



APR EST AFSSET 2007

**Volet analyses isotopiques
du projet « Plomb Habitat » -
déterminants des plombémies
liés à l'habitat**

Rapport final

Convention AFSSET/CSTB EST-2007-39

Responsable scientifique : Séverine Kirchner

CSTB
le futur en construction

InVS
INSTITUT
DE VEILLE SANITAIRE

ÉCOLE DES HAUTES ÉTUDES
EN SANTÉ PUBLIQUE
EHESP

ASSISTANCE  HÔPITAUX
PUBLIQUE DE PARIS*

Sommaire

1	RESUME.....	5
2	ABSTRACT.....	6
3	RESUME LONG	7
4	INTRODUCTION, OBJECTIFS	10
5	PROTOCOLE	12
5.1	SELECTION DES ENFANTS ET ECHANTILLONS ENVIRONNEMENTAUX INCLUS DANS L'ANALYSE ISOTOPIQUE	12
5.2	METHODES D'ANALYSE DES RATIOS ISOTOPIQUES DU PLOMB.....	15
5.3	CALCUL DES RATIOS ISOTOPIQUES ET DES <i>STANDARDS DEVIATIONS</i>	17
5.4	METHODES D'INTERPRETATION	17
6	RESULTATS.....	20
6.1	DESCRIPTION DU MATERIEL	20
6.2	REPARTITION ISOTOPIQUE GLOBALE DES ECHANTILLONS	28
6.3	RATIOS ISOTOPIQUES LES PLUS INFORMATIFS.....	30
6.4	UTILITE DES RATIOS ISOTOPIQUES POUR LE REPERAGE DES SOURCES DE SUREXPOSITION.....	31
6.5	CARACTERISATION DES SOURCES DE SUREXPOSITION DES ENFANTS.....	33
6.6	SOURCES D'ENRICHISSEMENT EN PLOMB DES POUSSIERES D'HABITATION	35
7	DISCUSSION	36
8	APPORTS DU PROGRAMME DE RECHERCHE ET PERSPECTIVES.....	40
8.1	IDENTIFICATION DES SOURCES D'EXPOSITION DES ENFANTS AUX PLOMBEMIES ELEVEES ET MODEREES.....	40
8.2	INTERET OPERATIONNEL DES RATIOS ISOTOPIQUES POUR LA RECHERCHE DE SOURCES D'INTOXICATION.....	40
8.3	ENSEIGNEMENTS OPERATIONNELS POUR L'UTILISATION DES RATIOS ISOTOPIQUES.....	41
8.4	VALORISATION DU PROGRAMME	41
9	ANNEXES.....	42
9.1	ANNEXE 1 : LISTE DES EQUIPES ET COLLABORATIONS	42
9.2	ANNEXE 2 : LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS REALISEES ET PREVUES	42
9.3	ANNEXE 3 : LISTE DES THESES ET BREVETS.....	43
9.4	ANNEXE 4 : INTERCALIBRATION DES LABORATOIRES.....	43
10	BIBLIOGRAPHIE	46

Financement

Anses-Agence nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail : APR Santé Environnement Travail 2007, convention EST-2007-39.

Organisation de l'étude

Institut de Veille Sanitaire : organisation de l'étude d'imprégnation, de la réalisation des plombémies, du recrutement des enfants pour l'étude environnementale et calcul des poids de sondage.

Centre Scientifique et Technique du Bâtiment : responsabilité générale du programme, organisation de l'étude environnementale, des visites de logements (avec l'appui d'un réseau de diagnostiqueurs), de l'informatisation des données et de leurs contrôles.

Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, Laboratoire de toxicologie de l'hôpital Lariboisière : analyses isotopiques des échantillons de sang.

Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique : analyses isotopiques des échantillons environnementaux, interprétation des données isotopiques et responsabilité scientifique du volet isotopique.

Avec la participation de l'ISA (Institut Supérieur d'Agronomie) de Lille pour la préparation des échantillons de sol avant analyse.

Auteurs

Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique : Youssef Oulhote, Barbara Le Bot, Philippe Glorennec.

Centre Scientifique et Technique du Bâtiment : Jean-Paul Lucas, Franck Chaventré, Séverine Kirchner et Corinne Mandin.

Institut de Veille Sanitaire : Philippe Bretin, Anne Etchevers, Alain Le Tertre, Yann Le Strat.

Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, Laboratoire de toxicologie de l'hôpital Lariboisière : Joël Poupon.

Remerciements

Les auteurs remercient Emmanuel Briand (Direction Générale de la Santé), Philippe Telouk (Ecole Normale Supérieure de Lyon), Luc Ginot, Catherine Peyr et Olivier Jacq (service Communal d'Hygiène et de Santé d'Aubervilliers) pour leur soutien lors du projet et de sa préparation.

Citation suggérée : Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique- Centre Scientifique et Technique du Bâtiment - Institut de Veille Sanitaire - Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, Laboratoire de toxicologie de l'hôpital Lariboisière. Volet analyses isotopiques du projet « Plomb Habitat » - déterminants des plombémies liés à l'habitat : rapport final à l'Anses, agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Rennes, octobre 2010.

1 Résumé

L'exposition des jeunes enfants au plomb a beaucoup diminuée, mais reste une préoccupation de santé publique du fait d'effets neurotoxiques sans seuil du plomb, et de la persistance de sources, notamment dans les logements. La comparaison des ratios isotopiques (RI) du sang des enfants et des sources environnementales (peintures, poussière domestiques, sol, eau du robinet...) peut permettre d'identifier la source principale d'intoxication. L'utilité des RI a été évaluée sur un échantillon (N=122) de population représentative des enfants de 6 mois à 6 ans en France dont la plombémie est supérieure ou égale à 25 µg/L. Ces enfants ont fait l'objet de prélèvements de sang, et leurs logements de prélèvements environnementaux aux fins de mesurages isotopiques en complément de leurs concentrations en ICP-MS. La distribution des RI pour chaque matrice a été établie. Cette étude a permis d'identifier les RI les plus informatifs, et donc à utiliser préférentiellement en France : 207/206, 206/204 puis 208/204, qui suffisent dans la majeure partie des cas. Sur une population d'enfants de 6 mois à 6 ans avec plombémie supérieure ou égale à 25 µg/L représentant de 428 à 742 milliers d'enfants, 78 % auraient dans leur environnement résidentiel une source potentielle de surexposition au plomb, pour lesquels la pertinence d'une analyse isotopique se pose donc. Du fait des difficultés techniques d'analyse des RI dans le sang et de la variabilité des RI des sources par rapport à la précision des mesures par ICP-MS, les RI sont susceptibles d'être utiles pour 57 % des enfants. Les RI permettent d'éliminer d'autres sources, en complément de celles éliminées du fait de leurs faibles teneurs en plomb. Ils permettent d'éliminer au moins une source potentielle pour 30 % des enfants. Au total, concentrations et RI aboutissent à une seule source compatible isotopiquement pour 32 % des enfants. Pour ces cas, la source unique suspectée pouvait être peinture, poussière, sol, eau ou une source dite « inhabituelle » (cosmétique, plat traditionnel).

Mots-clés : plomb, saturnisme infantile, isotope, exposition

2 Abstract

Young children exposure to lead has drastically decreased but is still a public health issue because no toxicity threshold has been identified for neurodevelopmental effects, and because there are still sources of exposure, notably at home. Comparison of Isotopic Ratios (IR) between children's blood and environmental sources (paint chips, settled dust, soil, tap water...) may identify the main source of exposure. Utility of IR has been assessed on a representative sample (N=122) of children aged 0.5 to 6 years, with blood lead levels over or equal to 25 µg/L. Their blood and potential lead sources in dwelling have been sampled for concentration and IR measurement by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS). Lead IR have been established for each matrix. The most informative IR in France, and thus to use in priority: 207/206, 206/204 then 208/204, were identified. The target population of children with blood lead levels over 25µg/L is 428-742 thousands of children. 78% of them have in their dwelling a source with lead content high enough to constitute a source of overexposure, and thus for which IR analysis is relevant. Due to measurement difficulties of blood IR and insufficient precision regarding IR variability between sources, IR may be useful for 57% of children. IR led to more sources discarding than lead concentrations in sources alone. They allowed discarding at least one potential source for 30% of children. Sources concentration and IR led to a single source of overexposure in 32% cases. In these cases with a unique source identified, the sources were diverse: paint chips, settled dust, soil, water, or traditional dish or cosmetic.

Keywords: lead, blood lead level, lead poisoning, isotope, indoor exposure

3 Résumé long

Contexte et objectifs

Le plomb naturel est constitué de quatre isotopes stables quantifiables. Les isotopes de masses atomiques 206, 207 et 208 sont radiogéniques et proviennent de la désintégration radioactive des isotopes ^{238}U , ^{235}U et ^{232}Th respectivement, alors que l'isotope de masse atomique 204 est dit non radiogénique et censé être présent depuis la constitution du système solaire. Les abondances des isotopes 204, 206, 207 et 208 sont variables en fonction de l'âge du minerai, et non modifiées par les processus physiques ou chimiques (pas de fractionnement isotopique) : la composition isotopique reste identique à celle du minerai originel. Des matériaux d'origines différentes peuvent ainsi présenter des « signatures isotopiques » différentes, c'est-à-dire des ratios différents entre les isotopes stables (ratios isotopiques : RI).

En France, les cas de saturnisme infantile (plombémie supérieure ou égale à 100 $\mu\text{g/L}$) font l'objet d'une investigation environnementale afin d'identifier l'exposition prépondérante pour la réduire. Par ailleurs, les expositions moyennes revêtent une importance de santé publique grandissante, compte tenu de l'accumulation de preuves concernant les effets des faibles doses chez l'enfant.

Une enquête d'imprégnation de la population française d'enfants de 6 mois à 6 ans a été réalisée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) en 2008-2009 et a inclus 3 831 enfants recrutés dans des services hospitaliers répartis sur le territoire français. Une enquête environnementale (projet Plomb-Habitat) a été réalisée auprès d'un échantillon de 484 de ces enfants issus de l'enquête d'imprégnation. Elle comportait des observations du logement et de son occupation, ainsi que des prélèvements d'eau du robinet, de poussières domestiques, de sols extérieurs, de peinture et éventuellement d'autres sources connues de plomb (cosmétiques, plats) pour analyse.

L'analyse des RI peut constituer un outil complémentaire permettant d'identifier la source majeure d'exposition, en comparant les RI du plomb du sang et ceux des sources potentielles de surexposition. Son utilisation étant plus coûteuse, il est nécessaire d'examiner sa pertinence pour une éventuelle utilisation en routine. Le projet a pour objectifs :

- d'estimer la proportion de cas pour laquelle l'analyse des ratios isotopiques du plomb dans le sang et l'environnement apporte une plus value, par rapport à l'approche classique, pour identifier la source ;
- de concourir à identifier les sources et compartiments environnementaux responsables des plombémies supérieures ou égales à 25 $\mu\text{g/L}$;
- d'identifier les principales sources de plomb dans les poussières des logements français ;
- de comparer les résultats issus des dosages en plomb total acido-soluble (méthode de minéralisation utilisée en France) et total (méthode utilisée aux Etats Unis notamment).

Matériel et méthodes

Les analyses des RI sont réalisées par spectrométrie (quadrupolaire) de masse avec plasma à couplage inductif (ICP-MS). La méthode de dosage utilisée pour la détermination des ratios est la technique de « standard bracketing » : un standard certifié en abondance isotopique à une dilution proche des concentrations dans les échantillons est analysé entre chaque échantillon pour corriger les dérives de masse. Les RI ont été mesurés sur au minimum 1 ml de sang total prélevé sur tube avec anticoagulant (héparine ou EDTA). Dans les échantillons environnementaux, les RI sont déterminés après minéralisation acido-soluble et également après minéralisation totale à l'eau régale. Le laboratoire dosant le plomb dans le sang et celui dosant le plomb dans l'environnement se sont intercalibrés avec un échantillon aqueux et un minéralisat de sang. Afin d'identifier les sources de surexposition au plomb, la signature isotopique du sang de l'enfant est comparée à celles des échantillons environnementaux collectés, et dont la teneur en plomb est suffisante pour pouvoir être à l'origine d'une surexposition. La compatibilité entre sang et source potentielle de surexposition est évaluée à travers la comparaison des RI, en prenant en compte les intervalles de confiance (IC) établis à partir du RI et de la précision de mesure (SD) ; on examine s'il y a « recouvrement » entre les intervalles de confiance des RI. Une source est considérée comme compatible quand il y a intersection des intervalles de confiance des RI. Les résultats obtenus sur l'échantillon d'enfants ont été extrapolés à la population des enfants français entre 6 mois et 6 ans en introduisant le plan de sondage de l'enquête environnementale, comprenant le poids de sondage de chaque enfant ainsi que les modalités d'inclusion.

Principaux résultats et retombées

L'utilisation des RI pour l'identification des sources d'exposition comporte des limites intrinsèques (non exhaustivité des prélèvements, compatibilité isotopique par hasard, intoxications multisources, faible différence isotopique entre sources par rapport à la précision des mesures). S'y ajoutent les limites liées à la taille de l'échantillon. En effet, la plombémie des enfants de 6 mois à 6 ans a beaucoup diminué ces dernières années et le nombre d'enfants à plombémie supérieure à 100 et 50 µg/L est plus faible qu'attendu. Or les plombémies plus faibles peuvent être dues, soit à des expositions spécifiques mais faibles, soit à un écart aléatoire dans l'exposition de base (principalement alimentaire). Dans les deux cas, l'analyse isotopique a moins de chance de permettre d'identifier une source.

Une autre conséquence de la diminution du nombre de plombémies supérieures à 100 µg/L est de ne pouvoir raisonnablement rendre d'estimation sur cette fraction de la population. Pour les plombémies modérées, les RI permettent de penser que ces surexpositions peuvent avoir plusieurs sources possibles. En effet, dans les cas où une seule source est isotopiquement compatible, le type de source incriminée peut être très variable : peinture, poussière, sol, eau ou sources « inhabituelles » (cosmétiques et plats traditionnels).

La population d'enfants de 6 mois à 6 ans avec plombémie supérieure ou égale à 25 µg/L représentée dans cette étude est de 430 à 742 milliers d'enfants compte tenu du plan de sondage (la moyenne géométrique nationale est de 15 µg/L). Parmi cette population, 78 % (305 à 604 milliers d'enfants) auraient dans leur environnement une source potentielle de surexposition au plomb, pour lesquels la pertinence d'une analyse isotopique se pose donc. Pour 19 % (d'aucun à 227 milliers d'enfants), la variabilité des RI entre les sources est trop faible par rapport à la précision des mesures des RI par ICP-MS. Autrement dit, pour 57 % de la population des enfants avec une plombémie supérieure ou égale à 25 µg/L, les RI sont susceptibles d'être utiles. Ceux-ci permettent d'éliminer d'autres sources, en complément de celles éliminées du fait de leurs faibles teneurs en plomb. Ils permettent d'éliminer au moins une source potentielle dans 53 % des cas (soit 30 % des enfants avec plombémie \geq 25 µg/L). Au total, concentrations et RI aboutissent à une seule source de plomb compatible isotopiquement dans 56 % des cas (soit 32 % des enfants avec plombémie \geq 25 µg/L), et plus souvent lorsque la plombémie de l'enfant est « élevée ». Les résultats en terme d'utilité des RI sont identiques entre les analyses en plomb acido-soluble et pseudo-total pour 87 % des enfants. A noter que chaque enfant de l'échantillon observé représentant un nombre important d'enfants de la population cible, les estimations en population sont donc plutôt à interpréter comme des ordres de grandeur.

Cette étude a aussi permis d'identifier les RI les plus informatifs, et donc à utiliser préférentiellement en France : 207/206, 206/204 puis 208/204. Elle a donc permis de constater l'utilité de l'isotope 204, malgré sa difficulté de mesure, dans un nombre non négligeable de cas.

Pour ce qui est des poussières, 81 % des logements avaient des poussières isotopiquement homogènes. Les peintures étaient la source principale du plomb dans les poussières de la même pièce dans 73 % des logements avec peinture au plomb. Les parties communes étaient la source du plomb dans la poussière la plus contaminée dans 87 % des logements avec partie commune. Le sol extérieur de l'aire de jeu de l'enfant est la source principale (RI compatibles) du plomb dans la poussière la plus contaminée dans 65 % des cas où ce sol était prélevé.

Ce programme de recherche a spécifiquement permis d'engager une collaboration (allant jusqu'à l'intercalibration pour les mesures isotopiques) entre les laboratoires de l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique et celui de l'Hôpital Lariboisière. Il a renforcé celles existant entre le CSTB, l'InVS et l'EHESP.

4 Introduction, objectifs

Le plomb naturel est constitué de quatre isotopes stables quantifiables. Les isotopes de masses atomiques 206, 207 et 208 sont radiogéniques et proviennent de la désintégration radioactive des isotopes ^{238}U , ^{235}U et ^{232}Th respectivement, alors que l'isotope de masse atomique 204 est dit non radiogénique et censé être présent depuis la constitution du système solaire. Les abondances des isotopes 204, 206, 207 et 208 sont variables en fonction de l'âge du minerai, mais en moyenne elles sont respectivement de 1,5 ; 22,6 ; 23,6 et 52,3 %. Au cours des processus industriels de préparation des matériaux en plomb, il n'y a pas de fractionnement des isotopes et la composition isotopique reste identique à celle du minerai originel. Des matériaux d'origines différentes peuvent présenter des « signatures isotopiques » différentes, c'est-à-dire des ratios différents entre les isotopes stables. La « carte d'identité isotopique du plomb » est déterminée par des méthodes analytiques de spectrométrie de masse permettant de séparer les isotopes en fonction de leur masse atomique. Le couplage Torche à Plasma et Spectrométrie de Masse (ICP-MS : Inductively Coupled Plasma – Mass Spectrometry) est particulièrement adapté et constitue une méthode simple et rapide de détermination des rapports isotopiques, fréquemment utilisée sur des prélèvements environnementaux pour déterminer l'origine d'une contamination (1). L'étude des rapports isotopiques du plomb présent dans des échantillons de sang, et dans des échantillons de peintures, poussières et eau du robinet, recueillis au cours d'investigations de cas de saturnisme infantile, permet de proposer des hypothèses sur les origines de l'intoxication au plomb (2-5). Une étude exploratoire (6) a été réalisée en France à partir d'un groupe de 34 enfants dont la plombémie était connue. Pour les enfants ayant des plombémies inférieures à 50 $\mu\text{g/L}$ (4 enfants), aucune origine préférentielle n'a pu être mise en évidence : une valeur basse de la plombémie peut correspondre à des sources diversifiées de plomb (bruit de fond). Pour les autres enfants, il a été possible dans plusieurs cas de retrouver une origine principale à la plombémie élevée : peintures, poussières domestiques ou eau du robinet.

En France, les cas de saturnisme infantile (plombémie $\geq 100 \mu\text{g/L}$) font l'objet d'une investigation environnementale (7) afin d'identifier l'exposition prépondérante pour la réduire. Par ailleurs, Les expositions moyennes revêtent une importance de santé publique grandissante, compte tenu de l'accumulation de preuves concernant les effets des faibles doses chez l'enfant (8;9). L'analyse des ratios isotopiques peut constituer un outil complémentaire permettant d'identifier la source majeure d'exposition (10). Son utilisation pourrait permettre dans certains cas d'identifier une source responsable de plombémies élevées, non mise en évidence par une approche classique (2). L'utilisation des ratios isotopiques étant plus coûteuse, il est nécessaire d'examiner sa pertinence pour une éventuelle utilisation en routine. Il faut notamment vérifier la proportion de cas pour lesquels la comparaison des ratios isotopiques entre le sang et les milieux d'exposition apporte une plus value -par rapport à l'approche classique- pour l'identification de la source.

L'enquête d'imprégnation de la population française d'enfants de 6 mois à 6 ans (11) au plomb offre, pour la première fois, l'opportunité d'examiner la pertinence à une large échelle, et sur des situations variées, des analyses isotopiques du plomb. Cette enquête de prévalence du saturnisme a été réalisée en 2008-2009 et a inclus 3 831 enfants recrutés dans des services hospitaliers répartis sur le territoire français. L'enquête environnementale (projet Plomb-Habitat) associée, a été réalisée auprès d'un échantillon de 484 enfants issu de l'enquête de prévalence. Elle comportait des observations du logement et de son occupation, ainsi que des prélèvements d'eau, de poussière domestiques, de sols extérieurs, de peinture et éventuellement d'autres sources connues de plomb (cosmétiques, plats) pour analyse.

Ce rapport présente la partie financée par l'Afsset : les analyses isotopiques des enfants inclus dans l'enquête environnementale.

S'agissant de ce volet plus spécifique relatif aux ratios isotopiques, le projet a pour objectifs :

- de concourir à identifier les sources et compartiments environnementaux responsables des plombémies modérées (comprises entre 25 et 100 µg/L) ;
- d'estimer la proportion de cas de saturnisme infantile (plombémie supérieure à 100 µg/L) et de plombémies modérées pour lesquelles l'analyse des ratios isotopiques du plomb dans le sang et l'environnement apporte une plus value -par rapport à l'approche classique- pour identifier la source ;
- d'identifier les principales sources de plomb dans les poussières des logements français ;
- de comparer les résultats issus des dosages en plomb total et acido-soluble.

En outre, et dans la perspective d'alimenter une approche coût efficacité d'une prescription systématique d'une analyse isotopique, l'intérêt marginal de l'isotope 204 (moins abondant, et donc plus difficile et plus coûteux à analyser) a été estimé. Le protocole présente les méthodes utilisées spécifiquement pour les analyses isotopiques, sans détailler celles de l'étude globale Plomb-Habitat (sélection des enfants, modalités de prélèvement, de dosage ...).

5 Protocole

5.1 Sélection des enfants et échantillons environnementaux inclus dans l'analyse isotopique

5.1.1 Critères d'inclusion des enfants

L'analyse isotopique n'est susceptible de présenter un intérêt que dans le cas enfants soumis à une exposition particulière, et donc dont la plombémie est supérieure à la « normale ». Ont été retenus, parmi les enfants inclus dans l'enquête environnementale, les enfants ayant des plombémies supérieures ou égales à 25 µg/L. Le calcul initial d'effectif (à partir de 3500 enfants inclus dans l'enquête de prévalence, hypothèse d'une distribution lognormale des plombémies de moyenne géométrique 17,5 µg/l et d'écart type géométrique de 1,6) prévoyait d'obtenir un échantillon d'environ 180 enfants :

- 60 avec une plombémie > 100 µg/L (1 % des 3500 avec un facteur de sur-échantillonnage de 2 et une acceptation de 85 %) ;
- 120 enfants avec une plombémie comprise entre 35 et 100 µg/L (10 % des enfants avec une acceptation d'1/3).

L'effectif final était constitué de 3831 enfants entre 6 mois et 6 ans, avec une moyenne géométrique de la plombémie à 15,1 µg/L. Compte tenu d'une moindre imprégnation que prévu, le seuil d'inclusion pour les analyses isotopiques, a été, en cours d'étude, baissé à 25 µg/L. Le nombre d'enfants avec des plombémies supérieures ou égales à 25 µg/L était de 125, parmi lesquels 92 enfants ayant au moins une source pouvant être à l'origine de la plombémie observée (cf. paragraphe suivant sur l'inclusion des échantillons environnementaux) :

- 125 enfants avec une plombémie comprise entre 25 et 100 µg/L ;
- 5 avec une plombémie ≥ 100 µg/L.

Lors de l'enquête à l'hôpital, le médecin investigateur a demandé l'accord des parents de l'enfant pour leur participation au tirage au sort des logements enquêtés pour l'enquête environnementale. En plus des enfants tirés au sort, les logements de tous les enfants présentant une plombémie supérieure à 100 µg/L (cas de saturnisme) ont été enquêtés, dans la mesure où les parents l'ont accepté.

L'inclusion des enfants dans l'enquête environnementale est résumée dans la Figure 1. Un poids de sondage (inversement proportionnel à égal à l'inverse de la probabilité de l'enfant d'avoir été inclus) est associé à chaque enfant.

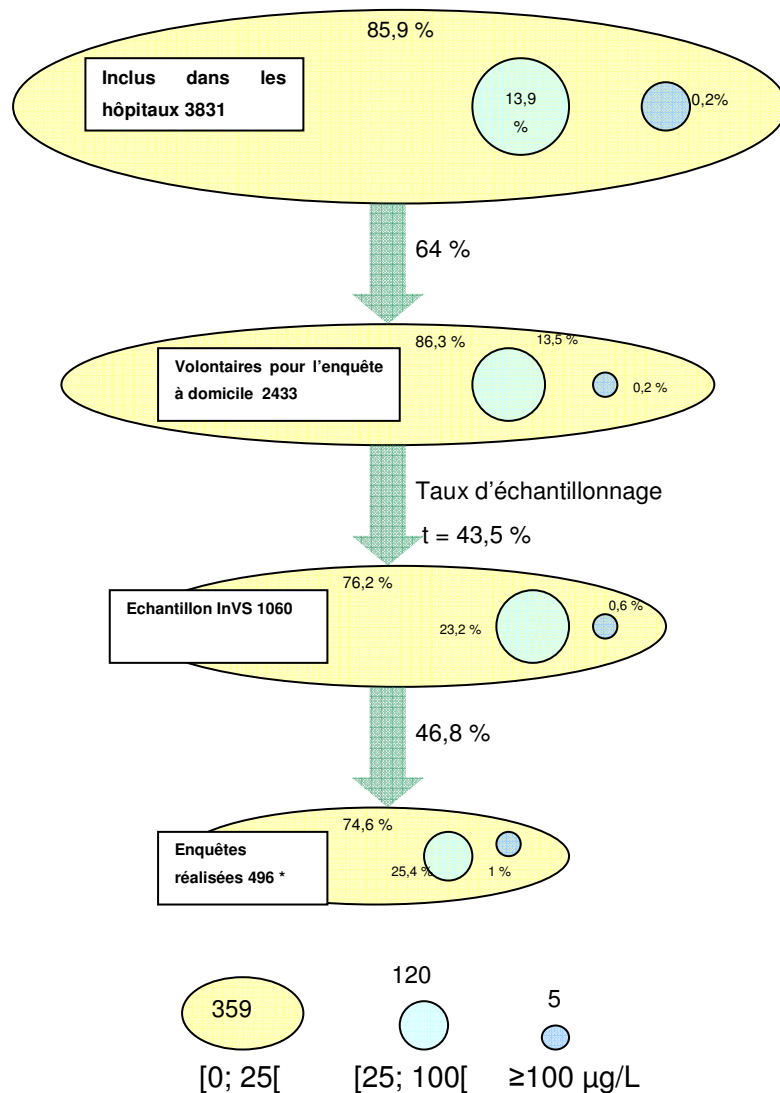


Figure 1 : Inclusion des enfants dans l'enquête environnementale. Plomb-Habitat, France (2008-2009).

* Parmi les 496 enfants enquêtés, 12 enfants ont été écartés pour cause de non respect du critère d'inclusion « durée de résidence dans le logement supérieure à 6 mois ». Notre échantillon final était donc composé de 484 enfants.

5.1.2 Critères d'inclusion des échantillons environnementaux dans l'analyse isotopique

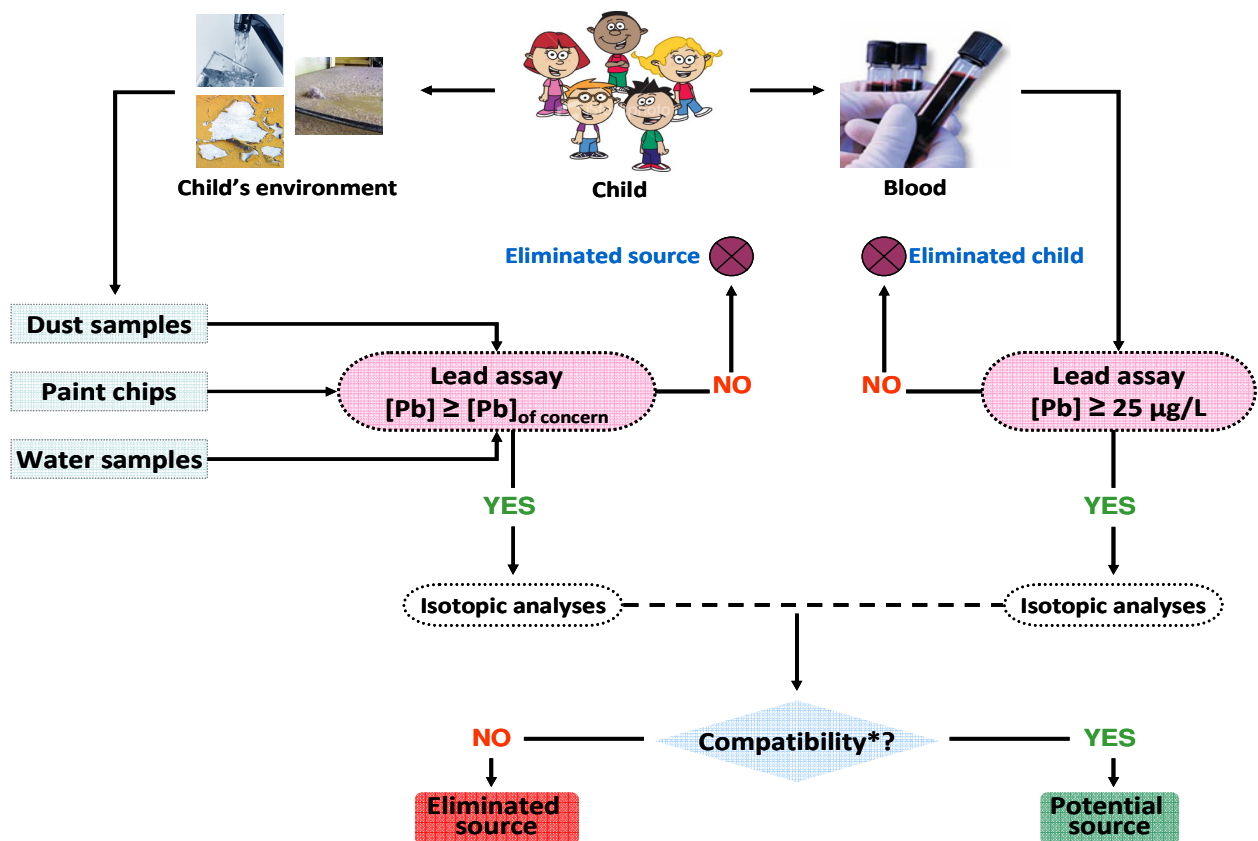
L'analyse isotopique d'un échantillon environnemental n'a de sens que si sa concentration en plomb peut conduire à une plombémie supérieure ou égale à 25 µg/L. Elle n'a été menée que pour les échantillons environnementaux dont les concentrations étaient supérieures à celles indiquées dans le Tableau 1, déterminées à partir du guide d'investigation des cas de saturnisme infantile (7) et d'une modélisation pharmacocinétique des teneurs pouvant conduire à des plombémies supérieures ou égales à 25 µg/L (12).

De plus, tous les échantillons correspondants aux sources inhabituelles (khôl, tagine,...) ont fait l'objet d'une analyse de ratio isotopique sans prendre en compte une concentration seuil en plomb.

Tableau 1 : Concentrations en plomb en deçà desquelles le milieu ne peut être une source d'intoxication, i.e. concentrations seuils pour la réalisation des analyses de ratios isotopiques. Plomb-Habitat, France (2008-2009).

Milieu	Concentration en plomb total	Concentration en plomb acido-soluble
Eau du robinet	4 µg/L	-
Poussière du logement	50 µg/m ²	40 µg/m ²
Terre extérieure	50 µg/g	25 µg/g
Peinture	> à 1 mg/cm ² (XRF)	-

La procédure d'inclusion des enfants et prélèvements environnementaux est résumée par la Figure 2.



* Compatibility between blood and source for all 6 IR +/- 2SD

Figure 2 : Procédure d'inclusion des enfants et prélèvements environnementaux, d'après (12). Plomb-Habitat, France (2008-2009).

5.2 Méthodes d'analyse des ratios isotopiques du plomb

La méthode de dosage utilisée pour la détermination des ratios est la technique de « standard bracketing » : un standard certifié en abondance isotopique à une dilution proche des concentrations dans les échantillons est analysé entre chaque échantillon et permet une correction maximum des dérives de masse et d'optimiser la justesse des ratios mesurés (13).

5.2.1 Dans le sang

Au minimum 1 ml de sang total est prélevé sur tube avec anticoagulant (héparine ou EDTA). Préparation des échantillons : les échantillons sanguins ont été minéralisés par l'acide nitrique à chaud (HNO_3 65% Suprapur[®], VWR) après purification de celui-ci par passage sur des cartouches d'extraction en phase solide spécifiques du plomb (Cartridge Pb-01, *DigiSEP*[®], distribué par SCP Science). Pour la minéralisation, 1 volume de sang est mélangé avec 0,5 volume d' HNO_3 dans des tubes en polypropylène de 10 mL exempts de plomb. Les tubes sont ensuite placés à l'étuve pendant une nuit. Deux blancs réactifs sont traités de la même façon pour chacune des séries de dosage.

Extraction du plomb : le plomb est extrait des minéralisats par passage sur des cartouches d'extraction en phase solide (Bleu, *DigiSEP*[®], distribué par SCP Science). Pour cela, les minéralisats sont d'abord amenés à pH 5,5 grâce à un tampon acétate d'ammonium. L'extraction est ensuite réalisée selon les recommandations du fabricant. Après rinçage des colonnes, le plomb est élué par 3 x 0,5 mL d' HNO_3 2N purifié. Les blancs réactifs sont extraits comme les échantillons sanguins.

Détermination des rapports isotopiques : la détermination des rapports isotopiques est effectuée par spectrométrie de masse en plasma induit (ICP-MS) sur un spectromètre à quadrupole (Elan DRCe, Perkin Elmer). Paramètres instrumentaux : micronébuliseur Micromist[®] réglé à 200 $\mu\text{L}/\text{min}$ alimenté par une pompe péristaltique et couplé à une chambre cyclonique (Baffled cyclonic chamber, Perkin Elmer). Temps de lecture : Dwell times : ^{204}Pb : 110 ms, ^{206}Pb : 60 ms, ^{207}Pb : 60 ms, ^{208}Pb : 50 ms, Sweeps/reading : 150, readings/replicate : 1, nombre de répliquats : 5, temps d'intégration : 5'05". Correction de l'interférence de ^{204}Hg sur ^{204}Pb par mesure de ^{202}Hg et application d'une équation de correction ($-0,230074 \times ^{202}\text{Hg}$).

Les biais en masse ont été corrigés grâce à un matériau de référence certifié (Common Lead Isotopic Standard, SRM 981, NIST) selon la technique du bracketing standard.

5.2.2 Dans les échantillons environnementaux

Les ratios isotopiques du plomb sont déterminés sur les échantillons après minéralisation acido-soluble (AFNOR NFX46-032 (14) pour les poussières ou sols prélevés par lingette ou AFNOR NFX46-031 (15) pour les peintures ou sols) et également après minéralisation totale à l'eau régale, afin de pouvoir comparer, en discussion, les résultats issus des deux types de digestion. Les deux

minéralisations sont effectuées par deux étapes successives et sur un seul prélèvement (16). Pour chaque échantillon, nous avons deux minéralisats, le premier contient le plomb acido-soluble et l'autre le plomb pseudo-total (manque une fraction de plomb acido-soluble). Les échantillons après minéralisation sont stockés en milieu acide dans des tubes fermés. Ils se conservent à température ambiante et à l'abri de la lumière plusieurs mois.

La détermination des ratios isotopiques de plomb dans les minéralisats d'échantillon est réalisée par spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif (ICP-MS). Le filtre de masse est de type quadripolaire avec cellule de réaction (Agilent Technologie 7500CE). Les ratios isotopiques du plomb acido-soluble sont déterminés par dosage direct en ICP/MS, par contre le dosage des ratios isotopiques du plomb total est indirect et nécessite une correction par calcul.

Les analyses sont suivies par des contrôles internes et ont permis la création de cartes de contrôle des ratios isotopiques et déviations standard. Les échantillons sont ré-analysés lorsque les résultats dépassent les limites supérieures d'action (LSA) établies par les cartes de contrôles. D'autre part ces cartes de contrôle ont permis de déterminer les limites de détermination des RI par rapport aux concentrations dans le minéralisat d'échantillon : $5\mu\text{g/L}$, ce qui équivaut à une limite de $2\mu\text{g/m}^2$ dans les prélèvements par lingette).

5.2.3 Intercalibrations

Une intercalibration sur la mesure des ratios isotopiques du plomb a été réalisée entre le laboratoire dosant le plomb dans le sang et celui dosant le plomb dans l'environnement. Cet essai a été réalisé dans un échantillon aqueux et minéralisat de sang. Chaque laboratoire a utilisé sa propre méthode de détermination avec correction de masse par le standard SRM 981 et correction des blancs. Les résultats obtenus ont montré un recouvrement des ratios isotopiques avec des déviations standard (SD) comparables, cf. annexe 4). Les résultats de l'étude pilote (12) ont confirmé la compatibilité des SD des deux laboratoires pour l'interprétation des résultats.

Une seconde intercalibration a été réalisée entre l'hôpital Lariboisière, le LERES et le laboratoire des Sciences de la Terre de l'école Normale Supérieure de Lyon (Philippe Telouk), ce dernier laboratoire utilisant un ICP-MS multicollecteur (méthode de référence pour l'analyse isotopique du plomb). Six échantillons (4 sangs et 2 solutions acides de plomb) ont été traités comme décrit précédemment (Cf. § 5.2.1) par l'hôpital Lariboisière et des aliquotes ont été envoyés aux 2 autres laboratoires. Les concentrations finales des extraits variaient de 5 à $12\mu\text{g/L}$. Les résultats montrent un recouvrement des RI entre les 3 laboratoires (cf. annexe 4).

5.3 Calcul des ratios isotopiques et des *standards deviations*

Le calcul des ratios isotopiques en ICPMS consiste à mesurer des abondances isotopiques en plomb dans un échantillon et dans un standard certifié, et d'appliquer une correction de déviation de masse du standard certifié dans les mêmes proportions sur l'échantillon réel. La correction des ratios isotopiques a été effectuée pour chaque échantillon par deux mesures du standard certifié qui encadre chaque échantillon après soustraction des abondances des blancs d'analyses :

$$Ri_{\text{vrai } \text{éch}_y} = Ri_{\text{mesuré } \text{éch}_y} * Ri_{\text{vrai std}} / ((Ri_{\text{mesuré std } y-1})^{0,5} * (Ri_{\text{mesuré std } y+1})^{0,5})$$

D'autre part les déviations standards (SD) des rapports isotopiques sont calculées en tenant compte des SD des standards certifiés analysés avant et après chaque échantillon :

$$SD_{\text{vrai } \text{éch}_y} = \sqrt{((SD_{\text{éch}_y})^2 + (0,5 * SD_{\text{std}_{y-1}})^2 + (0,5 * SD_{\text{std}_{y+1}})^2)}$$

5.4 Méthodes d'interprétation

5.4.1 Interprétation par enfant

Afin d'identifier les sources de surexposition au plomb, la signature isotopique du sang de l'enfant est comparée avec celles des échantillons environnementaux collectés dans son logement et au voisinage selon la méthode mise au point pour ce projet (12). La compatibilité entre sang et source potentielle de surexposition est évaluée à travers la comparaison des Ratios Isotopiques (RI) découlant des 4 isotopes du plomb en prenant en compte les intervalles de confiance (IC) constitués à partir du RI et de la précision de mesure (SD). Autrement dit, on examine s'il y a « recouvrement » entre les intervalles de confiance des RI. Une source est considérée comme compatible, et par conséquent source incriminée quand il y a intersection à 95 % (2SD) : **[IC95% Sang] ∩ [IC95% Source potentielle] ≠ ∅**. Cependant, les six RI du plomb sont fortement corrélés entre eux. Dans la plupart des études menées sur le sujet, les auteurs ont représenté l'intersection en se basant sur 2 à 3 RI considérés comme les plus discriminants (qui permettent de distinguer le plus clairement entre les sources), mais sans justification. Dans cette étude, nous avons choisi enfant par enfant, les RI les plus discriminants en calculant un facteur discriminant (FD), avec

$$FD = CV / RSD$$

Où CV : coefficient de variation intersources du RI dans le même logement et RSD : Relative Standard Deviation (moyenne)

Cette méthode a été appliquée en prenant en compte en premier lieu les 2 RI les plus discriminants, puis 3 RI afin d'évaluer l'intérêt opérationnel d'un troisième RI.

La Figure 3 représente un exemple de l'application des RI sur un enfant inclus dans l'analyse isotopique.

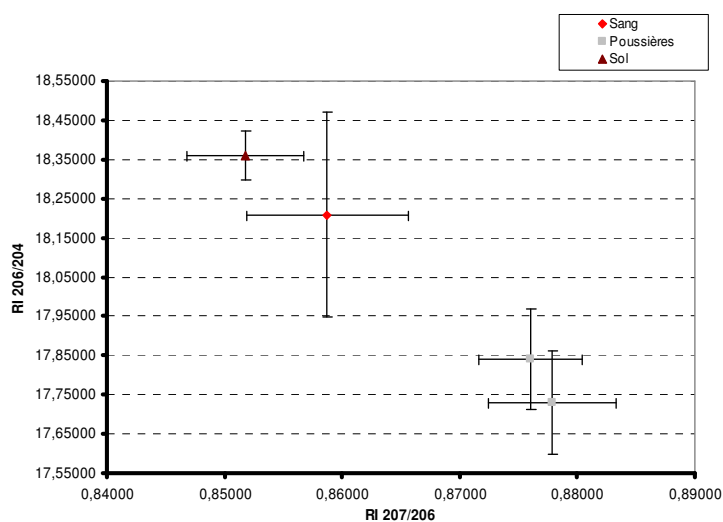


Figure 3 : Représentation graphique des RI 207/206 versus 206/204 pour l'un des enfants inclus dans l'analyse isotopique. Plomb-Habitat, France (2008-2009).

Par exemple, pour cet enfant, les ratios isotopiques ont permis d'écarter deux sources potentielles (2 poussières), et ont par conséquent identifié une seule source : le sol.

Pour chaque logement/enfant, ont été rapportés :

- le nombre de sources éliminées comme source d'intoxication au vu des RI (en différenciant le type de source : eau, peinture, poussière, sol, autre) ;
- si les RI ont été utiles, en diminuant le nombre de sources possibles (en différenciant le type de source : eau, peinture, poussière, sol, autre) ;
- si les RI ont permis d'isoler une source, et ont été ainsi suffisants ;
- le nombre de sources compatibles (en différenciant le type de source : eau, peinture, poussière, sol, autre).

La méthode des RI a été jugée utile, quand elle a permis d'éliminer au moins une source potentielle (dont la concentration est supérieure à la concentration seuil), et suffisante, quand elle a pu identifier une seule source compatible de surexposition. Remarque : lorsque poussière et peinture d'une même pièce étaient toutes deux compatibles avec le sang, la source était jugée identifiée (peinture, source unique). Idem pour le sol extérieur et les poussières (sol extérieur, source unique).

Ces items ont été renseignés pour les fractions acido-soluble (résultats principaux) et pseudo-totale (en discussion les résultats issus des deux méthodes de mesure ont été comparés).

La valeur ajoutée de l'isotope 204 a été évaluée en identifiant les cas où un des RI contenant le Pb204 a été déterminant pour écarter une source.

5.4.2 Interprétation pour l'échantillon d'enfants

Les résultats obtenus sur l'échantillon d'enfants ont été extrapolés à la population des enfants français entre 6 mois et 6 ans en introduisant le plan de sondage, comprenant le poids de sondage de chaque enfant, ainsi que les modalités d'inclusion (strates et hôpitaux) afin de calculer les variances.

A partir des résultats individuels sont calculés pour le plomb acido-soluble :

- la proportion de cas où les RI ont été utiles, en stratifiant sur la plombémie ;
- la proportion de cas où les RI ont permis d'isoler une source, en différenciant les sources et en stratifiant sur la plombémie ;
- pour le sous ensemble des cas où une seule source est identifiée, la proportion attribuable à chaque source, en stratifiant sur la plombémie ;
- la proportion de cas où les RI faisant intervenir l'isotope 204 ont été indispensables pour éliminer une source et pour identifier une seule source.

La proportion de cas où le plomb acido-soluble et pseudo-total donnent des résultats divergents en termes de compatibilité des RI des sources potentielles avec le sang a été estimée.

5.4.3 Interprétation pour les sources de contamination des poussières

En utilisant la même méthode d'interprétation que pour les enfants, la compatibilité des signatures isotopiques des poussières avec les différentes sources potentielles du logement, en l'occurrence, les sols et peintures ou poussières des parties communes (cas des logements collectifs) a été évaluée pour les 125 logements des enfants dont la plombémie était supérieure ou égale à 25 µg/L.

L'homogénéité du plomb des poussières du même logement et les sources potentielles ont été évaluées à partir des intervalles de confiance (IC) établis par les RI du plomb et la précision de mesure (SD). Autrement dit, on examine s'il y a « recouvrement » entre les intervalles de confiance des RI. On considère que les poussières ont la même source de plomb lorsqu'il y a intersection au seuil de 95 % (2SD), correspondant à un z-score (différence de RI/SD) inférieur ou égal à 4. La poussière d'un logement était considérée homogène lorsque 90 % des z-scores étaient < 4 (critère fixé par le groupe projet), autrement dit quand 90 % des poussières du même logement étaient homogènes.

Le sol extérieur, la peinture, les poussières des parties communes étaient respectivement considérés comme la source vraisemblable d'enrichissement en plomb des poussières du logement lorsque leurs z-scores respectifs avec les poussières les plus contaminées en plomb (ou poussière de la même pièce pour la peinture) étaient < 4.

6 Résultats

6.1 Description du matériel

6.1.1 Inclusion des enfants

125 enfants sur les 484 inclus dans l'étude Plomb-Habitat avaient des plombémies supérieures ou égales à 25 µg/L. Parmi ces enfants, 3 échantillons de sang ont été perdus, ce qui réduit l'effectif à 122 enfants. L'étude des ratios isotopiques concerne 88 enfants qui avaient au moins une source environnementale pouvant être, au vu de sa concentration en plomb acido-soluble (la comparaison avec les mesures en plomb pseudo-total est présentée en discussion), à l'origine de la surexposition au plomb. Parmi ces 88 enfants, 4 avaient des mesures en ratios isotopiques insuffisamment précises ($>LSA$) pour être pris en compte dans l'interprétation isotopique. Pour 12 autres enfants, le facteur discriminant des 6 RI était inférieur à 1 ; en d'autres termes la variabilité des ratios isotopiques entre les différentes sources collectées était inférieure à la précision de la mesure, limitant ainsi la capacité des RI à identifier les sources de surexposition. Les effectifs des enfants dans la population cible (en prenant en compte le plan de sondage) à chaque étape de la sélection sont indiqués sur Figure 4.

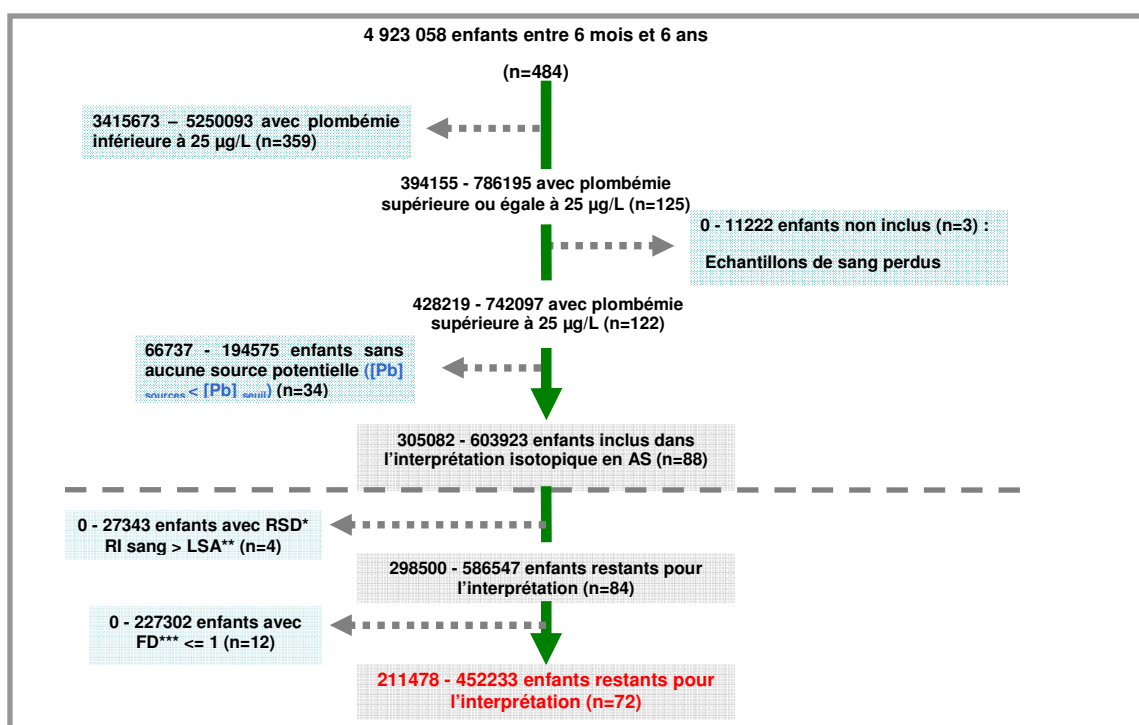


Figure 4 : Sélection des enfants pour l'interprétation isotopique (plomb acido-soluble). Plomb-Habitat, France (2008-2009).

*RSD : Relative standard deviation

**LSA : Limite supérieure d'action définie par les cartes de contrôle

***FD : Facteur discriminant

6.1.2 Echantillons de sang

6.1.2.1 Concentrations

La Figure 5 illustre les plombémies des enfants inclus dans l'analyse isotopique.

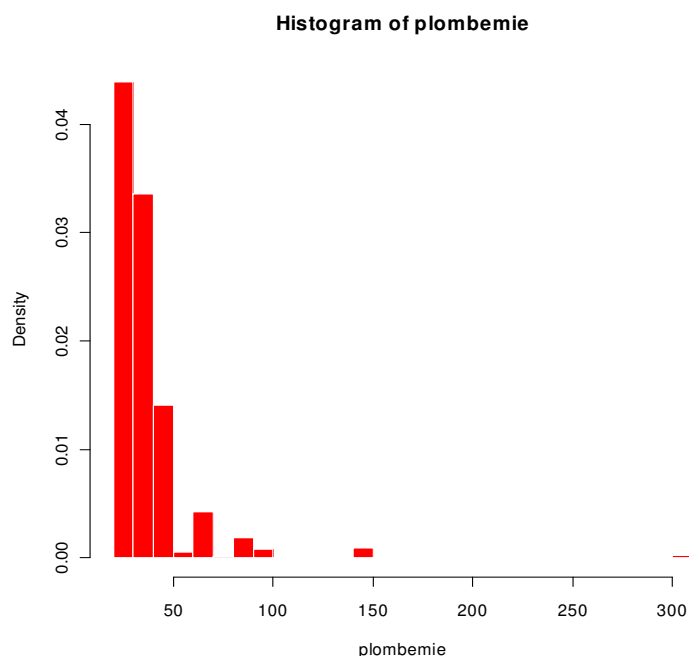


Figure 5 : Plombémies ($\mu\text{g/L}$) des enfants retenus pour l'interprétation isotopique. Plomb-Habitat, France (2008-2009).

La moyenne géométrique des plombémies des enfants inclus dans le traitement isotopique était de $34,6 \pm 0,085 \mu\text{g/L}$, alors que la moyenne arithmétique était de $37 \pm 4,2 \mu\text{g/L}$. Le Tableau 2 présente les plombémies des enfants inclus dans le traitement isotopique (i.e. ayant au moins une source potentielle) et celles des enfants écartés (sans aucune source d'exposition potentielle). Ces deux populations ne semblent pas différentes du point de vue de leurs plombémies.

Tableau 2 : Plombémies ($\mu\text{g/L}$) des enfants inclus et écartés du traitement isotopique (Pb acido-soluble). Plomb-Habitat, France (2008-2009).

Quantiles	0	10	25	50	75	90	100	Moyenne	moyenne géométrique
Enfants inclus	25,1	26,5	28,9	31,1	36,5	46,9	307,8	37	34,6
Enfants écartés	25	25	25,7	30,2	34	51,1	84,9	33,5	32,5

6.1.2.2 Ratios isotopiques

Le volume minimal (1 mL) de sang réservé aux analyses isotopiques n'a pas toujours été respecté, étant même parfois inférieur à 0,5 mL, avec une influence négative sur la précision des mesures. Le Tableau 3 résume les distributions des RI du sang des enfants inclus dans l'analyse isotopique et des RI du sang des enfants exclus de celle-ci.

Tableau 3 : Distribution des ratios isotopiques du plomb dans le sang pour les 6 RI, enfants inclus dans l'analyse isotopique (n=88) Vs enfants non inclus (sans aucune source potentielle, n=34). Plomb-Habitat, France (2008-2009).

Quantiles		0	10	25	50	75	90	100	Moyenne	SD
Enfants avec [Pb] >= 25µg/L (n=122)	207/206	0,8471	0,8569	0,8591	0,8618	0,8648	0,8681	0,8906	0,8624	0,00615
	208/206	2,072	2,091	2,097	2,100	2,105	2,114	2,135	2,101	0,00944
	206/204	17,34	17,95	18,03	18,11	18,21	18,30	18,48	18,11	0,1654
	208/207	2,397	2,427	2,433	2,437	2,441	2,448	2,463	2,437	0,00923
	207/204	15,32	15,51	15,58	15,62	15,67	15,72	15,83	15,62	0,08637
	208/204	36,93	37,76	37,94	38,08	38,23	38,33	38,59	38,06	0,2573
Enfants inclus (n=88)	207/206	0,8471	0,8568	0,8588	0,8623	0,8649	0,87	0,8906	0,8629	0,00651
	208/206	2,081	2,092	2,097	2,1	2,109	2,116	2,135	2,103	0,00985
	206/204	17,34	17,92	18	18,08	18,18	18,25	18,48	18,08	0,17140
	208/207	2,397	2,428	2,433	2,437	2,442	2,448	2,457	2,437	0,00956
	207/204	15,32	15,46	15,56	15,61	15,66	15,72	15,82	15,6	0,09013
	208/204	36,93	37,68	37,9	38,04	38,23	38,35	38,46	38,01	0,27710
Enfants exclus (n=34)	207/206	0,8480	0,8553	0,8598	0,8612	0,8638	0,8670	0,8729	0,8615	0,00476
	208/206	2,072	2,089	2,095	2,099	2,102	2,108	2,113	2,099	0,00744
	206/204	17,87	18,08	18,12	18,18	18,28	18,37	18,41	18,19	0,1178
	208/207	2,418	2,426	2,430	2,437	2,440	2,443	2,463	2,436	0,00806
	207/204	15,57	15,58	15,64	15,67	15,70	15,76	15,83	15,67	0,06411
	208/204	37,71	38,00	38,08	38,17	38,29	38,41	38,59	38,18	0,1811

La comparaison entre les enfants inclus et écartés de l'interprétation isotopique révèle une différence significative¹ pour les RI 208/206, 206/204, 207/204 et 208/204. Cela pourrait être expliqué par la différence des sources d'exposition pour les deux groupes d'enfants.

¹ T test ou test de Mann Whitney selon la normalité du RI. P value de 0.049, 0.0011, <0,0001 et 0.0013 respectivement pour les tests de comparaison sur les RI 208/206, 206/204, 207/204 et 208/204

6.1.3 Echantillons environnementaux

6.1.3.1 Concentrations

Les concentrations sont présentées pour information sur le matériel utilisé pour les analyses isotopiques mais ne font pas l'objet de ce rapport. Elles seront exploitées et présentées dans un autre cadre.

Les limites de quantification (LQ) et concentrations en plomb pour les différents types de sources collectées sont présentées dans le Tableau 4 et la Figure 6 à la Figure 11. Seuls 43 % ($IC_{95\%} = 27 - 59$) des enfants inclus dans l'analyse isotopique avaient une concentration en plomb de l'eau de leur logement inférieure à la limite de quantification. Cela correspond aux logements de 196736 ($IC_{95\%} = 95467 - 298006$) enfants de 6 mois à 6 ans. Pour les autres types de source, les concentrations sont supérieures aux LQ.

Tableau 4 : Distribution des concentrations en plomb acido-soluble des différents types de sources collectées. Plomb-Habitat, France (2008-2009).

Quantiles	Unité	LQ	0	10	25	50	75	90	100	Moyenne	IC	Moyenne géométrique	IC
Eaux	µg/L	1	0,5	0,5	0,5	1	5,1	28	74	6,4	2,1 - 10,8	1,8	1,3 - 2,4
Poussières pièces du logement	µg/m²	1	1	5,2	8,5	16,4	28,1	83,5	894	30,2	16,9 - 43,5	17,1	16,8 - 17,5
Poussières Parties communes	µg/m²	1	9	10,9	14,7	63,3	362,7	529,2	698,5	206,1	58,7 - 353,4	72,6	71,6 - 73,6
Sols	mg/kg	0,5	2,1	11,9	27,9	63,4	133,5	247,4	394,6	112,3	72,3 - 152,4	62,6	62,3 - 63
Sols lingettes	µg/m²	1	115	115	115	310,3	528,4	1871,9	3172	965,7	0 - 2188,7	517,3	516,3 - 518,3
Peintures	mg/g	0,05	0,2	0,2	5,2	10,1	20,2	52,2	148,7	21,1	7,63 - 34,6	7,6	6,2 - 9

Plusieurs sources inhabituelles ont également été collectées, notamment des cosmétiques (khôl, fards...) et plats traditionnels (tagine, saladier...). La concentration en plomb dans la solution au contact des plats (Méthodes ISO 7086-1:2000 et ISO 7086-2:2000) variait de 38 à 2379667 µg/L, tandis que dans les cosmétiques, elle variait de 17 à 156 mg/g. Le faible nombre d'échantillons collectés ne permet pas d'établir une distribution.

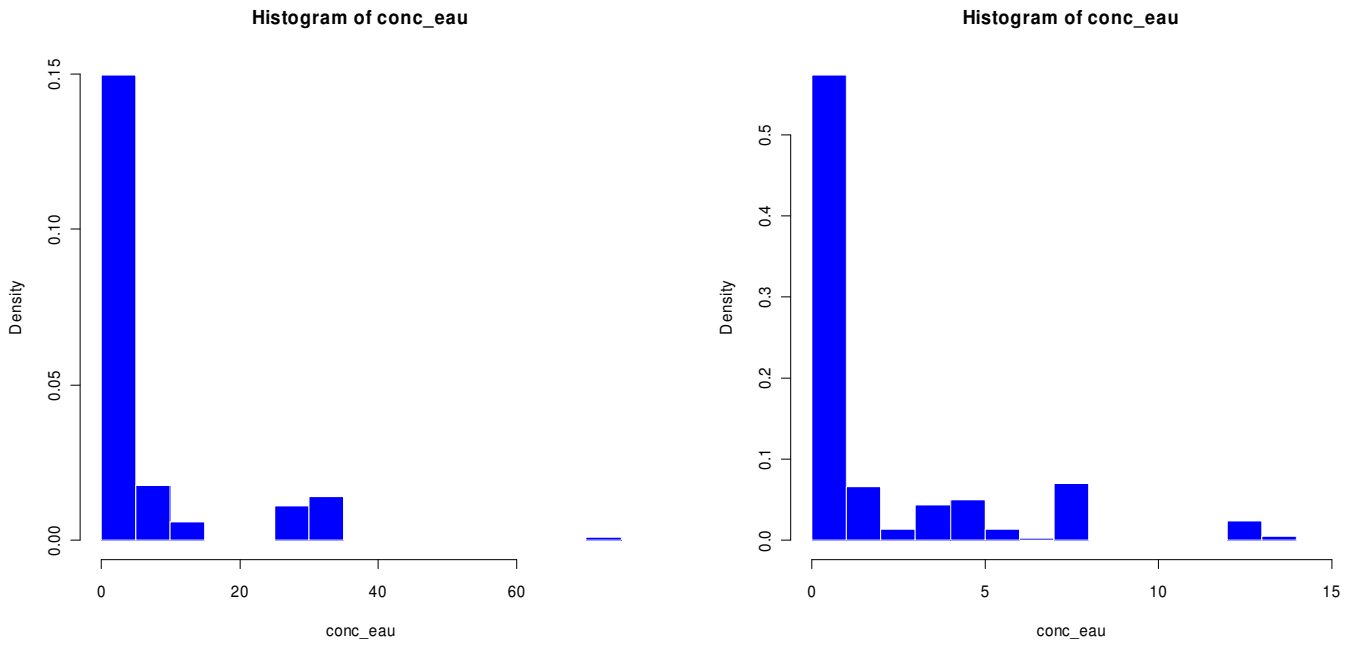


Figure 6 : Concentrations en plomb dans l'eau (en µg/L) du robinet (à droite un zoom sur la distribution dans les zones de plus faible concentration). Plomb-Habitat, France (2008-2009).

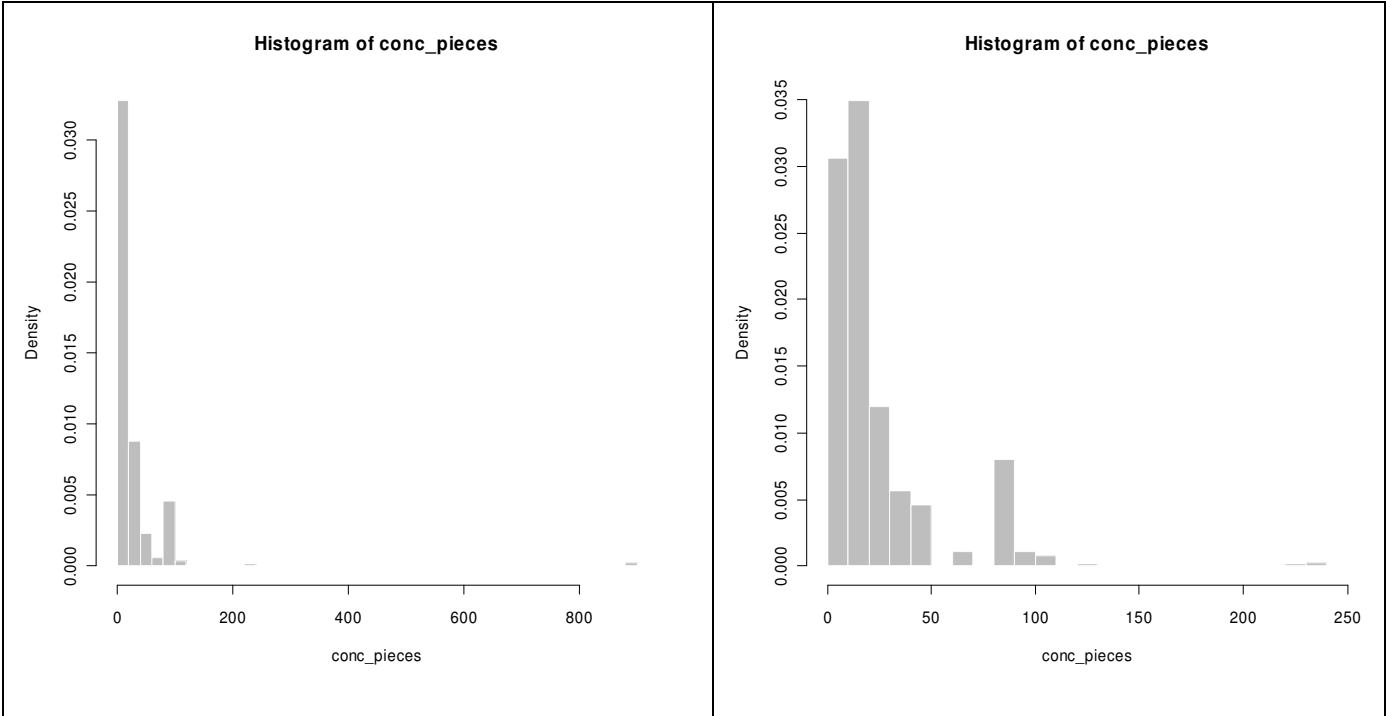


Figure 7 : Concentrations en plomb (acido-soluble) des poussières (en µg/m²) des pièces (moyenne des concentrations des pièces dans le même logement), à droite un zoom sur la distribution dans les zones de plus faible concentration. Plomb-Habitat, France (2008-2009).

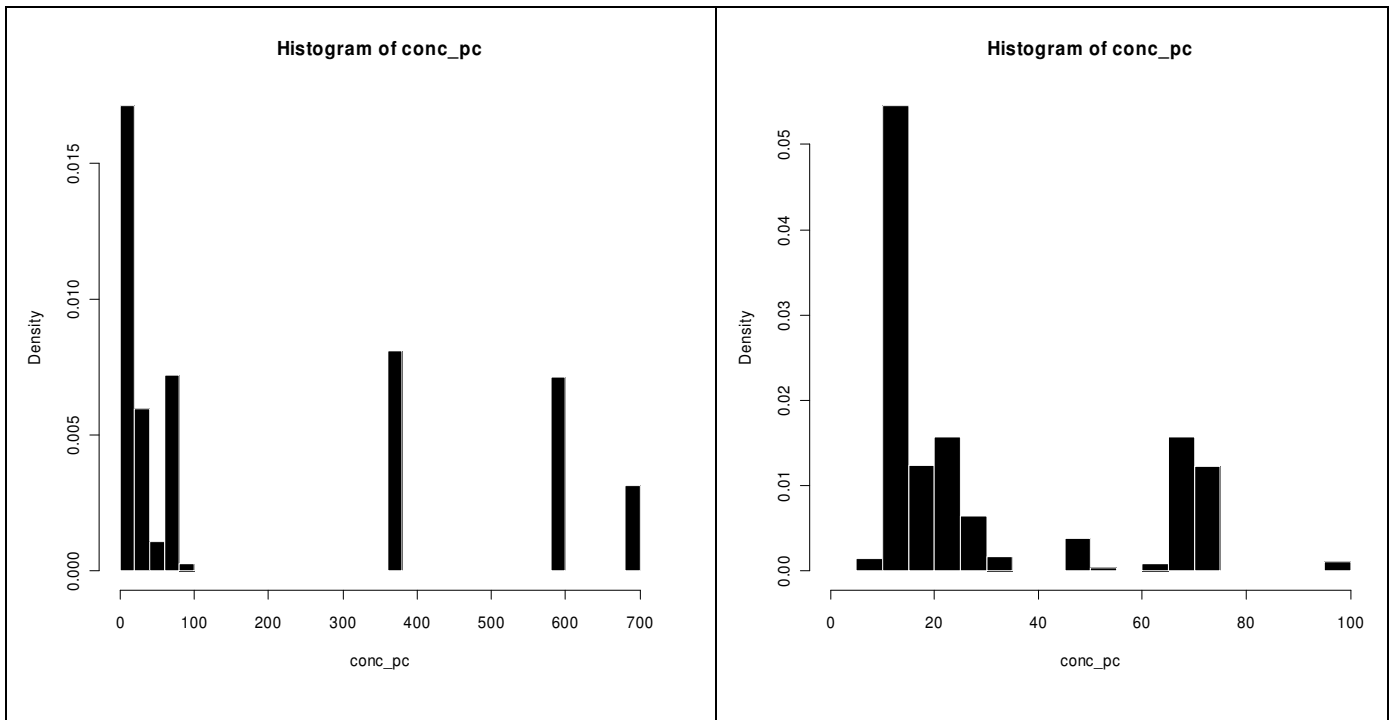


Figure 8 : Concentrations en plomb (acido-soluble) des poussières (en $\mu\text{g}/\text{m}^2$) des parties communes (en cas de plusieurs prélèvements, moyenne des concentrations des parties communes dans le même logement). A droite un zoom sur la distribution dans les zones de plus faible concentration. Plomb-Habitat, France (2008-2009).

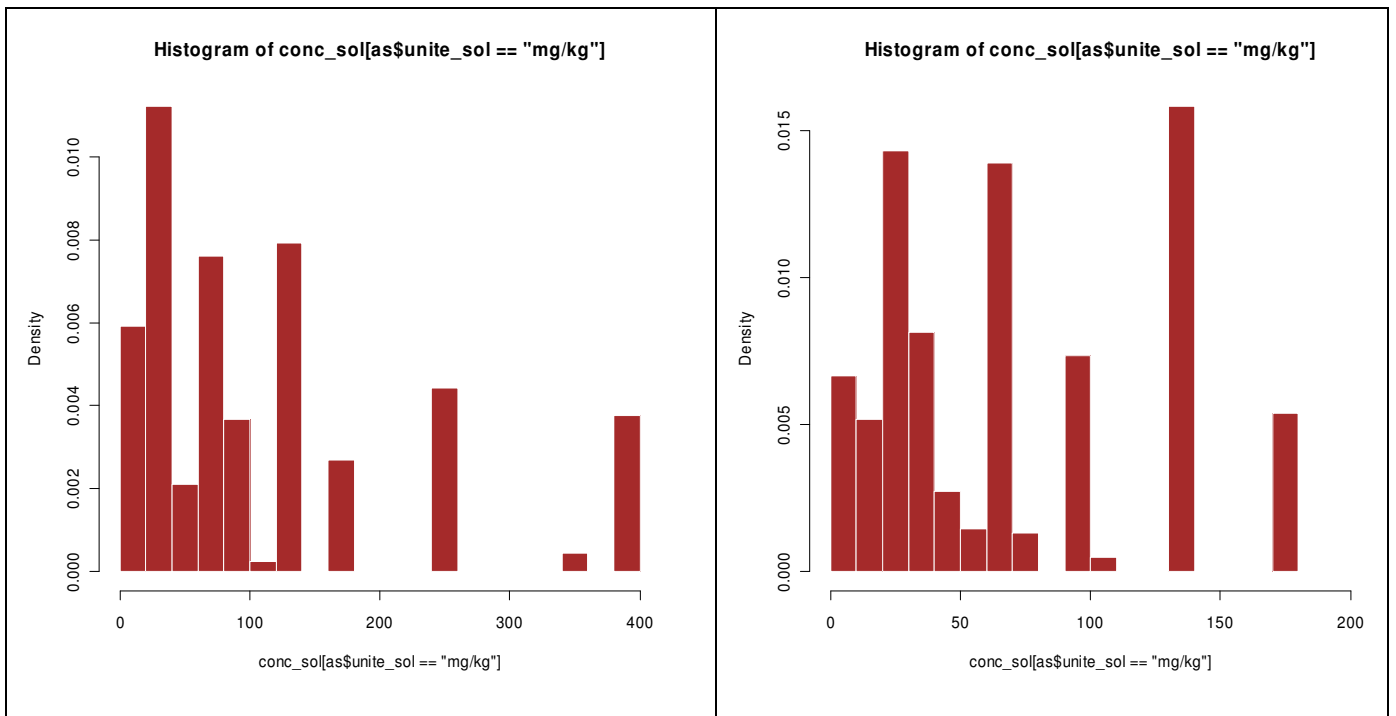


Figure 9 : Distribution des concentrations en plomb (acido-soluble) des sols (en mg/kg) meubles collectés en extérieur. A droite un zoom sur la distribution dans les zones de plus faible concentration. Plomb-Habitat, France (2008-2009).

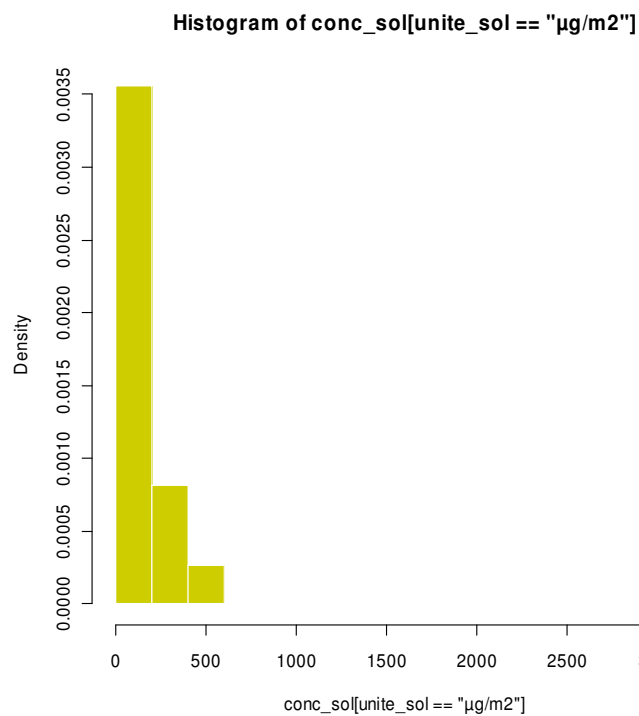


Figure 10 : Concentrations en plomb (acido-soluble) sur les sols durs extérieurs (en µg/m²) (prélèvement par lingette). Plomb-Habitat, France (2008-2009).

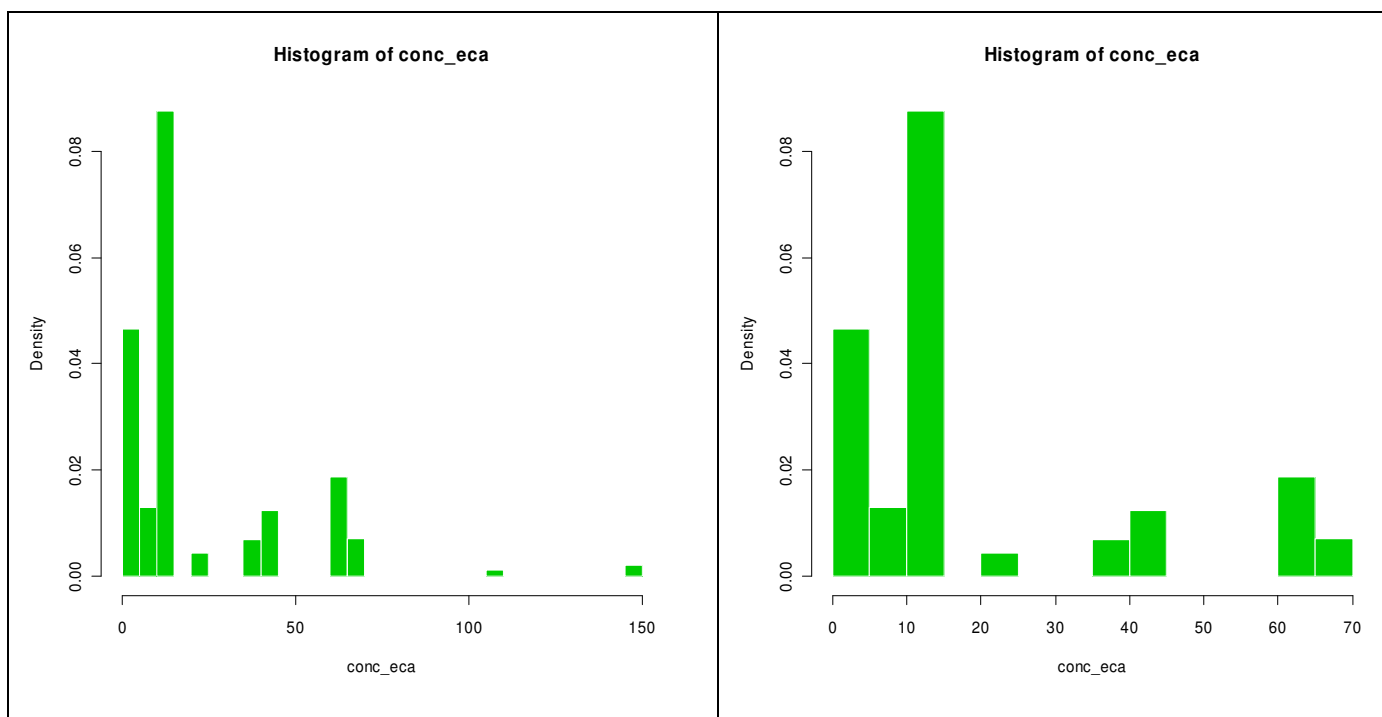


Figure 11 : Concentrations en plomb (acido-soluble) dans les peintures (en mg/g), (en cas de plusieurs prélèvements, moyenne des concentrations des peintures dans le même logement). A droite un zoom sur la distribution dans les zones de plus faible concentration. Plomb-Habitat, France (2008-2009).

6.1.3.2 Ratios isotopiques et *Standard deviations*

Le Tableau 5 présente la distribution des RI par type de source (les poussières des logements et celles des parties communes sont regroupées, de même que les sols durs et les sols meubles, du fait de la proximité de leurs signatures isotopiques). L'analyse de variance des RI 206/204 et 207/206 des différentes sources montre une différence significative (Analyse de variance non paramétrique, test de Kruskal-Wallis ($p < 0,0001$), suivi d'un post hoc test de Dunn's ($p < 0,005$)) entre les ratios isotopiques des poussières vs sols et eau, et aussi entre les RI des sols vs peintures. Cependant, au regard de l'étendue des valeurs, ainsi que des incertitudes de mesure (Tableau 6), il est difficile de définir des domaines isotopiques spécifiques à chaque type de source. **Les différentes sources ne possèdent donc pas de RI spécifiques et on ne peut donc identifier la source de surexposition d'un enfant par la « simple » comparaison des RI de son sang avec des RI typiques.**

Tableau 5 : Distribution des ratios isotopiques par type de source. Plomb-Habitat, France (2008-2009).

Quantile		0	10	25	50	75	90	100	Moyenne
Eaux	207/206	0,8457	0,8505	0,8552	0,8590	0,8644	0,8678	0,9158	0,8604
	208/206	2,085	2,090	2,095	2,101	2,106	2,111	2,171	2,102
	206/204	16,88	17,86	18,04	18,14	18,27	18,39	18,50	18,14
	208/207	2,370	2,432	2,434	2,445	2,454	2,461	2,469	2,443
	207/204	15,42	15,50	15,58	15,60	15,64	15,68	15,78	15,60
	208/204	36,64	37,77	37,96	38,13	38,33	38,50	38,62	38,12
Poussières*	207/206	0,8420	0,8562	0,8596	0,8628	0,8665	0,8712	0,8921	0,8634
	208/206	2,072	2,097	2,101	2,106	2,111	2,117	2,196	2,107
	206/204	17,42	17,89	18,00	18,09	18,17	18,26	18,57	18,08
	208/207	2,397	2,428	2,435	2,441	2,446	2,452	2,530	2,440
	207/204	15,43	15,56	15,59	15,61	15,63	15,66	15,74	15,61
	208/204	37,24	37,84	37,97	38,10	38,22	38,36	39,49	38,09
Sols**	207/206	0,8366	0,8437	0,8501	0,8565	0,8609	0,8664	0,8799	0,8554
	208/206	2,065	2,079	2,087	2,097	2,104	2,111	2,122	2,095
	206/204	17,70	18,03	18,17	18,27	18,40	18,52	18,69	18,27
	208/207	2,410	2,435	2,443	2,450	2,458	2,464	2,472	2,449
	207/204	15,54	15,57	15,60	15,63	15,65	15,68	15,70	15,63
	208/204	37,52	37,95	38,16	38,31	38,44	38,52	38,66	38,28
Peintures	207/206	0,8483	0,8497	0,8553	0,8620	0,8734	0,8862	0,8974	0,8655
	208/206	2,088	2,090	2,098	2,107	2,121	2,136	2,146	2,110
	206/204	17,27	17,56	17,80	18,14	18,26	18,41	18,44	18,02
	208/207	2,392	2,409	2,425	2,444	2,449	2,464	2,467	2,439
	207/204	15,44	15,53	15,57	15,60	15,63	15,66	15,67	15,59
	208/204	37,07	37,48	37,68	38,13	38,31	38,50	38,62	38,03
Autres sources	207/206	0,8551	0,8551	0,8577	0,8604	0,8617	0,8630	0,8630	0,8598
	208/206	2,105	2,105	2,108	2,117	2,120	2,122	2,122	2,115
	206/204	18,06	18,06	18,09	18,17	18,25	18,27	18,27	18,17
	208/207	2,439	2,439	2,456	2,464	2,465	2,466	2,466	2,460
	207/204	15,56	15,56	15,61	15,62	15,65	15,66	15,66	15,62
	208/204	38,10	38,10	38,27	38,48	38,55	38,58	38,58	38,42

* Les poussières dans ce tableau incluent les poussières des pièces du logement ainsi que celles des parties communes du fait de leur proximité isotopique.

** Les sols dans ce tableau incluent les sols meubles et durs du fait de leur proximité isotopique.

Tableau 6 : Maximum et minimum des *Relative Standard Deviations* (RSD) pour les différents types de sources et le sang. Plomb-Habitat, France (2008-2009).

RI	207/206	208/206	206/204	208/207	207/204	208/204
Sang	0,13	0,10	0,22	0,11	0,22	0,15
	0,64	0,53	0,94	0,63	0,96	0,97
eau	0,16	0,21	0,16	0,12	0,28	0,19
	0,42	0,43	0,71	0,34	0,66	0,73
Sols*	0,13	0,14	0,14	0,07	0,22	0,17
	0,45	0,48	0,94	0,37	0,93	0,88
Poussières**	0,12	0,09	0,11	0,07	0,15	0,18
	0,43	0,51	0,55	0,41	0,62	0,59
Peintures	0,21	0,22	0,23	0,15	0,29	0,31
	0,40	0,46	0,55	0,35	0,59	0,55
Autres sources	0,17	0,21	0,22	0,17	0,27	0,26
	0,30	0,42	0,40	0,31	0,45	0,48

* Les poussières dans ce tableau incluent les poussières des pièces du logement ainsi que celles des parties communes du fait de leur proximité isotopique.

** Les sols dans ce tableau incluent les sols meubles et durs du fait de leur proximité isotopique.

6.2 Répartition isotopique globale des échantillons

L'objectif est ici d'observer comment les RI de tous les échantillons confondus se répartissent par type de source et par rapport aux références françaises et internationales connues. Les RI 207/206 et 206/204 des échantillons sanguins et environnementaux collectés sont présentés sur la Figure 12. Les RI 207/206 et 206/204 (les plus discriminants, comme cela est présenté ensuite) se répartissent entre la signature isotopique correspondant au minerai le plus ancien (Broken Hill, 207/206 \approx 0,96) à celle du minerai formé le plus récemment (Mississippi Valley, 207/206 \approx 0,75-0,78) (17).

La Figure 13 représente la répartition des RI des échantillons collectés par rapport aux signatures isotopiques de certaines sources naturelles et industrielles de plomb. On constate là aussi la superposition des RI des différents milieux, et comme attendu, ils se trouvent tous entre les signatures isotopiques du plomb naturel en France et la signature isotopique de l'essence plombée.

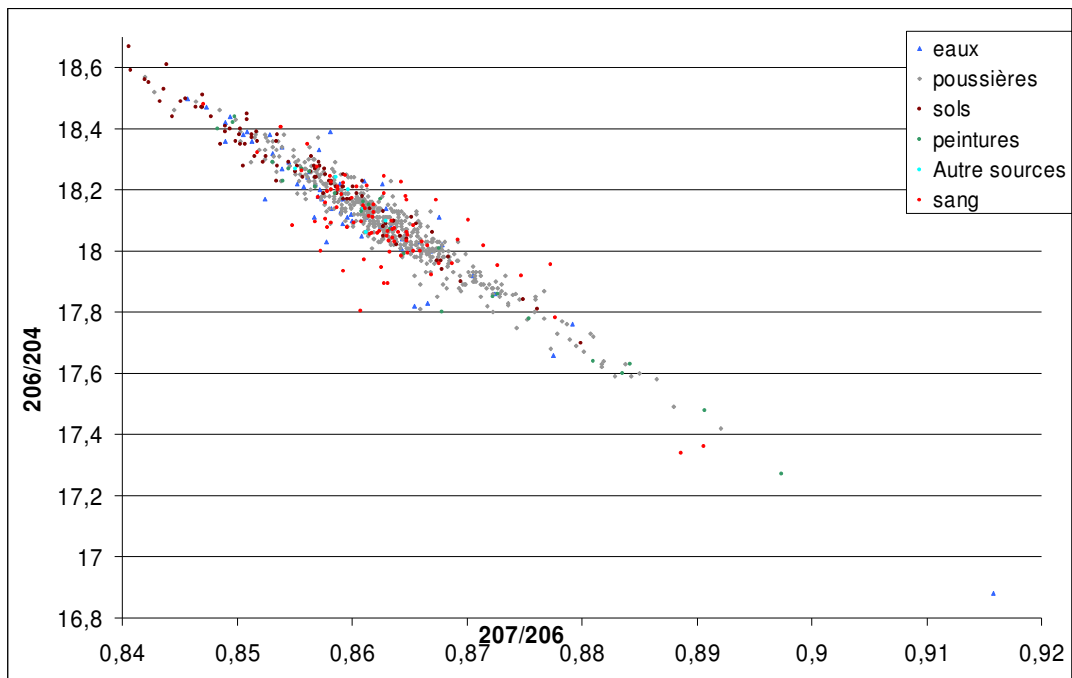


Figure 12 : RI 207/206 et 206/204 du plomb dans les échantillons sanguins et environnementaux collectés. Plomb-Habitat, France (2008-2009).

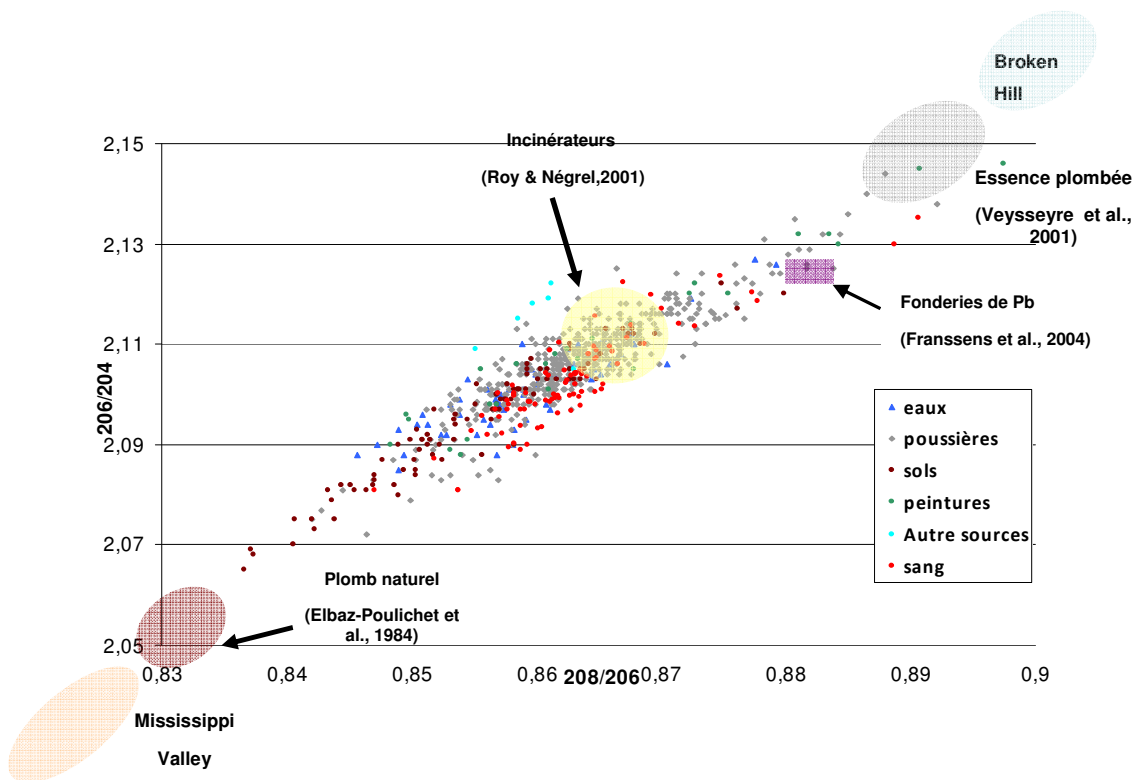


Figure 13 : RI 207/206 et 208/206 du plomb dans les échantillons sanguins et environnementaux collectés, ainsi que dans les principales sources naturelles et industrielles en France. Plomb-Habitat, France (2008-2009).

6.3 Ratios isotopiques les plus informatifs

L'objectif est ici d'identifier les RI les plus utiles pour l'identification des sources de surexposition, et qui donc pourront être utilisés préférentiellement en routine. Les facteurs discriminants (pour rappel : variabilité inter-source/précision de la mesure) des six RI sont présentés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Facteurs discriminants des 6 RI du plomb. Plomb-Habitat, France (2008-2009).

quantiles	25	50	75	90
FD_207/206	1,50	2,26	3,36	4,65
FD_208/206	0,83	1,28	1,63	2,45
FD_206/204	1,44	2,16	2,86	3,51
FD_208/207	0,96	1,53	2,09	2,97
FD_208/204	0,91	1,09	1,39	1,92
FD_207/204	0,41	0,55	0,62	0,84

Les ratios les plus discriminants sont, dans l'ordre, 207/206, 206/204 puis 208/207. On constate donc que le deuxième RI plus discriminant contient l'isotope 204. Afin de vérifier si son absence est préjudiciable, les cas où sa non mesure aurait conduit à un résultat différent ont été dénombrés et sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Cas où l'absence de l'isotope Pb 204 aurait abouti à un résultat différent. Plomb-Habitat, France (2008-2009).

	Nb. d'enfants (IC95%)	% d'enfants (IC95%)
Valeur ajoutée de l'isotope 204 = 0	144 674 (79 096-210 252)	82,5% (66-99)
Valeur ajoutée de l'isotope 204 = 1	30 665 (0-66 660)	17,5% (1-34)

dénominateur : cas où les RI étaient jugés utiles, soit N = 175 339 (0-435 892)

On constate ainsi que **le choix de ne pas mesurer l'abondance du Pb 204 conduirait à un résultat différent (en termes de source identifiée) pour 17,5 % (1-34) des enfants.** Cette proportion ne varie pas significativement selon la plombémie (p -value = 0.8).

Par ailleurs, si certains RI sont moins discriminants que d'autres, cela ne signifie pas pour autant qu'ils sont inutiles. Nous avons en effet comparé les résultats en termes de sources identifiées en utilisant successivement, pour chaque enfant 6 RI, puis les 3 et 2 RI les plus discriminants. Ainsi que l'indique le Tableau 9, **on obtient le même résultat avec 6, 3 ou 2 RI dans la quasi-totalité des cas.** A partir des deux RI 207/206 et 206/204, nous obtenons le même résultat qu'en utilisant les 6 RI pour 94 % (78-100) des enfants. En ajoutant le RI 208/204 aux deux précédents, nous obtenons le même résultat qu'en utilisant les 6 RI pour 98 % (95-100) des enfants, ce que ne permet pas l'ajout du RI 208/207, qui n'apporte dans ce cas pas de plus-value pour l'identification de la (des) source(s). **Les RI les plus informatifs sont donc, dans l'ordre, 207/206, 206/204 puis 208/204.**

Tableau 9 : Comparaison des méthodes à 6, 3 et 2 RI (n = 72). Plomb-Habitat, France (2008-2009).

	% d'enfants avec résultats identiques (IC95%)	% d'enfants avec résultats différents (IC95%)
6 RI versus 3 RI	97,8 (93,7-100)	2,2 (0-6,3)
6 RI versus 2 RI	96,2 (91,6-100)	3,8 (0-8,4)
3 RI versus 2 RI	98,4 (96,2-100)	1,6 (0-3,8)

Nota : les 2 RI ou 3 RI utilisés sont les plus informatifs.

6.4 Utilité des ratios isotopiques pour le repérage des sources de surexposition

L'objectif est ici de documenter l'utilité des RI pour identifier les sources environnementales de surexposition des enfants dont la plombémie est supérieure ou égale à 25 µg/L.

Pour mémoire l'utilité des RI est à estimer en complément des concentrations en plomb des différentes sources, puisqu'un média d'exposition ne peut être à l'origine d'une surexposition que s'il contient suffisamment de plomb. Le nombre d'enfants concernés par l'analyse isotopique dans l'échantillon était de 72, représentant 331855 (211 476-452 234) enfants dans la population cible. Sauf précision contraire, les estimations qui vont suivre sont toutes faites sur la base de cette population d'enfants (n=72, N= 331855).

Le nombre de sources potentielles collectées, éliminées par les concentrations, et par les RI est présenté dans la Figure 14. On constate que, pour tous les types de source, **les RI sont utiles et permettent d'écarter des sources potentielles qui ne l'avaient pas été par les seules concentrations**. Ce constat vaut tout particulièrement pour les échantillons de sols et de poussières, dont une plus grande proportion est écartée par les RI.

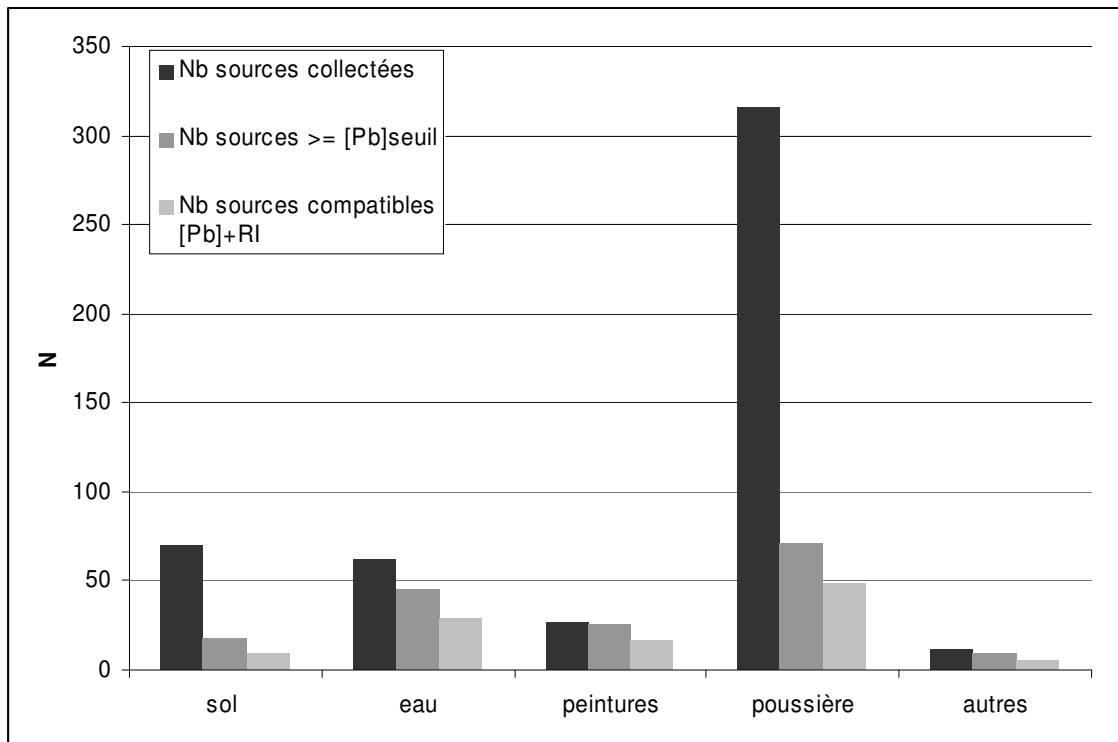


Figure 14 : Nombre de sources potentielles collectées, éliminées par les concentrations, et par les RI. Plomb-Habitat, France (2008-2009).

Les RI ont été utiles (i.e. ont permis d'écartier au moins une source potentielle) pour 53 % (24-70) des enfants (soit 30 % de la population d'enfants dont la plombémie est supérieure ou égale à 25 µg/L). Une source unique est identifiée (méthode « suffisante ») par les RI en complément des concentrations pour 56 % (36-76) des enfants (soit 32 % de la population d'enfants dont la plombémie est supérieure ou égale à 25 µg/L). L'utilité ne diffère pas significativement selon la période de construction du logement, ni selon la plombémie. Plus précisément, une seule source est identifiée pour 56 % (36-76 %) des enfants. 0, 2 ou plus de 2 sources sont compatibles isotopiquement avec le sang pour respectivement 21, 9 et 14 % des enfants. Comme le montre la Figure 15, **une source unique est plus souvent identifiée lorsque la plombémie est plus élevée** (différence cependant non significative).

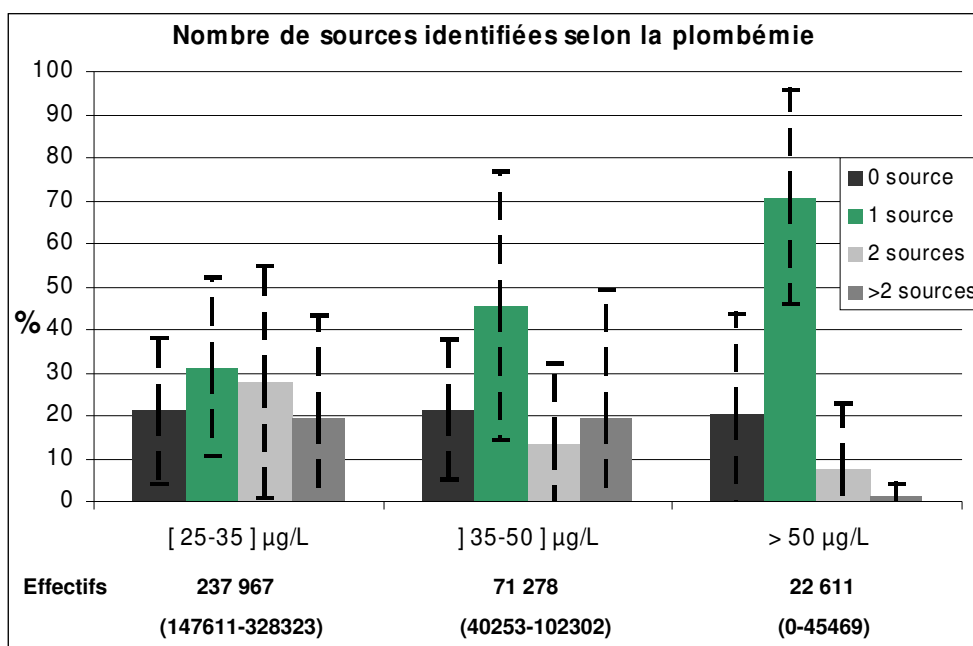


Figure 15 : Nombre de sources identifiées selon la plombémie. Plomb-Habitat, France (2008-2009).

Dénominateur : effectif d'enfants dans chaque classe de plombémie « [25-35] µg/L: 237967 (147611-328323) ;]35-50] µg/L: 71278 (40253-102302) ; > 50 µg/L: 22611 (0-45469) ».

6.5 Caractérisation des sources de surexposition des enfants

L'objectif est ici d'examiner s'il existe des types de sources environnementales prépondérantes dans l'exposition des enfants dont la plombémie est supérieure ou égale à 25 µg/L.

Pour les enfants pour lesquels une source unique est identifiée, la répartition des types de sources, (eau, poussière, peintures...) avec le nombre d'enfants correspondant, est indiquée sur la Figure 16.

Il ne semble pas exister de type de source unique d'exposition car on constate une diversité des résultats. Pour mémoire, les paires peinture / poussières d'une même pièce et sol extérieur / poussières sont considérés comme une seule et même source (respectivement peinture et sol extérieur) si leurs RI sont compatibles.

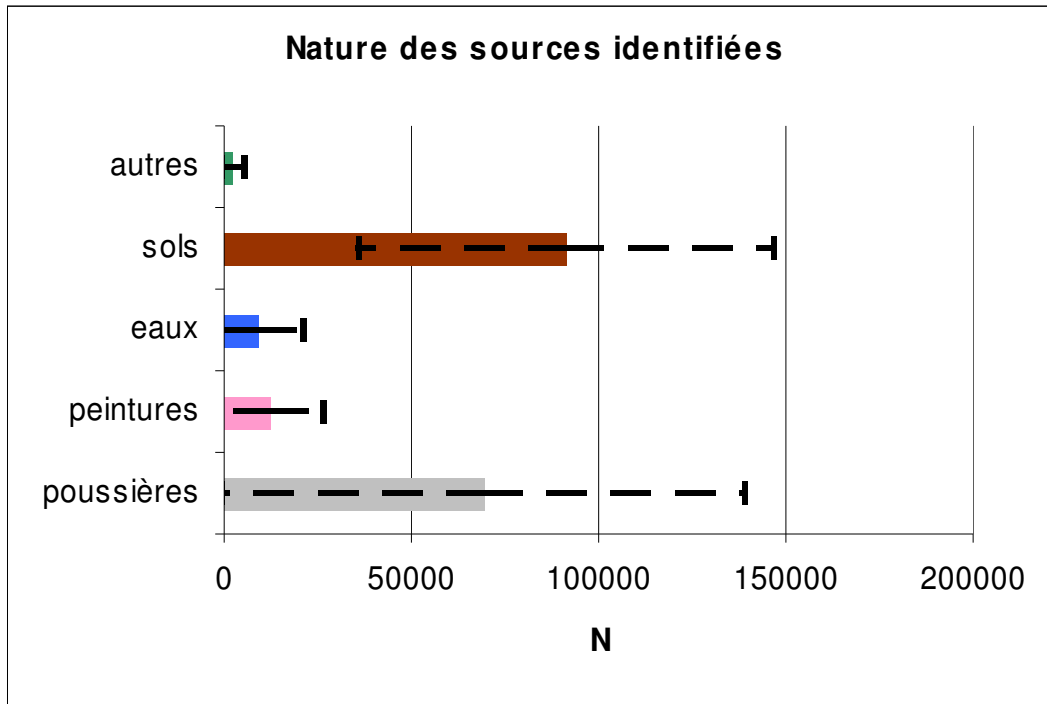
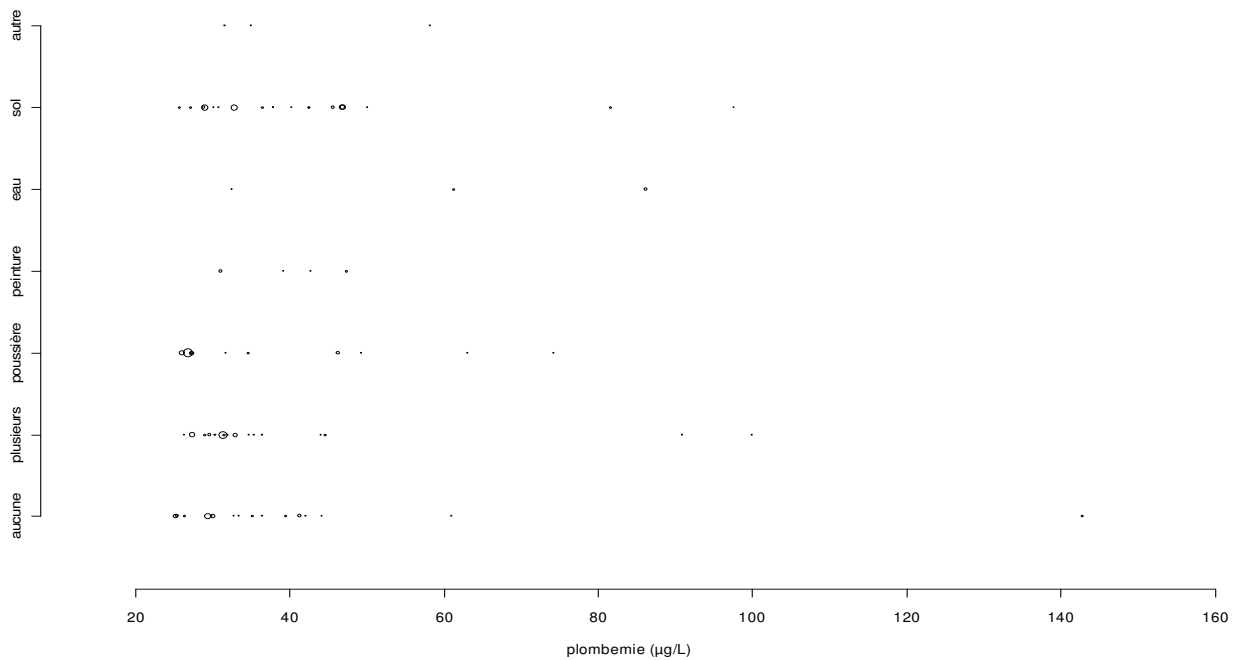


Figure 16 : Nature des sources identifiées comme sources suspectes de surexposition. Plomb-Habitat, France (2008-2009).

Les types de sources uniques identifiées par les ratios isotopiques selon la plombémie sont indiqués sur la Figure 17. On n'observe pas de tendance en fonction de la plombémie.



taille des symboles est proportionnelle au nombre d'enfants de la population cible représenté par l'enfant de l'échantillon.

Figure 17 : Sources et nature de la source (si exclusive) identifiée par les ratios isotopiques en fonction de la plombémie. Plomb-Habitat, France (2008-2009).

Par ailleurs, les poussières sont plus souvent identifiées comme source unique pour les enfants vivant dans des logements construits avant 1949, comme en atteste la Figure 18. Remarque : les prélèvements de poussières ont été systématiques et donc beaucoup plus nombreux que ceux de peinture, effectués uniquement en cas de mesurage en fluorescence X positif. Sur 62 333 enfants représentés pour lesquels une source unique « poussière » a été identifiée, 58208 n'avaient pas de prélèvement de peinture.

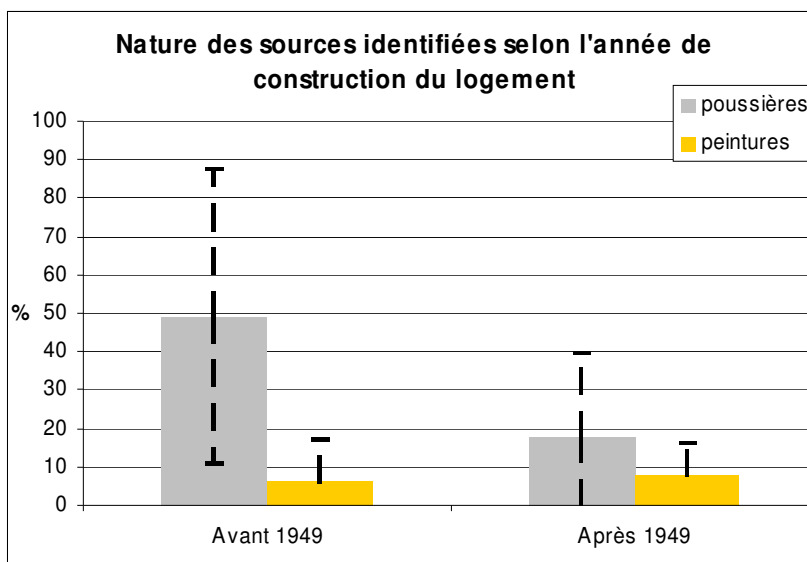


Figure 18 : Nature des sources uniques identifiées (uniquement poussières et peintures représentées) selon l'année de construction du logement. Plomb-Habitat, France (2008-2009).

6.6 Sources d'enrichissement en plomb des poussières d'habitation

L'objectif est ici de documenter les sources d'enrichissement en plomb des poussières d'habitation des logements dont les enfants ont une plombémie supérieure ou égale à 25 µg/L.

On observe que 81 % (72-90%) des logements ont des poussières homogènes (c'est-à-dire au moins 90 % des poussières du même logement ont des RI 207/206 et 206/204 compatibles). Les peintures sont la source principale du plomb dans les poussières de la même pièce dans 73 % (38-100%) des logements avec peinture au plomb. Les poussières des parties communes sont la source du plomb dans la poussière (du logement) la plus contaminée dans 87 % (70-100%) des logements avec prélèvement de poussière de partie commune (à noter quelques écarts de la part de certains enquêteurs, qui n'ont pas respecté le protocole en ne prélevant pas les parties communes lorsque l'enfant n' « y allait jamais »). Le sol est la source principale (RI compatibles) du plomb dans la poussière la plus contaminée dans 65 % (48-81%) des logements. Remarque : le sol peut à la fois contaminer les parties communes et le logement.

7 Discussion

Si l'utilisation de l'analyse isotopique peut apporter des compléments d'information de nature à argumenter l'imputabilité d'une imprégnation saturnine à une source, elle présente également des limites intrinsèques. Les prélèvements ne pouvant être exhaustifs, la source principale d'intoxication peut ne pas être prélevée. Par ailleurs, une source peut être jugée compatible (du point de vue isotopique) à tort, si la distance entre les différentes sources putatives est faible, inférieure à la précision de la mesure. De plus, une source peut être compatible par hasard, soit si elle a la même composition isotopique que la véritable source, soit si sa composition isotopique se trouve fortuitement « au milieu » de celle de sources véritables. De surcroît l'intoxication peut être multi-sources ; dans ce cas, si les sources ont des compositions isotopiques différentes, le sang se trouvera « au milieu » de ces sources, qui pourront chacune être jugées incompatibles.

A ces limites inhérentes aux analyses isotopiques, s'ajoutent les limites propres de notre recherche.

La plombémie des enfants de 6 mois à 6 ans a beaucoup diminué ces dernières années et le nombre d'enfants à plombémies supérieures à 100 et 50 µg/L (11) est plus faible qu'attendu. De ce fait, notre échantillon est constitué de moins d'enfants à plombémie relativement élevée que prévu. Or les plombémies plus faibles peuvent être dues soit à des expositions spécifiques mais faibles, soit à un écart aléatoire dans l'exposition de base (principalement alimentaire (18)). Dans les deux cas l'analyse isotopique a moins de chance d'identifier une source. Malgré une logistique importante (plus de 3800 enfants inclus dans l'échantillon InVS destiné à estimer l'imprégnation de la population, 500 logements visités), notre échantillon d'enfants de départ pour l'analyse isotopique est de 125. Comme la population cible est de **590 175**, chaque enfant de notre échantillon représente un nombre important (**de 100 à 46 635**) d'enfants de la population cible. La conséquence est double. *Primo*, un effet néfaste sur la variance des estimateurs, qui sont affectés de larges intervalles de confiance. *Secundo*, une erreur (échantillonnage, mesure, interprétation) sur un enfant peut, s'il représente un nombre important d'enfants, affecter sensiblement les estimations. Au total, les estimations en population sont donc plutôt à interpréter comme des ordres de grandeur, ainsi qu'en attestent les intervalles de confiance associés. Au sujet de la représentativité des enfants de l'échantillon, les enfants inclus dans l'enquête environnementale sont issus de l'enquête d'imprégnation de la population française conduite par l'InVS, et dont la représentativité est discutée par Etchevers *et al.* (11). Parmi cet échantillon (cf. fig. 1), des enfants (1034) ont été tirés au sort pour faire l'objet d'une enquête environnementale. Les motifs de refus de l'enquête sont indiqués dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Motifs de non réalisation de l'enquête environnementale parmi les enfants tirés au sort.

Statut de l'enquête		Nombre d'enquêtes
Réalisée et incluse		484
Réalisée mais non incluse	Les critères d'inclusion n'avaient pas été respectés	23
Réalisée mais non incluse	La plombémie était <i>in fine</i> inconnue (sang coagulé)	1
Injoignable	Plusieurs appels et messages restaient sans réponse	181
A déménagé	La famille avait déménagé depuis la date d'inclusion à l'hôpital	52
Plus intéressé	Le volontaire ne souhaitait plus participer au volet environnemental Le volontaire avait annulé le RDV, aucune nouvelle date n'avait pu être fixée	36
Annulé		36
Indisponible	Le volontaire n'avait pas de temps à accorder à l'enquête	30
Refus	Le volontaire avait refusé sans donner de motif particulier	28
Délai dépassé	Le délai de résidence dans le logement était inférieur à 6 mois	24
Doublon	Deux enfants tirés au sort vivaient à la même adresse (fratrie)	1
Non contacté	Les objectifs d'inclusion des logements avaient été atteints	138
		1034

Parmi ceux tirés au sort et qui ont accepté, 484 enfants ont fait l'objet d'une enquête et ont été inclus dans l'analyse. Lorsque l'on compare le groupe des « Refus de faire l'enquête environnementale » versus le groupe de ceux qui ont accepté, sur la base des bénéficiaires de la couverture médicale universelle complémentaire, facteur de risque d'imprégnation au plomb utilisé dans l'enquête d'imprégnation (11), on n'observe pas de différence (p-value = 0.9).

Les RI ont été analysés par ICP-MS. Si les analyses ont été faites en utilisant les méthodes les plus performantes en précision (« standard bracketing »), il n'en demeure pas moins que les TIMS (spectromètre de masse multi-collection) offrent une précision supérieure. Nos résultats ne valent donc que pour des mesures avec un appareillage de type quadripolaire. Il s'agit là d'un choix assumé, adapté à l'objectif de l'étude, qui était d'évaluer la pertinence des RI pour des analyses opérationnelles de santé publique, et non de recherche. Ce cadre d'opérationnalité en santé publique a aussi dicté le choix de la minéralisation des échantillons environnementaux (poussière, peinture, sol), en reprenant la méthode du plomb acido-soluble prescrites dans les analyses réglementaires. En complément a été effectuée une minéralisation totale des échantillons afin d'obtenir par mesure le plomb pseudo-total et par calcul, la concentration en plomb total (16). Les ratios isotopiques du plomb total étant obtenus par calcul, cela conduit à des valeurs de SD importantes, les rendant inexploitable pour notre étude. Pour cette raison, les RI utilisés sont ceux obtenus sur le plomb pseudo-total (i.e. compte tenu du protocole de minéralisation, plomb total dont on aurait soustrait la moitié de sa fraction acido-soluble). Les résultats des RI obtenus en plomb pseudo-total seront cependant utiles dans le cas où la réglementation française venait à évoluer en prescrivant des analyses en plomb total. La comparaison des résultats porte sur 58 enfants pour lesquels celle-ci est possible, représentant N=269 019 (169 288-368 750) : des 125 enfants de départ, 3 échantillons de sang ont été perdus, 43 n'ont aucune source potentielle (acido-soluble ou total), 4 enfants ont des

RSD du sang supérieurs à la LSA, et finalement, et 17 enfants ont des facteurs discriminants inférieurs à 1 (en plomb acido-soluble ou total). Pour ce qui concerne l'utilité des RI, la confrontation des résultats pour les deux types de minéralisation indique que pour 53 % (31-76) des enfants les deux minéralisations concluent à l'utilité, pour 34 % (9-59) à la non utilité, et pour 13 % (0-27) à l'utilité pour une minéralisation et pas pour l'autre. Pour ce qui est de l'identification d'une source unique, les différences sont plus marquées, puisque pour 33 % (10-56) des enfants une source unique est identifiée par une minéralisation et pas par l'autre (sans qu'une de deux ne soit plus discriminante). L'utilisation du plomb total et non pseudo-total aurait dû conduire à une moindre différence car le RI du plomb non acido-soluble est surreprésenté dans le minéralisat. Cependant, dans tous les cas où les deux minéralisations ont abouti à une source, la source était identique pour les deux méthodes.

Aux limites d'échantillonnage et d'analyses s'ajoutent celles d'interprétation. En premier lieu, on peut noter que ce sont les concentrations qui sont tout d'abord utilisées pour le repérage des sources de surexposition. Ont été éliminées les sources dont les concentrations étaient en dessous de seuils prédéfinis, à partir d'une modélisation pharmacocinétique inverse (12). Une incertitude est associée à ces concentrations. Tout d'abord, elles ont été estimées à partir de quantités ingérées des milieux d'exposition plutôt élevés (la sensibilité du test a été privilégiée par rapport à la spécificité), par exemple une consommation d'eau au-delà de la normale. Ces concentrations seuils ont été appliquées à tous les enfants, sans ajustement sur leur plombémie, leurs consommations d'eau, leur contact avec le sol.... Afin de tester l'influence potentielle de cette incertitude sur la concentration seuil, une analyse de sensibilité a été effectuée, en utilisant le double des concentrations seuils initiales comme nouveau seuil d'inclusion pour l'analyse isotopique. Comme attendu, du fait d'un moins grand nombre de sources potentielles, l'utilité et la suffisance des RI baissent, respectivement de 53 à 42 %, et de 56 à 41 %. L'ordre de grandeur demeure globalement inchangé. En termes d'identification de sources uniques, l'influence du seuil est sensible comme l'atteste le Tableau 11, où les concentrations dépassant le double des seuils sont indiquées en gras.

Finalement l'étape qui rassemble les incertitudes est celle de l'identification des sources, et en particulier d'une source unique (appréciation de la suffisance) : cette identification est sensible au non prélèvement d'une source, aux concentrations seuils, et enfin son estimation en population à la variance des estimateurs liée au sondage populationnel. De plus, ce qui ne serait pas le cas dans une étude individuelle de l'enfant dans le cadre d'une action de santé publique, il n'est pas tenu compte de l'histoire de l'enfant ni en détail de ses habitudes (alimentaires notamment) et pratiques personnelles. C'est la raison pour laquelle il apparaît prudent pour l'identification des sources de s'en tenir, au vu de ces seuls résultats, au constat d'une diversité des sources, sans chercher à imputer à tel ou tel milieu d'exposition une proportion d'enfants surexposés. Ces résultats seront utilisés lors d'un autre volet du projet, qui consiste à analyser les corrélations entre plombémies, caractéristiques individuelles et expositions.

Tableau 11 : Concentrations en plomb (acido-soluble) des sources uniques identifiées.

Poussières (µg/m²)	Peintures (mg/g)	Eaux (µg/L)	Sols (mg/kg)	Autres (plats : µg/L ; cosmétiques : mg/g)
41	5,47	4	130,8	9,00 (mg/g)
420	63,47	5	76,1	1200,00 (µg/L)
159	38,4	30	131	19,94 (mg/g)
105	0,37		38,7	
628			29	
43			61	
45			88,3	
44			83	
51			100,1	
648			65,8	
			131,3	
			29,1	
			91	
			176,3	
			42,9	
			38,9	
			138,5	
			349,9	
			394,6	

8 Apports du programme de recherche et perspectives

8.1 Identification des sources d'exposition des enfants aux plombémies élevées et modérées

La désormais très faible prévalence du saturnisme infantile a pour effet collatéral de conduire, dans notre échantillon, à un très faible nombre d'enfants dont la plombémie était supérieure à 100 µg/L, au point de ne pouvoir raisonnablement rendre d'estimation sur cette fraction de la population. Pour ces plombémies modérées, objet principal du programme, les RI permettent de penser que ces surexpositions peuvent avoir plusieurs sources possibles. En effet nous avons, avec les limites soulignées supra, observé une diversité du type de sources incriminées : peinture, poussière, sol, eau, ou sources « inhabituelles » (cosmétiques et plats traditionnels). La perspective immédiate est de compléter ces résultats par l'analyse (régression multivariée) des corrélations entre plomb sanguin et expositions au plomb environnemental.

8.2 Intérêt opérationnel des ratios isotopiques pour la recherche de sources d'intoxication

La population d'enfants de 6 mois à 6 ans avec plombémie supérieure ou égale à 25 µg/L (moyenne géométrique nationale 15 µg/L) représentée dans cette étude est de 430 à 742 milliers d'enfants compte tenu du plan de sondage. Parmi cette population, 78 % (305 à 604 milliers d'enfants) auraient dans leur environnement une source potentielle de surexposition au plomb, pour lesquels la pertinence d'une analyse isotopique se pose donc. Des difficultés techniques dans l'analyse de sang sont attendues (RSD>LSA sans possibilité de ré-analyse car le volume de sang est limité et donc le nombre de ré-analyses aussi) pour 0 à 27 milliers d'enfants, soit 2 % des enfants (par rapport à la population des enfants avec plombémie ≥ 25 µg/L). En outre pour 19 % (d'aucun à 227 milliers d'enfants), la variabilité des RI entre les sources est faible par rapport à la précision des mesures des RI par ICP-MS. Pour 57 % de la population des enfants avec plombémie ≥ 25 µg/L (211 à 452 milliers d'enfants) les RI sont donc susceptibles d'être utiles. Sur cette population (211 à 452 milliers d'enfants) représentée, les RI permettent d'éliminer d'autres sources, en complément de celles éliminées par leurs teneurs en plomb. Ils permettent d'éliminer au moins une source potentielle dans 53 % des cas (soit 30 % des enfants avec plombémie > 25µg/L). Au total concentration et RI aboutissent à une seule source de plomb compatible isotopiquement dans 56 % des cas (soit 32 % des enfants avec plombémie ≥ 25 µg/L).

Dans une perspective d'éventuelle évolution réglementaire à partir de ces résultats représentatifs de la population française, il serait intéressant de considérer aussi ceux obtenus lors du pilote de ce programme, réalisé sur une zone à forte prévalence d'imprégnation saturnine (habitat dégradé). Une plus grande utilité (20/21 enfants) et proportion de cas avec source unique identifiée (10/21) avait alors été observées sur cette population ciblée (12), mais d'avantage de sources potentielles avaient été collectées. La réflexion sur une éventuelle prescription d'analyses isotopiques en complément des analyses chimiques réalisées lors des enquêtes environnementales autour des cas doit de toute façon considérer la baisse de la prévalence du saturnisme infantile, outre les réflexions sur les seuils et modalités.

8.3 Enseignements opérationnels pour l'utilisation des ratios isotopiques

Qu'une réflexion sur une utilisation à grande échelle soit envisagée ou non, les RI peuvent avoir un intérêt sur une zone ciblée où les sources potentielles sont multiples, ou pour contribuer à résoudre des cas difficiles avec les approches classiques. Ce programme de recherche a permis d'identifier les RI les plus informatifs, et donc à utiliser préférentiellement en France : 207/206, 206/204 puis 208/204. Il a ainsi permis de constater l'utilité de l'isotope 204, malgré sa difficulté de mesure, dans un nombre non négligeable de cas. Le grand nombre de mesures isotopiques réalisées sur différentes matrices a permis, pour la première fois sur un échantillon représentatif, d'avoir des références de signatures isotopiques et de SD associées.

8.4 Valorisation du programme

Le programme fait l'objet de valorisation scientifique (cf. Annexe 2) sous forme de communications et de publications, tant pour les méthodes utilisées et mises au point en amont du programme (12;16) que pour les résultats (en cours).

Une thèse de doctorat d'Université est spécifiquement associée à la partie « isotopes » du projet.

9 Annexes

9.1 Annexe 1 : Liste des équipes et collaborations

Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique. Encadrement scientifique et organisationnel : Philippe Glorennec et Barbara Le Bot. Développement analytique et traitement des échantillons et résultats : Séverine Durand, Claire Arcelin, Erwann Gilles, Françoise Lacroix, Nathalie Henrio, Delphine Chauvin, Gaëlle Saramito, Fleur Chaumet, Audrey Martail, Estelle Baurès, Matthieu Allain et Frédérique Peslier. Doctorant : Youssef Oulhote.

Centre Scientifique et Technique du Bâtiment : Jean-Paul Lucas, Franck Chaventré, Séverine Kirchner et Corinne Mandin.

Institut de Veille Sanitaire : Philippe Bretin, Anne Etchevers, Camille Lecoffre, Alain Le Tertre, Yann Le Strat.

Hôpital Lariboisière. Joël Poupon (responsable) : développement analytique, analyse et résultats, Radia Aboura : pré-traitement des échantillons, analyse.

9.2 Annexe 2 : Liste des publications et communications réalisées et prévues

Les résultats de ce programme de recherche seront soumis pour publication :

Identification of sources and pathways of exposure of moderated and high blood lead levels in French children by isotopic analysis.

Is isotopic analysis useful for routine lead sources identification?

Des résultats ont été présentés en conférence internationale :

Oulhote Y., le Bot B., Poupon J., Lucas J. P., Lecoffre C., Zmirou-Navier D., Glorennec P. Identification of lead exposure sources by isotopic analyses in a sample of French children with moderated and high blood lead levels. ISES-ISEE Joint Conference of International Society of Exposure Science & International Society for Environmental Epidemiology. Seoul, South-Korea. 2010.

Pour information, les méthodes développées en amont du projet, sur des phases pilotes, sont publiées ou seront soumises :

Glorennec P, Peyr C, Poupon J, Oulhote Y, Le Bot B. Identifying sources of lead exposure for children, with lead concentrations and isotope ratios. J Occup Environ Hyg 2010 May;7(5):253-60.

Le Bot B., Arcelin C., Briand E., Glorennec P. Sequential digestion for measuring leachable and total lead in the same sample of dust or paint chips by ICP-MS. Journal of Environmental Science and Health 2010;Accepted 2010 July 2.

Oulhote Y., Le Bot B., Deguen S., and Glorennec P. Using and interpreting isotopic data for source identification: A review. En revision pour Trac-Trend Anal Chem.

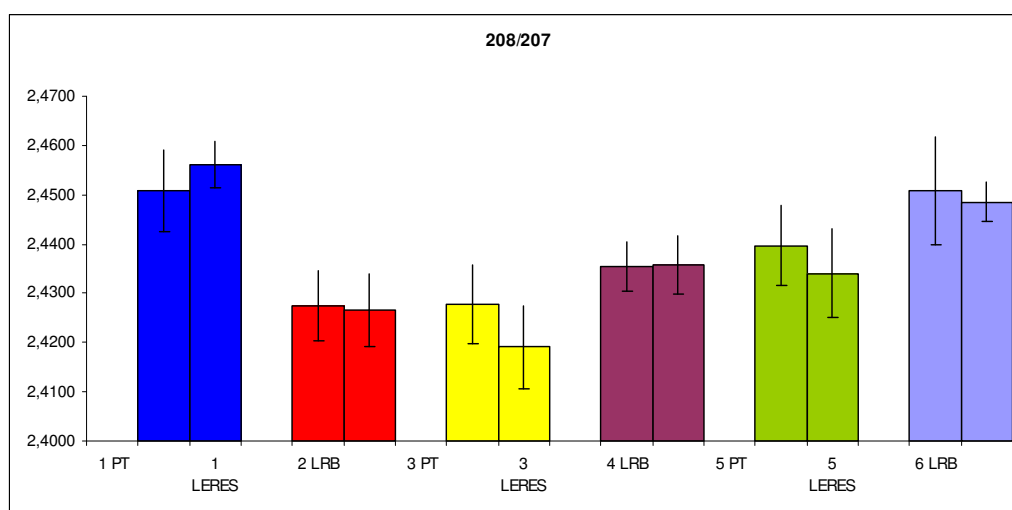
Determination of total and bioaccessible lead concentration and their respective isotope ratios in French households dust and paint for comparison with blood.

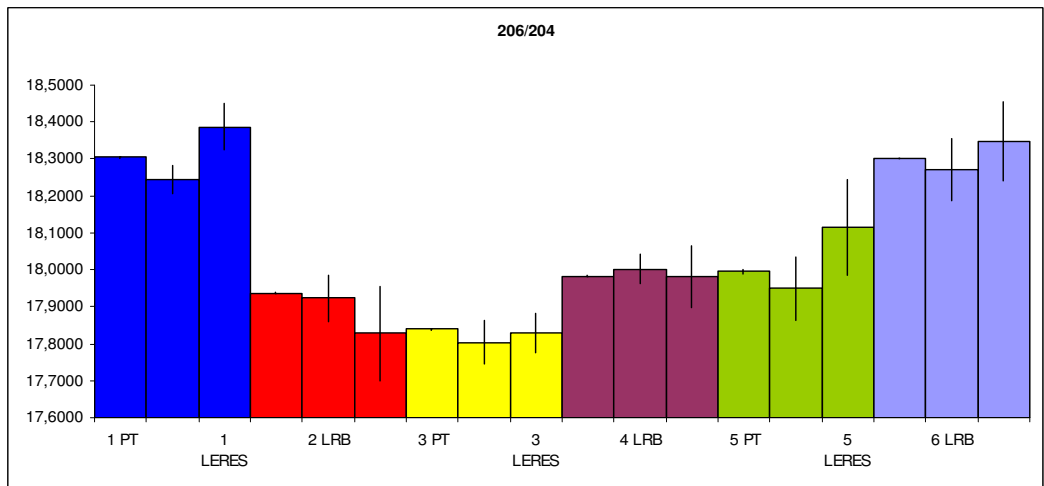
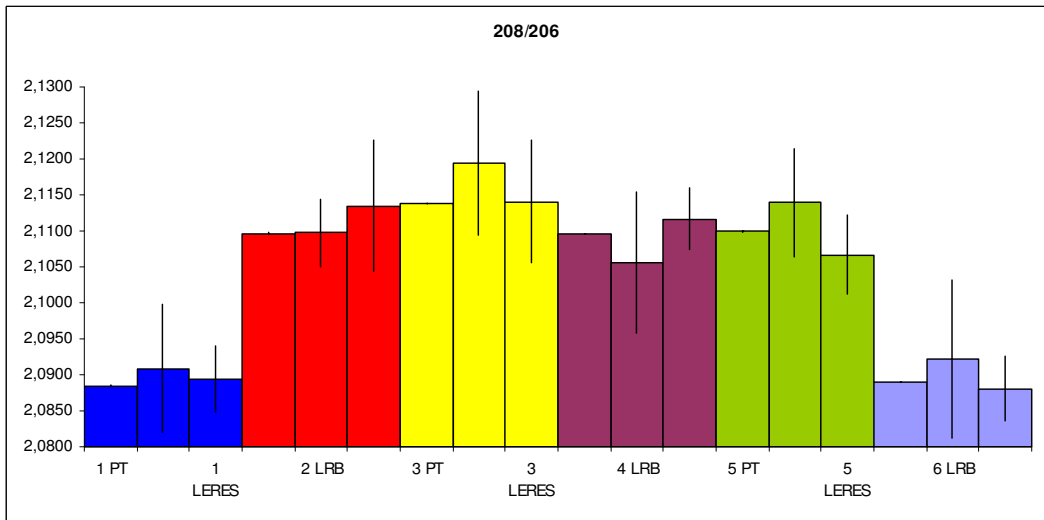
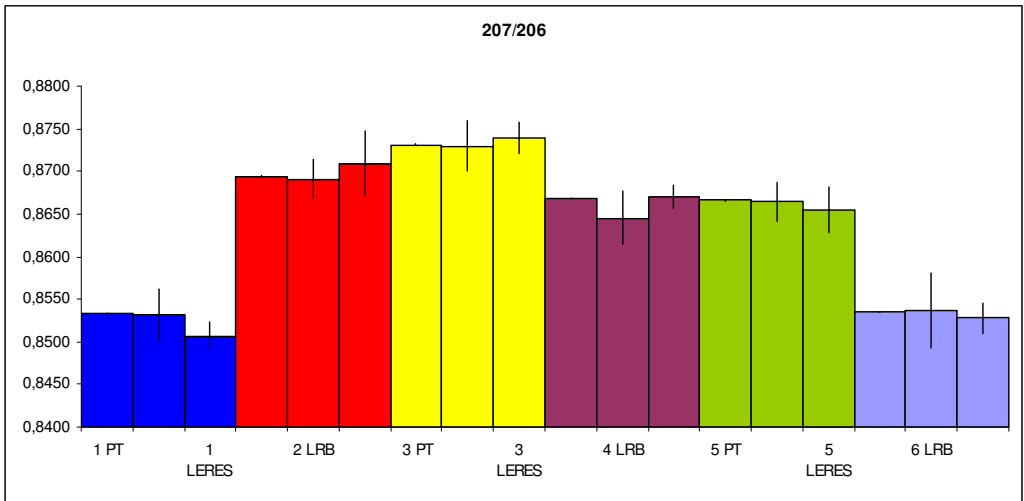
Blood lead concentrations and isotope ratios in children blood in a high blood lead level area in France

9.3 Annexe 3 : Liste des thèses et brevets

Youssef Oulhote. Identification des déterminants environnementaux des plombémies des enfants de 6 mois à 6 ans en France. Ecole doctorale BIOSE, Université de Nancy, réseau doctoral de l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique. Co-directeurs : Denis Zmirou-Navier et Philippe Glorennec.

9.4 Annexe 4 : Intercalibration des laboratoires





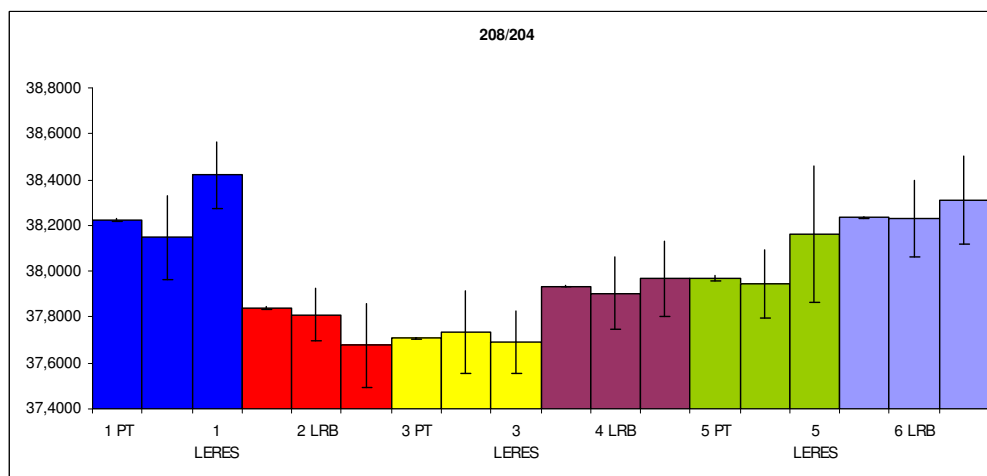
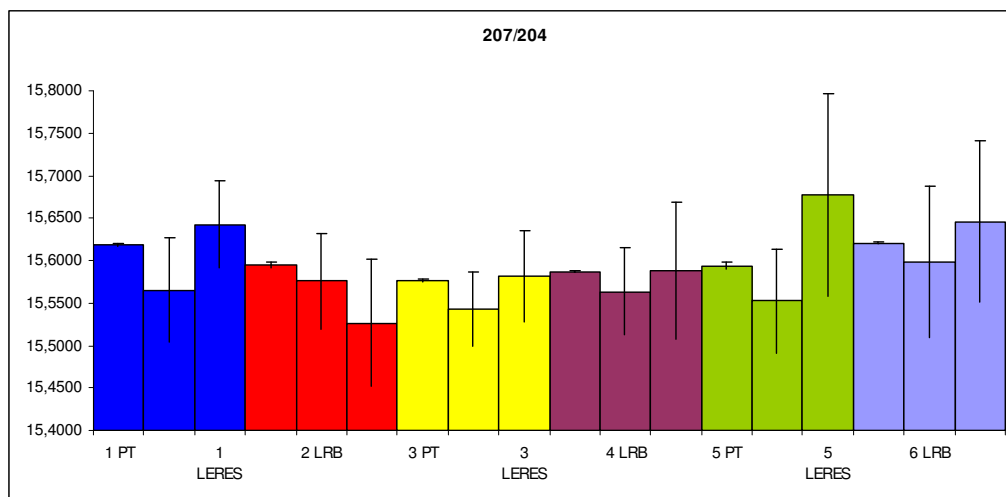


Figure 19. Ratios isotopiques mesurés par les laboratoires de Lariboisière (LRB), de l'École des Hautes Etudes en Santé Publique (LERES) et l'école Normale Supérieure de Lyon (PT).

10 Bibliographie

- (1) Adgate JL, Rhoads GG, Lioy PJ. The use of isotope ratios to apportion sources of lead in Jersey City, NJ, house dust wipe samples. *Sci Total Environ* 1998 Oct 8;221(2-3):171-80.
- (2) Gwiazda RH, Smith DR. Lead isotopes as a supplementary tool in the routine evaluation of household lead hazards. *Environ Health Perspect* 2000 Nov;108(11):1091-7.
- (3) Naeher LP, Rubin CS, Hernandez-Avila M, Noonan GP, Paschal D, Narciso J, et al. Use of isotope ratios to identify sources contributing to pediatric lead poisoning in Peru. *Arch Environ Health* 2003 Sep;58(9):579-89.
- (4) Gulson BL, Mizon KJ, Davis JD, Palmer JM, Vimpani G. Identification of sources of lead in children in a primary zinc-lead smelter environment. *Environ Health Perspect* 2004 Jan;112(1):52-60.
- (5) Gulson B, Mizon K, Korsch M, Taylor A. Changes in the lead isotopic composition of blood, diet and air in Australia over a decade: globalization and implications for future isotopic studies. *Environ Res* 2006 Jan;100(1):130-8.
- (6) Montiel A., Squinazi B., Hartemann P, Welté B., Coiron C., Rosin C., et al. Utilisation des isotopes du plomb pour mettre en évidence une origine prépondérante du plomb sanguin. *Spectra* 2000 analyse 1999 Dec;211(25):30.
- (7) Institut de Veille Sanitaire. Guide d'investigation environnementale des cas de saturnisme de l'enfant. Saint Maurice: Institut de Veille sanitaire; 2005.
- (8) Canfield RL, Henderson CR, Jr., Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *N Engl J Med* 2003 Apr 17;348(16):1517-26.
- (9) Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC, et al. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect* 2005 Jul;113(7):894-9.
- (10) Angle CR, Manton WI, Stanek KL. Stable isotope identification of lead sources in preschool children--the Omaha Study. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33(6):657-62.
- (11) Etchevers A., Lecoffre C., Le Tertre A, Le Strat Y., Groupe Investigateurs Saturn-Inf, De Launay C. Imprégnation des enfants par le plomb en France en 2008-2009. *BEHWeb* 2010 (2) : www.invs.sante.fr/behweb/2010/02/index.htm 2010
- (12) Glorennec P, Peyr C, Poupon J, Oulhote Y, Le Bot B. Identifying sources of lead exposure for children, with lead concentrations and isotope ratios. *J Occup Environ Hyg* 2010 May;7(5):253-60.
- (13) Elburg M., Vroon P., van der Wagt B., Tchalikian A. Sr and Pb isotopic composition of five USGS glasses (BHVO-2G, BIR-1G, BCR-2G, TB-1G, NKT-1G). *Chemical Geology* 2005;223(4):196-205.
- (14) Agence française de normalisation (AFNOR). [Standard. Lead measurement in settled dust]. Norme. Méthodologie de mesure du plomb dans les poussières de sol. Paris, France: Agence française de normalisation. <http://www.afnor.org/>; 2008 Apr. Report No.: NF X-46-032.
- (15) Agence française de normalisation (AFNOR). [Standard. Lead diagnosis - chemical analysis of paints for soluble in acid fraction]. Norme. Diagnostic plomb - Analyse chimique des peintures pour la recherche de la fraction acido-soluble du plomb. Paris, France: Agence française de normalisation. <http://www.afnor.org/>; 2008 Apr. Report No.: NF X-46-031.
- (16) Le Bot B., Arcelin C., Briand E., Glorennec P. Sequential digestion for measuring leachable and total lead in the same sample of dust or paint chips by ICP-MS. *Journal of Environmental Science and Health* 2010;Accepted 2010 July 2.
- (17) Gulson B, Korsch M, Matisons M, Douglas C, Gillam L, McLaughlin V. Windblown lead carbonate as the main source of lead in blood of children from a seaside community: an example of local birds as "canaries in the mine". *Environ Health Perspect* 2009 Jan;117(1):148-54.
- (18) Glorennec P, Bemrah N, Tard A, Robin A, Le Bot B, Bard D. Probabilistic modeling of young children's overall lead exposure in France: Integrated approach for various exposure media. *Environ Int* 2007;(33):937-45.