairé pour participer sera formellement sollicité par écrit. Pour l'enfant, le formulaire devra avoir été signé par les deux parents (Cf Annexe 3 – Formulaire de consentement : adulte et parents).

Elles seront informées du caractère volontaire et bénévole de leur participation. En cas de refus de participer, les personnes éligibles de Viviez/le Crouzet auront la possibilité de bénéficier du dépistage du saturnisme (pour les personnes éligibles cf § 2.2.2), du dépistage de l'atteinte rénale liée au cadmium et de la mesure de l'arsenic urinaire. Il leur sera indiqué que seuls les résultats de leurs analyses (sang, urine) pourront leur être communiqués individuellement, mais que l'interprétation de ceux-ci restera limitée, et que leurs résultats ne pourront être utilisés dans le cadre de l'étude.

Les personnes seront informées de leur droit d'accès et de rectification des données les concernant.

5.2. Confidentialité

Toutes les données seront recueillies par des personnes habilitées par le promoteur de l'étude, l'Institut de Veille Sanitaire, et par la Ddass de l'Aveyron en ce qui concerne les dosages de plombémie, dans le strict respect du secret professionnel. La confidentialité des données individuelles sera scrupuleusement assurée. Les informations les concernant, notamment les résultats des marqueurs biologiques, ne seront communiquées qu'aux individus eux-mêmes, aux parents pour les enfants mineurs, et aux médecins traitants si les personnes en font la demande. Les données nécessaires à l'étude seront anonymisées avant d'être saisies et analysées. Le présent protocole fait l'objet d'une demande d'autorisation auprès de la Commission de Protection des Personnes (CPP), du Ministère de la Santé, du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et de la Commission Nationale Informatiques et Libertés (CNIL).

5.3. Déontologie

L'étude sera conduite en respectant les recommandations en matière de déontologie et de bonnes pratiques en épidémiologie [40], en particulier en ce qui concerne les modalités de publication scientifique des résultats de l'enquête. Le rapport sera élaboré par l'InVS. Il sera transmis à toutes les personnes ayant contribué à l'étude. Il sera également transmis à l'ensemble des autorités concernées.

6. PILOTAGE

6.1. Comité scientifique

L'InVS a la responsabilité scientifique des études. Le Dr Valérie Schwoebel en est le principal investigateur. Les modalités scientifiques du protocole de ces études sont élaborés par un groupe projet de l'InVS assisté par un comité scientifique composé des personnes suivantes :

- Frédéric Dor, Dr Nadine Fréry, Florence Kermarec, Mathilde Pascal, Hélène Sarter, Dr Georges Salines (Département santé-environnement, InVS)
- Nicolas Sauthier (Cire Midi-Pyrénées)

- Dr Robert Garnier (directeur CAP Paris)
- Dr Claudine Cabot (directrice CAP Toulouse)
- Prof. Dominique Chauveau (service de néphrologie, CHU Toulouse)
- Prof. François Bouissou (service de néphrologie pédiatrique, CHU Toulouse)

6.2. Comité de pilotage sanitaire

Les modalités de conduire des études sur le terrain, et les modalités d'information de la population sont élaborées et décidées en collaboration avec un comité de pilotage sanitaire local dirigé par la Ddass de l'Aveyron et la Cire Midi-Pyrénées.

Le comité de pilotage comprend les personnes suivantes :

- Mm les maires des communes d'Aubin, Viviez et Montbazens ;
- Dr Vergnes, médecin généraliste à Viviez
- Dr Bedioui, président de la commission médicale d'établissement, CH de Decazeville
- Dr Dardaillon, responsable du service de PMI de l'Aveyron
- Dr Gauthier, médecin conseil auprès de l'Inspection Académique de l'Aveyron
- Dr N'Diaye, médecin du travail à Decazeville
- Dr Amirou, responsable du service de néphrologie du CH Rodez
- Dr Claudine Cabot, directrice du Centre de toxicovigilance de Toulouse Midi-Pyrénées

7. CALENDRIER

Juin - octobre 2008 :

- Juin 2008 : information publique en direction des populations du bassin de Decazeville (Viviez, Aubin, et Montbazens)
- Septembre 2008 : envoi du courrier individuel d'information et d'invitation à participer dans les deux zones exposée (Viviez/le Crouzet) et non exposée (Montbazens)
- Semaine 38 : enquête téléphonique pour le recrutement en zone non exposée (Montbazens)
- Semaines 40 et 41 : prise de rendez-vous pour les volontaires en zone exposée (Viviez/le Crouzet)
- Semaines 41 à 44 : enquête à domicile pour les deux zones, dépistage du saturnisme au CH de Decazeville ;
- Semaines 43 à 48 : rendu des résultats individuels de plombémie

Novembre 2008 – Juin 2009

- Analyses biologiques des prélèvements urinaires
- Analyse des données épidémiologiques (étude des facteurs environnementaux de l'exposition au cadmium et à l'arsenic)

Juin 2009 – Décembre 2009

- Rendu des résultats individuels concernant les imprégnations au cadmium et à l'arsenic ;
- Rédaction du rapport scientifique

Janvier 2010 – Décembre 2010

- Publication du rapport scientifique
- Publications scientifiques

8. FINANCEMENT

L'étude est financée conjointement par le Ministère de la Santé, l'InVS et le Groupement régional de la santé publique Midi-Pyrénées.

La conduite de l'enquête sur le terrain et les analyses de laboratoire seront confiées par l'InVS à des sociétés prestataires sélectionnés à la suite d'une procédure d'appel d'offres conforme au code des marchés publics.

REFERENCES

1. Darmendrail D, Baize S, Barbier J, Freyssinet P, Salpeteur I, Wavrer P. Fond géochimique naturel. Etat des connaissances à l'échelle nationale. Rapport BRGM/RP-50158-FR ; 2000 <http://www.brgm.fr/> .
2. Fréry N, Ohayon A, Quenel P. Etude des risques sanitaires liés à la pollution d'origine industrielle dans la région de Salsigne (Aude) : Enquête sur l'exposition de la population à divers polluants présents sur le site. Réseau National de Santé Publique, Décembre 1998.
3. Fréry N, Ledrans M, Rotily M, Verger P, Evaluation des conséquences sanitaires et environnementales de la pollution d'origine industrielle au cadmium autour du site T.L.M. dans le quinzième arrondissement de Marseille. Observatoire Régional de la Santé Provence-Alpes-Côte-d'Azur, 2001, 126 p. <http://www.orspaca.org/>
4. Heyman C, Haeghebaert S, Farvacques C, Kalache N. Pertinence d'un dépistage du saturnisme et de mesures de l'imprégnation de la population en cadmium sur le secteur de Mortagne-du-Nord. Institut de Veille Sanitaire, 2008, 39p. <http://www.invs.sante.fr>
5. Vergnes J-R. Contribution à l'étude des intoxications professionnelles par le cadmium. Thèse pour le doctorat en médecine, Faculté de médecine de Montpellier, 1977.
6. Cellule interrégionale d'épidémiologie Midi-Pyrénées. Incidence de l'insuffisance rénale grave dans le bassin de Decazeville. Drass Midi-Pyrénées, Février 2008, 11 p..
7. Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (Ineris). Fiches de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. <http://www.ineris.fr/>
8. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Plomb dans l'environnement : quels risques pour la santé ? Expertise collective, INSERM, 1999, 461 p.
9. Garnier R. Plomb. In Bismuth C, Baud F, Conso F, Dally S, Fréjaville JP, Garnier R, Jaeger A. Toxicologie clinique. 5ème édition, Flammarion, Paris, 2000 : 638-655.
10. InVS et DDASS de Côte-d'Or. Evaluation de l'imprégnation saturnine des enfants exposés aux polluants émis par l'usine TCS à Seurre (Côte-d'Or). Institut de veille sanitaire, 1999 ; 60 p. et annexes.
11. CIREI Rhône-Alpes-Auvergne. Evaluation de l'exposition des enfants au plomb émis par l'usine Metaleurop à Arnas (Rhône). Résultats du dépistage des imprégnations au plomb et de l'analyse des facteurs de risques. DRASS Rhône-Alpes, 1999 ;59 p. et annexes.
12. Institut de Veille Sanitaire. Dépistage du saturnisme autour des sources industrielles de plomb. Organisation des programmes de dépistage et évaluation de l'efficacité des mesures de réduction de l'exposition Tome 2. Institut de Veille Sanitaire, Juin 2001, <http://www.invs.sante.fr>.

13. Kalman DA, Hughes J, van BG, Burbacher T, Bolgiano D, Coble K, et al. The effect of variable environmental arsenic contamination on urinary concentrations of arsenic species. *Environ Health Perspect* 1990 ;89:145-51.
14. Reif JS, Tsongas TA, Mitchell J, Keefe TJ, Tessari JD, Metzger L, et al. Risk factors for exposure to arsenic at a hazardous waste site. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1993;3 Suppl 1:73-86.
15. Hinwood AL, Sim MR, Jolley D, de KN, Bastone EB, Gerostamoulos J, et al. Exposure to inorganic arsenic in soil increases urinary inorganic arsenic concentrations of residents living in old mining areas. *Environ Geochem Health* 2004 ;26(1):27-36.
16. Jarup L., Berglund M., Elinder C.G., Nordberg G. and Vahter M., Health effects of cadmium exposure-a review of the literature and a risk estimate, *Scandinavian Journal of Work and Environmental Health* 1998: 24(3): 240.
17. Mason H.J., Davison A.G., Wright A.L., Guthrie C.J., Fayers P.M., Venables K.M., Smith N.J., Chettle D.R., Franklin D.M., Scott M.C. et al., Relations between liver cadmium, cumulative exposure, and renal function in cadmium alloy workers, 1988, *British Journal of Industrial Medicine*, 45(12): 793-802.
18. Thun M.J., Osorio A.M., Schober S., Hannon W.H., Lewis B. and Halperin W., Nephropathy in cadmium workers: assessment of risk from airborne occupational exposure to Cadmium, 1989, *British Journal of Industrial Medicine*, 46(10): 689-697.
19. Chia K.S., Ong C.N., Ong H.Y. and Endo G., Renal tubular function of workers exposed to low levels of cadmium, 1989, *British Journal of Industrial Medicine*, 46: 165-170.
20. Roels H.A., Lauwerys R.R., Bernard A.M., Buchet J.P., Vos A. and Oversteyns M., Assessment of the filtration reserve capacity of the kidney in workers exposed to cadmium, 1991, *British Journal of Industrial Medicine*, 48(6): 365-374.
21. Staessen J.A., Lauwerys R.R., Ide G., Roels H.A., Vyncke G., Amery A. Renal function and historical environmental cadmium pollution from zinc smelters. *Lancet* 1994; 343: 1523-7.
22. Hayano M., Nogawa K., Kido T., Kobayashi E., Honda R. and Turitani I., Dose-response relationship between urinary cadmium concentration and beta2-microglobulinuria using logistic regression analysis, 1996, *Archives of Environmental Health*, 51(2): 162-167.
23. Jarup L., Hellstrom L., Alfven T., et al. Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occup Environ Med* 2000; 57: 668-672.
24. Buchet J.P., Lauwerys P., Roels H., et al. Renal effects of cadmium body burden of the general population ; *Lancet*, 1990 ; 336: 699-702.
25. Trzcinka-Ochocka M, Jakubowzki M, Rasniewska G, Halatek T. Gaziewski A. The effect of environmental cadmium exposure on kidney function: the possible influence of age. *Environmental Research* 2004: 95: 143-150.
26. Diaz-Barriga F., Santos M.A., Mejia JdJ., et al. Arsenic and cadmium exposure in children living near a smelter complex in San Luis Potosi, Mexico. *Environmental Research* 1993; 62: 242-250.
27. Noonan C.W., Sarasua S.M., Campagna D., Kathman S.J., Lybarger J.A. Mueller P.W. Effects of exposure to low level of environmental cadmium on renal biomarkers. *Environmental Health Perspectives* 2002; 110: 151-155.
28. De Burbure C, Buchet JP, Leroyer A, et al. Renal and neurologic effects of cadmium, lead, mercury, and arsenic in children: evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure levels. *Environ Health Perspect.* 2006 ;114:584-90.
29. Kido T., Nogawa K., Ohmichi M.Y. Significance of urinary cadmium concentration in a Japanese population environmentally exposed to cadmium. *Arch Environ Health* 1992; 47(3): 196-202.

30. Strehlow CD., Barltrop D. The Science of the Total Environment, Elsevier, Amsterdam 1988. Ch.1. Health Studies, 101-133.
31. Hong F., Jin T., Zhang A. Risk assessment on renal dysfunction caused by co-exposure to arsenic and cadmium using benchmark dose calculation in a Chinese population. *Biometals* 2004 ; 17 : 573-580.
32. Staessen J.A., Buchet J.-P., Ginucchio G. et al. Public health implications of environmental exposure to cadmium and lead : an overview of epidemiological studies in Belgium. *Journal of Cardiovascular Risk* 1996; 3:26-41.
33. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (Anaes). Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Recommandations, Septembre 2002. <http://www.has-sante.fr/>
34. Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS). Base de données Biotox. <http://www.inrs.fr/>.
35. Bernard A. Renal dysfunction induced by cadmium: biomarkers of critical effects. *Biometals* 2004; 17: 519-523.
36. Étude d'imprégnation par les dioxines des populations vivant à proximité d'usines d'incinération d'ordures ménagères. Synthèse des résultats. Institut de Veille Sanitaire. 2006. <http://www.invs.sante.fr/>.
37. National Center for Health Statistics (NCHS) National Health and Nutrition Examination Survey. <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>
38. Johnson LR, Farmer JG. Use of human metabolic studies and urinary arsenic speciation in assessing arsenic exposure. *Bull Environ Contam Toxicol* 1991; 46: 53-61.
39. Becker K, Schulz C, Kaus S, Seiwert M, Seifert B. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in the urine of the German Population. *Int J Hyg Environ Health* 2003; 206: 15-24.
40. Association des Epidémiologistes de Langue Française (ADELF), Association pour l'Étude de l'Épidémiologie des Maladies Animales (AEEMA), Association pour le Développement des Études et Recherches Épidémiologiques en Santé Travail (ADEREST), Association pour le développement de l'Épidémiologie de Terrain (Epiter). Recommandations de déontologie et bonnes pratiques en épidémiologie. Version France 2007, Paris. ADELFF. 37 p <http://adelf.isped.u-bordeaux2.fr/>

ANNEXES

Annexe 1 : Note de la Cire Midi-Pyrénées à la Ddass de l'Aveyron, 5 février 2008

Annexe 2 : Courriers d'information – Viviez/leCrouzet et Montbazens

Annexe 3 : Formulaires de consentement – Adulte et parents

Annexe 4 : Fiche d'anonymisation

Annexe 5 : Questionnaires