

Des biomarqueurs humains à la biosurveillance humaine en santé environnementale en Europe*

Temps forts de la Conférence tenue à Paris les 4 et 5 novembre 2008

Ludwine Casteleyn (ludwine.casteleyn@health.fgov.be)¹, Pierre Biot², Anne-Catherine Viso³

1/ Centre for Human Genetics, Université de Louvain, Belgique 2/ SPF Santé publique, Sécurité de la chaîne alimentaire et Environnement, DG Environnement, Bruxelles, Belgique
3/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

* Traduit de l'anglais

Les biomarqueurs humains

L'exposition à un agent externe peut conduire à une série d'événements biologiques susceptibles d'affecter la santé des individus. Les biomarqueurs sont utilisés comme indicateurs de ces événements. Ils indiquent des étapes successives allant d'une exposition à une dose interne, d'une dose interne à une dose biologiquement efficace, d'un effet biologique précoce à l'altération d'une structure ou d'une fonction et éventuellement à une maladie. Les biomarqueurs ont été définis par le Centre international de recherche sur le cancer de l'OMS (CIRC) comme « toute substance, structure ou processus pouvant être mesuré dans le corps humain ou les matrices biologiques susceptible d'influencer ou de prédire l'incidence ou l'apparition d'une maladie » [1]. S'en suit une distinction entre biomarqueurs d'exposition, d'effet et de sensibilité (encadré 1).

Chez l'Homme, les mesures de biomarqueurs les plus courantes sont effectuées dans le sang, l'urine, le lait maternel et l'air expulsé, mais peuvent l'être également dans des fragments de cheveux, d'ongles, de tissu lipidique voire d'autres tissus. Des biomarqueurs sont également mesurés dans les plantes, les animaux et dans l'écosystème en général. Seuls les biomarqueurs humains et la biosurveillance humaine sont traités dans ce numéro hors-série du BEH.

La biosurveillance humaine

La biosurveillance humaine (BH) fait référence à des activités de surveillance utilisant des biomarqueurs d'expositions environnementales, ou de maladies et/ou dysfonctionnements environnementaux, ou de susceptibilité génétique, et de leurs relations éventuelles [3,4]. La surveillance fait en principe référence à un échantillonnage et une analyse répétées ou continues ; ce terme est néanmoins fréquemment utilisé pour des activités ponctuelles. Quelques exemples concrets sont présentés ci-après.

Il convient de distinguer la biosurveillance humaine dans le domaine de la santé environnementale du dépistage en santé publique. Le dépistage vise essentiellement à identifier, chez des individus apparemment en bonne santé, une maladie ou un état antérieur à la maladie. Selon le Comité national du Royaume-Uni pour le dépistage, il s'agit d'une action de santé publique qui consiste notamment à proposer un questionnaire

ou un test à des individus, appartenant à une population particulière, qui ne perçoivent pas forcément être à risque ou déjà atteints d'une maladie ou par ses complications. Le but du dépistage est d'identifier les personnes les plus susceptibles d'être aidées par la délivrance ultérieure de tests ou de traitements permettant de réduire le risque de maladie ou de complications [5]. En médecine du travail par exemple, le dépistage génétique peut permettre de détecter des caractéristiques héritées qui peuvent être l'indication d'une plus grande susceptibilité à certaines affections liées à des risques professionnels. La biosurveillance génétique peut identifier des modifications du matériel génétique résultant d'expositions à des substances nocives. Une pratique de sélection à l'embauche qui serait basée sur les résultats de tests de dépistage génétique n'est pas à ce jour considérée comme une politique rationnelle de protection de la santé des travailleurs ; elle est même interdite dans certains pays [6].

La médecine clinique et la médecine du travail, en particulier, fournissent des exemples passés et actuels démontrant l'intérêt de l'analyse d'échantillons corporels humains pour mesurer des indicateurs d'expositions et des risques pour la santé, et pour évaluer éventuellement l'efficacité de mesures de prévention. Depuis plus d'un siècle, dans le cadre de la prévention des risques professionnels, les médecins du travail et les hygiénistes industriels utilisent des marqueurs biologiques pour surveiller l'exposition des travailleurs à différentes substances dangereuses, en associant cette biosurveillance à des mesures d'hygiène et à la surveillance du milieu de travail lui-même. Depuis cette époque, les biomarqueurs humains les plus fréquemment mesurés sont les métaux comme le plomb, le cadmium, le mercure, le nickel, le chrome et l'arsenic, et des substances chimiques comme l'aniline, le benzène, le disulfure de carbone, le styrène, le chlorobenzène et les hydrocarbures aliphatiques chlorés. Cette biosurveillance répétée est considérée comme faisant partie du suivi médical des travailleurs qui ont pu être exposés, à l'occasion de leur examen périodique. L'expérience et l'expertise obtenues en médecine du travail permettent de délivrer un message fort quant à l'intérêt de la biosurveillance [7].

Encadré 1 Définition des biomarqueurs [2] selon l'Organisation mondiale de la santé

| | |
|----------------------------|--|
| Biomarqueur d'exposition | Une substance exogène, un métabolite primaire ou la réponse à une interaction entre un agent xénobiotique et une molécule ou cellule-cible mesurée dans un compartiment de l'organisme. |
| Biomarqueur d'effet | Une altération biochimique, physiologique, comportementale ou autre, mesurable dans un organisme, qui, selon son ampleur, peut être reconnue comme étant associée à une atteinte, confirmée ou possible, de l'état de santé, ou à une maladie. |
| Biomarqueur de sensibilité | Un indicateur de la capacité innée ou acquise d'un organisme à répondre à l'exposition à une substance xénobiotique spécifique. |

Valeur ajoutée de la biosurveillance humaine en santé environnementale

En santé environnementale, les biomarqueurs humains sont un outil :

- pour la recherche, pour accroître nos connaissances, tester des hypothèses sur les liens de causalité entre les facteurs environnementaux et la santé ;
- pour les programmes de surveillance ou de mesures effectués périodiquement qui fournissent des informations sur la prévalence de l'exposition aux agents environnementaux et leurs conséquences pour la santé publique ;
- pour les campagnes des organisations non gouvernementales destinées à sensibiliser l'opinion publique sur les effets de la pollution.

À ce jour, les principaux exemples d'utilisation de la biosurveillance humaine se trouvent dans le cadre :

- d'initiatives ou de projets de recherche européens [8] ;
 - de plusieurs programmes comme l'étude nationale américaine de santé et de nutrition par examen (*National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES, USA*) [9], l'étude environnementale allemande (GerES) [10] ou le programme flamand de biosurveillance [11] ; et
 - d'actions de différentes organisations non gouvernementales comme le WWF et l'Alliance pour la santé et l'environnement (HEAL) [12-14].
- Bien que l'apport de la biosurveillance humaine en santé environnementale soit de plus en plus reconnu au niveau européen, les débats perdurent sur sa valeur ajoutée pour les politiques publiques par rapport aux mesures environnementales ou à la surveillance sanitaire, sur son utilisation dans le cadre du règlement REACH¹ [15,16], et éventuellement sur la question des ressources adéquates à y consacrer [17]. En novembre 2008, dans le cadre de la Présidence française de l'Union européenne, l'Institut de veille sanitaire et le ministère français en charge de la Santé ont organisé une conférence visant à illustrer, à partir de cas concrets, l'utilité et la valeur ajoutée de la biosurveillance humaine pour les politiques publiques et pour la mise en place d'actions de santé publique. Cette conférence a réuni de nombreuses parties prenantes. Des questions très diverses y ont été abordées à partir des présentations des programmes et activités de plusieurs pays d'Europe et d'Amérique du Nord [18].

Des études de cas telles que celles présentées dans ce numéro -comme les enquêtes sur l'exposition au mercure et aux pesticides des habitants de la ville de New York [19] ont montré que, bien conduites, elles peuvent fournir les éléments de preuves nécessaires à l'élaboration de recommandations pertinentes pour les politiques publiques, et se révéler être une extraordinaire opportunité pour attirer l'attention sur les questions de santé environnementale et faire évoluer les *a priori* et les comportements. L'analyse des relations entre les données d'exposition et les facteurs socio-économiques, aussi bien dans le cas des enquêtes de la Ville de New York que dans celui des études allemandes, parmi lesquelles GerES IV, a révélé des inégalités environnementales. Ces études et analyses ont eu un impact sur les mesures de prévention, sur

la promotion de la santé publique et sur des recommandations dans le cadre des politiques publiques. Les conclusions de GerES IV mettent en évidence le caractère potentiellement sensible des résultats de la biosurveillance [20] comme la nécessité d'adapter les recommandations relatives à l'allaitement maternel.

À Chypre, les mesures de cotinine dans la salive des enfants ont été utilisées pour estimer l'efficacité d'une campagne anti-tabac offensive. L'étude a montré que des sources d'exposition importantes n'étaient pas encore sous contrôle et qu'il était nécessaire d'adopter rapidement des mesures visant à interdire de fumer dans les lieux publics [21].

En gardant à l'esprit toutes ces expériences, il n'est pas surprenant que des programmes nationaux s'inscrivent dans un cadre législatif ou réglementaire qui rendent possibles la répétition des études de biosurveillance. En Slovénie par exemple, la biosurveillance humaine a été intégrée dans l'article 51 de la Loi slovène sur les substances chimiques et est liée à la convention de Stockholm [22]. Cet article 51 fixe clairement les objectifs du programme de biosurveillance humaine et distingue les autorités compétentes des scientifiques en charge du programme. En Flandre (Belgique), la santé environnementale est inscrite à l'agenda politique depuis la crise de la dioxine en 1999 et au premier programme flamand de biosurveillance humaine de 2001 [23]. Quant au décret flamand sur la prévention pour la santé de 2003, il intègre la biosurveillance humaine, le principe du pollueur-payeur et le principe de précaution.

Les enjeux

Pour que les biomarqueurs puissent être utiles aux politiques publiques et aux interventions dans le domaine de la santé environnementale, ils doivent être pertinents et précis. Ils doivent également fournir des informations qui ne pourraient pas être obtenues par d'autres moyens, et pour lesquelles les conséquences des mesures ou des résultats doivent être acceptables par les participants aux études (encadré 2). La biosurveillance nécessite de recourir à des procédures d'évaluation externe de la qualité des études, afin de pouvoir comparer les résultats obtenus. Ainsi, entre 1985 et 2008, le programme allemand d'évaluation externe de la qualité pour la biosurveillance en médecine du travail et environnementale a développé 137 procédures opératoires standardisées pour l'analyse des substances dangereuses présentes dans les matrices biologiques [24].

Il reste beaucoup à faire dans le domaine de la biosurveillance ; en effet, pour la plupart des biomarqueurs d'exposition, l'existence d'une relation avec les effets sur la santé n'est pas encore clairement établie. Cette absence de relation claire entre de nombreux biomarqueurs d'exposition et les effets sanitaires rend difficile l'interprétation des données en termes de risque pour la santé, ainsi que la définition des valeurs de

¹ REACH, le nouveau règlement sur les substances chimiques, concerne l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation des substances chimiques et est entré en vigueur le 1^{er} juin 2007.

Encadré 2 Pertinence, précision et nécessité des biomarqueurs humains [26]

| | |
|------------|--|
| Pertinence | Le biomarqueur est adapté pour fournir des informations utiles sur la question étudiée. |
| Précision | La validité est le degré auquel un biomarqueur indique ce qu'il doit indiquer. La validité est fonction de la spécificité, de la sensibilité et de la valeur prédictive du marqueur. La valeur prédictive d'une mesure (en termes de chimie analytique) est à distinguer de la valeur prédictive en terme d'effets sur la santé. La fiabilité est la reproductibilité d'un résultat ou le degré de similitude entre résultats lorsque les mesures sont répétées dans des circonstances analogues. La fiabilité dépend de la variabilité de la manifestation mesurée et de la variabilité de la méthode de mesure et de la compétence mise en œuvre. |
| Nécessité | Il faut s'assurer que les mêmes informations ne peuvent être obtenues plus facilement par d'autres moyens, tels que des questionnaires, des mesures environnementales ou une revue des données existantes. |

1. La Commission allemande pour la biosurveillance humaine de l'Agence fédérale allemande pour l'environnement élabore [20,27,28] :
valeurs de référence : elles indiquent la limite supérieure d'une exposition ambiante dans la population générale à un polluant environnemental à un moment donné. Elles ne représentent pas des critères liés à la santé pour l'évaluation des données de biosurveillance humaine.
valeurs de biosurveillance humaine à pertinence sanitaire : elles sont issues d'études de toxicologie humaine et d'épidémiologie et servent de base à l'interprétation sanitaire des données de biosurveillance humaine.
 - La valeur HBM-I représente la concentration d'une substance dans une matrice biologique humaine en dessous de laquelle -selon les connaissances et l'avis de la Commission et la substance en question- il n'existe pas de risque d'effets nocifs pour la santé et, de ce fait, aucune intervention n'est nécessaire. La valeur de HBM-I devrait être considérée comme une valeur de vérification ou de contrôle.
 - La valeur HBM-II représente la concentration d'une substance dans un tissu biologique humain au-dessus de laquelle -selon les connaissances et les décisions de la Commission et la substance en question- il existe un risque accru d'effets nocifs pour la santé et, en conséquence, un besoin aigu de mesures de réduction des expositions et la mise en place de soins biomédicaux (avis). La valeur HBM-II est à considérer comme un niveau d'intervention ou d'action.
2. Dans le cadre du travail de l'équipe ESbio [29], R. Smolders et G. Schoeters ont présenté une vue d'ensemble des valeurs de benchmark ou de référence disponibles [30].

référence et des valeurs à pertinence sanitaire (calculées en fonction de critères sanitaires). Ces lacunes rendent difficile une communication claire des résultats et leur traduction en actions [25].

Éthique et communication

Le fait que la biosurveillance humaine implique des prélèvements biologiques chez l'Homme soulève d'importantes questions d'éthique, de protection de la vie privée et de confidentialité. La communication est essentielle, autant pour obtenir un véritable consentement éclairé de la part des volontaires participant aux études que pour les informer des résultats. Conformément à la Directive européenne sur la vie privée [31], les participants ont généralement le droit de connaître leurs résultats individuels, mais également celui de ne pas les connaître s'ils le désirent. Mais les décideurs doivent également être informés des résultats – résultats issus des données agrégées dans ce cas – si on veut les voir traduites en actions concrètes.

Il est indispensable d'améliorer les stratégies de communication non seulement pour que la biosurveillance respecte la législation en vigueur, mais également pour en assurer la véritable pertinence/valeur ajoutée. En effet, la biosurveillance humaine peut être un élément déclencheur important d'actions tant au niveau individuel que collectif, comme c'est le cas dans le domaine de la médecine du travail. Connaître les sources de sa propre exposition permet de prendre des décisions plus éclairées sur la meilleure manière de s'en protéger et donc de protéger sa santé. Le simple fait de mesurer est déjà porteur d'un message important en soi : la santé environnementale est un sujet de préoccupation face auquel les autorités et les individus prennent leurs responsabilités. La biosurveillance humaine est un outil pédagogique fort, car l'ensemble du processus de communication permet aux personnes participant aux études d'en savoir plus sur la santé environnementale.

L'article consacré au programme flamand [32] illustre l'importance de communiquer de façon transparente sur les résultats de biosurveillance et sur les actions qui en découlent afin d'élargir la base sociale d'une politique de santé environnementale et de sensibiliser la population. Le processus innovant consistant à mettre en place un plan d'actions constitué de phases successives et une approche participative qui englobe des experts et un jury de parties prenantes pourrait inspirer d'autres programmes, même s'il ne faut pas en sous-estimer la complexité. Dans le même esprit, l'étude de cas de la Ville de New York montre clairement que les études de biosurveillance humaine peuvent servir de levier à des politiques publiques.

La recherche

La biosurveillance humaine n'a pas encore atteint son potentiel maximum. Afin de garantir des résultats scientifiques solides aux études actuelles et futures, des efforts de recherche spécifiques sont nécessaires

pour : (i) définir des procédures harmonisées, (ii) définir les meilleurs moyens (harmonisés) pour informer les participants aux études et obtenir leur consentement éclairé, (iii) interpréter de façon correcte les résultats, (iv) intégrer les données de biosurveillance avec d'autres données (environnementales et sanitaires), (v) améliorer la traduction des résultats en actions ou en politiques publiques, (vi) identifier de nouveaux biomarqueurs notamment pour les substances chimiques nouvelles/émergentes, celles qui sont produites en grande quantité et celles classées comme CMR (Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique), et pour les effets combinés des mélanges de substances.

Alors que les programmes de surveillance utilisent en général des biomarqueurs d'exposition, les projets de recherche s'intéressent plus souvent aux biomarqueurs d'effets et aux facteurs génétiques [8]. Dans le cadre de la recherche, les biomarqueurs sont de plus en plus utilisés pour étudier l'impact de l'environnement sur la santé, même aux stades précoces de la vie. Ainsi, l'étude de cohorte Pélagie réalisée en Bretagne (cohorte mère-enfant) évalue l'impact de l'exposition prénatale aux pesticides sur la croissance intra-utérine [33]. Dans toute l'Europe, les cohortes mère-enfant se multiplient. En effet, elles permettront de fournir des connaissances essentielles pour prévenir à l'avenir les expositions environnementales dangereuses précoces et optimiser les recommandations sanitaires. Ces études requièrent un nombre important d'échantillons ; l'obtention des données et échantillons traités selon des procédures optimales nécessite des ressources importantes [34].

Les perspectives : une approche européenne de la biosurveillance humaine

La stratégie européenne en matière d'environnement et de santé (Commission européenne, 2003) montre un intérêt particulier pour la biosurveillance humaine. Le Plan d'action européen 2004-2010 reconnaît l'importance d'une meilleure harmonisation européenne de la biosurveillance [35-37]. Cependant, bien que les programmes nationaux doivent faire face à des défis communs, ils sont élaborés par et pour des États-membres qui diffèrent par leurs expositions environnementales, leurs préoccupations sanitaires, leurs capacités analytiques (laboratoires), leurs priorités politiques et de santé, leur environnement culturel et leur perception des questions d'éthique. Lancer des programmes de biosurveillance ne peut se faire que grâce à la collaboration de nombreuses disciplines, ce qui accroît la complexité. En conséquence, les efforts d'harmonisation constituent un défi tant scientifique que politique, social, légal et éthique.

Pour ce qui est de la recherche, il existe depuis un certain temps déjà des réseaux permettant l'échange d'expériences, mais ils restent insuffisants pour développer une harmonisation européenne opérationnelle sur le terrain. Le meilleur moyen d'y parvenir semble être un programme

| FORCES | FAIBLESSES |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Possibilité d'analyser des tendances spatio-temporelles et des différences d'exposition pour des groupes de population. • Outil utile pour accroître la sensibilisation et l'éducation (des politiques et des citoyens). • Obtention de résultats concrets issus des programmes de biosurveillance nationaux ou régionaux montrant qu'ils sont utiles pour guider et évaluer les politiques publiques. • Rapport coût-efficacité démontré dans des cas précis. | <ul style="list-style-type: none"> • Hétérogénéité des actions en cours. • Manque de valeurs de référence et de valeurs à pertinence sanitaire pour entreprendre des actions. • Manque de compétences et de ressources adéquates au niveau national. • Une compréhension limitée de l'apport potentiel de la biosurveillance parmi les parties prenantes. • Des nombreuses questions de recherche non résolues. |
| OPPORTUNITÉS | MENACES |
| <ul style="list-style-type: none"> • Développement au niveau mondial de la biosurveillance. • Apport de la biosurveillance aux politiques européennes et notamment REACH. <p>Développement des stratégies et des plans en santé environnementale, au niveau de l'OMS, de l'Union européenne, des plans nationaux pour la santé et l'environnement. Les contraintes sur les ressources peuvent accélérer l'harmonisation et la mutualisation des outils, afin d'éviter une duplication des efforts.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Manque de financement et compétition avec d'autres activités de surveillance. • Complexité et besoin fort de collaboration intersectorielle et interdisciplinaire. • Des chemins séparés pour les enquêtes de santé (par examen et interview) et la biosurveillance humaine tant au niveau national qu'européen. |

de biosurveillance à l'échelle européenne. Un tel programme permettrait d'obtenir des données de biosurveillance humaine comparables entre pays, d'analyser les tendances spatio-temporelles, d'identifier et de définir des populations vulnérables ou des populations très exposées. Il serait de nature à éclairer les décideurs sur les mesures et politiques à mettre en place pour réduire les expositions, à défaut de les éliminer, et permettrait d'évaluer l'impact des politiques de réduction des expositions. Une étude pilote, réunissant la plupart des États-Membres de l'Union européenne, devrait poser prochainement la première pierre d'un programme de biosurveillance européen opérationnel, pérenne et scientifiquement fondé, dont les données pourraient être exploitées à un niveau comparable à celui de ses homologues comme par exemple NHANES aux États-Unis.

Considérer la biosurveillance humaine comme un outil scientifique en soutien aux politiques au niveau européen implique que des structures existent pour rassembler, stocker et analyser les données (biomarqueurs et autres) recueillies à l'échelle européenne. Lors de la Conférence sur la biosurveillance humaine en Europe, une analyse des forces et faiblesses, des opportunités et des menaces (analyse SWOT) portant sur des programmes de biosurveillance en Europe a été présentée aux participants (encadré 4), afin de tracer quelques perspectives pour des discussions ultérieures, notamment dans le cadre du Plan d'action européen pour la santé et l'environnement.

Il est évident qu'il faudra construire des passerelles entre les actions des États Membres (aux niveaux local, régional et national) et les initiatives européennes et internationales pour parvenir à une certaine harmonisation et utiliser de la façon la plus efficiente les connaissances scientifiques ainsi que les ressources financières disponibles.

Les clés du succès sont en partie liées aux structures décisionnelles au niveau de l'Union Européenne, à l'existence de bases scientifiques solides, à la mise en place de modalités claires, pour déterminer des valeurs de référence et des valeurs de biosurveillance à pertinence sanitaire, mais également à la capacité de prévoir très en amont des financements pour ces programmes à long terme, à des dispositions réglementaires ou des stratégies/plans qui permettent d'intégrer des capacités, des compétences, mais aussi qui tiennent compte des infrastructures nécessaires (laboratoires, biobanques). Enfin, une répartition claire des activités et des responsabilités entre le niveau national et européen reste à préciser.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier le Comité de la Conférence ainsi que le groupe européen d'experts ESBIO (Expert Team to support Biomonitoring in Europe), tous les conférenciers et les modérateurs ayant participé à la Conférence européenne sur la biosurveillance humaine (Paris, 4-5 novembre 2008)

Références

- [1] Toniolo P, Boffetta P, Shuker DEG, Rothman N, Hulka B, Pearce N, Eds. Application of Biomarkers in Cancer Epidemiology - Workshop Report. Lyon (France): IARC Scientific Publications, No. 142; 1997;p.1.
- [2] WHO. Biomarkers in Risk Assessment : Validity and Validation. Geneva : World Health Organisation, Environmental Health Criteria Series, No222;238 p. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm>
- [3] Baseline report on "Biomonitoring of Children" in the framework of the European Environment and Health Strategy (COM(2003)338 final) produced by the Technical Working Group on Integrated Monitoring subgroup Biomonitoring of Children - 09 January 2004, 399 p. http://ec.europa.eu/environment/health/pdf/children_biomonitoring.pdf
- [4] Options for Action for "Biomonitoring of Children" in the framework of the European Environment and Health Strategy (COM(2003)338 final) produced by the Technical Working Group on Integrated Monitoring subgroup Biomonitoring of Children - 30 March 2004, 109 p. http://ec.europa.eu/environment/health/c_forum_march2004/biomonitoring.pdf
- [5] Health Departments of the United Kingdom. Second Report of the National Screening Committee, October 2000.
- [6] Casteleyn L, Van Damme K. Acceptability of genetic susceptibility testing in occupational health - a position paper. Arch Public Health 2004;62:15-22.
- [7] Human biomonitoring in occupational health: lessons for environmental health. Presentation by Dr. Robert Garnier, Paris Poison Centre, France and Dr. Florence Pillière, INRS, France;6 p. http://www.invs.sante.fr/publications/2008/biosurveillance/S1_Garnier_Pilliere.pdf
- [8] Overview of EU-funded research projects relevant to human biomonitoring, presentation by dr. Tuomo Karjalainen, Project Officer European Commission, DG Research;19 p. http://www.invs.sante.fr/publications/2008/biosurveillance/S4_Tuomo_Karjalainen.pdf
- [9] National Health and Nutrition Examination Survey <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>
- [10] German Environmental Survey (GerES) <http://www.umweltbundesamt.de/gesundheits-e/survey/index.htm>
- [11] Biomonitoring in Flanders: assessing exposure in the general population and in hot spot areas. Presentation by Dr. Elly Den Hond, Flemish Institute for Technological Research (VITO), Belgium;10 p. http://www.invs.sante.fr/publications/2008/biosurveillance/S2_Elly_Den_Hond.pdf
- [12] Chemical trespass: a toxic legacy. A WWF-UK Report, June 1999;17 p. <http://www.wwf.org.uk/filelibrary/pdf/chem4.pdf>
- [13] Toxic Chemicals http://www.panda.org/about_wwf/what_we_do/policy/toxics/index.cfm?uNewsID=15893
- [14] Using biomonitoring to raise awareness for policy change - public interest campaigns. Presentation by Dr. Lisette van Vliet, Health and Environment Alliance (HEAL) and Dr. Sharyle Patton, Commonweal. http://www.invs.sante.fr/publications/2008/biosurveillance/S3_Lisette_van_Vliet.pdf
- [15] Règlement (CE) n°1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques (REACH). Il couvre le contrôle de la fabrication, de l'importation, de la mise sur le marché et de l'utilisation des substances chimiques et institue une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE

du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission.

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32006R1907:FR:NOT>

[16] Potential use of human biomonitoring for Reach. Presentation by Ms. Christiane Heiss, Federal Environment Agency (UBA), Germany, 2009.

http://www.invs.sante.fr/publications/2008/biosurveillance/S5_Christiane_Heiss.pdf

[17] Consultative Forum on Environment and Health.

http://ec.europa.eu/environment/health/consul_forum.htm

[18] Highlights and conclusions of the conference, final report, January 29, 2009

http://ec.europa.eu/environment/health/pdf/hbm_minutes.pdf

[19] Kass D. La biosurveillance comme levier politique : une étude de cas sur la surveillance du mercure et des pesticides à New York. Bull Epidemiol Hebd. 2009 ; Hors-série, 16 juin:18-22.

<http://www.invs.sante.fr/beh/2009/hs/160609/index.htm>

[20] Kolossa M, Becker K. UBA : la surveillance en santé environnementale en Allemagne. Bull Epidemiol Hebd. 2009 ; Hors-série, 16 juin:8-11.

<http://www.invs.sante.fr/beh/2009/hs/160609/index.htm>

[21] Katsonouri A, Hadjipanayi A, Demetriou E, Michael N, Canna-Michaelidou S. La biosurveillance humaine à Chypre : taux de cotinine chez les enfants et impact du tabagisme, 2004-2008. Bull Epidemiol Hebd. 2009 ; Hors-série, 16 juin:28-32.

<http://www.invs.sante.fr/beh/2009/hs/160609/index.htm>

[22] Human biomonitoring in the Slovenian Chemical Act. Presentation by Dr. Lijana Kononenko, National Chemicals Bureau, Ministry of Health, Slovenia and Dr. Milena Horvat, Institute Jozef Stefan, Slovenia; 11p.

http://www.invs.sante.fr/publications/2008/biosurveillance/S5_Lijana_Kononenko_Horvat_Milena.pdf

[23] The 2003 Flemish Parliament Act on preventive health policy. Presentation by Dr. Hana Chovanova, Flemish Agency for Care and Health, Belgium; 7p.

http://www.invs.sante.fr/publications/2008/biosurveillance/S5_Hana_Chovanova.pdf

[24] Analytical validation of biomarkers: laboratory issues. Presentation by Dr. Holger M. Koch, Research Institute of Occupational Medicine (BGFA), Germany; 13p.

http://www.invs.sante.fr/publications/2008/biosurveillance/S4_Holger_Koch.pdf

[25] Use of biomonitoring data to improve advanced risk assessment models. Presentation by Dr. Frédéric Y. Bois, INERIS, France; 6p.

http://www.invs.sante.fr/publications/2008/biosurveillance/S4_Frederique_Bois.pdf

[26] Van Damme K, Vineis P, Sorsa M, Casteleyn L. Ethical Issues in Genetic Screening and Genetic Monitoring of Employees, Ann NY Acad Sci. 1997;837(1):554-62.

[27] Human biomonitoring and reference values, German HBM Commission: mandate and achievements. Presentation by Prof. Dr. Michael Wilhelm, Ruhr-University Bochum, Germany. 11 p.

http://www.invs.sante.fr/publications/2008/biosurveillance/S1_Michael_Wilhelm.pdf

[28] 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;72:255-60.

[29] Expert team to Support BIoMonitoring in Europe. A European Commission funded project to support the development of a coordinated approach for human biomonitoring in Europe. <http://www.eu-humanbiomonitoring.org/index.htm>

[30] Smolders R, G Schoeters G. Deliverable D3.2, Concept to establish biomonitoring as a policy making tool on a European level. Pp. 11-14.

http://www.eu-humanbiomonitoring.org/doc/esbio_del_wp3.2.pdf

[31] Directive 95/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 24 octobre 1995 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données. 9p.

http://ec.europa.eu/justice_home/fsj/privacy/docs/95-46-ce/dir1995-46_part1_fr.pdf

[32] Den Hond E, Chovanova H, Dumez B, Keune H, Schoeters G, Teughels C, Van Campenhout K. La biosurveillance humaine en Flandres (Belgique) : organisation des études, communication et questions éthiques, perspectives. Bull Epidemiol Hebd. 2009 ; Hors-série, 16 juin : 12-7.

<http://www.invs.sante.fr/beh/2009/hs/160609/index.htm>

[33] Chevrier C, Petit C, Limon G, Monfort C, Durand G, Cordier S. Biomarqueurs urinaires d'exposition aux pesticides des femmes enceintes de la cohorte Pélagie réalisée en Bretagne, France (2002-2006). Bull Epidemiol Hebd. 2009 ; Hors-série, 16 juin : 23-7.

<http://www.invs.sante.fr/beh/2009/hs/160609/index.htm>

[34] European mother child cohort studies. Presentation by Prof. Lisbeth E. Knudsen, PhD, Institute of Public Health, University of Copenhagen, Denmark. 10 p.

http://www.invs.sante.fr/publications/2008/biosurveillance/S4_Lisbeth_Knudsen.pdf

[35] Stratégie européenne en matière d'environnement et de santé. Communication de la Commission au Conseil, au Parlement européen et au Comité économique et social européen. 11.6.2003 COM (2003) 338 final. 36 p.

[36] Plan d'action en matière d'environnement et de santé 2004-2010. Communication de la Commission, du 9 juin 2004, « Plan d'action européen 2004-2010 en faveur de l'environnement et de la santé » [COM(2004) 416 - Journal officiel C 49 du 28.02.2006].

<http://europa.eu/scadplus/leg/fr/lvb/l28145.htm>

[37] Annexes techniques de la communication de la Commission relative au plan d'action européen 2004-2010 en faveur de l'environnement et de la santé. COM(2004) 416 vol II; 22p.