

ÉTUDES ET ENQUÊTES

IMPRÉGNATION DES FEMMES ENCEINTES PAR LES POLLUANTS DE L'ENVIRONNEMENT EN FRANCE EN 2011

Volet périnatal du programme national de biosurveillance
mis en oeuvre au sein de la cohorte Elfe.
Tome 2 : métaux et métalloïdes

La présentation du Volet périnatal du programme national de biosurveillance se décline en trois tomes :

- un premier tome présentant la méthodologie de l'étude (collecte des données et analyses), et décrivant l'imprégnation des femmes enceintes par les polluants organiques : bisphénol A, phtalates, pesticides et polluants organiques persistants (dioxines, furanes, PCB, retardateurs de flamme et composés perfluorés) ;
- un deuxième tome décrivant l'imprégnation des femmes enceintes par les métaux et métalloïdes (antimoine, arsenic, cadmium, césium, chrome, cobalt, étain, mercure, nickel, plomb, uranium, vanadium) ;
- un troisième tome reprenant la synthèse, les principales conclusions de l'étude et perspectives.

Ce tome décrit les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par les métaux et métalloïdes en France en 2011.

Résumé

Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011

Volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe. Tome 2 : métaux et métalloïdes

Le programme national de biosurveillance, mis en œuvre par Santé publique France (anciennement l'Institut de veille sanitaire), comporte un volet périnatal s'appuyant sur un sous-échantillon de femmes enceintes incluses dans le volet biologique de la cohorte Elfe (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance). L'objectif de ce volet est d'estimer l'exposition des femmes enceintes à certains polluants présents dans l'environnement, notamment les métaux et métalloïdes, et de quantifier, si possible, les déterminants de ces niveaux d'imprégnation. Cette estimation repose sur le dosage de biomarqueurs dans des prélèvements biologiques recueillis en maternité chez des femmes ayant accouché en France continentale, en 2011.

Le Tome 2 du rapport présente les niveaux d'imprégnation par les métaux et métalloïdes (antimoine, arsenic, cadmium, césium, chrome, cobalt, étain, mercure, nickel, plomb, uranium, vanadium), ainsi que les déterminants de ces niveaux d'imprégnation. Les éventuelles variations temporelle et géographique des niveaux d'imprégnation par ces métaux et métalloïdes ont été étudiées par une comparaison avec les résultats d'études antérieures menées en France et à l'étranger.

Le volet périnatal du programme national de biosurveillance fournit pour la première fois en France des indicateurs nationaux fiables et pertinents sur l'imprégnation des femmes enceintes par les métaux et métalloïdes.

MOTS CLÉS : BIOSURVEILLANCE, GROSSESSE, FEMME ENCEINTE, ENVIRONNEMENT, COHORTE, POPULATION FRANÇAISE, BIOMARQUEUR, MÉTAUX, EXPOSITION, ANTIMOINE, PLOMB, MERCURE, CADMIUM, ARSENIC, CHROME, CESIUM, COBALT, NICKEL, ÉTAIN, URANIUM, VANADIUM.

Citation suggérée : *Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011. Volet périnatal du programme national de biosurveillance. Tome 2 : métaux et métalloïdes.* Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 225 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

ISSN : EN COURS – ISBN-NET : 979-10-289-0369-5 - RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE — DÉPÔT LÉGAL : DÉCEMBRE 2017

Abstract

Exposure to environmental contaminants in French pregnant women, 2011

The perinatal component of the French Human Biomonitoring (HBM) program.

Tome 2: metals

The French HBM program is implemented by Santé publique France and currently includes a perinatal component based on a random selection of pregnant women enrolled in the French Longitudinal Study since Childhood (Elfe). The primary aim of the perinatal component of the French HBM program is to describe internal concentrations of environmental contaminants, including metals, among French pregnant women, and to identify and quantify the determinants of exposure. Exposure biomarkers were measured in biological samples collected at delivery from pregnant women having given birth in continental France in 2011.

Volume 2 of the report presents urinary concentrations of antimony, arsenic, cadmium, cesium, chromium, cobalt, mercury, nickel, lead, tin, uranium, vanadium. The report also presents the contributors of these biomarkers levels. These levels were compared to those observed in previous surveys conducted in France and abroad in order to provide hypothesis about potential temporal or geographical trends.

For the first time in France, the perinatal component of the French HBM program provides a national representative description of biomarkers levels of priority environmental contaminants among pregnant women having given birth in continental France in 2011.

KEY WORDS: BIOMONITORING; PREGNANCY; PREGNANT WOMEN; ENVIRONMENTAL EXPOSURE; COHORT; FRENCH POPULATION; BIOMARKERS; METALS; IMPREGNATION; ANTIMONY, LEAD, MERCURY, CADMIUM, ARSENIC, CHROMIUM, CESIUM, COBALT, NICKEL, TIN, URANIUM, VANADIUM.

Rédaction du rapport

Santé publique France/direction santé environnement (DSE) (par ordre alphabétique) : Bénédicte Bérat, Perrine de Crouy-Chanel, Clémentine Dereumeaux, Clémence Fillol, Jessica Gane, Sarah Gorla, Laurence Guldner, Amivi Oleko, Marie Pecheux, Abdessattar Saoudi, Véréne Wagner

Relecteurs

Santé publique France/DSE : Corinne Delamaire, Sébastien Denys, Clémence Fillol, Agnès Lefranc, Alain Le Tertre, Nathalie Velly

Réalisation du volet périnatal du programme national de biosurveillance - équipe projet Santé publique France

Coordination : Clémentine Dereumeaux, Laurence Guldner, Stéphanie Vandentorren

Analyses statistiques : Serge Brunel, Sarah Gorla, Abdessattar Saoudi, Véréne Wagner

SIG : Perrine de Crouy-Chanel

Data management : Bénédicte Bérat, Jessica Gane

Métrologie : Marie-Laure Bidondo, Marie Pecheux

Appui méthodologique : Alain Le Tertre, Amivi Oleko, Hélène Sarter Lise Morin, Karim Zeghnoun

Actions juridiques, administratives et financières : Karine de Proft, Grégoire Deleforterie, Didier Lebœuf

Participation au volet périnatal du programme national de biosurveillance

Unité mixte Elfe (coordination et réalisation de la cohorte Elfe) :

Direction : Marie-Aline Charles (Inserm), Bertrand Geay (Université de Picardie)
Coordination santé-environnement et collection biologique : Cécile Zaros (Inserm)
Système d'information : Marie Cheminat (Ined), Rainer Kugel (Ined), Ando Rakotonirina (Ined)

Statistiques : Hélène Juillard (Ined)

Secrétariat : Catherine Guével (Ined), Meryem Zoubiri (Ined)

Communication : Laure Gravier (Ined)

Laboratoires d'analyses :

Vincent Cirimele – ChemTox, Strasbourg, France
Philippe Marchand – Oniris/Laberca, Nantes, France
Gaël Durand – Labocéa, Plouzané, France
Alain Leblanc – Centre de toxicologie de l'INSPQ, Québec, Canada

Centres de l'Établissement français du sang :

Marie-Laure Goupil, Claire Gerdil, Gilbert Montgaillard

Conseil scientifique du programme national de biosurveillance et de l'étude Esteban

Gerard Lasfargue (Président), Ghislaine Bouvier, Ludwine Casteleyn, Guillaume Chauvet, Anne-Marie Duguet, Isabelle Momas, Jean-Ulrich Mullot, Teresa Norat, Olivier Roussel, Josiane Warszawski

Comité de pilotage du programme national de biosurveillance et de l'étude Esteban

Direction générale de la santé/Direction générale de la prévention des risques/Direction générale du travail/Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail/Institut national de prévention et d'éducation pour la santé/Unité mixte Elfe

Financeurs

Direction générale de la santé, Direction générale de la prévention des risques

Remerciements

Nos remerciements vont à toutes les personnes qui ont contribué directement ou indirectement à la réalisation de cette étude à la direction santé environnement, à la direction scientifique et de la qualité, au service de communication et au service financier, logistique et économique de l'InVS (devenu santé publique France en 2016).

Nous remercions les membres de l'Unité mixte Elfe, en particulier Cécile Zaros pour son aide précieuse.

Nous remercions également les femmes enceintes participantes au volet biologique de la cohorte Elfe sans lesquelles cette étude n'aurait pu voir le jour.

Abréviations

%>LOQ	Pourcentage de quantification
ADN	Acide désoxyribonucléique
Al	Aluminium
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
As	Arsenic
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BE	Équivalent de biomonitoring (biomonitoring equivalent)
CCA	Arséniate de cuivre chromé
Cd	Cadmium
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
Circ	Centre international de recherche sur le cancer
Co	Cobalt
Cofrac	Comité français d'accréditation
Cophes	CONsortium to Perform Human biomonitoring on a European Scale
Cr	Chrome
Créat. ou cr.	Créatinine
Cs	Césium
Democophes	DEMONstration of a study to COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale
DGPR	Direction générale de la prévention des risques
DGS	Direction générale de la santé
DSE	Direction santé environnement
ECMS	Enquête canadienne sur les mesures de la santé
Eden	Étude des Déterminants pré et post-natals du développement et de la santé de l'Enfant
EFS	Établissement français du sang
Efsa	Autorité européenne de sécurité des aliments (European Food Safety Authority)
Elfe	Étude longitudinale française depuis l'enfance
Esteban	Etude de SanTé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition
FAO	Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (Food and Agriculture Organization)
FLEHS	Flemish Environment and Health Survey
GAM	Modèle additif généralisé (Generalized Additive Model)
HBM	Human biomonitoring value
HCSP	Haut Conseil de santé publique
Hg	Mercure
IMC	Indice de masse corporelle
Ined	Institut national d'études démographiques
Ineris	Institut national de l'environnement industriel et des risques
Inma	INfancia y Medio Ambiente
INRS	Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS	Institut de veille sanitaire (en 2016 l'InVS, l'Inpes, l'Eprus et Adalis s'unissent pour créer Santé publique France)
Jecfa	Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)
Kt	kilo tonne
Laberca	Laboratoire d'étude des résidus et contaminants dans les aliments

Lip.	Lipides
LOD	Limite de détection
LOQ	Limite de quantification
Med	Médiane
MG	Moyenne géométrique
Mirec	Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals
Nhanes	National Health and Nutrition Examination Survey
Ni	Nickel
OMS	Organisation mondiale de la santé (World Health Organisation)
Pb	Plomb
Pelagie	Perturbateurs endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance
PNSE	Plan national santé environnement
PNUE	Programme des Nations Unies pour l'environnement
Sb	Antimoine
SIG	Système d'information géographique
Sn	Étain
U	Uranium
UM Elfe	Unité mixte Elfe
US EPA	United States Environmental Protection Agency
V	Vanadium
VLEP	Valeur limite d'exposition professionnelle
VTR	Valeur toxicologique de référence

Glossaire

Analyse multivariée	Étude statistique des relations pouvant exister entre plusieurs variables.
Aliquotage	Séparation de liquide ou solution dans différents contenant.
Bilan martial	Mesure du fer en circulation dans l'organisme et de l'état des réserves ferriques permettant de diagnostiquer une carence en fer.
Biomarqueur	Caractéristique mesurable objectivement (enzyme, hormone, métabolite, etc.) dont la présence ou la concentration anormale dans le sang ou les urines peut signaler un événement ou un statut physiologique particulier.
Biothèque	Également appelée biobanque. Unité assurant la transformation, la conservation, la distribution et la cession de tissus et/ou de liquides biologiques d'origine humaine.
Composé parent	Également appelé substance mère. Composé chimique précédant un autre dans une voie métabolique.
Cryotube	Tubes stériles destinés au stockage d'échantillons biologiques et supportant une congélation à très basse température.
Échantillon biologique	Matériaux biologiques recueillis à partir de patients humains, notamment le sang et ses composants, les urines, les cheveux, etc., à des fins de recherche, de diagnostic, d'enquête, de traitement ou de prévention.
Échantillon de sujets	Individus de la population sur laquelle les mesures de biomarqueurs ont été réalisées.
Modèle pharmacocinétique	Modèle mathématique ou numérique reposant sur des éléments physiologiques. Le plus connu est le modèle PBPK découpant le système à modéliser en compartiments de comportements homogènes.
Numéro CAS	Numéro d'enregistrement unique d'une substance chimique auprès de la banque de données de <i>Chemical Abstracts Service</i> (CAS).
Paillette	Tubes stériles d'une contenance de 0,5 ml, destinés au stockage d'échantillons biologiques et permettant une conservation aux températures cryogéniques (-190°C).
Seuil sanitaire	En biosurveillance, un seuil sanitaire correspond à la concentration en biomarqueur en dessous de laquelle, selon les connaissances actuelles, il n'y a pas de risque d'effets défavorables sur la santé.
Valeur de référence	En biosurveillance, une valeur de référence correspond à un seuil statistique de la distribution des niveaux d'imprégnation mesurés dans la même matrice biologique et sur une population représentative au niveau national présentant des caractéristiques semblables en termes d'âges, de sexe, etc. Cette valeur n'a pas de signification en termes d'effets sanitaires.
Variable continue	Variable qui peut supposer, en théorie, un nombre infini de valeurs réelles formant un ensemble continu. Par exemple, l'âge, le poids, etc.
Variable catégorielle	Également appelée variable qualitative. Variable où chaque réponse peut être classée dans une catégorie particulière. Ces catégories doivent être mutuellement exclusives (chaque réponse fait partie d'une seule catégorie) et exhaustives (chaque catégorie tient compte de toutes les réponses possibles). Il n'y a pas d'échelle de valeurs.

Sommaire

Abréviations	7
Glossaire	9
Principaux résultats du Tome 2	13
 1 CONTEXTE	 20
1.1 Présentation de l'étude.....	20
1.1.1 <i>Le programme national de biosurveillance</i>	<i>20</i>
1.1.2 <i>Le volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe.....</i>	<i>21</i>
1.2 Interprétation et utilisation des données de ce rapport	22
1.2.1 <i>Données présentées dans le Tome 2.....</i>	<i>22</i>
1.2.2 <i>Interprétation des résultats</i>	<i>23</i>
1.2.3 <i>Interprétation du niveau d'exposition</i>	<i>23</i>
1.2.4 <i>Interprétation sanitaire.....</i>	<i>24</i>
1.2.5 <i>Limites de l'interprétation des résultats</i>	<i>25</i>
Références bibliographiques	27
 2 MATÉRIEL ET MÉTHODES	 28
2.1 Périmètre de l'étude	28
2.2 Recueil des données et des échantillons biologiques.....	29
2.3 Dosages des métaux et métalloïdes	30
2.3.1 <i>Dosage de la créatinine.....</i>	<i>30</i>
2.3.2 <i>Dosage du plomb dans le sang du cordon.....</i>	<i>31</i>
2.3.3 <i>Dosage du mercure dans les cheveux</i>	<i>31</i>
2.3.4 <i>Dosage des autres métaux et métalloïdes dans les urines.....</i>	<i>32</i>
2.4 Indicateurs d'exposition environnementale	33
2.4.1 <i>Construction des indicateurs d'exposition liés aux usages et mode de vie</i>	<i>33</i>
2.4.2 <i>Construction d'un indicateur géographique d'exposition.....</i>	<i>34</i>
2.5 Analyses statistiques.....	35
2.5.1 <i>Plan de sondage et pondérations.....</i>	<i>35</i>
2.5.2 <i>Description des niveaux d'imprégnation.....</i>	<i>36</i>
2.5.3 <i>Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation.....</i>	<i>36</i>
2.5.4 <i>Logiciels utilisés.....</i>	<i>36</i>
Références bibliographiques	37
 3 RÉSULTATS	 38
3.1 Description de la population d'étude.....	38
3.1.1 <i>Caractéristiques des femmes enceintes incluses dans le volet périnatal</i>	<i>38</i>
3.1.2 <i>Evaluation de la représentativité</i>	<i>40</i>
3.2 Synthèse des résultats descriptifs	40
3.3 Aluminium	42
Références bibliographiques	42
3.4 Antimoine	43
3.4.1 <i>Généralités sur l'antimoine</i>	<i>43</i>
3.4.2 <i>Résultats des analyses descriptives.....</i>	<i>47</i>
3.4.3 <i>Déterminants de l'imprégnation par l'antimoine</i>	<i>50</i>
3.4.4 <i>Discussion.....</i>	<i>51</i>
3.4.5 <i>Conclusion</i>	<i>52</i>
Références bibliographiques	53
3.5 Arsenic total	56

3.5.1	<i>Généralités sur l'arsenic</i>	56
3.5.2	<i>Résultats des analyses descriptives</i>	61
3.5.3	<i>Déterminants de l'imprégnation par l'arsenic</i>	64
3.5.4	<i>Discussion</i>	65
3.5.5	<i>Conclusion</i>	66
	Références bibliographiques	67
3.6	Cadmium	71
3.6.1	<i>Généralités sur le cadmium</i>	71
3.6.2	<i>Résultats des analyses descriptives</i>	75
3.6.3	<i>Déterminants de l'imprégnation par le cadmium</i>	79
3.6.4	<i>Discussion</i>	81
3.6.5	<i>Conclusion</i>	82
	Références bibliographiques	83
3.7	Césium	86
3.7.1	<i>Généralités sur le césium</i>	86
3.7.2	<i>Résultats des analyses descriptives</i>	88
3.7.3	<i>Discussion</i>	91
3.7.4	<i>Conclusion</i>	91
	Références bibliographiques	92
3.8	Chrome	95
3.8.1	<i>Généralités sur le chrome</i>	95
3.8.2	<i>Résultats des analyses descriptives</i>	101
3.8.3	<i>Déterminants de l'imprégnation par le chrome</i>	103
3.8.4	<i>Discussion</i>	105
3.8.5	<i>Conclusion</i>	105
	Références bibliographiques	106
3.9	Cobalt	109
3.9.1	<i>Généralités sur le cobalt</i>	109
3.9.2	<i>Résultats des analyses descriptives</i>	112
3.9.3	<i>Déterminants de l'imprégnation par le cobalt</i>	115
3.9.4	<i>Discussion</i>	117
3.9.5	<i>Conclusion</i>	118
	Références bibliographiques	119
3.10	Etain	122
3.10.1	<i>Généralités sur l'étain</i>	122
3.10.2	<i>Résultats des analyses descriptives</i>	125
3.10.3	<i>Déterminants de l'imprégnation par l'étain</i>	127
3.10.4	<i>Discussion</i>	129
3.10.5	<i>Conclusion</i>	129
	Références bibliographiques	130
3.11	Mercure	133
3.11.1	<i>Généralités sur le mercure</i>	133
3.11.2	<i>Résultats des analyses descriptives</i>	138
3.11.3	<i>Déterminants de l'imprégnation par le mercure</i>	142
3.11.4	<i>Discussion</i>	144
3.11.5	<i>Conclusion</i>	145
	Références bibliographiques	146
3.12	Nickel	150
3.12.1	<i>Généralités sur le nickel</i>	150
3.12.2	<i>Résultats des analyses descriptives</i>	153
3.12.3	<i>Déterminants de l'imprégnation par le nickel</i>	155
3.12.4	<i>Discussion</i>	157
3.12.5	<i>Conclusion</i>	158
	Références bibliographiques	158
3.13	Plomb	162
3.13.1	<i>Généralités sur le plomb</i>	162
3.13.2	<i>Résultats des analyses descriptives</i>	168
3.13.3	<i>Déterminants des plombémies dans le sang du cordon</i>	171
3.13.4	<i>Discussion</i>	174

3.13.5 Conclusion	176
Références bibliographiques	176
3.14 Uranium	181
3.14.1 Généralités sur l'uranium.....	181
3.14.2 Résultats des analyses descriptives.....	184
3.14.3 Discussion.....	187
3.14.4 Conclusion	187
Références bibliographiques	187
3.15 Vanadium	190
3.15.1 Généralités sur le vanadium	190
3.15.2 Résultats des analyses descriptives.....	192
3.15.3 Déterminants de l'imprégnation par le vanadium	194
3.15.4 Discussion.....	195
3.15.5 Conclusion	196
Références bibliographiques :	197
4. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	199
ANNEXES	201
Annexe 1 : Indicateurs d'exposition alimentaire	201
Annexe 2 : Étapes d'estimation d'un intervalle de confiance.....	206
Annexe 3 : Description de la non-réponse du sous-échantillon et évaluation de la représentativité.....	208
Annexe 4 : Procédure de recherche des déterminants	219

Principaux résultats du Tome 2

Le Tome 2 du volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe décrit les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par les métaux et métalloïdes en France en 2011. Il fait suite au Tome 1 (publié en décembre 2016) qui présente les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes françaises par les polluants organiques.

L'exposition prénatale aux métaux et métalloïdes est soupçonnée d'avoir des répercussions sur la grossesse (prématurité, malformations congénitales, diminution du poids du nouveau-né à la naissance) ainsi que sur le développement et la santé ultérieure de l'enfant (atteintes du système reproducteur, du métabolisme, du développement psychomoteur et intellectuel et augmentation du risque de cancers). Bien que ces associations ou leur nature causale ne soient pas toujours clairement démontrées à ce jour, la connaissance des niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par les métaux et métalloïdes présents dans l'environnement est une préoccupation de santé publique.

C'est pourquoi Santé publique France applique un programme national de biosurveillance qui comporte un volet périnatal. Ce volet doit permettre de décrire les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement, dont des métaux et métalloïdes, mesurés à partir de prélèvements biologiques recueillis au moment de l'accouchement (sang de cordon, urines, cheveux et sérum). Il étudie également les variations des niveaux d'imprégnation en comparant les résultats à ceux d'études antérieures menées en France et à l'étranger. Enfin, le programme a pour objectif de rechercher et de quantifier les déterminants qui ont conduit à certains niveaux d'imprégnation.

Le volet périnatal du programme national de biosurveillance s'appuie sur un sous-échantillon de 4 145 femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (hors Corse) incluses dans le volet biologique de la cohorte Elfe.

Treize métaux et métalloïdes ont été dosés dans des prélèvements de sang du cordon, de cheveux maternels et d'urines maternelles recueillis en maternité au moment de l'accouchement.

Aluminium

- En raison d'une possible contamination externe des échantillons d'urine par l'aluminium, imputable au caractère ubiquitaire de ce polluant, aucun résultat n'a été produit pour ce composé dans le cadre du volet périnatal.

Antimoine

- Dans cette étude, l'imprégnation par l'antimoine a été mesurée par dosage urinaire chez 990 femmes enceintes.
- L'antimoine a été quantifié dans 70 % des échantillons d'urine analysés.
- La concentration urinaire moyenne (moyenne géométrique) d'antimoine mesurée dans cette étude est égale à 0,04 µg/L (0,06 µg/g de créatinine).
- Ce niveau est proche de ceux observés dans les études antérieures conduites en France et à l'étranger auprès des femmes enceintes et non-enceintes de la population générale.
- Dans le volet périnatal, l'imprégnation des femmes enceintes par l'antimoine augmente avec la consommation de tabac et la consommation d'eau embouteillée. Ces associations sont cohérentes avec les sources d'exposition connues de l'antimoine.

Arsenic total

- L'imprégnation par l'arsenic total a été mesurée par dosage urinaire chez 990 femmes enceintes.
- Dans le volet périnatal, seul l'arsenic total urinaire a été mesuré puisqu'il n'était pas possible de recommander aux femmes enceintes de ne pas consommer de produits de la mer au moins 72 h avant le prélèvement (le prélèvement ayant lieu à l'arrivée à la maternité).
- L'arsenic total a été quantifié dans la totalité des échantillons d'urine analysés, confirmant ainsi l'omniprésence de cette substance dans l'environnement.
- La concentration urinaire moyenne (moyenne géométrique) d'arsenic total est égale à 11,0 µg/L (15,1 µg/g de créatinine).
- Ce niveau est comparable à ceux observés dans les études antérieures conduites en France et à l'étranger (Europe et Australie) auprès de la population des femmes enceintes et de la population générale adulte (hommes et femmes confondus).
- Les niveaux mesurés dans le volet périnatal sont en revanche supérieurs à ceux observés aux États-Unis et au Canada au sein de la population générale adulte. La sur-imprégnation de la population française par l'arsenic total comparativement aux États-Unis a déjà été mise en évidence dans l'étude ENNS (Étude nationale nutrition santé mise en œuvre par Santé publique France en 2007). Cet écart pourrait s'expliquer par une consommation plus élevée de produits de la mer (source d'exposition connue à l'arsenic) en France qu'aux États-Unis.
- En cohérence avec la littérature, les concentrations urinaires en arsenic total augmentent avec la consommation de produits de la mer (poissons, coquillages, crustacés).

Cadmium

- L'imprégnation par le cadmium a été mesurée par dosage urinaire chez 990 femmes enceintes.
- Le cadmium a été quantifié dans 88 % des échantillons d'urine analysés.
- La concentration urinaire moyenne (moyenne géométrique) de cadmium est égale à 0,12 µg/L (0,17 µg/g de créatinine).
- Ce niveau est du même ordre de grandeur de ceux observés chez les femmes enceintes aux États-Unis entre 2003 et 2010.
- La comparaison des résultats du volet périnatal avec ceux des études antérieures conduites en population générale est limitée compte tenu de l'effet potentiel de la grossesse sur l'excrétion urinaire du cadmium (la littérature étant contradictoire à ce sujet) et de la diminution probable de la consommation de tabac (source d'exposition connue au cadmium).
- Parmi les 990 femmes enceintes incluses, une présente une cadmiurie supérieure à la valeur seuil HBM-II¹ de 4 µg/L, définie par la Commission allemande de biosurveillance, au-dessus de laquelle, selon les connaissances actuelles, il existe un risque accru d'effets défavorables sur la santé chez les individus sensibles de la population générale.
- Conformément à la littérature, la cadmiurie des femmes enceintes incluses dans le volet périnatal augmente avec l'âge des mères et diminue avec l'IMC et le niveau d'étude. Les niveaux d'imprégnation ont également tendance à augmenter avec la consommation de légumes racines (poireau, carotte, oignon, etc.). En revanche, il n'a pas été observé d'effets des autres déterminants alimentaires établis dans la littérature (pomme de terre, poisson, etc.).

1. La valeur HBM-II représente la concentration d'un biomarqueur d'exposition au-dessus de laquelle il y a un risque accru d'effets défavorables sur la santé chez les individus sensibles de la population générale et, par conséquent, un besoin aigu de mesures de réduction d'exposition et le recours à des soins ou conseils sanitaires.

Césium

- L'imprégnation par le césium a été mesurée par dosage urinaire chez 990 femmes enceintes.
- Le césium a été quantifié dans la totalité des échantillons d'urine analysés, suggérant l'omniprésence de cette substance dans l'environnement.
- La concentration urinaire moyenne (moyenne géométrique) de césium est égale à 4,93 µg/L (6,72 µg/g de créatinine).
- Cette concentration est similaire à celles observées à l'étranger chez les femmes enceintes, et légèrement inférieure à celles mesurées également à l'étranger chez les femmes non-enceintes.
- En raison du manque d'informations relatives aux potentielles sources d'exposition au césium en population générale, en particulier liées à l'alimentation, il n'a pas été possible de rechercher les déterminants des niveaux d'imprégnation par le césium chez les femmes enceintes.

Chrome

- L'imprégnation par le chrome total a été mesurée par dosage urinaire chez 990 femmes enceintes.
- Le chrome a été quantifié dans 96 % des échantillons d'urine analysés, suggérant l'omniprésence de cette substance dans l'environnement.
- La concentration urinaire moyenne (moyenne géométrique) de chrome est égale à 0,30 µg/L (0,41 µg/g de créatinine).
- Ce niveau est proche de celui mesuré dans la seule étude disponible menée auprès femmes enceintes australiennes, à partir d'échantillons urinaires.
- En revanche, les concentrations urinaires de chrome mesurées dans cette étude sont supérieures à celles observées en population générale. Cet écart pourrait s'expliquer par certaines modifications métaboliques au cours de la grossesse, susceptibles de conduire à une augmentation de l'excrétion urinaire de chrome chez les femmes enceintes.
- La recherche des déterminants de l'imprégnation par le chrome n'a pas mis en évidence d'association avec les variables étudiées.

Cobalt

- L'imprégnation par le cobalt a été mesurée par dosage urinaire chez 990 femmes enceintes.
- Le cobalt a été quantifié dans la totalité des échantillons d'urine analysés, suggérant l'omniprésence de cette substance dans l'environnement.
- La concentration urinaire moyenne (moyenne géométrique) de cobalt est égale à 0,85 µg/L (1,16 µg/g de créatinine).
- Les concentrations urinaires de cobalt mesurées dans cette étude sont similaires à celles observées à l'étranger chez les femmes enceintes en fin de grossesse.
- Elles sont en revanche très supérieures à celles mesurées, notamment en France, chez les femmes non-enceintes. Cette augmentation des concentrations urinaires de cobalt chez les femmes enceintes a déjà été démontrée dans la littérature et pourrait s'expliquer par certaines modifications métaboliques telles que le déficit en fer chez les femmes enceintes.
- Dans le volet périnatal, l'imprégnation par le cobalt augmente avec la consommation de tabac, de produits chocolatés et de thé. Elle diminue avec l'âge et la consommation de poisson. Une corrélation avec le statut en fer pourrait expliquer certaines de ces associations (thé, poisson), néanmoins en l'absence d'information sur le bilan martial (recherche d'une carence en fer) des femmes enceintes dans le cadre de la cohorte Elfe, il n'est pas possible d'affirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

Étain

- L'imprégnation par l'étain a été mesurée par dosage urinaire chez 990 femmes enceintes.
- L'étain a été quantifié dans 91 % des échantillons d'urine analysés.
- La concentration urinaire moyenne (moyenne géométrique) en étain est égale à 0,29 µg/L (0,39 µg/g de créatinine).
- Ce niveau est proche de ceux observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes et chez les femmes adultes. Cette analyse doit néanmoins tenir compte du faible nombre d'études disponibles pour la comparaison avec les résultats du volet périnatal.
- Dans le volet périnatal, l'imprégnation par l'étain semble augmenter avec la consommation d'eau du robinet, ce qui pourrait s'expliquer par la présence d'étain dans certains matériaux entrant en contact avec l'eau destinée à la consommation humaine. En l'absence de mesures de concentration en étain dans l'eau du robinet chez les femmes enceintes incluses dans le volet périnatal, il n'est pas possible de porter un jugement sur la relation de causalité entre la consommation d'eau du robinet et l'imprégnation par l'étain. Aucune autre association n'a été mise en évidence dans cette étude.

Mercure

- L'imprégnation par le mercure a été mesurée par dosage dans les cheveux maternels chez 1 799 femmes enceintes.
- Le mercure a été quantifié dans 91 % des échantillons de cheveux analysés.
- La concentration capillaire moyenne (moyenne géométrique) de mercure mesurée dans cette étude est égale à 0,40 µg/g de cheveux.
- Moins de 1 % des femmes enceintes incluses dans l'étude dépasse le seuil de 2,5 µg/g de cheveux établi par le JECFA pour les femmes enceintes, au-delà duquel il existe un risque accru d'effets défavorables pour la santé.
- Les résultats du volet périnatal montrent que, comparativement aux études antérieures, l'imprégnation des femmes enceintes par le mercure est en légère baisse, en 2011, en France.
- La concentration capillaire moyenne de mercure observée dans cette étude est cependant supérieure à celles mesurées sur la même période en Europe (entre 2011 et 2012), en particulier en Europe centrale et de l'Est, et aux États-Unis. Cet écart, déjà observé en 2007 dans l'étude ENNS pourrait s'expliquer par la consommation de produits de la mer (source d'exposition connue au mercure), plus élevée en France que dans la plupart des autres pays d'Europe et aux États-Unis.
- En cohérence avec la littérature, le principal contributeur de l'exposition des femmes enceintes françaises au mercure organique, forme du mercure principalement mesurée dans les cheveux, est la consommation de produits de la mer. Ainsi, dans le volet périnatal, la consommation de poisson, de coquillages et crustacés, ainsi que le fait que la mère soit née en France plutôt que dans un autre pays de l'UE sont associés à des concentrations capillaires de mercure plus élevées.

Nickel

- L'imprégnation par le nickel a été mesurée par dosage urinaire chez 990 femmes enceintes.
- Le nickel a été quantifié dans 99 % des échantillons d'urine analysés.
- La concentration urinaire moyenne (moyenne géométrique) de nickel mesurée dans cette étude est égale à 1,38 µg/L (1,89 µg/g de créatinine).
- Ce niveau est proche, voire légèrement inférieur, à ceux observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes ou chez les femmes adultes.
- Dans cette étude, l'imprégnation par le nickel augmente avec la consommation de tabac et de thé. Une corrélation avec le bilan martial pourrait potentiellement expliquer l'association observée avec la consommation de thé, néanmoins en l'absence d'information sur le statut ferrique des femmes enceintes dans le cadre de la cohorte Elfe il n'est pas possible d'affirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

Plomb

- L'imprégnation des femmes enceintes et de leurs enfants exposés *in utero* par le plomb a été mesurée par dosage dans le sang du cordon chez 1 968 femmes enceintes.
- Le plomb a été quantifié dans la quasi-totalité des échantillons de sang du cordon analysés.
- La plombémie moyenne (moyenne géométrique) mesurée dans le sang du cordon est égale à 8,30 µg/L.
- Moins de 1 % des femmes incluses dans le volet périnatal dépasse le seuil de 50 µg/L de déclaration du saturnisme infantile.
- Les résultats de l'étude montrent une diminution de l'exposition des femmes enceintes françaises au plomb, comparativement aux études antérieures françaises et étrangères. Les niveaux de plombémie mesurés dans le sang du cordon s'inscrivent ainsi dans la tendance à la baisse de l'imprégnation saturnine, constatée en France et en Europe depuis les années 1990, suite notamment à l'interdiction de l'essence plombée.
- En cohérence avec la littérature, les déterminants de l'imprégnation par le plomb identifiés dans cette étude sont multiples et démontrent l'existence de plusieurs sources d'exposition concomitantes au plomb : consommation de tabac, d'alcool, d'eau du robinet, de pain, de légumes, de coquillages et crustacés. Le pays de naissance de la mère est également lié au niveau d'imprégnation. La recherche des déterminants a également mis en évidence un bénéfice potentiel de diminution des plombémies lié à la consommation de produits laitiers pendant la grossesse.

Uranium

- L'imprégnation par l'uranium a été mesurée par dosage urinaire chez 990 femmes enceintes.
- L'uranium a été quantifié dans seulement 28 % des échantillons d'urine analysés.
- En raison du faible taux de quantification de l'uranium dans les échantillons urinaires, la concentration moyenne (moyenne géométrique) n'a pas pu être estimée. Le 95^e percentile de la distribution est égal à 20,8 µg/L (29,5 µg/g de créatinine).
- Malgré ce taux de censure important, ces niveaux semblent du même ordre de grandeur que ceux observés en France et à l'étranger chez les femmes adultes.
- En raison du faible taux de quantification de l'uranium, les déterminants des niveaux d'imprégnation n'ont pas été recherchés.

Vanadium

- L'imprégnation par le vanadium a été mesurée par dosage urinaire chez 990 femmes enceintes.
- Le vanadium a été quantifié dans 96 % des échantillons d'urine analysés.
- La concentration urinaire moyenne (moyenne géométrique) de vanadium est égale à 0,28 µg/L (0,38 µg/g de créatinine).
- Les niveaux d'imprégnation par le vanadium mesurés dans le volet périnatal sont inférieurs à ceux observés précédemment en France au sein de la population générale mais supérieurs à ceux observés en Belgique. Compte-tenu du nombre très limité d'études disponibles, il n'est pas possible d'objectiver et expliquer ces écarts.
- L'imprégnation par le vanadium augmente avec la consommation de tabac et d'eau en bouteille ; sources d'exposition connues au vanadium.

Le volet périnatal du programme national de biosurveillance a permis de décrire pour la première fois l'imprégnation des femmes enceintes françaises par certains métaux et métalloïdes (aluminium, antimoine, arsenic, cadmium, césium, chrome, cobalt, étain, mercure, nickel, plomb, uranium, vanadium) et de décrire, lorsque cela était possible, les déterminants de ces niveaux d'imprégnation.

Les résultats de l'étude montrent que, à l'exception de l'uranium, les métaux et métalloïdes recherchés sont présents à des niveaux de concentrations quantifiables chez près de la totalité des femmes enceintes.

Les niveaux d'imprégnation par le plomb et le mercure mesurés dans le volet périnatal s'inscrivent dans la tendance à la diminution des expositions en France suite à la mise en place de réglementations strictes (limitations des rejets, interdiction de l'essence plombée, etc.). En revanche, les résultats du volet périnatal montrent que comparativement aux États-Unis et au Canada, il existe en France une sur-imprégnation des femmes enceintes par l'arsenic total et le mercure. Ces différences, déjà observées en population générale dans l'étude ENNS pourraient en partie s'expliquer par une consommation de produits de la mer (source d'exposition connue de l'arsenic et du mercure) plus importante en France qu'aux États-Unis. Les niveaux d'imprégnation par les autres métaux mesurés dans le volet périnatal sont généralement du même ordre de grandeur que ceux observés dans les études antérieures françaises et étrangères. L'interprétation de ces comparaisons doit cependant tenir compte des modifications métaboliques et physiologiques ayant lieu au cours de la grossesse et qui sont susceptibles de modifier les concentrations biologiques de certains métaux (augmentation de la filtration glomérulaire, déficit en fer, etc.). Elle doit également tenir compte des différences méthodologiques entre les études : mode de recueil des échantillons biologiques (premières urines du matin *versus* prélèvement unique et ponctuel), performances analytiques (limites de quantification), etc. Par ailleurs, la comparaison est parfois limitée par le nombre de données disponibles dans la littérature (vanadium) ou par le faible taux de quantification (uranium).

La recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation par les métaux et métalloïdes a permis de mettre en évidence des sources d'exposition communes à plusieurs métaux et métalloïdes : consommation de tabac, de produits de la mer, d'eau en bouteille, d'eau du robinet, de thé, d'alcool, de chocolat, etc. La plupart des déterminants mis en évidence dans le volet périnatal sont cohérents avec les sources d'exposition connues. Néanmoins, ces déterminants dépendent de la qualité des réponses aux questionnaires adressés aux participantes dans la cohorte Elfe (données déclaratives), de la disponibilité des informations permettant de renseigner les sources d'exposition potentielles (manque de données relatives aux expositions récentes et professionnelles), et de la sélection des variables explicatives dans les analyses statistiques. Ceci est particulièrement illustré par le statut tabagique de la mère établi sur la base de données déclarées et sans information relative à la consommation

de cigarettes au cours des heures ou jours précédant la réalisation du prélèvement biologique. Ainsi, il n'est pas possible d'exclure un risque de sous-déclaration de la consommation de tabac, pouvant expliquer la difficulté à interpréter les associations entre l'imprégnation par certains métaux et cette source d'exposition. Plus généralement, l'absence d'association observée entre une source d'exposition potentielle et le niveau d'imprégnation ne signifie pas que cette exposition doit être exclue. À l'inverse, la mise en évidence d'une association entre une source d'exposition et le niveau d'imprégnation suggère la nécessité de poursuivre l'étude de cette modalité d'exposition.

Les Tome 1 et 2 du volet périnatal présentent l'ensemble des résultats d'imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement, produits dans le cadre du volet périnatal du programme national de biosurveillance. L'analyse approfondie de ces résultats fait l'objet d'un Tome 3 qui permettra de fournir des éléments d'aide à la décision aux acteurs de santé publique notamment en contribuant à établir des recommandations en termes de prévention à l'intention des femmes enceintes.

1. CONTEXTE

1.1 Présentation de l'étude

1.1.1 Le programme national de biosurveillance

Le programme national de biosurveillance est issu du Grenelle de l'environnement. L'action 43 du deuxième plan national santé-environnement 2009-2013 (PNSE 2) prévoyait la mise en place d'un programme pluriannuel de biosurveillance de la population française et l'action 28 du PNSE 3 2015-2019 prévoit l'exploitation des données produites dans le cadre de ce programme.

Le programme national de biosurveillance a pour objectifs généraux :

- d'identifier les substances chimiques, parmi celles étudiées, retrouvées dans la population générale et pour certains sous-groupes de population, notamment les femmes enceintes ;
- d'établir des distributions pouvant être utilisées pour déterminer si un groupe de personnes présente une exposition particulièrement élevée et identifier leurs caractéristiques ;
- de suivre les évolutions temporelles des niveaux d'imprégnation de la population, en particulier dans le but de disposer d'éléments d'évaluation de l'efficacité des mesures de gestion mises en œuvre pour réduire l'exposition de la population française à des substances chimiques particulières² ;
- de mieux connaître les déterminants de l'exposition, notamment pour la mise en œuvre de mesures de gestion.

Ce programme a pour finalité de fournir des éléments d'aide à la décision aux acteurs de santé publique notamment en contribuant à établir des priorités de santé publique. Il pourra également contribuer à orienter les travaux de recherche à mener sur les effets sanitaires des substances chimiques présentes dans l'environnement.

Préparé entre mai 2009 et mars 2010 par un Comité de pilotage³ mis en place et animé par Santé publique France (anciennement Institut de veille sanitaire), le programme national de biosurveillance repose à la date du rapport sur la mise en œuvre de deux études :

- **un volet périnatal** s'appuyant sur un sous-échantillon de 4 145 femmes enceintes incluses en 2011 dans le volet biologique de la cohorte Elfe (Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance). L'objectif de ce volet est d'estimer l'exposition des femmes enceintes et, dans certains cas de leurs enfants *in utero*, à certains polluants présents dans l'environnement ;
- une étude nationale transversale nommée **Esteban** (Étude de SanTé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition). Cette étude, dont la phase terrain a pris fin en mars 2016, concerne la population générale française âgée de 6 à 74 ans.

2. Les comparaisons des résultats réalisées entre études sont toutefois à considérer avec prudence du fait de designs d'étude parfois différents.

3. Réunissant la Direction générale de la Santé, la Direction générale de la prévention des risques, la Direction générale du Travail, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail aujourd'hui regroupées au sein de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

Les substances visées sont des polluants chimiques de l'environnement, qu'ils soient connus de longue date ou émergents, définis comme prioritaires à suivre dans le programme national de biosurveillance (cf. liste § 2.1).

1.1.2 Le volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe

Lancée en avril 2011, la cohorte Elfe⁴ est une cohorte pluridisciplinaire qui a pour objectif de suivre, à intervalles réguliers, plus de 18 000 enfants de leur naissance jusqu'à leurs 20 ans [1; 2]. Elle doit permettre d'évaluer et de mesurer précisément les facteurs (familiaux, sociaux, environnementaux, sanitaires, médicaux ou nutritionnels) qui entrent en jeu dans le développement de l'enfant et d'observer l'impact des situations vécues de l'enfance à l'âge adulte. Cette étude est coordonnée par une unité mixte (UM Elfe) réunissant l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), l'Institut national d'études démographiques (Ined) et l'Établissement français du sang (EFS).

Le volet périnatal du programme national de biosurveillance a été mis en œuvre par Santé publique France sur un sous-échantillon de 4 145 femmes ayant accouché en 2011 en France continentale⁵ et incluses dans le volet biologique de la cohorte Elfe (volet non obligatoire).

Cette étude a pour objectifs principaux :

- de décrire les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement, mesurés à partir de prélèvements d'urine, de sang, de cheveux et de sang de cordon, recueillis en maternité. Dans ce cadre, à des fins d'illustration et de discussion, les caractéristiques des sujets présentant les niveaux d'imprégnation les plus élevés (sources d'exposition éventuelles, âge, etc.) ont également été examinés ;
- d'étudier les variations temporelle et géographique des niveaux d'imprégnation par les polluants de l'environnement, par une comparaison avec les résultats d'études antérieures menées en France et à l'étranger ;
- de rechercher et de quantifier les déterminants des niveaux d'imprégnation des femmes enceintes pour certains polluants. Cette analyse concernait les femmes ayant fait l'objet d'un dosage de biomarqueurs de ces polluants et qui ont accepté de participer à la cohorte Elfe (pour lesquelles des données recueillies dans les questionnaires adressés à la maternité ou aux deux mois de l'enfant étaient disponibles), soit au total 3 746 femmes enceintes. Dans ce cadre, l'influence des usages et modes de vie (consommations alimentaires, consommation de tabac, lieu de résidence, etc.) sur les niveaux d'imprégnation a été étudiée.

4. Réalisation conjointe de l'Institut national d'études démographiques (Ined), de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), de l'Établissement français du sang (EFS), de Santé publique France (anciennement Institut de veille sanitaire), de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee), de la Direction générale de la santé (DGS, ministère chargé de la santé), de la Direction générale de la prévention des risques (DGPR, ministère chargé de l'Environnement), de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees, ministères chargés de la santé et de l'emploi) et de la Caisse nationale des allocations familiales (Cnaf), avec le soutien du ministère de la Recherche, du Comité de concertation pour les données en sciences humaines et sociales (CCDSHS) et du ministère de la Culture (Deps). Dans le cadre de la plateforme RECONAI, elle bénéficie d'une aide de l'État gérée par l'Agence nationale de la recherche au titre du programme Investissements d'avenir portant la référence ANR-11-EQPX-0038.

5. Aucune maternité de l'échantillon du volet biologique n'étant située en Corse, la zone d'étude pour le volet périnatal du programme national de biosurveillance est restreinte à la France continentale.

Le rapport du volet périnatal du programme national de biosurveillance est publié en trois tomes :

- le **Tome 1** (publié en décembre 2016), comprend la présentation générale de l'étude et les résultats relatifs aux polluants organiques (bisphénol A, phtalates, pesticides, dioxines, furanes, PCB, retardateurs de flamme bromés et composés perfluorés) ;
- le **Tome 2** (le présent document) comprend les résultats relatifs aux métaux et métalloïdes (plomb, mercure, aluminium, antimoine, arsenic, cadmium, césium, chrome, cobalt, étain, nickel, uranium, vanadium) ;
- le **Tome 3** comprendra les conclusions générales de l'étude et perspectives suite à l'ensemble des travaux menés dans le cadre du volet périnatal.

Dans la suite du rapport, le nom du volet périnatal du programme national de biosurveillance sera simplifié à « volet périnatal » afin de faciliter la lecture.

1.2 Interprétation et utilisation des données de ce rapport

1.2.1 Données présentées dans le Tome 2

Le Tome 2 du volet périnatal présente les résultats relatifs aux métaux et métalloïdes : le plomb dosé dans le sang du cordon, le mercure dosé dans les cheveux de la mère, l'antimoine, l'arsenic, le cadmium, le césium, le chrome, le cobalt, l'étain, le nickel, l'uranium et le vanadium dosés dans l'urine maternelle.

La méthodologie générale du volet périnatal (sélection des substances à étudier, définition de la population d'étude, recueil des caractéristiques des mères, etc.) est présentée dans le Tome 1. Ainsi, la méthode mise en œuvre pour la collecte des données et leur analyse (dosages biologiques des métaux et analyses statistiques) est présentée de façon succincte dans le Tome 2.

Pour chaque métal ou métalloïde, ce rapport présente de façon synthétique les usages, les réglementations, les voies d'exposition, la distribution dans l'organisme humain et les effets sanitaires d'une exposition à ce polluant. Ces informations générales ont pour objectif de faciliter l'interprétation des niveaux d'imprégnation observés dans le cadre du volet périnatal (interdictions d'usage récents, seuils sanitaires, etc.) mais pas de fournir une revue complète des données disponibles. Ainsi, les données présentées sont généralement issues de revues d'agences nationales françaises et internationales et d'études scientifiques publiées et disponibles dans les bases de données bibliographiques classiques (Pubmed, Sciencedirect, etc.).

Les distributions, pondérées, des concentrations biologiques des biomarqueurs sont ensuite présentées pour l'ensemble des femmes enceintes et détaillées par classe d'âges. Les pourcentages de mesures présentant des concentrations détectées et quantifiées, c'est-à-dire supérieures à la limite de détection (LOD) et de quantification (LOQ), sont également précisés. Pour les substances mesurées dans les urines maternelles, les résultats sont à la fois présentés par volume d'urine puis ajustés sur la créatinine urinaire. Les niveaux d'imprégnation observés sont comparés aux résultats d'autres études conduites en France et à l'étranger, et lorsque qu'il était possible de les étudier, les déterminants influençant ces niveaux d'imprégnation sont présentés et discutés.

La lecture des différentes parties du rapport correspondantes à chaque polluant métallique étudié se voulant indépendante, les auteurs se sont permis certaines redondances.

1.2.2 Interprétation des résultats

La mesure de biomarqueur d'exposition à un polluant reflète la quantité de ce polluant qui a pénétré dans l'organisme *via* les différentes voies d'exposition (inhalation, ingestion, cutané) et la façon dont celui-ci s'est distribué dans l'organisme, métabolisé et éliminé. En fonction de la demi-vie d'élimination de la substance, la mesure peut refléter une exposition récente (pour les composés de demi-vie courte) ou une exposition cumulée au cours des années précédentes (pour les substances de demi-vie longue se bioaccumulant dans l'organisme). De même, en fonction de la capacité des biomarqueurs étudiés à traverser la barrière placentaire, la mesure de l'imprégnation de la femme enceinte peut être un indicateur *proxi* de l'exposition *in utero* du fœtus. L'interprétation des résultats de biosurveillance dépend des informations disponibles concernant l'exposition, la toxico-cinétique et les relations dose-réponse des biomarqueurs étudiés. En conséquence, deux niveaux d'interprétation sont possibles : en termes d'exposition d'une part et de risque sanitaire d'autre part.

1.2.3 Interprétation du niveau d'exposition

L'interprétation du niveau d'exposition est purement descriptive. Elle a pour objectif de situer les niveaux d'imprégnation par une substance mesurés dans la population d'étude (ici, les femmes enceintes ayant accouché en France en 2011) ou dans un sous-groupe de cette population (par exemple les sous-groupes les plus exposés) par rapport à des données d'imprégnation disponibles.

Plusieurs données peuvent être utilisées pour cette comparaison. Lorsqu'elle existe, il s'agit idéalement d'une valeur de référence qui correspond le plus souvent à la valeur de la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %, du 95^e percentile du biomarqueur ou à son arrondi, mesurée dans la même matrice biologique et sur une population représentative au niveau national présentant des caractéristiques semblables en termes d'âges, de sexe, d'état de santé, voire de facteurs socio-démographiques à celles de la population d'étude. Plusieurs valeurs de références ont été établies pour la population générale française pour certains métaux et métalloïdes dans le cadre de l'étude nationale nutrition santé (ENNS) [3]. Ces valeurs ayant été définies pour la population générale adulte, elles ne permettent pas d'interpréter les niveaux d'imprégnation mesurés chez les femmes enceintes. Dans cette étude, une comparaison a été faite à titre indicatif dès lors que la littérature ne mettait pas en évidence d'effet de la grossesse sur la modification des niveaux d'imprégnation par les polluants étudiés.

En l'absence de valeur de référence, l'interprétation du niveau d'exposition peut s'appuyer sur une comparaison avec les niveaux d'imprégnation mesurés à l'étranger pour une population ayant des caractéristiques similaires à celle de l'étude. En pratique, la comparaison directe des résultats de biosurveillance avec ceux obtenus dans d'autres études peut s'avérer difficile en raison de différences méthodologiques, concernant notamment les matrices de dosage, les techniques analytiques, la population d'étude (femmes enceintes *versus* population générale, par exemple) et sa représentativité (valeurs obtenues à un niveau régional *versus* national). La comparaison peut être également limitée lorsque les écarts temporels entre les études ne permettent pas de tenir compte des évolutions réglementaires et analytiques notamment. De plus, la comparaison doit être nuancée au regard de facteurs pouvant augmenter le niveau de biomarqueurs indépendamment de toute exposition présente dans l'environnement (âge, indice de masse corporelle, nombre de grossesse(s) antérieure(s), etc.).

1.2.4 Interprétation sanitaire

L'interprétation du risque sanitaire associé au niveau du biomarqueur mesuré fait appel à un ensemble d'informations issues de la toxicologie, l'épidémiologie, les études d'exposition, de pharmacocinétiques et d'évaluation de risques, afin d'établir des relations dose-réponse des biomarqueurs. Or les connaissances relatives aux relations dose-réponse des biomarqueurs sont inégales et souvent incomplètes.

Pour certains polluants de l'environnement, la recherche a néanmoins apporté une bonne compréhension des risques pour la santé associés aux niveaux biologiques de biomarqueurs. Pour le plomb, des seuils sanitaires ont été développés pour la prise en charge individuelle du saturnisme infantile (valeurs proposées par le Haut conseil de santé publique - HCSP) et ont une valeur réglementaire en France.

D'autres seuils sanitaires appliqués à la biosurveillance ont été développés par des instances internationales, comme l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ou les Nations-Unies, notamment dans le cadre du programme IPCS (*International Programme on Chemical Safety*), ou le comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires, appelé JECFA (*Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*).

En Allemagne, la Commission nationale de biosurveillance a proposé des valeurs seuils appliquées à la biosurveillance, dénommées HBM-I et HBM-II pour un certain nombre de substances chimiques :

- la valeur HBM-1 représente la concentration biologique en biomarqueur en dessous de laquelle (selon les connaissances actuelles), il n'y a aucun risque d'effets défavorables sur la santé. En Allemagne, pour des concentrations supérieures au HBM-1, le résultat du dosage est vérifié et s'il est confirmé, une démarche doit être entreprise afin d'identifier les sources potentielles d'exposition et les éliminer ou les réduire. La valeur HBM-1 doit être considérée comme un niveau de contrôle, plutôt que comme un seuil sanitaire ;
- la valeur HBM-II représente la concentration biologique en biomarqueur au-dessus de laquelle (selon les connaissances actuelles) il existe un risque accru d'effets défavorables sur la santé chez les individus sensibles de la population générale et, par conséquent, un besoin aigu de mesures de réduction d'exposition et le recours à des soins ou conseils sanitaires. La valeur HBM-II doit donc être considérée comme un niveau d'intervention ou d'action.

Enfin, certains biomarqueurs disposent de valeurs seuil internes appelées valeurs de biomonitoring équivalent (BE) qui, une fois converties en doses externes à partir de modèles pharmacocinétiques, correspondent à une valeur de référence sanitaire établie⁶ [4; 5]. Les valeurs BE ont été élaborées pour être utilisées comme des valeurs de gestion à un niveau populationnel et ne peuvent être considérées qu'à titre indicatif. Les valeurs disponibles pour les métaux et métalloïdes étudiés dans le Tome 2 sont présentées dans le tableau 1.

6. Les valeurs de référence sanitaire correspondent à des valeurs toxicologiques de référence (VTR) qui comprennent les doses journalières admissibles (DJA), les doses journalières tolérables (DJT), les doses hebdomadaires tolérables (DHT), etc. ; et à des valeurs sanitaires ou valeurs guides qui sont établies à partir des VTR, telles que les limites de qualité dans l'eau destinée à la consommation humaine (EDCH), les limites maximales de résidus (LMR) pour les substances phytosanitaires ou les médicaments vétérinaires, les limites de migration spécifique (LMS) pour les constituants de matériaux au contact des denrées alimentaires, etc. Voir Anses. Valeurs sanitaires de référence (VR) - Guide des pratiques d'analyse et de choix Maisons-Alfort: 2012.

I TABLEAU 1 I

Valeurs seuils appliquées à la biosurveillance disponibles pour les métaux et métalloïdes étudiés dans le volet périnatal (décembre 2016)

Substances (Matrice)	Seuil sanitaire	HBM I	HBM II	BE
Métaux et métalloïdes				
Plomb (Sang)	50 µg/L	Suspendue	Suspendue	-
Mercure (Cheveux)	10 µg/g cheveux (enfants) [6] 2,5 µg/g de cheveux (enfants et femmes en âges de procréer) [7] 5 µg/g cheveux (adultes) [7]	-	-	-
(Urines)	-	7 µg/L [8]	25 µg/L [8]	-
(Sang)	-	5 µg/L [8]	15 µg/L [8]	-
Arsenic (Urine)	-	-	-	6,4 µg/L [9]
Cadmium (Urine)	2,5 µg/g de créatinine ⁷ [10] 2 µg/g de créatinine	0,5 µg/L (enfants) 1 µg/L (adultes) [8]	2 µg/L (enfants) 4 µg/L (adultes) [8]	1,2-1,5 µg/L [11]

1.2.5 Limites de l'interprétation des résultats

En raison de la variabilité au cours de la journée des concentrations biologiques de biomarqueurs, il n'est pas possible d'exclure un risque d'erreur dans l'estimation individuelle de l'exposition chronique. Dans le volet périnatal, ceci était particulièrement le cas pour les résultats de dosage des métaux à demi-vie courte (quelques heures) tels que l'antimoine, le chrome, l'étain et le nickel. De plus, le mode de recueil des échantillons d'urines consistait en un prélèvement unique et ponctuel réalisés au moment de l'admission de la mère à la maternité. Contrairement aux recueils des premières urines du matin, ce mode de recueil ne permet pas d'homogénéiser l'heure de la collecte, élément d'importance compte-tenu de l'évolution des concentrations des métaux à demi-vie courte au cours de la journée. En outre, il existe moins de variabilité des premières urines du matin en termes de niveau d'activité, d'effets de l'alimentation, de consommation d'eau ou de diurèse sur le flux urinaire.

Les comparaisons entre les niveaux d'imprégnation mesurés dans le volet périnatal et ceux observés dans les autres études françaises et étrangères doivent être considérées avec précaution compte tenu des potentielles différences méthodologiques entre les études [12]. Ces différences pouvaient concerner à la fois le recueil des prélèvements biologiques (premières urines du matin vs. prélèvement ponctuel, matériel utilisé, etc.), la population d'étude (représentativité au niveau national, population générale *versus* population des femmes enceintes, etc.) et les performances analytiques atteintes pour le dosage des métaux et métalloïdes (limites de quantification, etc.). Ainsi, l'observation d'une baisse des niveaux d'imprégnation par un polluant par rapport aux études antérieures ne signifie pas nécessairement que l'exposition à ce polluant a diminué. Dans le rapport, les études sélectionnées pour la comparaison des niveaux d'imprégnation sont considérées selon la population d'étude (femmes enceintes) et la matrice utilisée pour le dosage (urine, sang du cordon et cheveux). Pour certains métaux, lorsque la littérature ne mettait pas en évidence d'effet lié à la grossesse sur les niveaux d'imprégnation, les résultats du volet périnatal sont également comparés à ceux observés au sein de la population générale. Les différences méthodologiques identifiées entre les études sont notées et discutées pour l'interprétation des résultats.

7. <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v52je22.htm>

De même, les déterminants des niveaux d'imprégnation doivent être interprétés avec précaution car les études transversales ne permettent pas à elles-seules de déterminer le lien de causalité entre les sources d'exposition potentielles étudiées et les niveaux d'imprégnation mesurés. Les déterminants mis en évidence dépendaient en outre :

- de la qualité des réponses aux questionnaires soumis aux participantes (données déclarées). Par exemple, le statut tabagique de la mère a été établi sur la base de données déclarées et non objectivées par une mesure de la cotinine urinaire (métabolite de la nicotine) ;
- de la disponibilité des informations permettant de renseigner les sources d'exposition potentielles. Les informations recueillies dans la cohorte Elfe nous ont permis d'étudier essentiellement les sources d'exposition d'origine alimentaire mais pas les expositions d'origine professionnelle. De plus, dans la cohorte Elfe, aucune information concernant les expositions récentes (par exemple la consommation de cigarettes au cours des heures ou jours précédant la réalisation du prélèvement biologique) n'ont été recueillies, ce qui constitue une information d'importance compte-tenu de la demi-vie courte de certains biomarqueurs ;
- de la sélection des variables explicatives pour les analyses statistiques basée sur une identification *a priori* des sources d'exposition (cf. 2.5.3).

Les indicateurs d'exposition utilisés pour la recherche des déterminants pourraient ainsi être à l'origine d'une erreur d'identification de l'exposition réelle de la femme enceinte. Ceci était particulièrement illustré par le statut tabagique de la mère établi sur des données déclarées et sans information sur l'exposition récente. Dans le cadre de l'étude pilote Elfe, des différences avaient d'ailleurs été observées entre le statut tabagique établi sur la base du dosage de la cotinine urinaire et celui établi à partir des déclarations de la mère. Ces différences allaient à la fois dans le sens :

- d'une sous-déclaration de la consommation de tabac par les femmes enceintes ; 4 % des femmes déclarant ne pas avoir fumé pendant la grossesse avait pourtant un niveau de cotinine urinaire correspondant à des fumeuses ;
- d'une sous-estimation du dosage de la cotinine chez les femmes enceintes déclarant avoir fumé pendant leur grossesse ; 32 % d'entre elles ayant des dosages de cotinine correspondant à des non-fumeuses. Cette différence pourrait être liée à la demi-vie courte de la cotinine dans l'organisme (de 15 à 40 heures).

Ainsi, l'absence d'association observée entre une source d'exposition potentielle et le niveau d'imprégnation ne signifie pas que cette exposition doit être exclue. A l'inverse, la mise en évidence d'une association entre une source d'exposition et le niveau d'imprégnation suggère la nécessité de poursuivre l'étude de cette modalité d'exposition.

Références bibliographiques

1. Charles MA, Leridon H, Dargent P, Geay B, Elfe Team. *Tracking the lives of 20,000 children: Launch of the Elfe child cohort study*. Population & societies. 2011;475.
2. Vandentorren S, Bois C, Pirus C, Sarter H, Salines G, Leridon H. *Rationales, design and recruitment for the Elfe longitudinal study*. BMC Pediatr. 2009;9:58.
3. Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. *Exposition de la population française aux polluants de l'environnement - Volet environnemental de l'Étude nationale nutrition santé*. Tome 1 - Métaux et métalloïdes. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2011.
4. Hays SM, Aylward LL. *Using Biomonitoring Equivalents to interpret human biomonitoring data in a public health risk context*. J Appl Toxicol. 2009;29(4):275-88.
5. Hays SM, Becker RA, Leung HW, Aylward LL, Pyatt DW. *Biomonitoring equivalents: a screening approach for interpreting biomonitoring results from a public health risk perspective*. RegulToxicolPharmacol. 2007;47(1):96-109.
6. WHO. *International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 101. Methylmercury*. World Health Organization. Geneva: 1990.
7. JECFA. *Compendium of food additive specifications, sixty-seventh meeting FAO JECFA Monographs 3, 2006*. Rome: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2006.
8. Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M. *Reprint of "Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission"*. Int J Hyg Environ Health. 2012;215(2):150-8.
9. Hays SM, Aylward LL, Gagne M, Nong A, Krishnan K. *Biomonitoring equivalents for inorganic arsenic*. RegulToxicolPharmacol. 2010;58(1):1-9.
10. CSTEE. *Opinion On The Results Of The Risk Assessment Of Cadmium Metal*. Comité scientifique sur la toxicité, l'écotoxicité et l'environnement, European Commission - 41st Plenary Meeting. 2004.
11. Hays SM, Nordberg M, Yager JW, Aylward LL. *Biomonitoring Equivalents (BE) dossier for cadmium (Cd) (CAS No. 7440-43-9)*. RegulToxicolPharmacol. 2008;51(3 Suppl):S49-S56.
12. Lakind JS, Levesque J, Dumas P, Bryan S, Clarke J, Naiman DQ. *Comparing United States and Canadian population exposures from National Biomonitoring Surveys: bisphenol A intake as a case study*. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2012;22(3):219-26.

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Le Tome 1 du volet périnatal, publié en décembre 2016, présente de façon détaillée l'étude et sa méthodologie générale (sélection des substances à étudier, définition de la population d'étude, recueil des caractéristiques des mères, etc.). Ainsi, la partie « Matériel et méthodes » du Tome 2 détaille uniquement les éléments de méthode spécifique à l'étude des métaux et métalloïdes (recueil des matrices biologiques spécifiques au dosage des métaux, réalisation des dosages, etc.).

2.1 Périmètre de l'étude

Les métaux et métalloïdes étudiés dans le cadre du volet périnatal concerne à la fois des métaux mesurés dans le sang du cordon (plomb), dans les cheveux maternels (mercure) et dans les urines maternelles (aluminium, antimoine, arsenic, cadmium, césium, chrome, cobalt, étain, nickel, uranium, vanadium) (cf. tableau 2).

La sélection de ces métaux et métalloïdes est issue d'une hiérarchisation conduite entre 2010 et 2011 afin de définir les substances chimiques présentes dans l'environnement, prioritaires à suivre dans le cadre du programme national de biosurveillance (présentation plus détaillée dans le Tome 1). Cette hiérarchisation a fait l'objet d'un article publié en 2014 [1].

I TABLEAU 2 I

Liste des biomarqueurs mesurés dans le cadre du volet périnatal

Substance chimique	Abréviation	Numéro CAS	Matrice	Effectif
Métaux et métalloïdes				
Plomb	Pb	7439-92-1	Sang du cordon	1 968
Mercure	Hg	7439-97-6	Cheveux maternels	1 799
Aluminium	Al	7429-90-5	Urines maternelles	990
Antimoine	Sb	7440-36-0	Urines maternelles	990
Arsenic	As	7440-38-2	Urines maternelles	990
Cadmium	Cd	7440-43-9	Urines maternelles	990
Césium	Cs	7440-46-2	Urines maternelles	990
Chrome	Cr	7440-47-3	Urines maternelles	990
Cobalt	Co	7440-48-4	Urines maternelles	990
Étain	Sn	7440-31-5	Urines maternelles	990
Nickel	Ni	7440-02-0	Urines maternelles	990
Uranium	U	7440-61-1	Urines maternelles	990
Vanadium	V	7440-62-2	Urines maternelles	990

L'étude de l'imprégnation par les métaux et métalloïdes a été conduite auprès d'une sélection de plusieurs sous-échantillons de femmes enceintes parmi celles qui avaient accepté de participer au volet biologique de la cohorte Elfe.

2.2 Recueil des données et des échantillons biologiques

Les caractéristiques des femmes enceintes ont été recueillies à travers des questionnaires adressés à la maternité et deux mois après la naissance de l'enfant (cf. Tome 1).

Les échantillons biologiques utilisés pour le dosage des métaux et métalloïdes étaient collectés directement lors de l'admission en maternité (urine), au moment de l'accouchement (sang du cordon) ou après l'accouchement (cheveux) :

- les urines maternelles étaient collectées par miction directe et avant toute pose de matériel médical. Un volume de 200 mL d'urine était souhaité. Les prélèvements biologiques étaient recueillis dans des flacons en polypropylène de haute densité qui sont habituellement utilisés dans les études de biosurveillance pour limiter les risques de contamination et d'adsorption [2; 3] ;
- le sang total du cordon était conditionné par les sages-femmes en deux tubes EDTA de 10 mL ;
- une mèche d'environ 60 cheveux maternels ou 3 mm d'épaisseur était prélevée par une enquêtrice professionnelle de santé, en région occipitale, le plus proche possible du cuir chevelu. La mèche était agrafée sur un papier bristol étiqueté sur lequel l'orientation racine-pointes était inscrite. L'ensemble était ensuite placé dans une enveloppe également étiquetée.

Les échantillons biologiques (sauf cheveux) étaient conservés au frais (+ 4°C) en maternité, puis transportés en camion réfrigéré, vers le centre de l'EFS le plus proche, pour être aliquotés et congelés. Dans les centres de traitement EFS, les flacons urinaires étaient aliquotés de façon aléatoire, en un maximum de 4 cryotubes de 10 mL et 10 cryotubes de 2 mL, en fonction du volume disponible par sujet. Les tubes de sang total du cordon étaient quant à eux aliquotés en paillettes de 0,5 mL, de façon automatique, via une buse d'aspiration systématiquement placée à un même niveau dans le tube source.

Les cryotubes et paillettes étiquetés étaient ensuite placés dans des cryoboîtes et visiotubes et conservés dans les trois biothèques Elfe à -80°C (urine) ou à -196°C (sang du cordon). Les échantillons de cheveux placés dans les enveloppes étiquetées, étaient conservés au sein des biothèques à l'abri de la lumière et à température ambiante.

Une étape de réaliquotage a été mise en œuvre par l'EFS afin de mettre à disposition des laboratoires, le volume d'urine strictement nécessaire à la réalisation des analyses de certains métaux et métalloïdes). L'analyse des résultats de dosages des échantillons témoins du réaliquotage (54 échantillons réaliquotés et 9 échantillons non réaliquotés) n'a pas mis en évidence de contamination externe, à l'exception de l'aluminium. En effet, parmi les 61 échantillons témoins analysés, sept présentaient des niveaux quantifiables en aluminium, avec des écarts de concentration importants, dépassant parfois le domaine d'incertitude. Ce constat laissait ainsi supposer l'existence d'une contamination externe ponctuelle par l'aluminium, imputable au caractère ubiquitaire de ce polluant. Cette contamination ponctuelle ne semblait pas liée à la procédure de réaliquotage ni à la biothèque d'origine, les sept échantillons témoins pour lesquels le niveau d'aluminium a été quantifié provenant de biothèques différentes et ayant été constitués selon des procédures différentes. Néanmoins, il a été décidé d'abandonner l'exploitation des résultats de dosage obtenus pour l'aluminium.

Les échantillons d'urine et de sang du cordon ont été transportés congelés entre - 80°C et - 0°C des trois biothèques de l'EFS chargées du stockage de ces échantillons vers le laboratoire de dosages Chemtox, situé à Illkirch (France). Les échantillons de cheveux ont été transportés par Chronopost international, à température ambiante, vers le laboratoire

d'analyse du Centre de toxicologie de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), situé au Québec (Canada).

En laboratoire, les échantillons d'urine et de sang du cordon étaient conservés à l'abri de la lumière, à -20°C, les échantillons de cheveux étaient quant à eux conservés à température ambiante. Les délais entre la collecte des échantillons et la réalisation des dosages biologiques étaient en moyenne de :

- 816 jours pour le plomb (min = 685 jours ; max = 949 jours) ;
- 822 jours pour le mercure (min = 694 jours ; max = 994 jours) ;
- 1 005 jours pour les autres métaux (min = 915 jours ; max = 1 106 jours).

Ces délais comprenaient :

- la durée de stockage en biothèques entre la réalisation des prélèvements biologiques et l'envoi des échantillons vers les laboratoires de dosage. Ce délai était d'environ 600 jours pour l'ensemble des échantillons (min = 531 jours ; max = 733 jours) ;
- et la durée de stockage au laboratoire entre la réception des échantillons et la réalisation du dosage. Ce délai était en moyenne d'environ 215 jours pour le dosage du plomb (min = 154 jours ; max = 295 jours), d'environ 180 jours pour le dosage du mercure (min = 96 jours ; max = 287 jours) et d'environ 400 jours pour le dosage des métaux dans les urines (min = 384 jours ; max = 415 jours).

2.3 Dosages des métaux et métalloïdes

Les dosages des métaux et métalloïdes ont été réalisés par des laboratoires sélectionnés par appel d'offres selon des critères de qualité et de performances analytiques définis par Santé publique France (limite de quantification, précision des résultats de dosage, etc.). Les laboratoires sélectionnés étaient le laboratoire de dosages ChemTox, situé à Illkirch (France) et le laboratoire d'analyse du Centre de toxicologie de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (Canada). Les résultats de dosage transmis par les laboratoires ont été validés métrologiquement par Santé publique France afin de garantir la qualité scientifique des données produites. Les méthodes de dosage et les contrôles qualité décrits ci-après sont issus des éléments transmis par les laboratoires ayant réalisé les analyses. Ainsi, les données présentées peuvent être inhomogènes en fonction des biomarqueurs.

2.3.1 Dosage de la créatinine

Le dosage de la créatinine urinaire a été réalisé par le laboratoire ChemTox. Il nécessitait un volume de 0,5 mL d'urine et était réalisé par spectrophotométrie selon la méthode de Jaffé qui consiste à mesurer l'intensité de la coloration du complexe rouge-orangé formé par la créatinine et l'acide picrique en milieu basique [4]. La mesure était effectuée en cinétique : la vitesse de formation de la coloration étant proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon. La limite de détection de la créatinine était de 0,05 g/L et la limite de quantification était de 0,1 g/L d'urine⁸.

Le principal inconvénient de cette méthode est son manque de spécificité (jusqu'à 20 % pour des évaluations dans le sérum ou le plasma) lié à la présence de substances chromogènes autres que la créatinine [5; 6]. Cette méthode a été néanmoins utilisée pour le dosage de la

8. Les définitions de la limite de détection LOD et de la limite de quantification LOQ, utilisées dans cette étude, sont issues des réflexions du groupe COPHES (Consortium to Perform Human biomonitoring on a European Scale). La LOD est ainsi définie comme le plus petit signal exprimé en quantité ou concentration qui peut être observé dans un blanc de réaction, avec une probabilité donnée. Elle est calculée comme 3 fois l'intensité moyenne du bruit de fond. La LOQ est calculée comme 9 fois l'intensité moyenne du bruit de fond.

créatinine dans les urines comme cela est recommandé par le groupe Cophes (*COnsortium to Perform Human biomonitoring on a European Scale*). Le choix de cette méthode permet ainsi d'assurer l'homogénéité des résultats d'analyse du volet périnatal avec ceux des autres études européennes de biosurveillance.

Plusieurs études ont montré que l'ajustement sur la créatinine n'était pas la méthode optimale pour considérer la dilution urinaire chez les femmes enceintes [7], du fait notamment de l'augmentation de la filtration glomérulaire au cours de la grossesse [8]. C'est pourquoi, les résultats de dosage des biomarqueurs urinaires n'ont pas été systématiquement ajustés sur la créatinine et sont à la fois présentés en µg/L et en µg/g de créatinine. Il a également été décidé de ne pas exclure les femmes enceintes présentant des concentrations en créatinine inférieures à 0,3 g/L (6,9 % des femmes) ou supérieures à 3 g/L (0,6 % des femmes), valeurs seuils à partir desquelles un ajustement sur la créatinine n'est pas susceptible d'améliorer la précision des résultats de dosage [9].

2.3.2 Dosage du plomb dans le sang du cordon

Le dosage du plomb dans le sang du cordon a été réalisé par le laboratoire ChemTox. Il nécessitait un volume de 0,5 mL de sang de cordon. Le dosage du plomb a été effectué par spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (ICP-MS) en résolution standard, sur un appareil X7 Thermo Electron équipé d'un passeur automatique ASX-510 (Cetac). Le rhodium (^{103}Rh) a été utilisé comme standard interne. L'étalonnage était effectué par calibration multi-élémentaire en sept points préparée à partir des solutions de calibration et du standard interne mono-élémentaire dans une solution de HNO_3 à 1 %. Cet étalonnage a couvert le domaine de concentration de 2 à 300 µg/L. Le laboratoire a utilisé des matériaux de référence sanguins SERONORM à trois niveaux (33, 395 et 641 µg/L) pour vérifier la justesse. La limite de détection (LOD) était de 0,6 µg/L et la limite de quantification (LOQ) de 2 µg/L. La répétabilité et l'incertitude de mesure, calculée selon les modalités Cofrac, étaient respectivement égales à 12,0 % et 28,2 % au niveau faible de concentration (2 µg/L) et de 2,3 % et 18,2 % au niveau élevé de concentration (76 µg/L). Les échantillons de sang du cordon qui présentaient des concentrations en plomb supérieures à 80 µg/L étaient redosés dans une autre série pour vérification. Si l'écart entre les deux dosages était supérieur à 10%, un nouveau dosage était réalisé, jusqu'à l'obtention de résultats concordants.

Parmi les 2 000 mères sélectionnées pour le dosage du plomb, 32 ont été exclues du fait d'anomalies de volumétrie (n=20) et d'identification (n=9) et suite à des abandons avec demandes de destruction rétrospective des données (n=3). Au final, 1 968 mères ont ainsi été incluses dans le volet périnatal pour la mise en œuvre des dosages du plomb dans le sang du cordon.

2.3.3 Dosage du mercure dans les cheveux

Le dosage du mercure dans les cheveux a été réalisé par le laboratoire d'analyse du Centre de toxicologie de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Il était réalisé sur un segment de 3 cm de cheveux orienté à partir de la racine et nécessitait une masse de 5 mg. Il était effectué par spectrométrie d'absorption atomique par vapeur froide, sans prélavage des cheveux. La méthode analytique employée respectait les préconisations du groupe européen Cophes. Une digestion du cheveu en milieu acide était réalisée avant le dosage. L'étalonnage couvrait le domaine de concentration de 0,14 à 10 µg/g cheveux. Les matériaux de référence utilisés étaient des cheveux humains GBW 09101b et NIES 13. La LOD était de 0,04 µg/g de cheveux et la LOQ de 0,14 µg/g de cheveux. La répétabilité et l'incertitude de mesure, calculées selon les modalités Cofrac, étaient respectivement de 1,1 % et 16 % pour les niveaux faibles de concentration (1,1 µg/g de cheveux) et de 0,8 % et 13 % pour les niveaux moyens de concentration (5,1 µg/g de cheveux). Les échantillons de cheveux qui présentaient

des niveaux de concentration en mercure supérieurs à 10 µg/g de cheveux étaient redosés pour confirmation. La méthode de dosage était celle recommandée au niveau européen dans le cadre du projet Democophes (*DEMONstration of a study to COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale*) [10].

Parmi les 2 000 sujets sélectionnés aléatoirement pour le dosage du mercure, 201 ont été exclus du fait d'anomalies d'identification (n=4), de quantité de cheveux disponible inférieure à 5 mg (n=125), d'absence d'orientation de la racine (n=31), d'anomalies de conditionnement (enveloppes vides, cheveux attachés avec du ruban adhésif) (n=29), de contamination lors de l'analyse (n=9) et suite à des abandons de mères qui avaient demandé la destruction rétrospective des données les concernant (n=3). Au final, 1 799 mères ont ainsi fait l'objet d'un dosage de mercure capillaire.

2.3.4 Dosage des autres métaux et métalloïdes dans les urines

Le dosage des autres métaux et métalloïdes dans les urines a été réalisé par le laboratoire ChemTox. Il nécessitait un volume de 3 mL d'urine, conditionné en 2 tubes de 1,5 mL. Il était effectué par spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (ICP-MS). Le rhodium (¹⁰³Rh) était utilisé comme standard interne. L'étalonnage était réalisé par calibration multi-élémentaire en sept points de concentration allant :

- de 0,01 à 1,0 µg/L pour l'uranium,
- de 0,02 à 2,0 µg/L pour le chrome et le cobalt,
- de 0,04 à 4,0 µg/L pour l'étain,
- de 0,05 à 5,0 µg/L pour le vanadium, le cadmium et le césium,
- de 0,2 à 20,0 µg/L pour le nickel et l'arsenic
- de 1,0 à 100,5 µg/L pour l'aluminium.

Le laboratoire utilisait des matériaux de référence urine SERONORM à deux niveaux (37,0 et 65,5 µg/L) pour vérifier régulièrement la justesse de sa méthode. Les LOD et LOQ atteintes ainsi que l'incertitude (répétabilité et justesse), calculée selon les modalités Cofrac, sont précisées dans le Tableau 3. Les échantillons d'urine qui présentaient des niveaux de concentration en cadmium supérieurs à 2 µg/L étaient redosés pour confirmation. La méthode a été validée et décrite dans le cadre de publication [11].

La constitution des deux tubes de 1,5 mL d'urine destinés au dosage des métaux a nécessité un réaliqutage des échantillons disponibles en biothèques (2 ou 10 mL) (cf. §2.2).

Parmi les 1 000 femmes enceintes initialement sélectionnées pour le dosage des métaux et métalloïdes, 7 ont été exclues du fait d'anomalies de volumétrie et 3 ont été exclues suite à des abandons avec une demande de destruction rétrospective des données les concernant. Au total, 990 femmes enceintes ont fait l'objet d'un dosage urinaire des métaux.

I TABLEAU 3 I

LOD, LOQ, incertitudes atteintes pour les dosages des métaux

Substance	LOD (µg/L)	LOQ (µg/L)	Valeur cible (µg/L)		Incertitude (%)	
			Niveau bas	Niveau haut	Niveau bas	Niveau haut
Aluminium	0,3	1,0	1,0	100	36,2	18,1
Antimoine	0,003	0,04	0,04	99,9	35,4	18,6
Arsenic	0,06	0,2	0,2	142	17,4	15,5
Cadmium	0,02	0,05	0,05	1,6	30,2	12,7
Césium	0,02	0,05	0,05	5	33,2	13,9
Chrome	0,006	0,02	0,02	19,7	37,2	19,4
Cobalt	0,006	0,02	0,02	10	23,2	13,8
Nickel	0,06	0,2	0,2	50,4	20,8	10,7
Étain	0,01	0,04	0,04	59,5	39,6	12,7
Uranium	0,003	0,01	0,01	0,065	14,6	37,8
Vanadium	0,02	0,05	0,05	25,2	43,6	22,9

2.4 Indicateurs d'exposition environnementale

2.4.1 Construction des indicateurs d'exposition liés aux usages et mode de vie

Les déterminants (alimentation, tabagisme, etc.) des niveaux d'imprégnation par les métaux et métalloïdes ont été recherchés à partir des données recueillies à travers les questionnaires adressés aux mères dans le cadre de la cohorte Elfe. Ces données « brutes », ont été traitées par Santé publique France afin de construire des indicateurs d'exposition. Ceux-ci ont généralement été recodés en somme d'items constituant une source d'exposition commune aux polluants de l'environnement. Par exemple, un indicateur d'exposition lié à la consommation de produits carnés (somme de la consommation de viande blanche, de viande rouge, d'œufs, de charcuterie et d'abats) ou encore un indicateur lié à la consommation de céréales (pain, céréales, riz, pâtes, semoules).

Les indicateurs d'exposition construits ont généralement été transformés en fréquences d'utilisation ou de consommations moyennes mensuelles. Pour cela, les fréquences déclarées ont été transformées de la manière suivante :

- Jamais → 0/mois
- Moins d'une fois par mois → 0,5 fois/mois
- Entre 1 et 3 fois par mois → 2 fois / mois (valeur médiane de l'intervalle)
- 1 fois par semaine → 4,3 fois/mois
- Entre 2 et 5 fois par semaine → 15 fois/mois (valeur médiane de l'intervalle)
- 1 fois par jour ou presque → 30,5 fois/mois
- Plusieurs fois par jour → 60 fois/mois

Pour les consommations d'eau du robinet⁹, d'eau embouteillée¹⁰ et de boissons sans alcool¹¹, les variables relatives au type de verre et au type de tasse adopté étaient utilisées afin d'estimer la consommation mensuelle en litres.

Lorsque cela était possible, les fréquences de consommation ou d'utilisation ont été traitées comme des variables continues. Cela concernait essentiellement les indicateurs d'exposition

9. Somme des fréquences de consommation : eau du robinet pour la boisson et eau du robinet pour le café et le thé.

10. Somme des fréquences de consommation : eau en bouteille et eau en bombonne.

11. Somme des fréquences de consommation : jus de fruits, sirop, soda, boisson light, boisson au soja.

construits à partir de nombreux items : consommation de légumes¹² ou de produits laitiers¹³. Si certains sujets présentaient des valeurs manquantes pour un ou plusieurs items constituant l'indicateur, le choix a été fait d'imputer les valeurs manquantes de chaque item par la consommation médiane de cet item chez l'ensemble des répondants.

Pour les autres variables, les indicateurs d'exposition ont été traités en tant que variable catégorielle. Généralement, le nombre de modalités de fréquence était réduit afin de disposer des effectifs suffisants dans chacune des classes. Les indicateurs d'exposition étudiés de cette façon dans le volet périnatal concernaient par exemple le statut tabagique de la mère traité en quatre modalités : consommation de tabac pendant la grossesse (au moins un trimestre), arrêt avant grossesse, non fumeuse exposée passivement, non fumeuse non exposée.

Ultérieurement à la construction des indicateurs d'expositions alimentaires par Santé publique France, les données issues du questionnaire alimentaire ont fait l'objet d'une validation par un groupe de travail réunissant les équipes « alimentation » impliquées dans la cohorte. Cette validation a amené ce groupe de travail (GT) à faire des modifications de certaines fréquences de consommation « brutes » afin de limiter la surestimation liée au nombre d'items de certaines familles d'aliments. Les variables alimentaires concernées étaient : les légumes (crus et cuits), les féculents et céréales, la viande, le jambon et les œufs, le poisson, les plats cuisinés et les fruits ainsi que les consommations de boissons non alcoolisées et alcoolisées. Pour les variables étudiées dans le volet périnatal et pour lesquelles les fréquences de consommation déclarées ont été corrigées par le GT « alimentation » de Elfe, une comparaison entre les deux méthodes de traitement a été effectuée. Les détails de cette analyse sont présentés en annexe 1. Les résultats de cette analyse comparative ont montré qu'il existait, pour certaines variables, des différences entre les estimations produites dans le volet périnatal et par le GT « alimentation » de Elfe. Dès lors que les différences identifiées étaient susceptibles d'avoir un impact sur les résultats des analyses multivariées conduites dans le volet périnatal, des analyses de sensibilité ont été réalisées. Ces analyses ont montré que les déterminants des niveaux d'imprégnation mis en évidence dans le volet périnatal n'étaient pas modifiés par l'utilisation des fréquences de consommation alimentaire corrigées par le GT « alimentation » de Elfe (cf. annexe 1). Au vu des résultats des études de sensibilité, et des autres sources de biais potentielles sur ces variables (fréquences de consommation déclarées, pas d'information sur le mode de préparation des aliments, etc.), il a été décidé de conserver les indicateurs d'exposition alimentaire construits par Santé publique France pour la recherche des déterminants de l'imprégnation par les polluants de l'environnement.

2.4.2 Construction d'un indicateur géographique d'exposition

Des indicateurs de la proximité du lieu de résidence de la mère pendant la grossesse à des sites potentiellement exposants à certains métaux et métalloïde ont été construits. Le lieu de résidence de la mère a été fixé au centre administratif de la commune de résidence, renseignée *via* son code géographique dans l'enquête Elfe. Le périmètre d'exposition retenu correspondait à un cercle de 2 km de rayon autour du centre administratif de la commune de résidence.

Les indicateurs d'exposition environnementale prenaient en compte les éventuelles expositions aux métaux (plomb, mercure, cadmium, arsenic, chrome, nickel) liées aux rejets présents ou passés des sites industriels, et des petits avions utilisant du carburant Avgas (hydrocarbure contenant du plomb).

12. Somme des fréquences de consommation : carottes (râpées et cuites), ail, oignon, courges, cornichons, autres crudités, melon, potiron, maïs, choux, endives, salades, soupe de légumes, fines herbes, herbes sèches, menthe, haricots verts, petits pois, poireaux, artichauts, champignons.

13. Somme des fréquences de consommation : lait demi-écrémé, lait écrémé, lait entier, crème fraîche, fromage blanc (40 % et 0 %), fromage de chèvre, gruyère (morceau et râpé), roquefort, autres fromages.

Les données de localisation des sites industriels potentiellement exposant aux métaux ont été recherchées dans la base de données Basol¹⁴, qui recense les sites et sols pollués (ou potentiellement pollués) appelant une action des pouvoirs publics, à titre préventif ou curatif. Cette base présente l'avantage de pouvoir effectuer des requêtes en fonction des activités et des substances émises. De plus, cette base permet de disposer de données historiques avec une bonne précision des coordonnées géographiques. En contrepartie, les sites recensés dans la base sont potentiellement non actifs ; ainsi dans le cadre du volet périnatal, seuls les sites pollués non traités ont été considérés comme potentiellement exposants. Pour le plomb, les aéroports susceptibles d'accueillir des petits avions utilisant de l'Avgas étaient également géoréférencés à partir de la BD Topo® de l'Institut national de l'information géographique et forestière (IGN). La BD Topo® est une donnée de grande précision qui garantit une certaine exhaustivité de l'information, mais elle ne distingue pas les grandes et les petites structures qui n'accueillent pas les mêmes types d'avions (gros porteurs et petits avions utilisant de l'Avgas).

Après corrections et redressement des localisations erronées ou incomplètes des sites industriels répertoriés dans Basol, les sites géoréférencés ont été croisés avec les zones d'analyse de l'exposition définies pour chaque commune de résidence des mères Elfe. L'indicateur d'exposition environnementale associé au lieu de résidence d'un sujet, correspondait, après croisement, au nombre de sites potentiellement exposants aux métaux présents dans le périmètre d'exposition. Cet indicateur construit et utilisé de façon exploratoire à ce stade, pourra, à terme dans le cadre d'analyses complémentaires, être complété à partir des données issues du Registre français des émissions polluantes (Irep)¹⁵ et de Basias¹⁶. Néanmoins, les coordonnées géographiques fournies dans ces bases sont, à l'heure actuelle, moins précises que dans Basol et l'extraction des données est plus complexe.

2.5 Analyses statistiques

2.5.1 Plan de sondage et pondérations

Le sous-échantillon de sujets sélectionnés pour le dosage de chaque métal ou métalloïde était issu d'un plan de sondage à deux degrés, le premier degré étant celui des maternités et le second, celui des femmes enceintes. Le processus de calcul des pondérations et de calage est décrit de façon détaillé dans le Tome 1. Les étapes mises en œuvre pour l'estimation des intervalles de confiance entourant les estimations produites pour les niveaux de biomarqueurs sont décrites en annexe 2.

À l'issue de ce processus, des analyses comparatives ont été menées afin d'apprécier la représentativité de chaque sous-échantillon par rapport à la population cible. Les résultats de ces analyses ont montré que tous les sous-échantillons de sujets sélectionnés pour le dosage des métaux sont représentatifs de la population des femmes enceintes ayant accouché en France continentale en 2011 (les détails sont présentés en annexe 3).

14. <http://basol.developpement-durable.gouv.fr/>

15. <http://www.irep.ecologie.gouv.fr/IREP/index.php>

16. Inventaire historique de sites industriels et activités de service : <http://basias.brqm.fr/>

2.5.2 Description des niveaux d'imprégnation

Pour chaque polluant étudié, les distributions des niveaux d'imprégnation sont décrites sous forme de percentiles (10, 25, 50, 75, 90, 95) et d'une moyenne géométrique avec les intervalles de confiance à 95 % pour la moyenne géométrique et le percentile 95. Les résultats sont présentés pour la population totale et par tranche d'âges. Pour les substances dosées dans les échantillons urinaires, les résultats ajustés sur la créatinine urinaire ont été calculés. Lorsque les concentrations étaient à des niveaux non détectés (inférieurs à la LOD), ou détectés mais non quantifiés (compris entre la LOD et la LOQ), la méthode d'imputation multiple par équations chaînées (Multiple Imputation by Chained Equations, MICE), sous STATA (ICE) a été utilisée. Lorsque le pourcentage d'échantillons non quantifiés était supérieur à 40 %, la moyenne géométrique n'a pas été calculée pour le métal concerné et la valeur de la moyenne géométrique est notée « NC ». Si la concentration estimée pour un certain percentile était inférieure à la LOD ou la LOQ alors la valeur de ce percentile est notée respectivement « <LOD » ou « <LOQ ».

2.5.3 Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation

Lorsque les effectifs de dosage, le taux de quantification des mesures et les données d'exposition disponibles le permettaient, les déterminants des niveaux d'imprégnation mesurés dans les échantillons biologiques ont été étudiés. Ainsi, la recherche des déterminants a pu être conduite pour le plomb, le mercure, l'antimoine, l'arsenic, le cadmium, le chrome, le cobalt, l'étain, le nickel et le vanadium.

Les déterminants étaient quantifiés à partir d'un modèle additif généralisé (*Generalized Additive Model*, GAM) (voir la méthode détaillée dans le Tome 1). Les variables explicatives et d'ajustement étudiées ont été définies *a priori* pour la modélisation, à partir des données connues concernant l'influence de chaque variable sur l'exposition au métal étudié. Certaines variables ont été forcées dans le modèle, tandis que les autres variables de confusion et explicatives potentiellement liées aux niveaux d'imprégnation ont été sélectionnées lors de la modélisation en se basant sur des critères statistiques, tels que le critère d'information d'Akaike (AIC). Les variables étudiées pour chaque biomarqueur analysé et la méthode appliquée pour les sélectionner sont détaillées dans l'annexe 4.

Les résultats du modèle final sont présentés sous forme de pourcentage de variation des concentrations de biomarqueurs (avec les intervalles de confiance à 95 %) :

- associé à une augmentation interquartile des variables quantitatives ;
- par rapport à une catégorie de référence pour les variables qualitatives.

2.5.4 Logiciels utilisés

Les analyses statistiques ont été réalisées avec la version 12 de STATA et la version R 3.1.0 (*R Development Core Team*, 2008) qui, via le package (SURVEY), permet l'analyse des données issues d'un plan de sondage complexe.

Références bibliographiques

1. Fillol C, Garnier R, Mullot JU, Boudet C, Momas I, Salmi LR, et al. *Prioritization of the biomarkers to be analyzed in the French biomonitoring program*. *Biomonitoring*. 2014;1(1):95-104.
2. Oleko A, Betsou F, Sarter H, Gerdil C, Desbois I, Charles MA, et al. *A Pilot Study of the ELFE Longitudinal Cohort: Feasibility and Preliminary Evaluation of Biological Collection*. *BiopreservBiobank*. 2011;9(3):223-7.
3. Vandentorren S, Oleko A. *Enseignements de la collecte biologique en maternité de l'étude pilote Elfe, octobre 2007 - Rapport final*. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2011.
4. Moss GA, Bondar RJ, Buzzelli DM. *Kinetic enzymatic method for determining serum creatinine*. *Clin Chem*. 1975;21(10):1422-6.
5. Lawson N, Lang T, Broughton A, Prinsloo P, Turner C, Marenah C. *Creatinine assays: time for action?* *Annals of clinical biochemistry*. 2002;39(Pt 6):599-602.
6. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. *Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program*. *Clinical chemistry*. 2006;52(1):5-18.
7. Adibi JJ, Hauser R, Williams PL, Whyatt RM, Calafat AM, Nelson H, et al. *Maternal urinary metabolites of Di-(2-Ethylhexyl) phthalate in relation to the timing of labor in a US multicenter pregnancy cohort study*. *Am J Epidemiol*. 2009;169(8):1015-24.
8. Cheung KL, Lafayette RA. *Renal physiology of pregnancy*. *AdvChronicKidney Dis*. 2013;20(3):209-14.
9. World Health Organization. *Biological monitoring of chemical exposure in the workplace - Guideline* (Volume 1). Geneva,Switzerland: 1996.
10. Esteban M, Schindler BK, Jimenez JA, Koch HM, Angerer J, Rosado M, et al. *Mercury analysis in hair: Comparability and quality assessment within the transnational COPHES/DEMOCOPHES project*. *Environ Res*. 2015;141:24-30.
11. Goulle JP, Mahieu L, Castermant J, Neveu N, Laine G, Nouveau MP, et al. *Multielementary ICP-MS validation of metals determination in biological fluids* [in French] *Annales de toxicologie analytique*. 2003;15(4):271-80.

3. RÉSULTATS

3.1 Description de la population d'étude

3.1.1 Caractéristiques des femmes enceintes incluses dans le volet périnatal

3 744 femmes enceintes ont fait l'objet d'au moins un dosage de métaux. Leur âge moyen était de 30,2 ans, avec des âges minimal et maximal respectivement de 18 ans et 47 ans. Il y avait 43,3 % de mères primipares, soit un niveau comparable avec celui observé dans l'enquête nationale périnatale de 2010¹⁷. Parmi les femmes enceintes incluses, 45 % déclaraient être célibataires, 83 % étaient nées en France et près de 90 % étaient de nationalité française. Selon la classification de l'OMS, environ un tiers des femmes enceintes du volet périnatal étaient en situation de surpoids ou d'obésité avant la grossesse et 8 % des femmes enceintes déclaraient avoir eu un diabète gestationnel au cours de la présente grossesse. 47 % des femmes incluses n'avaient pas réalisés d'études supérieures et 16 % étaient sans emploi. La proportion d'agriculteurs, d'employés, d'ouvriers, d'artisans, de cadres et de profession intermédiaires était respectivement de 0,4 %, 38,1 %, 3,4 %, 2,8 %, 10,4 % et 16,2 %.

¹⁷ Enquête nationale périnatale de 2010 <http://www.sante.gouv.fr/enquete-nationale-perinatale-2010.html>

I TABLEAU 4 I

Caractéristiques sociodémographiques des femmes enceintes participantes à l'étude Femmes ayant fait l'objet d'un dosage du plomb, fréquence pondérée

Variable	Effectif	Population d'étude	Population cible ¹⁸
Âge (années)*			
[18 ; 22[	101	6,6 %	6,9 %
[22 ; 25[	202	7,3 %	7,1 %
[25 ; 30[	688	31,5 %	31,2 %
[30 ; 35[	667	33,4 %	33,3 %
[35 ; 40[	259	16,7 %	16,9 %
>= 40	53	4,5 %	4,7 %
Catégorie de la profession			
Cadre ou profession intellectuelle supérieure	208	10,4 %	ND**
Artisan, commerçant ou chef d'entreprise	66	2,8 %	ND
Agriculteur, exploitant	8	0,4 %	ND
Profession intermédiaire	368	16,2 %	ND
Employé	847	38,1 %	ND
Ouvrier	44	3,4 %	ND
Sans profession	190	18,1 %	ND
Autres	239	10,6 %	ND
Niveau d'études*			
Non scolarisée/Primaire/Collège/CAP ou BEP	423	27,6 %	27,8 %
Lycée (filière générale, technique, etc.)	425	19,5 %	19,9 %
Études supérieures (facultés, IUT, etc.)	1122	52,9 %	52,3 %
Région habitation*			
IdF-Picardie-Centre	396	29,8 %	30,1 %
Nord-Est	760	19,6 %	19,2 %
Nord-Ouest	370	15,8 %	15,5 %
Sud-Est	229	19,2 %	19,6 %
Sud-Ouest	215	15,7 %	15,6 %
Nationalité			
Française de naissance ou par acquisition	1574	87,6 %	86,6 %
Étrangère ou apatride	84	12,4 %	13,4 %
Lieu de naissance de la mère*			
En France	1808	83,2 %	82,3 %
Dans un autre pays	162	16,8 %	17,7 %
État matrimonial			
Mariée/Remariée/Pacsée	953	56,8 %	ND**
Célibataire	677	42,3 %	ND
Divorcée/Veuve	13	0,9 %	ND
Primiparité*			
Oui	937	43,0 %	43,1 %
Non	1033	57,0 %	56,9 %
Âge gestationnel (semaines)			
≤ 37	151	8,9 %	12,3 %
[38 ; 40]	1428	71,9 %	69,2 %
> 40	391	19,2 %	18,5 %
IMC avant la grossesse (kg/m²)			
< 18,5	125	7,1 %	8,2 %
[18,5 ; 25[	1036	63,4 %	64,6 %
[25 ; 30[	280	18,4 %	17,3 %
≥ 30	214	11,1 %	9,9 %
Diabète gestationnel			
Non	1477	92,0 %	92,5 %
Oui	114	8,0 %	7,5 %

* Variable de redressement ; ** ND : non disponible

18. État civil ou Enquête nationale périnatale de 2010. <http://www.sante.gouv.fr/enquete-nationale-perinatale-2010.html>

3.1.2 Évaluation de la représentativité

Sur la base des données disponibles, les analyses comparatives réalisées à l'issu du processus de pondération (cf. § 2.5.1) montraient qu'après calage, les distributions des caractéristiques des femmes enceintes sélectionnées pour le dosage des métaux et métalloïdes s'approchaient de la distribution des caractéristiques disponibles pour la population cible (Enquête nationale périnatale 2010 et État civil 2011). Les résultats détaillés sont présentés en annexe 3. Ainsi, après pondération et redressement, les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par les métaux et métalloïdes étaient représentatifs des niveaux d'imprégnation de la population cible des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale.

3.2 Synthèse des résultats descriptifs

Les principaux résultats descriptifs (pourcentages de détection, moyennes géométriques (MG) et 95^e percentile) des niveaux d'imprégnation par les métaux et métalloïdes sont présentés dans le tableau 5.

I TABLEAU 5 I

Distribution des concentrations de biomarqueurs de polluants métalliques chez les femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France (résultats pondérés)

Substance	n	%>LOQ	MG	[IC95% MG]	P25	P50	P75	P95	[IC 95 % P95]
Aluminium (µg/L urine)*	990	-	-	-	-	-	-	-	-
Antimoine (µg/L urine)	990	70,0	0,04	[0,04 ; 0,05]	<LOQ	0,05	0,09	0,19	[0,18 ; 0,21]
Arsenic (µg/L urine)	990	100	11,04	[10,12 ; 11,89]	5,78	10,33	19,48	59,43	[48,42 ; 70,00]
Cadmium (µg/L urine)	990	87,8	0,12	[0,11 ; 0,13]	0,07	0,12	0,22	0,49	[0,41 ; 0,54]
Césium (µg/L urine)	990	100	4,93	[4,64 ; 5,25]	3,18	5,14	7,99	14,96	[13,51 ; 16,26]
Chrome (µg/L urine)	990	96,2	0,30	[0,27 ; 0,34]	0,19	0,33	0,68	1,74	[1,37 ; 2,05]
Cobalt (µg/L urine)	990	100	0,85	[0,80 ; 0,91]	0,47	0,85	1,51	3,11	[2,83 ; 3,42]
Etain (µg/L urine)	990	90,5	0,29	[0,25 ; 0,33]	0,14	0,33	0,75	2,82	[2,19 ; 3,66]
Mercure (µg/g cheveux)	1 799	90,9	0,40	[0,37 ; 0,42]	0,24	0,42	0,72	1,39	[1,30 ; 1,51]
Nickel (µg/L urine)	990	98,7	1,38	[1,30 ; 1,47]	0,81	1,50	2,34	4,96	[4,37 ; 5,52]
Plomb (µg/L sang cordon)	1 968	99,5	8,30	[7,94 ; 8,68]	5,57	7,78	11,40	24,30	[20,72 ; 27,11]
Uranium (µg/L urine)	990	27,6	NC**	NC**	<LOD	<LOD	<LOQ	0,02	[0,02 ; 0,03]
Vanadium (µg/L urine)	990	95,6	0,28	[0,25 ; 0,31]	0,17	0,30	0,51	1,41	[1,02 ; 1,95]

*Résultats non validés ; **NC = moyenne géométrique non calculée en raison du taux de censure important (>40 %)

3.3 Aluminium

Compte tenu de la demi-vie très courte de l'aluminium, son dosage biologique est rarement réalisé dans les études de biosurveillance et aucune valeur de référence n'est établie pour ce polluant (1).

Le dosage des échantillons témoins du réaliquotage (n=63) (cf. §2.2), constitués *de novo* en biothèques, a montré que sept de ces échantillons témoins présentaient des niveaux quantifiables en aluminium, avec des écarts de concentration importants dépassant parfois le domaine d'incertitude. Ce constat laissait ainsi supposer l'existence d'une **contamination externe ponctuelle par l'aluminium**, imputable au caractère ubiquitaire de ce polluant. Cette contamination ponctuelle ne semblait pas liée à la procédure de réaliquotage ni à la biothèque d'origine, les sept échantillons témoins pour lesquels le niveau d'aluminium a été quantifié provenant de biothèques différentes et ayant été constitués selon des procédures de réaliquotage différentes.

Au vu de ces résultats et de l'ampleur des écarts de concentration constatés, il a été décidé **d'abandonner l'exploitation des résultats de dosage obtenus pour l'aluminium. Aucun résultat n'a donc été produit pour ce composé dans le cadre du volet périnatal du programme national de biosurveillance.**

Référence bibliographique

1. Wilhelm M, Ewers U, Schulz C. *Revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human biomonitoring in environmental medicine.* Int J Hyg Environ Health. 2004;207(1):69-73.

3.4 Antimoine

3.4.1 Généralités sur l'antimoine

3.4.1.1 Utilisations et réglementations

L'antimoine (Sb) est un métalloïde gris argenté, proche de l'arsenic dont il possède certaines des propriétés. Il peut exister sous forme de métal pur ou sous divers états ou formes d'oxydation [1].

Sous forme inorganique, l'antimoine est principalement utilisé pour la fabrication de batteries au plomb [2]. Il est également utilisé en métallurgie pour la fabrication d'alliages à base de plomb, d'étain, de cuivre et de zinc afin d'augmenter leur résistance à la corrosion [1; 2]. L'antimoine inorganique entre notamment dans la composition des plombs de chasse et des semi-conducteurs en association avec l'indium et le gallium [2].

Les composés oxydés de l'antimoine sont utilisés dans de nombreux domaines. Sous forme de trioxyde d'antimoine, il peut être utilisé en tant qu'ignifugeant pour les textiles et les matières plastiques et comme catalyseur dans la fabrication du polyéthylène-téréphtalate (PET) [1; 2]. Sous forme de tartrate de potassium et d'antimoine, il est employé comme produits phytopharmaceutiques (notamment comme antiparasitaires) et comme produits émétiques [1-3]. D'autres formes de l'antimoine peuvent être utilisées pour la fabrication de feux d'artifice (trisulfure d'antimoine), la fabrication de verres et de céramiques (antimoniates de sodium) ou en électronique comme précurseur d'antimoine pour les dépôts chimiques en phase gazeuse [1-4]. Enfin, différentes formes oxydées de l'antimoine sont utilisées pour constituer des pigments de couleur variée (blanc, jaune, vert, noir) employés dans les peintures, les papiers et les plastiques [1; 2].

L'antimoine a été largement exploité en France (le massif central, la Bretagne, la Vendée) jusqu'en 1935, malgré quelques brèves tentatives d'exploitations jusqu'en 1991. La consommation mondiale d'antimoine est estimée à environ 145kt en 2005. Le secteur de l'ignifugation en 2006, reste le principal consommateur d'antimoine primaire sur le plan mondial (60 à 65% de la consommation) [2].

L'usage de l'antimoine, sous tout ou partie de ses formes chimiques, est régi par différents règlements européens s'appliquant en France, notamment :

- le règlement (UE) n° 10/2011 de la Commission du 14 janvier 2011 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires¹⁹ ;
- le règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques²⁰ ;
- le règlement (UE) n° 231/2012 de la Commission du 9 mars 2012 établissant les spécifications des additifs alimentaires énumérés aux annexes II et III du règlement (CE) n° 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil²¹ ;
- le règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006²².

19. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1451985201258&uri=CELEX:32011R0010>

20. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1451985201258&uri=CELEX:32009R1223>

21. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1451985201258&uri=CELEX:32012R0231>

22. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1451985201258&uri=CELEX:32008R1272>

3.4.1.2 Exposition de la population

- Les expositions alimentaires

Pour la population générale, l'exposition à l'antimoine se fait principalement par voie alimentaire par ingestion de nourriture et de boissons contaminés. Selon la seconde Étude de l'Alimentation Totale française (EAT 2), les concentrations d'antimoine les plus élevées ont été mesurées dans les sucres et dérivés, le chocolat, les pâtisseries et gâteaux [5]. Chez les adultes, les boissons chaudes autres que le café constituent les principaux contributeurs de l'exposition à l'antimoine (13 %) ainsi que les sucres et dérivés (11 %) [5].

L'antimoine présent dans le PET, plastique utilisé dans l'emballage des denrées alimentaires et en particulier les bouteilles d'eau, est susceptible de migrer vers les boissons et aliments conditionnés dans ces emballages. La contamination par l'antimoine des eaux conditionnées dans des bouteilles en PET est proportionnelle au temps de contact avec l'eau [6].

En France, comme dans les pays de l'Union européenne, par décret du 20/12/2001, la limite de qualité pour l'antimoine dans l'eau destinée à la consommation humaine est de 5 µg/L.

- Les expositions environnementales

L'antimoine est un élément présent naturellement dans la croûte terrestre bien que peu abondant.

La forte volatilité de l'antimoine lui permet une grande affinité avec les particules atmosphériques. De ce fait la pollution atmosphérique constitue une potentielle source d'exposition à l'antimoine pour la population générale [7]. Les émissions d'antimoine dans l'air proviennent à la fois de sources naturelles (volcans, aérosols marins, feux de forêts) et de sources anthropiques (industrie des métaux non ferreux, combustion du charbon, incinération des ordures ménagères, trafic routier) [1; 7].

L'antimoine est naturellement présent dans les milieux aquatiques du fait de l'érosion des roches en contenant [8]. A l'exception des eaux de drainage acides provenant des mines, les concentrations en antimoine dans l'eau sont généralement faibles (environ 0,15 µg/L) [3; 8]. Les rejets d'antimoine dans l'eau peuvent également provenir de métallurgies et verreries [1; 3].

- Les expositions professionnelles

Les expositions professionnelles peuvent se produire par inhalation (air, poussières), par ingestion involontaire du fait de la contamination des surfaces et par manutention dans les fonderies, les usines utilisant le charbon comme combustibles, les incinérateurs de déchets et chez les soudeurs. En France, la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) indicative d'antimoine et de ses dérivés inorganiques dans l'air des lieux de travail (moyenne pondérée sur une journée de 8 heures) a été établie à 0,5 mg/m³ [9].

- La consommation de tabac

L'antimoine est présent à la fois dans le tabac, les papiers et filtres de cigarette ainsi que dans les cendres à des concentrations parfois élevées (34 µg/L dans le tabac, 2 µg/g dans le papier, 3 µg/g dans le filtre et 57 µg/g dans les cendres) [10]. Ainsi, la consommation de tabac peut constituer une source d'exposition à l'antimoine pour les fumeurs et les personnes exposées passivement. Dans l'étude Nhanes (*National Health and Nutrition Examination Survey*, 2011-2012), les concentrations urinaires d'antimoine ajustées ou non sur la créatinine étaient plus élevées chez les fumeurs que chez les non-fumeurs [11].

- Grossesse et allaitement

La présence de l'antimoine dans le liquide amniotique a été observée [12]. Ainsi, l'antimoine traverse la barrière placentaire et pourrait de ce fait constituer une source d'exposition pour le fœtus.

Il existe très peu d'études sur la présence de l'antimoine dans le lait maternel. Néanmoins, une contamination du lait maternel a été mise en évidence chez des ouvrières exposées professionnellement [13; 14]. Ainsi, le lait maternel pourrait constituer une source d'exposition chez les nourrissons.

3.4.1.3 Devenir dans l'organisme

a. Absorption et distribution

La toxicocinétique de l'antimoine présente encore beaucoup d'inconnues. Peu de données sont disponibles chez l'homme, en particulier lors d'exposition à l'antimoine par voie orale et cutanée.

L'absorption de l'antimoine dépend de la voie d'exposition, de la forme chimique de l'antimoine et de sa solubilité ainsi que de la taille des particules entrant dans l'organisme [1; 3; 15]. Les données disponibles chez l'homme indiquent que l'antimoine est plus facilement absorbé par voie respiratoire [16] que par voie gastro-intestinale [17]. L'absorption intestinale de l'antimoine chez l'homme est comprise entre 5 % et 20 % [18].

Les études animales montrent qu'après absorption, l'antimoine est transporté par le sang et se distribue principalement vers les cheveux et la peau mais également vers la rate, le foie, la thyroïde et les os [1; 15]. Néanmoins, les études conduites auprès de travailleurs ont montré qu'après inhalation l'antimoine absorbé est retenu dans les poumons et se distribue très peu dans l'organisme [17]. La clairance et la rétention de l'antimoine dans les poumons semblent dépendre de la forme chimique de l'antimoine et de sa solubilité [19].

L'antimoine ne subit pas de métabolisation. Il peut interagir avec des groupes phosphates par exemple et former des interactions réversibles avec certaines protéines [1].

b. Élimination

Quelle que soit la voie d'exposition, l'élimination de l'antimoine est principalement urinaire et fécale, à des degrés différents selon la forme chimique de l'antimoine : la forme pentavalente étant majoritairement éliminée dans l'urine alors que la forme trivalente l'est principalement dans les fèces [1; 20]. De même, la demi-vie d'élimination de l'antimoine chez l'homme est différente selon sa forme chimique : elle est d'environ 6 heures pour l'antimoine pentavalent tandis qu'elle est supérieure à 24 heures pour la forme trivalente [20]. Des études conduites chez des travailleurs et des patients exposés à l'antimoine par voie respiratoire suggèrent l'existence d'une seconde phase d'élimination plus longue, pouvant durer plusieurs années [19].

c. Métabolisme pendant la grossesse

L'effet de la grossesse sur la distribution de l'antimoine dans l'organisme et sa métabolisation est peu connu. Bien que les modifications physiologique, métabolique et hématologique ayant lieu au cours de la grossesse soient, comme pour les autres métaux, susceptibles de modifier les niveaux d'imprégnation par le antimoine chez la femme enceinte [21], les données disponibles sont contradictoires. Les résultats de l'étude Inma (*Infancia y Medio Ambiente*) conduite entre 2004 et 2006 en Espagne, suggèrent qu'il existe une diminution des concentrations urinaires d'antimoine au cours de la grossesse [22]. Dans cette étude, 62 % des femmes incluses présentaient des concentrations urinaires en antimoine significativement plus faibles au 3^e trimestre de la grossesse par rapport au 1^{er} trimestre ; les concentrations urinaires étant diminuées de 25 % au cours de la grossesse. En revanche, cette tendance n'a

pas été observée dans le cadre de l'étude Nhanes dont les résultats n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les concentrations urinaires en antimoine mesurées chez les femmes enceintes et chez les femmes âgées de 17 à 39 ans [23].

3.4.1.4 Effets sanitaires

L'antimoine et ses composés (trioxyde d'antimoine, pentoxyde d'antimoine, trihydrure d'antimoine, etc.) peuvent avoir des effets délétères sur la santé humaine. Une exposition à l'antimoine et à ses composés est susceptible d'entraîner des atteintes gastriques (coliques, nausées, vomissements), hépatiques et respiratoires (rhinites, épistaxis, pharyngites et laryngites) ainsi que des troubles du rythme cardiaque et des signes généraux comme des céphalées, vertiges et asthénies [1; 17]. Plus rarement, des apparitions de dermatites et d'un eczéma de type inflammatoire ont été observées lors de contact cutané [17]. Ces effets ont été observés à la fois lors d'exposition aiguë et chronique, mais les effets sur la santé liés à une exposition à des très faibles concentrations sont moins documentés [24].

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé le trioxyde d'antimoine dans le groupe 2B (substance cancérogène possible pour les humains) et le trisulfure de diantimoine dans le groupe 3 (inclassable quant à sa cancérogénicité chez les humains) [25]. La Commission européenne a classé ce dernier composé dans la catégorie 2 des substances cancérogènes (substances préoccupantes pour les humains en raison d'effets cancérogènes possibles) sur la base de « preuves limitées d'effets cancérogènes » [26].

Il existe peu de données sur les éventuels effets de l'exposition à l'antimoine et à ses composés sur la reproduction et le développement chez les humains. Il a été observé une augmentation de l'incidence des avortements spontanés et des naissances prématurées ainsi que des perturbations du cycle menstruel chez les femmes exposées professionnellement à des poussières contenant de l'antimoine, sans qu'on ne connaisse le niveau d'exposition ou la présence d'autres composés [27]. D'autres études montrent une plus grande fréquence des troubles menstruels, d'avortements spontanés tardifs et d'accouchements prématurés chez les ouvrières d'une usine de traitement de l'antimoine. Les enfants des sujets exposés se développaient plus lentement au cours des douze premiers mois de vie [13; 14].

Chez l'animal, les études ont montré une diminution du nombre de nouveaux nés chez des rats exposés à du trioxyde d'antimoine avant la conception et pendant la conception. Chez 67 % des rats exposés, la conception a échoué et il a été observé une métaplasie de l'utérus et des perturbations dans le processus de maturation de l'ovule [27]. Aucun effet n'a été observé sur les descendances mâles en ce qui concerne leur développement, la reproduction et le nombre de spermatozoïdes. Les dosages d'antimoine chez les rats et leurs nouveau-nés ont montré que l'antimoine passe la barrière placentaire vers le fœtus et se retrouve également dans le lait [28].

3.4.1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques de l'antimoine

La mesure de l'antimoine dans le sang et les urines est un bon indicateur de l'exposition à l'antimoine et à ses dérivés [1]. Le dosage urinaire de l'antimoine est néanmoins préféré au dosage sanguin dans le cadre d'étude de biosurveillance étant donné le caractère non invasif du prélèvement. Compte-tenu de la demi-vie relativement courte de l'antimoine (entre 6 h et 96 h), le dosage de l'antimoine dans les urines reflète une exposition récente, au cours des derniers jours précédant la réalisation du prélèvement biologique.

Dans le cadre de l'étude ENNS, une valeur biologique de référence en population générale a été établie pour l'antimoine urinaire, en France : cette valeur s'élève à 0,30 µg/g de créatinine et concerne à la fois les hommes et les femmes âgés de 18 à 74 ans [29]. Les concentrations urinaires en antimoine semblent peu influencées par le sexe et l'âge du sujet [11; 29].

La présence d'une quantité mesurable d'antimoine dans les urines est un indicateur d'exposition à l'antimoine, mais ne signifie pas qu'il en résultera nécessairement des effets nocifs pour la santé. Le niveau de connaissances actuel ne permet pas d'interpréter, en termes d'effets sanitaires, les niveaux biologiques d'antimoine mesurés dans l'organisme.

3.4.2 Résultats des analyses descriptives

3.4.2.1 Résultats de dosage

Les distributions (moyenne géométrique et percentiles) des concentrations urinaires d'antimoine en µg/L et ajustées sur la créatinine (en µg/g de créatinine) sont présentées dans le tableau 6.

Dans le volet périnatal, l'antimoine était détecté dans 94,3 % des échantillons et quantifié dans 70,0 % des échantillons analysés. La moyenne géométrique des niveaux d'imprégnation par l'antimoine était égale à 0,04 µg/L (0,06 µg/g de créatinine) et le 95^e percentile de la distribution était égal à 0,19 µg/L (0,22 µg/g de créatinine).

La concentration d'antimoine dans la cohorte Elfe était de 0,08 µg/g de créatinine chez les mères de moins de 25 ans, 0,05 µg/g chez les mères de 25 à 34 ans et 0,06 µg/g chez celles de plus de 35 ans ; ainsi les mères plus jeunes présentaient des niveaux d'imprégnation par l'antimoine plus élevés que les autres mères de l'échantillon.

I TABLEAU 6 I

Distribution des concentrations urinaires en antimoine (en µg/L) des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (résultats pondérés)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	990	0,040	[0,036 ; 0,045]	<LOQ	<LOQ	0,055	0,088	0,143	0,194	[0,180 ; 0,205]
Âge (ans)*										
<=24	144	0,054	[0,045 ; 0,065]	<LOQ	<LOQ	0,063	0,095	0,156	0,213	[0,173 ; 0,233]
25-29	319	0,038	[0,032 ; 0,046]	<LOQ	<LOQ	0,053	0,084	0,149	0,185	[0,165 ; 0,207]
30-34	352	0,039	[0,032 ; 0,046]	<LOQ	<LOQ	0,053	0,088	0,150	0,195	[0,161 ; 0,216]
>=35	162	0,039	[0,032 ; 0,047]	<LOQ	<LOQ	0,050	0,083	0,126	0,159	[0,131 ; 0,193]

Distribution des concentrations urinaires en antimoine (en µg/g de créatinine) des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (résultats pondérés)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	990	0,055	[0,051 ; 0,060]	<LOQ	<LOQ	0,065	0,104	0,161	0,218	[0,192 ; 0,259]
Âge (ans)*										
<=24	144	0,081	[0,066 ; 0,101]	<LOQ	0,054	0,079	0,135	0,225	0,306	[0,192 ; 0,426]
25-29	319	0,050	[0,043 ; 0,057]	<LOQ	<LOQ	0,064	0,098	0,142	0,211	[0,157 ; 0,268]
30-34	352	0,051	[0,044 ; 0,059]	<LOQ	<LOQ	0,059	0,100	0,140	0,179	[0,155 ; 0,240]
>=35	162	0,058	[0,049 ; 0,070]	<LOQ	<LOQ	0,065	0,108	0,174	0,212	[0,176 ; 0,233]

LOD = 0,003 µL ; %>LOD = 94,3 % ; LOQ = 0,04 µg/L ; %>LOQ = 70 %

* Pour 13 femmes l'âge était une donnée manquante.

3.4.2.2 Niveaux élevés

Le 99^e percentile des concentrations urinaires d'antimoine était de 0,35 µg/L (0,42 µg/g de créatinine). Cette valeur est proche de la valeur de référence proposée dans ENNS [29] pour la population générale des adultes en France et qui est de 0,30 µg/g de créatinine. Les deux concentrations les plus élevées étaient respectivement de 1,38 µg/L et 2,1 µg/L.

L'analyse des caractéristiques des femmes présentant les niveaux d'imprégnation les plus élevés (supérieur au P99) a montré que la consommation de boissons sucrées non alcoolisées (jus de fruits, soda) était plus élevée chez ces femmes par rapport aux autres femmes de l'échantillon (32,8 L/mois vs. 15,5 L/mois). Bien que plus limitée, cette tendance concernait également, la consommation moyenne mensuelle d'eau embouteillée (29,2 L/mois vs. 24,7 L/mois). Cette observation pourrait s'expliquer par la présence d'antimoine dans les bouteilles en PET. Néanmoins, ce résultat ne peut être utilisé qu'à des fins d'illustration et de discussion des potentielles sources d'exposition susceptibles d'être à l'origine de surexpositions à l'antimoine et ne se substituent pas à l'analyse multivariée des facteurs déterminants les niveaux d'imprégnation.

3.4.2.3 Niveaux d'imprégnation par l'antimoine mesurés dans les études antérieures

- Études conduites chez les femmes enceintes

Il existe très peu d'études ayant permis de mesurer l'imprégnation des femmes enceintes par l'antimoine. En France, aucune étude n'est disponible pour la population spécifique des femmes enceintes, et à l'étranger, seules trois études fournissent des données de concentrations urinaires en antimoine chez les femmes enceintes :

- En **Espagne**, la cohorte Inma conduite auprès de 466 femmes enceintes entre 2004 et 2006, a permis de mesurer les concentrations urinaires d'antimoine au 1^{er} et au 3^e trimestre de la grossesse. L'imprégnation moyenne (médiane et moyenne géométrique) en fin de grossesse était égale à 0,25 µg/L (0,28 µg/g de créatinine) [7], soit un niveau bien plus élevé que celui mesuré dans le volet périnatal ;
- Aux **États-Unis**, l'analyse spécifique des niveaux d'imprégnation mesurés chez les femmes enceintes participantes à l'étude Nhanes entre 2003 et 2010 (n=233), a montré que la concentration urinaire moyenne en antimoine (moyenne géométrique) était égale à 0,07 µg/L, soit un niveau égal à celui observé chez les femmes non-enceintes participantes à Nhanes [23], soit un niveau légèrement plus élevé que celui mesuré dans le volet périnatal. Ce résultat concernait l'ensemble des femmes enceintes sans distinction de la période de la grossesse ;
- Une étude conduite au **Japon** dans la ville de Tokyo, entre 2007 et 2008, auprès de 78 femmes enceintes [30]. Dans cette étude l'antimoine n'était quantifié dans aucun des échantillons d'urine analysés. Ce faible taux de quantification pourrait s'expliquer par la limite de quantification relativement élevée dans cette étude (LOQ = 0,21 µg/L).

- Études conduites en population générale

Les concentrations urinaires en antimoine semblant peu influencées par l'état de grossesse [22; 23] et l'âge [29], la comparaison des résultats du volet périnatal a été élargie à la population générale des femmes adultes non exposées professionnellement. Quelques études ont permis d'étudier l'imprégnation de la population générale par l'antimoine :

- En **France**, l'étude ENNS a pour la première fois permis d'estimer la concentration urinaire d'antimoine au sein de la population générale française [29]. Dans le cadre de cette étude, conduite entre 2006 et 2007, l'imprégnation moyenne des femmes adultes âgées entre 18 et 74 ans était égale à 0,07 µg/L (0,08 µg/g de créatinine) et le 95^e percentile de la distribution était égale à 0,27 µg/L (0,27 µg/g de créatinine), soit des niveaux légèrement plus élevés que ceux mesurés dans le volet périnatal ;
- En **Belgique**, une étude conduite entre 2010 et 2011, auprès de 1 022 adultes (>18 ans) a également permis d'estimer l'imprégnation par l'antimoine chez 541 femmes adultes [31]. Dans cette étude la concentration médiane en antimoine était égale à 0,04 µg/L (0,04 µg/g de créatinine) et le percentile 97,5 était égal à 0,31 µg/L (0,20 µg/g de créatinine), soit des niveaux proches de ceux mesurés dans le volet périnatal ;
- Au **Canada**, l'enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS), conduite entre 2009 et 2011, a permis de mesurer les concentrations sanguines et urinaires en antimoine auprès de 1 963 femmes âgées entre 20 et 79 ans [32]. La concentration moyenne était égale à 0,04 µg/L (0,05 µg/g de créatinine) et le 95^e percentile était égale à 0,16 µg/L (0,16 µg/g de créatinine), soit des niveaux similaires à ceux du volet périnatal ;
- Aux **États-Unis**, les niveaux d'imprégnation par l'antimoine sont mesurés depuis 1999 au sein de la population générale. Entre 2011 et 2012 la concentration moyenne (moyenne géométrique) chez les femmes adultes (>20 ans) n'a pas été calculée en raison d'un taux de quantification trop faible. La concentration médiane était égale à 0,04 µg/L (0,06 µg/g de créatinine) et le 95^e percentile était égal à 0,18 µg/L (0,22 µg/g de créatinine) [11], soit des niveaux proches de ceux du volet périnatal.

Des études **italienne** [33] et **suédoise** [34] ont également permis d'estimer l'imprégnation de femmes en âge de procréer ou allaitantes, respectivement à partir d'échantillons de sérum et de lait maternel. Toutefois, en raison de l'absence de coefficient de partition entre ces différentes matrices, les résultats observés dans ces études ne sont donnés qu'à titre illustratif et ne pourront pas être comparés aux résultats du volet périnatal.

Les résultats d'imprégnation par l'antimoine issus des études conduites en France et à l'étranger chez les femmes enceintes et les femmes adultes sont synthétisés dans le tableau 7. Afin de faciliter la comparaison, les valeurs moyennes (moyenne géométrique) en µg/L sont présentées.

I TABLEAU 7 I

Niveaux d'imprégnation par l'antimoine observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes et les femmes adultes (en µg/L urine)

Pays	Étude	Année	Population	n	Matric e	Moy. (µg/L)	P95 (µg/L)	%>LOQ (LOQ)
France	Volet périnatal	2011	Femmes enceintes à l'accouchement	990	Urine	0,04	0,19	70 % (0,04)
Espagne	Inma [7]	2004-2006	Femmes enceintes (3 ^e trimestre)	466	Urine	0,25	0,68*	65 % (0,20)
États-Unis	Nhanes [23]	2003-2010	Femmes enceintes	233	Urine	0,07	ND ^{††}	ND ^{††} (0,03- 0,07)
France	ENNS [29]	2006-2004	Femmes adultes (18-74 ans)	1 235	Urine	0,07	0,27	98 % (0,009)
Belgique	[31]	2010-2011	Femmes adultes (>18 ans)	541	Urine	0,04**	0,31 [†]	65 % (0,01)
États-Unis	Nhanes [11]	2011-2012	Femmes adultes (>20 ans)	857	Urine	0,04**	0,18	<60% (0,04)
Canada	ECMS [32]	2009-2010	Femmes adultes (20-79 ans)	1 963	Urine	0,04	0,16	~70 % (0,02)
Japon	[30]	2007-2008	Femmes enceintes	78	Urine	<LOQ	<LO Q	0 % (0,21)

Moy. = moyenne géométrique ; * P90 ; ** Médiane ; [†]P97,5 ; ^{††}ND : Non disponible

3.4.3 Déterminants de l'imprégnation par l'antimoine

La liste des variables testées pour la recherche des déterminants et la procédure appliquée pour les sélectionner dans le modèle final (cf. § 2.5.3) sont détaillées en annexe 4. Parmi ces variables, certaines ont été sélectionnées *a priori* afin d'être forcées dans le modèle. Il s'agissait du statut tabagique de la mère, compte tenu de son influence connue sur l'exposition à l'antimoine, et les variables d'ajustement (l'âge de la mère, l'IMC en début de grossesse, le niveau d'étude de la mère, le revenu mensuel du foyer et la concentration urinaire de créatinine). Les autres variables sélectionnées dans le modèle final concernaient : la fréquence de consommation d'eau du robinet et la fréquence de consommation d'eau en bouteille. La créatinine étant liée à différents facteurs, les concentrations en antimoine (µg/L) et ajustés sur la créatinine ont été placées séparément toutes les deux dans le modèle ; la créatinine ayant été introduite dans le modèle comme variable d'ajustement après transformation logarithmique.

Bien que non statistiquement significatives, des associations positives étaient observées entre la concentration en antimoine mesurée dans les urines et :

- **L'exposition au tabac pendant la grossesse** : par rapport aux femmes enceintes non fumeuses et non exposées au tabac, l'imprégnation était augmentée de 14,8 % [-6,3 ; 40,8] chez les femmes enceintes fumeuses pendant leur grossesse;
- **La consommation d'eau en bouteille** : par rapport aux femmes enceintes consommant moins d'un litre d'eau en bouteille par mois, l'imprégnation était augmentée de 23,0 % [-3,6 ; -57,0] chez les femmes en consommant plus de 45 litres par mois.

Les niveaux d'imprégnation par l'antimoine diminuaient avec l'augmentation du niveau d'étude de la mère et de son IMC avant la grossesse (variables d'ajustement).

Les résultats sont détaillés dans les tableaux ci-dessous.

I TABLEAU 8 I

Déterminants de l'imprégnation par l'antimoine ajustée sur la créatinine (variables qualitatives)

Variable qualitative	n (%) [*]	% Augmentation	IC95%
Niveau d'étude de la mère^{**}			
Etudes supérieures	527 (52,8)	Référence	-
Lycée filières générale, technique et professionnelle	184 (20,1)	3,3	[-16,7 ; 27,7]
Non scolarisé/primaire/collège/CAP ou BEP	159 (27,1)	23,5	[-0,5 ; 53,3]
Statut tabagique de la mère			
Non fumeuse, non exposée	399 (47,4)	Référence	-
Fumeuse pendant la grossesse	180 (21,4)	14,8	[-6,3 ; 40,8]
Arrêt avant la grossesse	210 (22,4)	-5,0	[-22,0 ; 15,1]
Non fumeuse, exposée passivement	78 (8,8)	5,3	[-16,6 ; 34,3]

^{*} n = effectif dans l'échantillon ; % dans la population ; ^{**} variable d'ajustement forcée dans le modèle

I TABLEAU 9 I

Déterminants de l'imprégnation par l'antimoine ajustée sur la créatinine (variables quantitatives)

Variables quantitatives	Moyenne [P25 – P75]	Augmentation entre le P25 et P75	
		%	IC95%
Âge de la mère[*] (années)	30,1 [26,5 ; 33,9]	6,6%	[-13,0 ; 30,0]
IMC avant la grossesse[*] (kg/m ²)	24,3 [20,5 ; 26,8]	-19,0%	[-30,0 ; -6,8]
Revenu mensuel du foyer[*] (€)	3 132 [2107 ; 3712]	-6,6%	[-17,0 ; 5,5]
Consommation d'eau du robinet (L/semaine)	5,2 [0,2 ; 8,0]	-5,8%	[-26,0 ; 20,0]
Consommation d'eau en bouteille (L/mois)	24,8 [0,7 ; 45,6]	23,0%	[-3,6 ; 57,0]

^{*} variable d'ajustement forcée dans le modèle

Les analyses de sensibilité réalisées en supprimant les valeurs extrêmes (P99) des concentrations urinaires en antimoine ou des variables explicatives continues (consommation d'eau, etc.), ont montré que le modèle construit était stable.

3.4.4 Discussion

Dans le volet périnatal, l'antimoine était quantifié dans 70 % des échantillons d'urine analysés, soit un taux de quantification comparable à ceux observés dans les études française et étrangères conduites auprès de femmes enceintes ou de femmes adultes (taux de quantification compris entre 60 % et 98 %). Les concentrations urinaires en antimoine mesurées dans le volet périnatal étaient généralement proches, voire légèrement inférieures, à celles observées dans les études similaires conduites auprès de femmes enceintes [23] et de femmes adultes [11; 29; 31; 32], à l'exception des concentrations mesurées en Espagne [7]. L'écart observé avec l'étude Inma était néanmoins cohérent avec le constat apporté par les auteurs de cette étude : les concentrations urinaires en antimoine mesurées dans Inma étant supérieures à celles rapportées dans la littérature pour la population générale [22]. Les niveaux mesurés entre 2009 et 2012 dans les trois études étrangères et dans le volet périnatal

[11; 31; 32] étaient identiques mais légèrement inférieurs à ceux mesurés dans les études antérieures sur la période comprise entre 2003 et 2009. Ce constat est en faveur d'une tendance à la réduction de l'exposition à l'antimoine, constatée aux États-Unis depuis les années 2000 [23]. Enfin, l'observation de concentrations urinaires en antimoine similaires entre les femmes enceintes incluses dans le volet périnatal et les femmes adultes, semblait confirmer l'absence d'effet lié à la grossesse sur les niveaux d'imprégnation par l'antimoine.

La recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation par l'antimoine montrait que les concentrations urinaires en antimoine avaient tendance à être plus élevées chez les femmes exposées au tabac pendant la grossesse. Bien que non significative, cette association était cohérente avec la présence d'antimoine à la fois dans le tabac, le papier et les filtres de cigarettes [10]. Des niveaux d'imprégnation par l'antimoine plus élevés chez les fumeurs que chez les non-fumeurs ont également été observés dans le cadre de l'étude Nhanes [23; 35]. Dans le volet périnatal, la difficulté à mettre en évidence l'existence d'une association (résultat non significatif) pourrait s'expliquer par une potentielle sous-déclaration de la consommation de tabac chez les femmes enceintes, et par l'absence d'information concernant la consommation récente.

Bien que non significative, l'augmentation des concentrations urinaires en antimoine avec la consommation d'eau conditionnée dans des bouteilles en plastique était cohérente avec l'utilisation de l'antimoine comme catalyseur de polymérisation du PET, plastique largement utilisé dans les bouteilles en plastique [6].

Enfin, une diminution des niveaux d'imprégnation par l'antimoine avec l'IMC avant la grossesse avait déjà été mise en évidence dans le cadre de l'étude Nhanes chez les femmes enceintes [23].

Les déterminants mis en évidence dépendent de la qualité des réponses aux questionnaires soumis aux participantes dans la cohorte Elfe, ainsi que de la disponibilité des informations permettant de renseigner les sources d'exposition potentielles. En effet, les données des questionnaires adressés à la mère ne permettaient pas d'identifier toutes les sources d'exposition potentielles à l'antimoine, en particulier celles liées à la profession de la mère. L'effet de la pollution atmosphérique sur les concentrations urinaires en antimoine n'a pas été testé dans le cadre de cette étude [7].

3.4.5 Conclusion

Les résultats du volet périnatal ont permis de décrire pour la première fois les distributions de l'imprégnation des femmes enceintes françaises par l'antimoine. L'antimoine était quantifié dans 70 % des échantillons d'urine analysés, ce qui suggère une forte présence de cet élément dans l'environnement. Les concentrations urinaires d'antimoine mesurées dans le volet périnatal étaient proches de celles observées en France et à l'étranger chez les femmes enceintes et les femmes adultes.

L'imprégnation par l'antimoine avait tendance à augmenter avec la consommation de tabac et la consommation d'eau embouteillée. Elle était également influencée par le niveau d'étude de la mère et son IMC avant la grossesse (variables d'ajustement). Ces associations étaient cohérentes avec les sources d'exposition connues de l'antimoine.

Références bibliographiques

1. ATSDR. *Toxicological profile for antimony and tin compounds*. Atlanta: ATSDR, 1992.
2. BRGM. *Panorama 2011 du marché de l'antimoine – Rapport public*. Orléans: BRGM, 2012 Contract No.: RP-61342-FR.
3. WHO. *Antimony in Drinking-water*. 2003:14.
4. INRS. *Fiche toxicologique FT 202 - Trihydrure d'antimoine*. 2014
5. Anses. *Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2), Tome 1. Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-oestrogènes*. Maisons-Alfort: 2011.
6. Shotyk W, Krachler M, Chen B. *Contamination of Canadian and European bottled waters with antimony from PET containers*. J Environ Monit. 2006;8(2):288-92.
7. Fort M, Grimalt JO, Querol X, Casas M, Sunyer J. *Evaluation of atmospheric inputs as possible sources of antimony in pregnant women from urban areas*. Science of The Total Environment. 2016;544:391-9.
8. Andreae MO, Asmode JF, Foster P, Van 't dack L. *Determination of antimony(III), antimony(V), and methylantimony species in natural waters by atomic absorption spectrometry with hydride generation*. Analytical Chemistry. 1981;53(12):1766-71.
9. INRS. *Fiche toxicologique n°198 - Trioxyde de diantimoine*. 2000.
10. Nada A, Abdel-Wahab M, Sroor A, Abdel-Haleem AS, Abdel-Sabour MF. *Heavy metals and rare earth elements source-sink in some Egyptian cigarettes as determined by neutron activation analysis. Applied radiation and isotopes : including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine*. 1999;51(1):131-6.
11. CDC. *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Updated Tables*, Feb, 2015. Atlanta: 2015.
12. Caserta D, Mantovani A, Ciardo F, Fazi A, Baldi M, Sessa MT, et al. *Heavy metals in human amniotic fluid: a pilot study*. Prenatal diagnosis. 2011;31(8):792-6.
13. Haguencer JM, Furon D. *Toxicologie et hygiène industrielles, Tome 2*. Paris: Technique et documentation, Lavoisier; 1982. p. 237-56.
14. NIOSH. *Occupational Exposure to Antimony*. Cincinnati, Ohio: US Department of Health, Education, and Welfare, 1978.
15. Felicetti SA, Thomas RG, McClellan RO. *Metabolism of two valence states of inhaled antimony in hamsters*. American Industrial Hygiene Association journal. 1974;35(5):292-300.
16. NRC. *Toxicological Risks of Selected Flame-Retardant Chemicals*. Washington, DC: National Research Council, 2000.

17. IPCS, INCHEM. *Antimony Trioxide. UKPID Monograph*. Birmingham: National Poisons Information Service, 2002.
18. Lauwers LF, Roelants A, Rosseel PM, Heyndrickx B, Baute L. *Oral antimony intoxications in man*. Critical care medicine. 1990;18(3):324-6.
19. NTP, NIEHS. *Antimony trioxide (CAS No. 1309-64-4): Brief review of toxicological literature*. Research Triangle Park, NC: Department of Health and Human Services, 2005.
20. Goodwin LG, Page JE. *A study of the excretion of organic antimonials using a polarographic procedure*. Biochemical Journal. 1943;37(2):198-209.
21. Hansen S, Nieboer E, Sandanger TM, Wilsgaard T, Thomassen Y, Veyhe AS, et al. *Changes in maternal blood concentrations of selected essential and toxic elements during and after pregnancy*. J Environ Monit. 2011;13(8):2143-52.
22. Fort M, Cosin-Tomas M, Grimalt JO, Querol X, Casas M, Sunyer J. *Assessment of exposure to trace metals in a cohort of pregnant women from an urban center by urine analysis in the first and third trimesters of pregnancy*. Environ Sci Pollut Res Int. 2014;21(15):9234-41.
23. Jain RB. *Effect of pregnancy on the levels of urinary metals for females aged 17-39 years old: data from National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2010*. J Toxicol Environ Health A. 2013;76(2):86-97.
24. Barany E, Bergdahl IA, Bratteby LE, Lundh T, Samuelson G, Skerfving S, et al. *Iron status influences trace element levels in human blood and serum*. Environ Res. 2005;98(2):215-23.
25. IARC. *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - Volume 47: Some Organic Solvents, Resin Monomers and Related Compounds, Pigments and Occupational Exposures in Paint Manufacture and Painting*. Genève: WHO, 1989.
26. EURAR. *European Union Risk Assessment Report - Summary of Public Comments received on the Challenge substance Antimony trioxide (CAS 1309-64-4) Draft Screening Assessment Report for Batch 9*. 2008.
27. Beliaeva AP. *The effect of antimony on the generative function*. (0016-9919 (Print))
28. Coelho DR, De-Carvalho RR, Rocha RC, Saint Pierre TD, Paumgarten FJ. *Effects of in utero and lactational exposure to SbV on rat neurobehavioral development and fertility*. Reprod Toxicol. 2014;50:98-107.
29. Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. *Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 1. Présentation générale de l'étude. Métaux et métalloïdes*. Saint-Maurice: 2011.
30. Shirai S, Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y. *Maternal exposure to low-level heavy metals during pregnancy and birth size*. J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng. 2010;45(11):1468-74.
31. Hoet P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid V. *Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium*. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2013;51(4):839-49.

32. Santé Canada. *Deuxième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada*. 2013.
33. Bocca B, Mattei D, Pino A, Alimonti A. *Italian network for human biomonitoring of metals: preliminary results from two Regions*. Ann Ist SuperSanita. 2010;46(3):259-65.
34. Bjorklund KL, Vahter M Fau - Palm B, Palm B Fau - Grandner M, Grandner M Fau - Lignell S, Lignell S Fau - Berglund M, Berglund M. *Metals and trace element concentrations in breast milk of first time healthy mothers: a biological monitoring study*. 2012(1476-069X (Electronic)).
35. CDC. *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*. Updated Tables, August, 2014. Atlanta: 2014.

3.5 Arsenic total

3.5.1 Généralités sur l'arsenic

3.5.1.1 Utilisations et réglementations

L'arsenic est un élément naturel qui dans sa forme pure, présente l'apparence d'un solide cristallin argenté.

Dans l'environnement, il ne se trouve que très rarement à l'état pur et existe sous différentes formes en fonction de son association avec d'autres éléments. Ainsi, on distingue deux grandes familles de composés de l'arsenic :

- Les composés organiques de l'arsenic tels que l'arsénobétaine et l'arsénocholine. On les trouve notamment dans les organismes marins et dans les plantes. On y ajoute les métabolites de l'arsenic : les dérivés mono et diméthylés : l'acide monométhylarsineux (MMA (III)), l'acide diméthylarsineux (DMA (III)), l'acide monométhylarsonique (MMA (V)) et l'acide diméthylarsonique (DMA (V)).
- Les composés inorganiques dans lesquels l'arsenic est lié à au moins un élément autre que le carbone. Les composés minéraux les plus courants sont : l'arsénite, un sel d'arsenic trivalent (As (III), As+3), et l'arséniate, un sel d'As pentavalent (As (V), As+5). L'arsenic inorganique (Asi) est principalement d'origine géologique, mais peut également provenir d'activités industrielles.

L'arsenic est naturellement présent dans l'environnement, en particulier dans les roches qui renferment plus de 99 % de l'arsenic présent dans la croûte terrestre sous forme de minerais.

Les sols contiennent des minéraux primaires arséniés issus directement de l'altération de la roche mère du sous-sol ; les espèces les plus fréquentes des minéralisations primaires sont l'arsénopyrite (FeAsS), le réalgar (AsS) et l'orpiment (As₂S₃). Leur oxydation aboutit à la libération de l'arsenic dans le milieu naturel. Selon les conditions physico-chimiques, l'arsenic peut ensuite être piégé au sein de minéraux secondaires : dans des milieux riches en fer, on peut citer les arsénates de fer comme la scorodite (FeAsO₄, 2H₂O) et, pour les milieux riches en calcium, les arsénates de calcium comme la pharmacolite (Fe₄(AsO₄)₃(OH)₃, 6H₂O). On trouve également des oxydes de fer plus ou moins bien cristallisés pouvant piéger l'arsenic du fait de leur capacité d'adsorption [1].

L'arsenic a ou a eu de nombreuses applications industrielles ou agricoles dans :

- le traitement du bois, comme conservateur historique, appelé CCA car composé d'un mélange de cuivre, de chrome et d'arsenic ;
- les batteries électriques, car l'arsenic améliore la résistance à la corrosion électrique ;
- la fabrication des semi-conducteurs (sous forme d'arséniure de gallium) ;
- l'industrie du verre, du cuir, du papier peint, comme agent décolorant ;
- la peinture, comme pigment en association avec le cuivre ;
- la fabrication de plomb de chasse ;
- des alliages avec le cuivre, le plomb, l'or, pour augmenter leur dureté ;
- la fabrication de pesticides et notamment de fongicides dont l'utilisation dans les vignes (arsénite de soude) a été interdite le 8 novembre 2001 par le ministère chargé de l'agriculture ;
- l'industrie pharmaceutique comme traitement de certaines leucémies ou en homéopathie chez l'homme.

Les usages de l'arsenic sont régis par plusieurs règlements européens s'appliquant en France, notamment :

- Arrêté du 14 mars 2007 relatif aux critères de qualité des eaux conditionnées, aux traitements et mentions d'étiquetage particuliers des eaux minérales naturelles et de source conditionnées ainsi que de l'eau minérale naturelle distribuée en buvette publique.
- Arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique
- Arrêté du 2 février 1998 modifié relatif aux prélèvements et à la consommation d'eau ainsi qu'aux émissions de toute nature des installations classées pour la protection de l'environnement soumises à autorisation.
- Arrêté du 10 octobre 1996 relatif aux installations spécialisées d'incinération et aux installations de co-incinération de certains déchets industriels spéciaux.
- Arrêté du 18 décembre 1992 relatif au stockage de certains déchets industriels spéciaux ultimes et stabilisés pour les installations nouvelles et existantes.

3.5.1.2 Exposition de la population

La population générale est exposée à l'arsenic à travers plusieurs voies d'exposition :

- l'ingestion d'eau par la présence d'arsenic naturel ou par la contamination de celle-ci par des activités humaines ;
- l'ingestion d'aliments qui ont absorbé et fixé l'arsenic, ou par dépôt direct de particules sur les cultures ;
- l'inhalation et/ou l'ingestion de particules de poussières contenant de l'arsenic.

L'importance relative des différentes voies dépend des sources qui varient selon la zone de résidence et les habitudes de vie. Ainsi au Bangladesh mais aussi à Taiwan, en Inde, au Mexique, au Chili, en Argentine et en Mongolie, l'ingestion d'eau représente la première voie d'exposition chez l'homme [2-5]. Alors que dans le milieu professionnel, la principale voie d'exposition est l'inhalation.

- Expositions alimentaires

Dans la population générale, l'ingestion d'aliments représente la principale voie d'exposition à l'arsenic qui est principalement sous forme organique, dans les crustacés, les poissons et produits de la mer, les viandes, la volaille, les céréales et les produits laitiers. Les concentrations en arsenic inorganique (Asi) y sont généralement faibles à l'exception du riz cru, d'algues comestibles et de certaines espèces de moules qui contiennent des niveaux significatifs d'Asi.

Chez les adultes comme chez les enfants, les contributeurs majoritaires de l'exposition à l'arsenic total sont le poisson, les mollusques et crustacés. L'eau est également un contributeur non négligeable, ainsi que le lait chez les enfants. L'eau est le contributeur majoritaire à l'exposition à l'arsenic inorganique chez les adultes comme chez les enfants, suivie des boissons rafraichissantes sans alcool et du lait chez les enfants [6].

- Expositions environnementales

Il existe des sources naturelles d'émission d'arsenic dans l'atmosphère dont l'activité volcanique et les feux de forêts. Les activités humaines peuvent être responsables de l'accumulation de l'arsenic dans l'environnement. La majeure partie de l'arsenic anthropique atmosphérique provient des fumées émanant des fonderies de métaux et de la combustion de produits fossiles (charbons, pétroles, huiles) qui contiennent un pourcentage important d'arsenic. La contamination de l'environnement est également imputable à la présence de

pesticides agricoles et à des substances chimiques utilisées dans le traitement du bois qui contiennent de l'arsenic.

3.5.1.3 Devenir dans l'organisme

a. Absorption et distribution

L'arsenic élémentaire ingéré est mal absorbé et demeure en grande partie inchangé lorsqu'il est éliminé alors que les arsénates et les arsénites sont bien absorbés par voie orale et par inhalation.

Des expériences de récupération dans les matières fécales effectuées chez des volontaires humains montrent que l'arsenic (III) et (V) solubles, ainsi que l'As organique, sont bien absorbés par voie orale (95%) et par inhalation (30 à 34%).

L'arsenic tant organique qu'inorganique n'est pas bien absorbé par la peau (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2000 and National Research Council 1999*).

Après pénétration dans l'organisme, l'Asi se retrouve rapidement dans la circulation sanguine, où il se fixe principalement à l'hémoglobine et se distribue dans tous les organes. Dans les 24 heures qui suivent, il se retrouve dans le foie, les reins, les poumons, la rate et la peau. Il est stocké surtout dans la peau, les phanères, les os et les muscles. Il n'y a pas d'organe cible ; mais en cas d'intoxication aiguë, les taux les plus importants sont retrouvés dans le foie et le rein. Le stockage d'arsenic dans la peau et les phanères est probablement lié à l'abondance des protéines renfermant des groupes sulfhydryles, avec lesquels l'arsenic réagit facilement. Chez les êtres humains, l'Asi ne semble pas traverser la barrière hémato-encéphalique mais il existe un transfert transplacentaire [7].

b. Élimination

Une fois l'arsenic présent dans l'organisme, celui-ci peut être soit métabolisé, soit directement éliminé [8].

Concernant la métabolisation de l'Asi, l'hypothèse la plus retrouvée est celle de la méthylation de l'Asi, après réduction de l'arsenic pentavalent en arsenic trivalent. Cependant, une nouvelle voie de biotransformation est récemment proposée dans laquelle les espèces d'arsenic trivalentes, liées au glutathion sont méthylées sans réaction d'oxydo-réduction [9; 10].

La méthylation de l'Asi se déroule principalement au niveau du foie. Cependant, la plupart des organes possèdent cette capacité de méthylation. Un groupe méthyle provenant de la S-adénosylméthionine est transféré sous l'action de la méthyltransférase sur l'arsenic trivalent [11]. La méthylation conduit à la formation de l'acide monométhylarsonique, puis de l'acide diméthylarsonique. Ce processus tend à rendre l'arsenic moins réactif et plus facilement éliminé : la toxicité aiguë est réduite mais cela n'est pas exact pour la toxicité chronique et l'effet cancérogène. La déplétion en glutathion nécessaire au processus de méthylation diminue l'élimination de l'arsenic. La méthylation de l'arsenic est également conditionnée par des facteurs génétiques comme le polymorphisme de la méthyl transférase, son absorption, la dose, la voie d'exposition et l'âge. L'arsenic sous forme inchangée et les métabolites méthylés sont éliminés dans les urines par le rein après filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire, et réabsorption active. Des études chez des volontaires montrent que 46 à 63 % de la dose d'arsenic sont éliminés dans les 4 à 5 jours après l'ingestion, 30 % sont éliminés avec une demi-vie de plus d'une semaine et le reste avec une demi-vie supérieure à un mois [12; 13]. La forme pentavalente, la voie orale et les faibles doses sont associées à une élimination plus rapide.

L'excrétion des composés méthylés commence environ cinq heures après l'ingestion, mais elle atteint son niveau maximal deux ou trois jours plus tard.

Ainsi, l'arsenic urinaire est normalement constitué de 10 à 20% d'arsenic non méthylé, de 10 à 20% de MMA et de 60 à 80% de DMA [13-15].

Parmi les voies d'élimination moins importantes de l'Asi, on peut citer les fèces, la bile, les poumons et la sueur. Chez les êtres humains, on estime que la demi-vie de l'Asi se situe entre deux et quarante jours [12].

Les études réalisées sur des volontaires humains indiquent que la majeure partie de l'As organique ingéré est excrétée rapidement et demeure inchangée (>80 % de la dose dans les quatre jours) [14; 16; 17].

c. Métabolisme pendant la grossesse

L'effet de la grossesse sur la distribution de l'arsenic dans l'organisme et sa métabolisation est peu connu. Les résultats des études conduites auprès de femmes enceintes suggèrent que la grossesse a une influence limitée sur les concentrations biologiques d'arsenic [18-20]. Dans le cadre des cohortes Inma (*Infancia y Medio Ambiente*) [19] et Mirec (*Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals*) [18], les écarts de concentrations en arsenic observés chez les femmes enceintes entre le 1^{er} et le 3^e trimestre de la grossesse étaient d'environ 10 %. Cette absence de modification majeure des concentrations biologiques en arsenic était également observée après la grossesse [20] et concernait à la fois les mesures réalisées dans le sang et les urines.

3.5.1.4 Effets sanitaires

Contrairement à la plupart des dérivés organiques de l'arsenic qui sont considérés comme peu toxiques, les composés inorganiques présentent une forte toxicité, avec une toxicité supérieure pour l'arsenic trivalent (III, arsénites) à celle de l'arsenic pentavalent (V, arsénates).

Jusqu'au début des années 2000, on pensait que la méthylation de l'As était une voie de détoxification. En effet, cette hypothèse était basée sur le fait que le MMA (V) et le DMA (V), les formes les plus communes trouvées chez les personnes exposées, étaient rapidement excrétées et moins toxiques que l'Asi. Les formes trivalentes de MMA et de DMA sont rapidement oxydées dans l'urine et étaient difficiles à mesurer dans les études. Cependant, depuis, des méthodes ont été développées pour stabiliser et mesurer le MMA (III) et le DMA (III) dans l'urine. Ces métabolites ont alors pu être identifiés dans les échantillons d'urine de personnes exposées et des études in vitro ont établi un ordre relatif de toxicité : MMA (III) > As III > As V > MMA V = DMA V [21-23]. Le DMA (III) serait, quant à lui, au moins aussi toxique que l'As (III) [23].

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé l'arsenic et ses composés dans le groupe 1 des cancérogènes pour l'homme [24]. En milieu professionnel, les principaux cancers retrouvés sont ceux du poumon, puis de la vessie, du foie, du tube digestif, de la peau et des organes hématopoïétiques. Dans les populations exposées à de fortes teneurs en arsenic dans l'eau (Bangladesh, Chili, Argentine, Taïwan et Mexique), les cancers cutanés (épithéliomas baso- et spinocellulaires) prédominent.

Les principaux effets non cancérogènes de l'arsenic inorganique sont dermatologiques, neurologiques, hématologiques, cardio-vasculaires, hépatiques, endocriniens : diabète et sur le développement. En effet, plusieurs études récentes impliquent également l'arsenic dans une augmentation de la mortalité fœtale et néonatale [24].

3.5.1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques d'arsenic

L'arsenic peut être dosé chez l'homme dans le sang, les phanères et l'urine.

Dans les urines, on peut doser :

- l'arsenic total c'est-à-dire l'arsenic à la fois sous les formes organiques et inorganiques (AsT)
- une fraction, soit la somme de l'Asi, du MMA et du DMA (Asi + MMA + DMA)
- les différentes formes de l'arsenic par spéciation (As (III), As (V), MMA, DMA), en complément du dosage de l'AsT ou de la somme Asi + MMA + DMA.

Les teneurs en arsenic mesurées dans les urines sont le reflet d'une exposition récente, c'est-à-dire des derniers jours d'exposition. Le facteur de confusion constitué par l'apport alimentaire peut être négligé lorsque la spéciation de l'arsenic urinaire est réalisée ou lorsque la somme Asi + MMA + DMA est dosée. Cependant, l'ingestion de certains types d'aliments comme les poissons, les crustacés et les produits de la mer peuvent entraîner une augmentation de DMA d'origine alimentaire dans les urines. Il est donc recommandé de ne pas consommer ces aliments au moins 72 heures avant le prélèvement d'urines [25].

Le sang est une matrice plus difficile à étudier que l'urine et son recueil nécessite un prélèvement invasif. De plus, seul l'AsT est dosé dans le sang, ce qui pose un problème de spécificité si des poissons et produits de la mer sont consommés. Enfin, après absorption, l'arsenic dans le sang est très vite éliminé (quelques heures). Son analyse est donc réservée à des expositions récentes à de fortes doses telles qu'observées dans les intoxications aiguës [26; 27].

Les cheveux retiennent l'Asi pendant leur période de croissance en raison de leur forte teneur en kératine dont les groupements sulfhydryles se lient à l'arsenic trivalent. L'arsenic organique provenant des produits de la mer n'est pas incorporé dans les cheveux. La mesure des concentrations en arsenic dans les cheveux et les ongles peut être utilisée pour déterminer si une personne a été exposée à l'Asi au cours des derniers mois. La concentration capillaire en arsenic constitue donc un bon indicateur de l'exposition aux dérivés inorganiques en l'absence de contamination externe des cheveux. Dans le cas contraire, il est difficile de différencier les contaminations externe et interne ; il n'existe en effet pas réellement de méthode efficace et validée permettant d'éliminer les dépôts externes.

Il n'existe pas de valeur seuil sanitaire pour l'arsenic. Par contre, en France, une valeur de référence en terme d'exposition a été établie pour l'Asi + MMA + DMA chez les personnes ayant respecté les recommandations alimentaires avant le prélèvement urinaire. D'après l'étude nationale nutrition santé (ENNS) [28], cette valeur est de 10 µg/g de créatinine. Il n'en existe pas pour l'arsenic total. Toutefois, l'ATSDR, considère que l'arsenic total urinaire pour une population non exposée doit être compris entre 10 et 50 µg/L. Des concentrations supérieures en arsenic total à 50 µg/L, en l'absence de consommation récente de produits de la mer, sont considérées comme élevées. Chez les professionnels exposés, la valeur-guide française concernant les métabolites urinaires de l'arsenic inorganique est de 50 µg/g de créatinine en fin de semaine (dernière mise à jour 1997)²³.

Dans cette étude, nous avons fait le choix de doser uniquement l'arsenic total. Dans la suite du rapport, le nom de l'arsenic total sera simplifié à « arsenic ».

²³ http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_8#item_0

3.5.2 Résultats des analyses descriptives

3.5.2.1 Résultats de dosage

L'analyse des caractéristiques des mères ayant fait l'objet d'un dosage pour l'arsenic a montré que les résultats produits, devraient, après pondération et redressement, être représentatifs des niveaux d'imprégnation de la population cible des mères ayant accouché en 2011 en France continentale.

Les résultats d'imprégnation à l'arsenic sont présentés dans le tableau 10.

Toutes les mères présentent des concentrations détectables en arsenic urinaire (supérieures à la LOD de 0,06 µg/L), et toutes avaient des niveaux d'arsenic urinaire quantifiables (supérieurs à la LOQ de 0,2 µg/L).

La moyenne géométrique est égale à 11,0 µg/L (15,1 µg/g de créatinine), avec des niveaux augmentant avec la catégorie d'âge de la mère. Le 95^e percentile de la distribution des niveaux d'imprégnation à l'arsenic urinaire est égal à 59,4 µg/L (75,9 µg/g de créatinine).

I TABLEAU 10 I

Distribution des concentrations urinaires d'arsenic (en µg/L) des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (résultats pondérés)

	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95% P95
Total	990	11,04	[10,12 ; 11,89]	3,25	5,78	10,33	19,48	39,29	59,43	[48,42 ; 70,00]
Âge (ans)*										
<=24	144	7,91	[6,45 ; 9,55]	2,31	4,08	8,26	13,47	23,11	37,43	[25,68 ; 59,06]
25-29	319	10,69	[9,52 ; 11,97]	3,59	5,88	10,10	17,21	32,47	47,21	[38,05 ; 53,19]
30-34	352	11,98	[10,52 ; 13,48]	3,18	6,09	10,75	21,00	44,92	82,89	[55,89 ; 153,83]
>=35	162	13,55	[11,39 ; 15,65]	3,94	7,67	12,56	24,89	42,93	66,43	[47,66 ; 78,07]

Distribution des concentrations urinaires d'arsenic (en µg/g de créatinine) des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (résultats pondérés)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	990	15,05	[13,94 ; 16,12]	4,74	8,11	14,01	25,18	50,34	75,94	[63,20 ; 89,54]
Âge (ans)*										
<=24	144	11,99	[9,70 ; 14,96]	3,78	5,57	11,04	20,58	48,66	65,28	[47,29 ; 76,40]
25-29	319	13,80	[12,52 ; 15,21]	4,90	8,26	13,10	22,13	38,91	49,85	[42,51 ; 63,31]
30-34	352	15,75	[14,14 ; 17,53]	4,98	8,25	13,25	26,04	56,99	96,08	[64,76 ; 139,86]
>=35	162	20,14	[17,14 ; 23,33]	6,94	10,96	18,80	32,71	62,68	98,10	[58,35 ; 122,04]

LOD = 0,06 µg/L ; %>LOD = 100 % ; LOQ = 0,2 µg/L ; %>LOQ = 100 %

* Pour 13 sujets, l'âge était une donnée manquante

3.5.2.2 Niveaux d'imprégnation par l'arsenic mesurés dans les études antérieures

- Études conduites chez les femmes enceintes

Il existe très peu d'études ayant permis de mesurer l'imprégnation des femmes enceintes par l'arsenic total. En France, aucune étude n'est disponible pour la population spécifique des femmes enceintes, et à l'étranger, seules deux études fournissent des données de concentrations urinaires d'arsenic pour cette population :

- En **Espagne**, la cohorte Inma conduite auprès de 489 femmes enceintes entre 2004 et 2006, a permis de mesurer les concentrations urinaires d'arsenic au 1^{er} et au 3^e trimestre de la grossesse [19; 29]. La concentration médiane mesurée au 3^e trimestre était égale à 29,3 µg/L (35,0 µg/g de créatinine), soit un niveau deux fois plus élevé que celui observé dans le volet périnatal ;
- En **Australie**, l'étude Amets (*Australian Maternal Exposure to Toxic Substances*) a étudié l'imprégnation de 173 femmes enceintes non fumeuses âgées entre 19 et 44 ans à plusieurs métaux et métalloïdes, entre 2008 et 2011 [30]. Les biomarqueurs étaient mesurés à la fois dans le sang maternel et dans les urines prélevées en fin de grossesse (environ 2 semaines avant l'accouchement). Dans le cadre de cette étude la consommation de produits de la mer au cours des jours précédant la réalisation des prélèvements n'était pas renseignée. La concentration médiane d'arsenic était égale à 9,06 µg/L (13,2 µg/g de créatinine) dans l'urine, soit un niveau similaire à celui observé dans le volet périnatal.

D'autres études ont également permis d'estimer l'imprégnation des femmes enceintes par l'arsenic, notamment la cohorte mère-enfant Mirec conduite au Canada [18; 31] ou encore une étude conduite en Norvège [20]. Cependant, les concentrations en arsenic ayant été mesurées dans le sang dans ces deux études, ces dernières sont citées uniquement à titre indicatif puisqu'elles ne sont pas comparables au volet périnatal.

- Études conduites en population générale

En l'absence d'effet majeur de la grossesse sur l'imprégnation par l'arsenic [18-20] et d'effet lié au genre [28], les études conduites en population générale ont été utilisées pour la comparaison avec les résultats du volet périnatal. Les études ayant permis de renseigner les concentrations urinaires d'arsenic total au sein de la population générale sont plus nombreuses :

- En **France**, l'imprégnation par l'arsenic total au sein de la population générale a été estimée dans l'étude ENNS (Etude nationale nutrition santé) conduite en 2007 [28]. Dans cette étude, la concentration urinaire moyenne (moyenne géométrique) d'arsenic était égale à 13,4 µg/L (12,0 µg/g de créatine) pour la population générale adulte (hommes et femmes âgés entre 18 et 74 ans). Les niveaux d'arsenic total urinaire observés dans le cadre du volet périnatal étaient ainsi comparables à ceux de l'étude ENNS. Si, les concentrations non ajustées sur la créatinine mesurées dans ENNS étaient légèrement plus élevées que celles mesurées dans le volet périnatal, l'inverse était observé pour les résultats ajustés sur la créatinine. Cette observation pourrait s'expliquer par la modification du taux de filtration glomérulaire chez les femmes enceintes et montre ainsi l'importance de l'ajustement sur la créatinine des concentrations urinaires d'arsenic lorsque la population des femmes enceintes est comparée à la population générale. Toutefois, dans l'étude ENNS, les distributions présentées sont estimées à partir de données concernant des personnes ayant déclaré avoir respecté les recommandations alimentaires, c'est-à-dire ne pas avoir consommé de produits de la mer trois jours avant le prélèvement alors que dans la cohorte Elfe, aucune recommandation n'a été faite.

- En **Belgique** et en **Angleterre**, trois études ont permis de mesurer les concentrations urinaires d'arsenic total au sein de la population générale sans précision de la consommation ou non de produits de la mer [32-34]. Les concentrations en arsenic urinaire total observés dans ces études et dans la cohorte Elfe étaient similaires (cf. tableau 11).
- Sur le continent nord-américain, les études Nhanes (National Health and Nutrition Examination Survey) [35] et ECMS (Enquête canadienne sur les mesures de la santé) [36] ont permis de mesurer les concentrations urinaires d'arsenic total au sein de la population générale, respectivement aux **États-Unis** et au **Canada**. Les résultats du volet périnatal montraient que les niveaux mesurés en France chez les femmes enceintes en 2011 étaient supérieures à ceux mesurés chez des adultes du continent nord-américain entre 2009 et 2012 (cf. tableau 11).

Les résultats d'imprégnation par l'arsenic issus des études conduites en France et à l'étranger chez les femmes enceintes ou en population générale sont synthétisés dans le tableau ci-dessous. Par soucis d'homogénéité, les résultats présentés dans le tableau sont les concentrations médianes en µg/g de créatine.

I TABLEAU 11 I

Niveaux d'imprégnation par l'arsenic observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes et la population générale (en µg/g de créatinine)

Pays	Étude	Année	Population	n	Matric e	Med (µg/g cr.)	P95 (µg/g cr.)	%>LOQ (LOQ*)
France	Volet périnatal	2011	Femmes enceintes à l'accouchement	990	Urine	14,0	75,9	100 % (0,2)
Espagne	Inma [19]	2004-2006	Femmes enceintes (3 ^e trimestre)	489	Urine	35,0	136,0**	100 % (0,2)
Australie	Amet [30]	2003-2010	Femmes enceintes (3 ^e trimestre)	157	Urine	13,2	156,0	100 % (ND [†])
France	ENNS [28]	2006-2007	Adultes (18-74 ans)	1 515	Urine	10,7	61,3	100 % (0,06)
Belgique	[33]	2010-2011	Adultes (18-80 ans)	1 022	Urine	13,7	231,0 ^{††}	100 % (0,08)
Belgique	Flehs II [32]	2007-2011	Adultes (20-40 ans)	194	Urine	15,9 [‡]	90,3	100 % (0,07)
Angleterre	[34]	2014	Adultes (18-66 ans)	132	Urine	16,8 ^{††}	224,9 ^{††}	99 % (0,09)
États-Unis	Nhanes [35]	2011-2012	Adultes (>20 ans)	1 715	Urine	6,5	49,7	100 % (1,3)
Canada	ECMS [36]	2009-2011	Adultes (20-79 ans)	3 635	Urine	8,0	83,2	99 % (0,7)

* en µg/L ; **P90 ; [†] ND = Non disponible ; ^{††} P97,5 ; [‡] Moyenne géométrique ; ^{††} Résultats données en µg/mol de créatinine et estimés en µg/g de créatinine dans le tableau en utilisant une masse molaire de 113,12 g/mol pour la créatinine.

3.5.3 Déterminants de l'imprégnation par l'arsenic

La liste des variables testées pour la recherche des déterminants et la procédure appliquée pour les sélectionner dans le modèle final (cf. § 2.5.3) sont détaillées en annexe 4. Les variables explicatives dont l'association avec la concentration urinaire d'arsenic a été étudiée sont les suivantes :

- Variables alimentaires : consommation d'eau en bouteille, consommation de vin, consommation de cidre ou de bière, fréquence de consommation de poisson et fréquence de consommation de coquillages et crustacés ;
- Autres déterminants : tabagisme, présence d'arbres ou potager au domicile, nombre de sites pollués à l'arsenic.

La créatinine étant liée à différents facteurs, les concentrations en arsenic ($\mu\text{g/L}$) et ajustés sur la créatinine ont été placées séparément toutes les deux dans le modèle ; la créatinine ayant été introduite dans le modèle comme variable d'ajustement après transformation logarithmique.

Les autres variables d'ajustement sélectionnées étaient : l'indice de masse corporelle (IMC) de la mère avant la grossesse, l'âge de la mère, le revenu mensuel du foyer et le niveau d'étude de la mère.

Les résultats du volet périnatal montraient que les concentrations urinaires en arsenic total diminuaient légèrement avec l'indice de masse corporelle (IMC). Elles diminuaient faiblement pour les sujets dont l'IMC varie entre 25 et 30, alors qu'elles baissaient plus fortement pour les individus dont l'IMC est supérieure à 30. Les niveaux d'arsenic total augmentaient avec l'âge de manière quasi-linéaire. Ils diminuaient lorsque le niveau d'étude de la mère augmentait.

Dans le volet périnatal, les niveaux urinaires d'arsenic total étaient le plus influencés par les habitudes alimentaires. Ainsi, les concentrations en arsenic total augmentaient d'une part avec l'augmentation de la fréquence de **consommation du poisson** et d'autre part avec la fréquence de **consommation de coquillages et crustacés**.

Dans cette étude, il n'a pas été observé d'augmentation des niveaux urinaires d'arsenic avec la consommation de vin.

Les concentrations urinaires en arsenic semblaient augmenter avec la consommation d'eau embouteillée (même si cette augmentation restait non significative pour les faibles consommateurs). Elles stagnaient pour les sujets dont la consommation variait entre 0 et 50 L par mois, alors qu'elles augmentaient plus fortement pour les sujets dont la consommation était supérieure à 50 L par mois.

Enfin, les concentrations en arsenic chez les fumeuses pendant la grossesse étaient plus élevées que chez les non fumeuses (même si cette augmentation reste non significative).

I TABLEAU 12 I

Déterminants de l'imprégnation par l'arsenic ajustée sur la créatinine (variables qualitatives)

Variables qualitatives	n (%)*	% Augmentation	IC95%
Niveau d'étude de la mère**			
Non scolarisé/primaire/collège/CAP ou BEP	159 (27,1)	Référence	-
Lycée filières générale, technique et professionnelle	184 (20,1)	-11,2	[-21,6 ; 0,6]
Etudes supérieures	527 (52,8)	-25,9	[-33,8 ; -17,0]
Statut tabagique de la mère			
Non fumeuse, non exposée	399 (47,4)	Référence	-
Fumeuse pendant la grossesse	180 (21,4)	3,6	[-11,6 ; 21,8]
Arrêt avant la grossesse	210 (22,4)	10,4	[-3,8 ; 27,6]
Non fumeuse, exposée passivement	78 (8,8)	31,2	[3,8 ; 65,0]
Consommation de poisson pendant la grossesse			
Une fois par semaine ou plus	372 (48,4)	Référence	-
Deux fois par mois	238 (28,8)	-20,6	[-49,3 ; -30,5]
Moins d'une fois par mois	179 (22,8)	-40,7	[-30,8 ; -8,7]
Consommation de coquillages et crustacés			
Jamais	330 (41,0)	Référence	-
Moins de 1 fois par mois	157 (20,8)	5,0	[-10,5 ; 22,7]
Plus d'une fois par mois	307 (38,2)	24,7	[10,2 ; 41,0]
Consommation de vin, une fois la grossesse connue			
Non consommateur	689 (83,6)	Référence	-
Consommateur	92 (16,4)	-4,8	[-22,4 ; 15,6]

* n = effectif dans l'échantillon ; % dans la population ; ** variable d'ajustement forcée dans le modèle

I TABLEAU 13 I

Déterminants de l'imprégnation par l'arsenic ajustée sur la créatinine (variables quantitatives)

Variables quantitatives	Moyenne [P25 – P75]	Augmentation entre le P25 et P75	
		%	IC95%
Âge de la mère* (années)	30,1 [26,5 ; 33,9]	18,0%	[2,2 ; 36,0]
IMC avant la grossesse* (kg/m ²)	24,3 [20,5 ; 26,8]	-0,5 %	[-8,4 ; 8,2]
Revenu mensuel du foyer* (€)	3 132 [2107 ; 3712]	-5,1 %	[-13,0 ; 3,4]
Quantité d'eau embouteillée consommée (L/mois)	24,7 [0,7 ; 41,1]	-1,1%	[-12,0 ; 11,0]

* variable d'ajustement forcée dans le modèle

3.5.4 Discussion

Les niveaux d'arsenic total urinaire observés dans le cadre du volet périnatal étaient similaires à ceux mesurés en population générale (18-74 ans) dans l'étude ENNS malgré le fait qu'aucune recommandation alimentaire n'était demandée dans cette étude. Ils étaient inférieurs à ceux retrouvés dans la cohorte espagnole Inma, similaires aux autres études européennes mais supérieurs aux valeurs mesurées dans la population adulte nord-américaine. La sur-imprégnation de la population française par l'arsenic total comparativement aux États-Unis avait déjà été mise en évidence dans l'étude ENNS. Cet écart pourrait

s'expliquer par une consommation de produits de la mer (source d'exposition connue de l'arsenic) plus importante en France qu'aux États-Unis [37].

Dans cette étude, conformément à la littérature, une augmentation des concentrations en arsenic urinaire a été retrouvée avec la consommation de produits de la mer (poisson ou coquillages et crustacés) [38-41].

Toutefois, contrairement à ENNS et à d'autres études [42], il n'a pas été observé d'augmentation des niveaux urinaires d'arsenic total avec la consommation de vin. Une explication pourrait être la moindre consommation de vin pendant la grossesse, voire une sous-déclaration des femmes enceintes de leur consommation de vin.

De même, une augmentation des concentrations en arsenic urinaire a été observée chez les fumeuses pendant la grossesse, même si cette augmentation restait non significative. Or la cigarette est une source d'arsenic. Il a été estimé que l'arsenic contenu dans une cigarette fumée était de l'ordre de 40 à 120 ng²⁴, soit un apport de 0,8 à 2,4 µg/jour pour un paquet fumé quotidiennement. Dans cette étude, le tabagisme n'est pas un déterminant significatif de l'exposition contrairement aux résultats d'autres études européennes [43-47]. Toutefois, il n'est pas retrouvé systématiquement dans la littérature comme influençant les niveaux d'arsenic urinaire [48; 49]. De plus, il existe un risque de sous-déclaration de tabagisme chez les femmes au cours de la grossesse [50]. Cette sous-déclaration aurait pu être étudiée avec le dosage de la cotinine. En effet, dans le cadre de l'étude pilote Elfe, des différences avaient été observées entre le statut tabagique établi sur la base du dosage de la cotinine urinaire et celui établi à partir des déclarations de la mère. Ces différences allaient dans le sens d'une sous-déclaration de la consommation de tabac par les mères ; 4 % des femmes déclarant ne pas avoir fumé pendant la grossesse avaient pourtant un niveau de cotinine urinaire correspondant à des fumeuses. Dans la cohorte de femmes enceintes en Caroline du Nord [51], d'après les concentrations en cotinine, 24,7 % des participantes étaient considérées comme des fumeuses pendant leur grossesse, alors que seulement 16,6 % étaient identifiées fumeuses d'après leur dossier médical.

Enfin, conformément à la littérature et puisque certaines eaux embouteillées contiennent de l'arsenic, les concentrations urinaires en arsenic semblent augmenter avec une forte consommation en eau embouteillée.

3.5.5 Conclusion

Les résultats du volet périnatal ont montré que l'imprégnation des femmes enceintes par l'arsenic total était comparable à celles des autres études conduites en France et en Europe et inférieure à celle de la cohorte espagnole. Elle était cependant supérieure à celle mesurée aux États-Unis et au Canada dans une population adulte.

En cohérence avec la littérature, les concentrations en arsenic urinaire étaient plus élevées avec la consommation de produits de la mer et la forte consommation d'eau embouteillée.

Seuls les facteurs alimentaires ont été retrouvés influençant les concentrations en arsenic urinaire. En effet, l'apport alimentaire peut être négligé lorsque la spéciation de l'arsenic urinaire est réalisée ou lorsque la somme Asi + MMA + DMA est dosée et que les recommandations de ne pas consommer de produits de la mer au moins 72 h avant le prélèvement sont respectées. Or, dans le volet périnatal, seul l'arsenic total urinaire a été mesuré puisque ces recommandations ne pouvaient être appliquées.

²⁴ <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.pdf>

Enfin, puisque l'arsenic passe la barrière placentaire et qu'il agit sur le développement du fœtus [51], il pourrait être intéressant dans le cadre de la cohorte Elfe de tester l'hypothèse d'une diminution du poids de naissance avec l'augmentation des concentrations urinaires en arsenic des mères.

Références bibliographiques

1. BRGM. *Guide méthodologique de l'arsenic appliqué à la gestion des sites et des sols pollués*. 2013.
2. Caceres DD, Pino P, Montesinos N, Atalah E, Amigo H, Loomis D. *Exposure to inorganic arsenic in drinking water and total urinary arsenic concentration in a Chilean population*. Environmental research. 2005;98(2):151-9.
3. Meza MM, Kopplin MJ, Burgess JL, Gandolfi AJ. *Arsenic drinking water exposure and urinary excretion among adults in the Yaqui Valley, Sonora, Mexico*. Environmental research. 2004;96(2):119-26.
4. Sun G, Xu Y, Li X, Jin Y, Li B, Sun X. *Urinary arsenic metabolites in children and adults exposed to arsenic in drinking water in Inner Mongolia, China*. Environmental health perspectives. 2007;115(4):648-52.
5. Tseng CH, Huang YK, Huang YL, Chung CJ, Yang MH, Chen CJ, et al. *Arsenic exposure, urinary arsenic speciation, and peripheral vascular disease in blackfoot disease-hyperendemic villages in Taiwan*. Toxicology and applied pharmacology. 2005;206(3):299-308.
6. Anses. *Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2), Tome 1. Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-oestrogènes*. Maisons-Alfort: 2011.
7. Vahter M. *Health effects of early life exposure to arsenic*. Basic & clinical pharmacology & toxicology. 2008;102(2):204-11.
8. Lovell MA, Farmer JG. *Arsenic speciation in urine from humans intoxicated by inorganic arsenic compounds*. Human toxicology. 1985;4(2):203-14.
9. Hayakawa T, Kobayashi Y, Cui X, Hirano S. *A new metabolic pathway of arsenite: arsenic-glutathione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19*. Archives of toxicology. 2005;79(4):183-91.
10. Dopp E, von Recklinghausen U, Diaz-Bone R, Hirner AV, Rettenmeier AW. *Cellular uptake, subcellular distribution and toxicity of arsenic compounds in methylating and non-methylating cells*. Environmental research. 2010;110(5):435-42.
11. Vahter M. *Mechanisms of arsenic biotransformation*. Toxicology. 2002;181-182:211-7.
12. Pomroy C, Charbonneau SM, McCullough RS, Tam GK. *Human retention studies with 74As*. Toxicology and applied pharmacology. 1980;53(3):550-6.
13. Tam GK, Charbonneau SM, Bryce F, Pomroy C, Sandi E. *Metabolism of inorganic arsenic (74As) in humans following oral ingestion*. Toxicology and applied pharmacology. 1979;50(2):319-22.

14. Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. *Comparison of several methods for the determination of arsenic compounds in water and in urine. Their application for the study of arsenic metabolism and for the monitoring of workers exposed to arsenic.* International archives of occupational and environmental health. 1980;46(1):11-29.
15. Smith TJ, Crecelius EA, Reading JC. *Airborne arsenic exposure and excretion of methylated arsenic compounds.* Environmental health perspectives. 1977;19:89-93.
16. Luten JB, Riekwel-Booy G, Rauchbaer A. *Occurrence of arsenic in plaice (Pleuronectes platessa), nature of organo-arsenic compound present and its excretion by man.* Environmental health perspectives. 1982;45:165-70.
17. Tam GK, Charbonneau SM, Bryce F, Sandi E. *Excretion of a single oral dose of fish-arsenic in man.* Bulletin of environmental contamination and toxicology. 1982;28(6):669-73.
18. Colapinto CK, Arbuckle TE, Dubois L, Fraser W. *Is there a relationship between tea intake and maternal whole blood heavy metal concentrations?* J Expo Sci Environ Epidemiol. 2016;26(5):503-9.
19. Fort M, Cosin-Tomas M, Grimalt JO, Querol X, Casas M, Sunyer J. *Assessment of exposure to trace metals in a cohort of pregnant women from an urban center by urine analysis in the first and third trimesters of pregnancy.* Environ Sci PollutRes Int. 2014;21(15):9234-41.
20. Hansen S, Nieboer E, Sandanger TM, Wilsgaard T, Thomassen Y, Veyhe AS, et al. *Changes in maternal blood concentrations of selected essential and toxic elements during and after pregnancy.* Journal of Environmental Monitoring. 2011;13(8):2143-52.
21. Styblo M, Drobna Z, Jaspers I, Lin S, Thomas DJ. *The role of biomethylation in toxicity and carcinogenicity of arsenic: a research update.* Environmental health perspectives. 2002;110 Suppl 5:767-71.
22. Petrick JS, Ayala-Fierro F, Cullen WR, Carter DE, Vasken Aposhian H. *Monomethylarsonous acid (MMA(III)) is more toxic than arsenite in Chang human hepatocytes.* Toxicology and applied pharmacology. 2000;163(2):203-7.
23. Styblo M, Del Razo LM, Vega L, Germolec DR, LeCluyse EL, Hamilton GA, et al. *Comparative toxicity of trivalent and pentavalent inorganic and methylated arsenicals in rat and human cells.* Archives of toxicology. 2000;74(6):289-99.
24. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Some Drinking-Water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic.* 2004.
25. Johnson LR, Farmer JG. *Use of human metabolic studies and urinary arsenic speciation in assessing arsenic exposure.* Bulletin of environmental contamination and toxicology. 1991;46(1):53-61.
26. Foa V, Colombi A, Maroni M, Buratti M, Calzaferri G. *The speciation of the chemical forms of arsenic in the biological monitoring of exposure to inorganic arsenic.* The Science of the total environment. 1984;34(3):241-59.

27. Kalman DA, Hughes J, van Belle G, Burbacher T, Bolgiano D, Coble K, et al. *The effect of variable environmental arsenic contamination on urinary concentrations of arsenic species*. Environmental health perspectives. 1990;89:145-51.
28. Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. *Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 1. Présentation générale de l'étude. Métaux et métalloïdes*. Saint-Maurice: 2011.
29. Forns J, Fort M, Casas M, Caceres A, Guxens M, Gascon M, et al. *Exposure to metals during pregnancy and neuropsychological development at the age of 4 years*. Neurotoxicology. 2014;40:16-22.
30. Callan AC, Hinwood AL, Ramalingam M, Boyce M, Heyworth J, McCafferty P, et al. *Maternal exposure to metals--concentrations and predictors of exposure*. Environ Res. 2013;126:111-7.
31. Thomas S, Arbuckle TE, Fisher M, Fraser WD, Ettinger A, King W. *Metals exposure and risk of small-for-gestational age birth in a Canadian birth cohort: The MIREC study*. Environ Res. 2015;140:430-9.
32. Baeyens W, Vrijens J, Gao Y, Croes K, Schoeters G, Den Hond E, et al. *Trace metals in blood and urine of newborn/mother pairs, adolescents and adults of the Flemish population (2007-2011)*. Int J Hyg Environ Health. 2014;217(8):878-90.
33. Hoet P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid V. *Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium*. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2013;51(4):839-49.
34. Morton J, Tan E, Leese E, Cocker J. *Determination of 61 elements in urine samples collected from a non-occupationally exposed UK adult population*. ToxicolLett. 2014;231(2):179-93.
35. CDC. *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Updated Tables, Feb,2015*. Atlanta: 2015.
36. Santé Canada. *Deuxième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 2 (2009-2011)*. Ottawa (Ontario) 2013.
37. Tard A, Gallotti S, Leblanc JC, Volatier JL. *Dioxins, furans and dioxin-like PCBs: occurrence in food and dietary intake in France*. Food AdditContam. 2007;24(9):1007-17.
38. Link B, Gabrio T, Piechotowski I, Zollner I, Schwenk M. *Baden-Wuerttemberg Environmental Health Survey (BW-EHS) from 1996 to 2003: toxic metals in blood and urine of children*. International journal of hygiene and environmental health. 2007;210(3-4):357-71.
39. Hysong TA, Burgess JL, Cebrian Garcia ME, O'Rourke MK. *House dust and inorganic urinary arsenic in two Arizona mining towns*. Journal of exposure analysis and environmental epidemiology. 2003;13(3):211-8.
40. Becker K, Schulz C, Kaus S, Seiwert M, Seifert B. *German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in the urine of the German population*. International journal of hygiene and environmental health. 2003;206(1):15-24.

41. Heitland P, Koster HD. *Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS*. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2006;365(1-2):310-8.
42. Reif JS, Tsongas TA, Mitchell J, Keefe TJ, Tessari JD, Metzger L, et al. *Risk factors for exposure to arsenic at a hazardous waste site*. Journal of exposure analysis and environmental epidemiology. 1993;3 Suppl 1:73-86.
43. Spevacova V, Cejchanova M, Cerna M, Spevacek V, Smid J, Benes B. *Population-based biomonitoring in the Czech Republic: urinary arsenic*. Journal of environmental monitoring. 2002;4(5):796-8.
44. Buchet JP, Staessen J, Roels H, Lauwerys R, Fagard R. *Geographical and temporal differences in the urinary excretion of inorganic arsenic: a Belgian population study*. Occupational and environmental medicine. 1996;53(5):320-7.
45. Heinrich-Ramm R, Mindt-Prufert S, Szadkowski D. *Arsenic species excretion in a group of persons in northern Germany--contribution to the evaluation of reference values*. International journal of hygiene and environmental health. 2001;203(5-6):475-7.
46. Gebel TW, Suchenwirth RH, Bolten C, Dunkelberg HH. *Human biomonitoring of arsenic and antimony in case of an elevated geogenic exposure*. Environmental health perspectives. 1998;106(1):33-9.
47. Soleo L, Lovreglio P, Iavicoli S, Antelmi A, Drago I, Basso A, et al. *Significance of urinary arsenic speciation in assessment of seafood ingestion as the main source of organic and inorganic arsenic in a population resident near a coastal area*. Chemosphere. 2008;73(3):291-9.
48. Marano KM, Naufal ZS, Kathman SJ, Bodnar JA, Borgerding MF, Wilson CL. *Arsenic exposure and tobacco consumption: Biomarkers and risk assessment*. Regulatory toxicology and pharmacology. 2012;64(2):225-32.
49. Fillol C, Dor F, Denys S, Tack K, Labat L, Seta N. *Arsenic urinary concentrations in children living in a naturally arsenic contaminated area*. Journal of exposure science & environmental epidemiology. 2013;23(2):145-50.
50. Vandentorren S, Guldner L, Oleko A, Bidondo ML, Saoudi A, Fillol C, et al. *Dosage des biomarqueurs en maternité dans le cadre de l'enquête pilote Elfe (Etude longitudinale française depuis l'enfance), octobre 2007*. France: Production scientifique InVS, 2013 978-2-11-131139-8.
51. Edwards SE, Maxson P, Miranda ML, Fry RC. *Cadmium levels in a North Carolina cohort: Identifying risk factors for elevated levels during pregnancy*. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2015;25(4):427-32.
52. Kile ML, Cardenas A, Rodrigues E, Mazumdar M, Dobson C, Golam M, et al. *Estimating effects of arsenic exposure during pregnancy on perinatal outcomes in a Bangladeshi cohort*. Epidemiology (Cambridge, Mass). 2015.

3.6 Cadmium

3.6.1 Généralités sur le cadmium

3.6.1.1 Utilisations et réglementations

Le cadmium est un élément naturel de la croûte terrestre présent dans certains minerais (zinc, cuivre et plomb) sous forme d'impuretés, combiné à d'autres éléments pour former des oxydes, des chlorures et sulfures de cadmium.

C'est un métal blanc argenté, mou et malléable, largement utilisé depuis le XIXe siècle en raison de ses propriétés physiques proches de celles du zinc.

Le cadmium a été abondamment utilisé pour protéger l'acier contre la corrosion (cadmiage). On s'en sert également dans de nombreux alliages, pour la fabrication de piles et batteries (Ni-Cd), de câbles, de roulements à bille, de colorants et comme stabilisant pour les matières plastiques.

Il se retrouve dans les différents compartiments de l'environnement, du fait de l'érosion des sols, des activités industrielles humaines (sous-produits de l'industrie des métaux non ferreux, effluents de nombreux processus de combustion tels que l'incinération des déchets) et des pratiques agricoles (engrais phosphatés, épandage de boues d'épuration) [1].

Les usages du cadmium et sa présence dans l'environnement sont régis par plusieurs règlements européens s'appliquant en France, notamment :

- Le règlement (UE) n° 2004/107 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2004 au cadmium dans l'air ambiant²⁵ ;
- Le règlement (UE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH)²⁶ ;
- Le règlement (UE) n° 1013/2006 du Parlement européen et du Conseil du 14 juin 2006 concernant les transferts de déchets²⁷ ;
- Le règlement (UE) n° 2006/66/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 septembre 2006 relative aux piles et accumulateurs ainsi qu'aux déchets de piles²⁸.

3.6.1.2 Exposition de la population

- Les expositions alimentaires

Pour la population générale, la principale source d'exposition au cadmium est l'alimentation. Le cadmium pénètre dans les végétaux essentiellement par le bois des racines et il entre ainsi dans la chaîne alimentaire. Dans la mesure où il est bien assimilé par les végétaux et qu'il se concentre dans les abats et les produits de la mer, on le retrouve en particulier dans ces aliments (légumes, coquillages, crustacés, céréales, poissons et abats) et certains autres aliments d'origine animale.

Dans l'étude de l'alimentation totale française (EAT2) réalisée entre 2006 et 2010 [2], les plus fortes teneurs moyennes en cadmium dans les aliments étaient retrouvées dans les crustacés et mollusques, les abats, dans les biscuits sucrés, salés ou barres céréalières et le chocolat. Chez les adultes comme chez les enfants, les contributeurs alimentaires majoritaires à

²⁵ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1472737902781&uri=CELEX:32004L0107>

²⁶ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1451486316688&uri=CELEX:32006R1907>

²⁷ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1451486316688&uri=CELEX:32006R1013>

²⁸ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1472737902781&uri=CELEX:32006L0066>

l'exposition au cadmium sont les pains et produits de panification sèche (22% et 13% respectivement) ainsi que les pommes de terre et apparentés (12% et 14% respectivement).

- Les expositions environnementales

Le cadmium est un métal ubiquitaire, naturellement présent dans la croûte terrestre. Le cadmium rejeté dans l'air provient de sources naturelles et anthropiques. Il peut être dispersé dans l'air par entraînement de particules provenant du sol et par les éruptions volcaniques. Cependant, les activités industrielles telles que le raffinage des métaux non ferreux, la combustion du charbon et des produits pétroliers, les incinérateurs d'ordures ménagères et la métallurgie de l'acier constituent les principales sources de rejet atmosphérique. Dans l'eau, le cadmium provient de l'érosion naturelle, du lessivage des sols ainsi que des décharges industrielles et du traitement des effluents industriels et des mines [3].

- Les expositions professionnelles

Certains travailleurs peuvent être exposés au cadmium, principalement par inhalation de fumée ou de poussières de cadmium au cours de la fonte et de l'affinage des métaux ou lors de la fabrication de produits contenant du cadmium tels que les piles électriques, les revêtements, ou les plastiques. Les travailleurs peuvent également être exposés au cours du brasage ou du soudage de métaux contenant du cadmium.

- La consommation de tabac

Le tabac peut contenir des concentrations élevées de cadmium : de 1,0 à 1,7 µg/g de tabac [4]. L'inhalation de fumée de cigarette représente la principale source d'exposition au cadmium chez les fumeurs.

- Grossesse et allaitement

Des études chez les femmes rapportent que la concentration de cadmium est environ deux fois plus faible dans le cordon ombilical que dans le sang maternel [5; 6]. Les concentrations de cadmium dans le lait maternel correspondent à 5 à 10% des concentrations sanguines maternelles.

3.6.1.3 Devenir dans l'organisme

a. Absorption et distribution

Le cadmium est absorbé par inhalation et par ingestion. L'absorption percutanée est toujours très faible alors que l'absorption pulmonaire est proche de 100% pour les composés les plus solubles (chlorure et oxyde de cadmium) et 10% pour les moins solubles (sulfure de cadmium). Le taux d'absorption du cadmium ingéré est de l'ordre de 5%. L'alimentation étant la source principale d'exposition, hors exposition professionnelle, la voie digestive constitue néanmoins la principale voie d'entrée du cadmium dans l'organisme. Les régimes carencés en protéines, en calcium, en fer, en cuivre ou en zinc facilitent l'absorption digestive du cadmium ; les régimes riches en fibre la diminuent. La carence martiale est donc un facteur de risque notable.

Dans le sang, le cadmium est principalement érythrocytaire. Le cadmium plasmatique est en grande partie fixé aux protéines. Il est rapidement distribué dans le foie, où il induit la synthèse de métallothionéine, une protéine de faible poids moléculaire, riche en groupements sulfhydryles, pour laquelle il a une grande affinité et qui neutralise la toxicité du cadmium.

C'est dans le rein que se concentre principalement le cadmium (environ 30 à 50% de la charge corporelle en cadmium se trouve dans le rein). Les autres tissus en contenant une part importante sont le foie et le muscle. Le cadmium n'est pas métabolisé [7].

b. Élimination

Le cadmium absorbé s'élimine par les voies urinaire, intestinale et par les phanères. Le cadmium est excrété principalement dans les fèces. Une faible fraction est éliminée par les

urines. C'est un toxique qui s'accumule dans l'organisme au cours du temps. La décroissance des concentrations sanguines et urinaires est biphasique, à l'arrêt de l'exposition. La demi-vie de la phase rapide est d'environ 100 jours, celle de la phase tardive est d'environ 20-30 ans. Elle est diminuée en cas d'atteinte tubulaire rénale. En raison de cette pharmacocinétique complexe, le cadmium urinaire est le reflet de l'exposition des 10 – 15 ans précédant le prélèvement.

c. Métabolisme pendant la grossesse

L'effet de la grossesse sur la distribution du cadmium dans l'organisme et sa métabolisation est peu connu. Les résultats des études conduites auprès de femmes enceintes suggèrent que la grossesse a une influence limitée sur les concentrations biologiques de cadmium [8-11]. Dans le cadre de la cohorte Inma (*Infancia y Medio Ambiente*) conduite entre 2004 et 2006 en Espagne, 57 % des femmes incluses présentaient des concentrations urinaires en cadmium légèrement plus faibles au 3^e trimestre de la grossesse par rapport au 1^{er} trimestre [9]. Il existait en moyenne une diminution de 10 % des concentrations urinaires entre le 1^{er} et le 3^e trimestre de la grossesse. De même, parmi les femmes incluses dans l'étude Nhanes (*National Health and Nutrition Examination Survey*) entre 2003 et 2010, les concentrations urinaires de cadmium mesurées chez les femmes enceintes en fin de grossesse étaient légèrement plus faibles que celles mesurées chez les femmes en début de grossesse [11]. Néanmoins, cette diminution n'a pas été observée pour les concentrations sériques de cadmium mesurées au 1^{er} et au 3^e trimestre de la grossesse, dans le cadre de la cohorte Mirec (*Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals*) [8]. De plus, les résultats d'une étude norvégienne suggèrent que l'évolution des concentrations biologiques de cadmium au cours de la grossesse ou après l'accouchement dépend du statut tabagique de la mère : une diminution des concentrations en fin de grossesse étant observée uniquement chez les fumeuses [10].

3.6.1.4 Effets sanitaires

L'exposition par voie orale à de fortes doses de cadmium peut provoquer une grave irritation gastro-intestinale et d'importants effets sur les reins. L'exposition chronique par inhalation a été associée à des effets sur les poumons, notamment l'emphysème, ainsi que sur les reins. Les reins constituent l'organe critique qui montre les premiers effets nocifs après une exposition par voie orale ou par inhalation.

Le cadmium peut provoquer des atteintes de la fonction rénale caractérisées par une dégénérescence des tubules proximaux et une fuite urinaire de protéines de faibles poids moléculaires (bêta-2-microglobuline, retinol-binding protein, alpha-1-microglobuline...) à laquelle peuvent s'associer d'autres signes d'atteinte tubulaires proximale : enzymurie, aminoacidurie, glycosurie, hypercalciurie, hyperphosphaturie. À un stade ultérieur, l'atteinte tubulaire s'étend au tubule distal, ce qui se traduit par des troubles de l'acidification et de la concentration des urines. Une atteinte glomérulaire peut également être observée. Elle se traduit par une fuite urinaire de protéines de poids moléculaires élevés (albumine, transferrine...) [12]. Dans les cas d'intoxication sévères, les lésions produites peuvent conduire à une insuffisance rénale. Habituellement, pour la population générale, les concentrations critiques dans le cortex rénal (dose interne induisant des altérations rénales) ne peuvent être atteintes qu'après des expositions au cadmium importantes et cumulées sur plusieurs dizaines d'années [13].

Le cadmium peut également causer une atteinte osseuse [14]. Elle se traduit par une ostéomalacie avec une déminéralisation prédominant au niveau du bassin qui est le siège de fissurations osseuses (strie de Looser-Milkman) et de fractures spontanées. C'est cette ostéopathie douloureuse qui est à l'origine de la dénomination japonaise : maladie Itai Itai. Le cadmium peut aussi provoquer une ostéoporose diffuse. Il accélère la déminéralisation osseuse liée à l'âge.

Le CIRC a classé le cadmium et ses composés dans la catégorie cancérogène chez l'homme (groupe 1) d'après des données incluant des associations entre l'exposition professionnelle par inhalation et le cancer du poumon. Il n'existe pas suffisamment de preuves pour déterminer si le cadmium est cancérogène après une exposition par voie orale. Des données en population générale ont parfois montré une association entre exposition au cadmium et risque de cancer de la prostate, du rein, de la vessie, du sein, de l'utérus et du testicule.

Dans l'Union européenne, certains dérivés inorganiques du cadmium sont classés en catégorie 1B des agents (probablement) toxiques pour la fertilité humaine et pour le développement fœtal (chlorure, fluorure, sulfate), d'autres (cadmium élémentaire, oxyde, sulfure) en catégorie 2 (effet possible sur la fertilité humaine et sur le développement fœtal).

3.6.1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques du cadmium

Les concentrations en cadmium dans l'urine reflètent l'exposition cumulative et la concentration de cadmium dans les reins, bien qu'elles puissent être marginalement influencées par les récentes expositions. Les concentrations dans le sang reflètent à la fois les expositions récentes et cumulatives. Les concentrations de cadmium dans le sang et les urines sont très influencées par la consommation de tabac : les concentrations urinaires de cadmium étant environ deux fois supérieures chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs [15]. Néanmoins, les résultats de l'étude Nhanes obtenus entre 1999 et 2010 ont montré que les concentrations urinaires et sériques de cadmium sont faiblement corrélées [16]. En effet, dans cette étude les variations des concentrations urinaires de cadmium expliquaient seulement 30 % des variations des concentrations sériques de cadmium. De plus, la force des associations observées entre les concentrations biologiques de cadmium et certaines variables explicatives (statut tabagique, âge, etc.) était différente selon la matrice.

Le dosage du cadmium est également possible dans les cheveux et la salive. Il n'est alors pas influencé par la consommation de tabac. Toutefois, les concentrations retrouvées sont faibles.

D'après l'étude nationale nutrition santé (ENNS 2006-2007), des valeurs de référence ont été proposées pour les non-fumeurs âgés de 18 à 74 ans. Du fait de la forte influence de l'âge et du sexe sur la cadmiurie, il est plus approprié de fixer une valeur de référence différente selon l'âge et le sexe. Ainsi, la valeur de référence proposée pour les personnes adultes de moins de 40 ans est de 0,50 µg/g de créatinine [17]. L'Allemagne a fixé une seule valeur de référence chez les adultes non-fumeurs âgés de 25 à 69 ans ; elle est égale à 0,8 µg/g de créatinine ou 0,8 µg/L.

La présence d'une quantité mesurable de cadmium dans le sang ou l'urine est un indicateur d'une exposition au cadmium, mais ne signifie pas qu'il en résultera nécessairement des effets nocifs sur la santé. De plus, les seuils de cadmium urinaire à partir desquels apparaissent des anomalies rénales ne font pas consensus. Plusieurs études considèrent que le seuil en deçà duquel la concentration urinaire de cadmium doit être maintenue afin de prévenir d'éventuels effets sanitaires est de 2 µg/g de créatinine. Cependant, des études récentes indiquent la possibilité d'altérations fonctionnelles avec l'augmentation de protéines urinaires indicatrices dès 0,5 à 1 µg de Cd/g de créatinine [12; 18]. Néanmoins, l'Anses a publié un avis sur une valeur toxicologique de référence (VTR) biologique pour le cadmium basée sur les effets rénaux, d'où a été dérivée une VTR orale à partir d'une concentration urinaire cible de 1 µg/g de créatinine²⁹.

En France, l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) préconise une surveillance de l'atteinte rénale en médecine du travail pour des valeurs supérieures à 2 µg/g de créatinine. La valeur guide

²⁹ <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2009sa0344Ra.pdf>

française dans la population professionnellement exposée est de 5 µg/g de créatinine (dernière mise à jour 1997). Une expertise est en cours au sein de l'Anses.

La commission allemande de biosurveillance a établi des valeurs toxicologiques de référence HBM I et HBM II³⁰ pour le cadmium urinaire. La valeur HBM I chez les enfants, et jeunes adultes de moins de 25 ans est de 0,5 µg/L et de 1 µg/L chez les adultes. La valeur HBM II chez les enfants, et jeunes adultes de moins de 25 ans est de 2 µg/L et de 4 µg/L chez les adultes [19].

3.6.2 Résultats des analyses descriptives

3.6.2.1 Résultats de dosage

Les distributions (moyenne géométrique et percentiles) des concentrations urinaires de cadmium en µg/L et ajustées sur la créatinine (en µg/g de créatinine) sont présentées dans le tableau 14.

Dans le volet périnatal, plus de 99% des mères présentent des concentrations détectables de cadmium urinaire (supérieures à la LOD de 0,02 µg/L), et près de 88% ont des niveaux de cadmium urinaire quantifiables (supérieures à la LOQ de 0,05 µg/L).

La moyenne géométrique est égale à 0,12 µg/L (0,17 µg/g de créatinine), avec des niveaux augmentant avec la catégorie d'âge de la mère. Le 95^e percentile de la distribution des niveaux d'imprégnation au cadmium urinaire est égal à 0,49 µg/L (0,44 µg/g de créatinine).

I TABLEAU 14 I

Distribution des concentrations urinaires de cadmium (en µg/L) des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (résultats pondérés)

	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95% P95
Total	990	0,12	[0,11 ; 0,13]	<LOQ	0,07	0,12	0,22	0,36	0,49	[0,41 ; 0,54]
Âge (ans)*										
<=24	144	0,09	[0,07 ; 0,10]	<LOQ	<LOQ	0,09	0,16	0,24	0,28	[0,25 ; 0,32]
25-29	319	0,12	[0,11 ; 0,13]	<LOQ	0,07	0,11	0,18	0,33	0,47	[0,37 ; 0,59]
30-34	352	0,13	[0,12 ; 0,15]	<LOQ	0,07	0,14	0,26	0,40	0,51	[0,40 ; 0,60]
>=35	162	0,14	[0,12 ; 0,17]	<LOQ	0,08	0,14	0,26	0,38	0,54	[0,41 ; 0,68]

³⁰ La valeur HBM-I représente la concentration d'un biomarqueur d'exposition en dessous de laquelle (selon les connaissances du moment) il n'y a aucun risque d'effets défavorables sur la santé et, par conséquent, aucun besoin d'action. Pour des concentrations de biomarqueur comprises entre les valeurs d'HBM-I et d'HBM-II, le résultat du dosage doit être vérifié. S'il est confirmé, une démarche doit être entreprise pour identifier les sources potentielles d'exposition. L'exposition à la nuisance chimique correspondante devrait être éliminée ou réduite. La valeur HBM-I doit être considérée ainsi comme une valeur de vérification, de contrôle.

La valeur HBM-II représente la concentration d'un biomarqueur d'exposition au-dessus de laquelle il y a un risque accru d'effets défavorables sur la santé chez les individus sensibles de la population générale et, par conséquent, un besoin aigu de mesures de réduction d'exposition et le recours à des soins ou conseils sanitaires. La valeur HBM-II doit donc être considérée comme un niveau d'intervention ou d'action.

Distribution des concentrations urinaires de cadmium (en µg/g de créatinine) des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (résultats pondérés)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	990	0,17	[0,16 ; 0,18]	<LOQ	0,11	0,16	0,25	0,36	0,44	[0,40 ; 0,50]
Âge (ans)*										
<=24	144	0,13	[0,11 ; 0,15]	<LOQ	<LOQ	0,12	0,18	0,30	0,35	[0,27 ; 0,40]
25-29	319	0,15	[0,14 ; 0,16]	<LOQ	0,10	0,14	0,22	0,29	0,36	[0,31 ; 0,43]
30-34	352	0,18	[0,16 ; 0,19]	<LOQ	0,12	0,17	0,26	0,38	0,47	[0,41 ; 0,52]
>=35	162	0,21	[0,19 ; 0,24]	<LOQ	0,15	0,20	0,31	0,41	0,57	[0,44 ; 0,85]

LOD = 0,02 µg/L ; %>LOD = 99,3 % ; LOQ = 0,05 µg/L ; %>LOQ = 87,8 %

* Pour 13 sujets, l'âge était une donnée manquante

3.6.2.2 Niveaux élevés

La présence d'une quantité mesurable de cadmium dans les urines est un indicateur d'une exposition cumulée au cadmium mais ne signifie pas qu'il en résultera nécessairement des effets nocifs sur la santé.

Parmi les 990 sujets étudiés, une seule mère avait une cadmiurie supérieure à 4 µg/L. Ce cas a été signalé à l'unité mixte Elfe. La mère a été recontactée et a eu une prescription pour un dosage de contrôle ainsi que l'enfant. Les résultats ont été envoyés à son médecin traitant qui a eu la charge de l'envoyer, si nécessaire, consulter un spécialiste.

3.6.2.3 Niveaux d'imprégnation par le cadmium mesurés dans les études antérieures

- Études conduites chez les femmes enceintes

Il existe très peu d'études ayant permis de mesurer l'imprégnation des **femmes enceintes** par le cadmium. En France, seule l'étude Eden (Etude des déterminants pré et post-natals du développement et de la santé de l'enfant) a permis de mesurer l'imprégnation des femmes enceintes ayant accouché à Nancy et Poitiers, entre 2003 et 2006 [17]. Dans cette étude, les dosages biologiques ont été réalisés à partir d'échantillons de sang maternel. Compte-tenu de la faible corrélation entre les mesures de cadmium réalisées dans le sang et les urines [16], les concentrations mesurées dans cette étude ne sont pas comparables avec celles du volet périnatal. L'étude Eden est donc mentionnée ici à titre indicatif uniquement.

À l'étranger, seules deux études fournissent des données de concentrations urinaires en cadmium chez les femmes enceintes :

- En **Espagne**, la cohorte Inma conduite auprès de 489 femmes enceintes entre 2004 et 2006, a permis de mesurer les concentrations urinaires de cadmium au 1^{er} et au 3^e trimestre de la grossesse [9; 20]. La concentration moyenne (moyenne géométrique) mesurée au 3^e trimestre était égale à 0,53 µg/L (0,67 µg/g de créatinine), soit un niveau bien plus élevé que celui observé dans le volet périnatal ;
- Aux **États-Unis**, l'analyse spécifique des niveaux d'imprégnation mesurés chez les femmes enceintes participantes à l'étude Nhanes entre 2003 et 2010 (n=233), a montré que la concentration urinaire moyenne (moyenne géométrique) de cadmium était égale à 0,17 µg/L, soit un niveau équivalent à celui observé chez les femmes non-enceintes participantes à Nhanes (0,18 µg/L) [11]. Ce résultat concernait l'ensemble des femmes enceintes sans distinction de la période de la grossesse. L'imprégnation moyenne des femmes enceintes était légèrement plus faible au 3^e trimestre : elle était estimée à 0,11 µg/L, soit un niveau similaire à celui observé dans le volet périnatal (0,12 µg/L).

D'autres études ont également permis d'estimer l'imprégnation des femmes enceintes par le cadmium, notamment la cohorte mère-enfant Mirec conduite au Canada [8] ou encore des études conduites en Caroline du Nord [21] et en Norvège [10]. Néanmoins, les dosages ayant été réalisés dans le sang maternel, ces études n'ont pas pu être utilisées pour la comparaison avec les résultats du volet périnatal.

- Études conduites en population générale

Les études ayant permis de mesurer les concentrations urinaires de cadmium au sein de la population générale et en particulier des **femmes en âge de procréer** (moins de 49 ans) sont plus nombreuses. Compte-tenu de l'influence de la consommation de tabac sur les niveaux d'imprégnation par le cadmium [15], seules les études permettant de distinguer les concentrations urinaires en fonction du statut tabagique ont été retenues pour la comparaison avec les résultats du volet périnatal :

- en **France**, dans l'étude ENNS, conduite entre 2006 et 2007, la concentration urinaire moyenne (moyenne géométrique) chez l'ensemble des femmes (n=1 206) était égale à 0,31 µg/L (0,33 µg/g de créatinine) [17]. La concentration urinaire moyenne mesurée auprès des femmes non fumeuses âgées entre 18 et 39 ans était plus faible : 0,29 µg/L (0,23 µg/g de créatinine), soit un niveau supérieur à celui observé dans le volet périnatal ;
- En **Europe**, l'étude Democophes conduite dans 17 pays³¹ a permis de mesurer les concentrations urinaires de cadmium chez 1 685 mères (< 45 ans), incluses entre 2011 et 2012 [22; 23]. La concentration moyenne (moyenne géométrique) pour l'ensemble de la population d'étude était égale à 0,22 µg/L (0,20 µg/g de créatinine), elle était égale à 0,20 µg/L (0,18 µg/g de créatinine) chez les femmes non fumeuses. Les niveaux d'imprégnation par le cadmium mesurés en Europe n'étaient pas homogènes selon les pays : le plus faible niveau était observé au Danemark (0,11 µg/g de créatinine) et le niveau le plus élevé était observé en Pologne (0,36 µg/g de créatinine). A l'exception de certains pays (Danemark, Chypre, Hongrie, Portugal, Roumanie, Suède), les niveaux d'imprégnation mesurés dans Democophes étaient inférieurs à ceux observés dans le volet périnatal ;
- Aux **États-Unis**, la concentration urinaire moyenne mesurée chez les femmes de plus de 20 ans incluses dans l'étude Nhanes entre 2005 et 2012, était égale à 0,28 µg/L [15; 24]. La concentration urinaire moyenne (moyenne géométrique) était égale à 0,30 µg/L (0,24 µg/g de créatinine) chez les femmes non fumeuses âgées de 20 à 49 ans [25], soit un niveau supérieur à celui mesuré dans le volet périnatal ;
- Au **Canada**, la concentration urinaire moyenne mesurée chez les femmes âgées de 20 à 79 ans entre 2007 et 2011 était égale à 0,41 µg/L (0,53 µg/g de créatinine) [26]. Les concentrations urinaires de cadmium étaient plus faibles chez les femmes âgées de 20 à 39 ans (0,35 µg/L soit 0,34 µg/g de créatinine) [27] et chez les non-fumeurs (hommes et femmes confondus) (0,33 µg/L) [26]. Néanmoins, les données d'imprégnation par le cadmium chez les femmes non-fumeuses âgées de 20 à 39 ans n'étaient pas disponibles. Les résultats de cette étude ne sont donc présentés qu'à titre indicatif.

³¹ Allemagne, Belgique, Chypre, Danemark, Espagne, Grande-Bretagne, Hongrie, Irlande, Luxembourg, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse.

I TABLEAU 15 I

Niveaux d'imprégnation par le cadmium observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes et les femmes de moins de 45 ans non fumeuses (en µg/g de créatinine)

Pays	Étude	Année	Population	n	Matrice	MG (µg/g cr.)	P90 (µg/g cr.)	%>LOQ (LOQ*)
France	Volet périnatal	2011	Femmes enceintes à l'accouchement	990	Urine	0,17	0,36	100 % (0,02)
Espagne	Inma [9; 20]	2004-2006	Femmes enceintes (3 ^e trimestre)	489	Urine	0,67	1,30	90 % (0,2)
États-Unis	Nhanes [11]	2003-2010	Femmes enceintes (3 ^e trimestre)	233	Urine	0,11**	ND [†]	ND [†] (0,04)
France	ENNS	2006-2007	Femmes (18-39 ans) non fumeuses	157	Urine	0,23	0,42	100 % (0,01)
Europe ^{††}	Democophes	2011-2012	Mères (< 45 ans) non fumeuses	1 272	Urine	0,18	0,42	94 % (0,001-0,2)
			En Belgique	112	Urine	0,18	0,37	99 % (0,01)
			En Suisse	109	Urine	0,19	0,38	94 % (0,07)
			A Chypre	48	Urine	0,16	0,43	50 % (0,2)
			En République Tchèque	94	Urine	0,21	0,37	99 % (0,05)
			Au Danemark	123	Urine	0,11	0,26	90 % (0,03)
			En Espagne	73	Urine	0,19	0,46	97 % (0,03)
			En Hongrie	76	Urine	0,14	0,29	79 % (0,1)
			En Irlande	82	Urine	0,24	0,59	95 % (0,06)
			Au Luxembourg	51	Urine	0,21	0,39	100 % (0,05)
			En Pologne	81	Urine	0,36	0,83	100 % (0,01)
			Au Portugal	68	Urine	0,13	0,35	99 % (0,01)
			En Roumanie	66	Urine	0,13	0,38	82 % (0,05)
			En Suède	73	Urine	0,15	0,26	100 % (0,001)
			En Slovénie	96	Urine	0,22	0,41	97 % (0,06)
			En Slovaquie	100	Urine	0,24	0,46	100 % (0,05)
			Au Royaume Uni	20	Urine	0,23	0,42	100 % (0,02)
États-Unis	Nhanes	2003-2008	Femmes (20-49 ans) non fumeuses	599	Urine	0,24	0,30 [‡]	92 % (0,04)

* LOQ donnée en µg/L ; **résultat en µg/L ; [†] ND : Non disponible ; ^{††} Allemagne, Belgique, Chypre, Danemark, Espagne, Grande-Bretagne, Hongrie, Irlande, Luxembourg, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse ; [‡] P75.

3.6.3 Déterminants de l'imprégnation par le cadmium

La liste des variables testées pour la recherche des déterminants et la procédure appliquée pour les sélectionner dans le modèle final (cf. § 2.5.3) sont détaillées en annexe 4. Les variables explicatives dont l'association avec la concentration en cadmium dans les urines de la mère a été étudiée sont les suivantes :

- Facteurs alimentaires : la fréquence de consommation des légumes racines, la fréquence de consommation du pain, la consommation de l'eau en bouteille, la consommation de l'eau du robinet, la fréquence de consommation du chocolat, la fréquence de consommation des pommes de terre, la fréquence de consommation du poisson, la fréquence de consommation des champignons, la fréquence de consommation des abats, la fréquence de consommation de coquillages et crustacés et la fréquence de consommation de céréales.
- Autres facteurs : tabagisme, présence d'arbres ou potager au domicile, nombre de sites pollués ou potentiellement polluants au cadmium à proximité de la commune de résidence et âge gestationnel.

Les variables d'ajustement sélectionnées étaient : l'indice de masse corporelle (IMC) de la mère avant la grossesse, l'âge de la mère, le revenu mensuel du foyer et le niveau d'étude de la mère.

La concentration en créatinine après transformation logarithmique a été introduite dans le modèle multivarié comme variable d'ajustement.

Il a été observé dans cette étude une augmentation des concentrations en cadmiurie avec l'âge, une diminution avec l'augmentation de l'indice de la masse corporelle ainsi qu'avec le niveau d'étude de la mère.

Les concentrations en cadmium urinaire étaient plus élevées chez les **fumeuses pendant la grossesse** que chez les non-fumeuses. Toutefois, cette augmentation était non significative. Une augmentation des concentrations urinaires en cadmium était également observée avec la fréquence de **consommation de légumes « racines »** (poireau, carotte, oignon, ail, artichaut, potiron, chou) plus élevée : par rapport aux femmes consommant des légumes racines près de deux fois par semaine, l'imprégnation était augmentée de 7,8 % [0,31 ; 16,0] chez les femmes en consommant plus d'une fois par jour.

Enfin, contrairement à la littérature, une augmentation de la cadmiurie a été observée dans cette étude avec la **non-consommation de poisson** : par rapport aux femmes enceintes consommant du poisson une fois par semaine ou plus, l'imprégnation était augmentée de 18,8 % [2,2 ; 37,4] chez les femmes n'en consommant jamais. Une explication possible pourrait être la non-prise en compte d'une source d'exposition alimentaire commune chez les non-consommateurs de poissons, non caractérisée.

I TABLEAU 16 I

Déterminants de l'imprégnation par le cadmium ajustée sur la créatinine (variables qualitatives)

Variable qualitative	n (%)*	% Augmentation	IC95%
Niveau d'étude de la mère**			
Non scolarisé/primaire/collège/CAP ou BEP	159 (27,1)	Référence	-
Lycée filières générale, technique et professionnelle	184 (20,1)	-11,2	[-21,6 ; 0,6]
Études supérieures	527 (52,8)	-25,9	[-33,8 ; -17,0]
Statut tabagique de la mère			
Non fumeuse, non exposée	399 (47,4)	Référence	-
Fumeuse pendant la grossesse	180 (21,4)	7,7	[-4,4 ; 21,4]
Arrêt avant la grossesse	210 (22,4)	-2,7	[-13,7 ; 9,4]
Non fumeuse, exposée passivement	78 (8,8)	-7,2	[-19,5 ; 7,0]
Consommation de poisson pendant la grossesse			
Une fois par semaine ou plus	372 (48,4)	Référence	-
Une fois par mois ou moins	351 (42,3)	6,3	[-3,1 ; 17,6]
Jamais	66 (9,3)	18,8	[2,2 ; 37,4]
Consommation de coquillages et crustacés			
Jamais	330 (41,0)	Référence	-
Moins de 1 fois par mois	157 (20,8)	-1,8	[-11,8 ; 9,0]
1 à 3 fois par mois	237 (28,8)	-7,2	[-15,0 ; 1,2]
4 fois par mois ou plus	70 (9,4)	-4,2	[-17,0 ; 11,5]

* n = effectif dans l'échantillon ; % dans la population ; ** variable d'ajustement forcée dans le modèle

I TABLEAU 17 I

Déterminants de l'imprégnation par le cadmium ajustée sur la créatinine (variables quantitatives)

Variables quantitatives	Moyenne [P25 – P75]	Augmentation entre le P25 et P75	
		%	IC95%
Âge de la mère* (années)	30,1 [26,5 ; 33,9]	40,0%	[27,0 ; 54,0]
IMC avant la grossesse* (kg/m ²)	24,3 [20,5 ; 26,8]	-5,6%	[-11,0 ; -0,15]
Revenu mensuel du foyer* (€)	3 132 [2107 ; 3712]	-4,8 %	[-9,8 ; 0,45]
Quantité d'eau de robinet consommée (L/mois)	22,7 [1,4 ; 35,2]	-0,35%	[-7,3 ; 7,2]
Consommation des légumes racines (nb de fois/mois)	29,0 [10,6 ; 38,5]	7,8%	[0,31 ; 16,0]

* variable d'ajustement forcée dans le modèle

Les analyses de sensibilité réalisées en supprimant les valeurs extrêmes (P99) des concentrations urinaires de cadmium ou des variables explicatives continues (consommation de légumes racines, etc.), ont montré que le modèle construit était stable.

3.6.4 Discussion

Dans le volet périnatal, le cadmium était quantifié dans tous les échantillons d'urine analysés, soit un taux de quantification comparable à ceux observés dans les études étrangères conduites auprès de femmes enceintes et des femmes en âge de procréer (taux de quantification compris entre 82 % et 100 %). Les concentrations urinaires en cadmium observées dans le cadre du volet périnatal étaient similaires à celles mesurées chez les femmes enceintes en fin de grossesse aux États-Unis [11] mais elles étaient très inférieures à celles mesurées chez les femmes enceintes espagnoles [9; 20]. L'écart observé avec les résultats de la cohorte Inma conduite en Espagne était néanmoins cohérent avec le constat apporté par les auteurs de cette étude : les concentrations urinaires en cadmium mesurées dans Inma étant supérieures à celles rapportées dans la littérature pour la population générale [9].

Les niveaux d'imprégnation urinaire par le cadmium observés dans le volet périnatal étaient généralement inférieurs à ceux mesurés en population générale chez les femmes en âge de procréer (moins de 49 ans) dans les précédentes études réalisées en France, en Europe et aux États-Unis. Cependant cet écart était réduit lorsque seule la population des femmes non fumeuses était considérée. Ce constat pourrait s'expliquer par la diminution de la consommation de tabac, source connue d'exposition au cadmium, chez les femmes enceintes comparativement à l'ensemble des femmes en âge de procréer. Par ailleurs, l'écart entre les résultats du volet périnatal et les études en population générale était d'autant plus réduit, lorsque les concentrations étaient ajustées sur la créatinine. Il est ainsi possible de suspecter des variations métaboliques chez la femme enceinte comme l'effet de la dilution urinaire pouvant expliquer les différences de concentrations retrouvées entre le volet périnatal et les autres études de la littérature conduite auprès de femmes non enceintes. Néanmoins, l'effet de la grossesse sur l'excrétion urinaire du cadmium est peu connu et les études conduites auprès de femmes enceintes sont peu nombreuses. L'observation d'une diminution des concentrations urinaires en cadmium chez les femmes enceintes semble cohérente avec les résultats des études Inma [9] et Nhanes [11], bien que dans ces études l'écart observé soit plus faible que dans le volet périnatal. Cette diminution semble en revanche contradictoire avec l'observation, dans certaines études, de niveaux d'imprégnation plus élevés chez les femmes enceintes en comparaison avec les hommes adultes ; cet écart s'expliquant par un déficit en fer chez les femmes enceintes [28].

Dans le volet périnatal, le percentile 95 estimé était inférieur à la valeur de référence proposée dans l'étude ENNS pour les personnes adultes (hommes et femmes) de moins de 40 ans (0,50 µg/g de créatinine). Toutefois, étant donné le métabolisme particulier des femmes enceintes, il serait certainement pertinent de construire une valeur de référence pour cette population particulière.

Dans cette étude, conformément à la littérature, une augmentation des concentrations en cadmium avec l'âge [29 ; 30] et une relation inverse avec l'indice de la masse corporelle ont été retrouvées. En effet, les concentrations en cadmium urinaire reflètent une exposition cumulative.

Une diminution des concentrations urinaires en cadmium a également été retrouvée chez les mères avec un niveau d'étude supérieur conformément à la littérature [21; 29; 30].

Toutefois, même si les concentrations en cadmium chez les fumeuses pendant la grossesse étaient plus élevées que chez les non-fumeuses, cette augmentation restait non significative contrairement à la littérature [21; 29-31]. Cela peut peut-être s'expliquer par une sous-déclaration de tabagisme chez les femmes au cours de la grossesse. Cette sous-déclaration aurait pu être étudiée avec le dosage de la cotinine. En effet, dans le cadre de l'étude pilote Elfe, des différences avaient été observées entre le statut tabagique établi sur la base du

dosage de la cotinine urinaire et celui établi à partir des déclarations de la mère. Ces différences allaient dans le sens d'une sous-déclaration de la consommation de tabac par les mères ; 4 % des femmes déclarant ne pas avoir fumé pendant la grossesse avaient pourtant un niveau de cotinine urinaire correspondant à des fumeuses. Dans la cohorte de femmes enceintes en Caroline du Nord [21], d'après les concentrations en cotinine, 24,7 % des participantes étaient considérées comme des fumeuses pendant leur grossesse alors que seulement 16,6% étaient identifiées fumeuses d'après leur dossier médical.

Enfin, concernant les consommations alimentaires, le cadmium se retrouve facilement dans les plantes cultivées comme le riz, le blé, les légumes et les pommes de terre car dans de nombreuses régions du monde, les sols agricoles sont contaminés à bas niveau par le cadmium, provoquant une augmentation des concentrations en cadmium dans ces aliments. Dans cette étude, une élévation des concentrations urinaires en cadmium n'a été retrouvée que pour les femmes ayant une fréquence élevée de consommation de légumes classés dans cette étude comme « racines », à savoir carottes, ail, oignon, échalote, artichauts, fenouil, asperges, céleri, potiron, patate douce, chou dont chou-rave et de poireaux. En effet, les consommations de betteraves, radis et navets n'étaient pas renseignées dans les questionnaires et n'ont pas pu être intégrées dans l'analyse. Par ailleurs, dans la première étude de biosurveillance humaine flamande (Flehs 1) [32], une influence de la consommation de fruits et légumes de saisons avait été retrouvée. Celle-ci n'avait pour autant pas été confirmée dans la seconde étude de biosurveillance flamande (Flehs 2) [28].

Contrairement à ENNS [17], il n'a pas été observé d'augmentation de la cadmiurie avec l'augmentation de la fréquence de consommation de céréales, de pommes de terre et la consommation d'eau du robinet.

Nous n'avons pas non plus retrouvé de relation entre les concentrations en cadmium urinaire mesurées et l'indicateur d'exposition résidentielle construit.

Il n'a pas non plus été retrouvé d'augmentation de la cadmiurie avec la consommation de crustacés, coquillages, d'abats et de champignons, alors que de fortes teneurs en cadmium sont mesurées dans ces aliments [2]. Une explication pourrait être que dans notre étude, seules les consommations alimentaires récentes (au cours des derniers mois de grossesse) ont été recueillies via un questionnaire fréquentiel, alors que le cadmium est un toxique cumulatif. De plus, il est possible qu'un seul questionnaire fréquentiel ne renseigne pas suffisamment les consommations alimentaires influençant la cadmiurie et que les femmes enceintes au cours du dernier trimestre aient un comportement alimentaire ne reflétant pas leur consommation alimentaire habituelle.

3.6.5 Conclusion

Dans le volet périnatal, le cadmium était quantifié dans 88 % des échantillons d'urine analysés. La concentration moyenne en cadmium mesurée chez les femmes enceintes incluses dans l'étude était du même ordre de grandeur que celle observée chez les femmes enceintes aux États-Unis entre 2003 et 2010. La comparaison des résultats du volet périnatal avec ceux des études antérieures conduites en population générale est limitée compte tenu de l'effet potentiel de la grossesse sur l'excrétion urinaire du cadmium (la littérature étant contradictoire à ce sujet) et de la diminution probable de la consommation de tabac (source d'exposition connue au cadmium).

Conformément à la littérature, la cadmiurie était plus élevée avec l'âge des mères et diminuée avec l'IMC et un niveau d'étude supérieur.

L'imprégnation par le cadmium avait tendance à augmenter avec la consommation de légumes racines (poireau, carotte, oignon, etc.). En revanche, il n'a pas été retrouvé d'influence des

autres sources d'exposition établies dans la littérature comme cela avait été le cas dans l'étude ENNS (consommation de poisson, tabac, etc.). L'absence d'association univoque entre la consommation de tabac et la concentration urinaire en cadmium pourrait s'expliquer par une potentielle sous-déclaration de la consommation de tabac d'une part, et par l'absence d'information concernant la consommation au cours des heures ou jours précédant la réalisation du prélèvement urinaire, d'autre part.

Les concentrations en cadmium retrouvées dans le sang du cordon et dans le lait maternel dans des études nord-américaines et belges étant généralement plus faibles que les concentrations mesurées chez les mères, il semblerait que les enfants de la cohorte aient été très faiblement exposés au cadmium.

Références bibliographiques

1. ATSDR. *Toxicological profile for cadmium*. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2012.
2. Anses. *Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2), Tome 1. Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-oestrogènes*. Maisons-Alfort: 2011.
3. OMS, IPCS. *Environmental health criteria : Cadmium*. Geneva: World Health Organisation, 1992.
4. Fresquez MR, Pappas RS, Watson CH. *Establishment of toxic metal reference range in tobacco from US cigarettes*. J Anal Toxicol. 2013;37(5):298-304.
5. Lauwerys R, Buchet JP, Roels H, Hubermont G. *Placental transfer of lead, mercury, cadmium, and carbon monoxide in women. I. Comparison of the frequency distributions of the biological indices in maternal and umbilical cord blood*. Environmental research. 1978;15(2):278-89.
6. Truska P, Rosival L, Balazova G, Hinst J, Rippel A, Palusova O, et al. *Blood and placental concentrations of cadmium, lead, and mercury in mothers and their newborns*. Journal of hygiene, epidemiology, microbiology, and immunology. 1989;33(2):141-7.
7. Nordberg GF, Kjellstrom T. *Metabolic model for cadmium in man*. Environmental health perspectives. 1979;28:211-7.
8. Arbuckle TE, Liang CL, Morisset AS, Fisher M, Weiler H, Cirtiu CM, et al. *Maternal and fetal exposure to cadmium, lead, manganese and mercury: The MIREC study*. Chemosphere. 2016;163:270-82.
9. Fort M, Cosin-Tomas M, Grimalt JO, Querol X, Casas M, Sunyer J. *Assessment of exposure to trace metals in a cohort of pregnant women from an urban center by urine analysis in the first and third trimesters of pregnancy*. Environ Sci Pollut Res Int. 2014;21(15):9234-41.
10. Hansen S, Nieboer E, Sandanger TM, Wilsgaard T, Thomassen Y, Veyhe AS, et al. *Changes in maternal blood concentrations of selected essential and toxic elements during and after pregnancy*. J Environ Monit. 2011;13(8):2143-52.

11. Jain RB. *Effect of pregnancy on the levels of urinary metals for females aged 17-39 years old: data from National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2010*. J Toxicol Environ Health A. 2013;76(2):86-97.
12. Akesson A, Lundh T, Vahter M, Bjellerup P, Lidfeldt J, Nerbrand C, et al. *Tubular and glomerular kidney effects in Swedish women with low environmental cadmium exposure*. Environmental health perspectives. 2005;113(11):1627-31.
13. Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, et al. *No clear-cut evidence for cadmium-induced renal tubular dysfunction among over 10,000 women in the Japanese general population: a nationwide large-scale survey*. International archives of occupational and environmental health. 2003;76(3):186-96.
14. Alfven T, Jarup L, Elinder CG. *Cadmium and lead in blood in relation to low bone mineral density and tubular proteinuria*. Environmental health perspectives. 2002;110(7):699-702.
15. Hecht EM, Arheart K, Lee DJ, Hennekens CH, Hlaing WM. *A cross-sectional survey of cadmium biomarkers and cigarette smoking*. Biomarkers. 2016;21(5):429-35.
16. Adams SV, Newcomb PA. *Cadmium blood and urine concentrations as measures of exposure: NHANES 1999-2010*. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2014;24(2):163-70.
17. Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. *Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 1. Présentation générale de l'étude. Métaux et métalloïdes*. Saint-Maurice: 2011.
18. Suwazono Y, Sand S, Vahter M, Filipsson AF, Skerfving S, Lidfeldt J, et al. *Benchmark dose for cadmium-induced renal effects in humans*. Environmental health perspectives. 2006;114(7):1072-6.
19. Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M. *Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission*. International journal of hygiene and environmental health. 2011;215(1):26-35.
20. Forns J, Fort M, Casas M, Caceres A, Guxens M, Gascon M, et al. *Exposure to metals during pregnancy and neuropsychological development at the age of 4 years*. Neurotoxicology. 2014;40:16-22.
21. Edwards SE, Maxson P, Miranda ML, Fry RC. *Cadmium levels in a North Carolina cohort: Identifying risk factors for elevated levels during pregnancy*. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2015;25(4):427-32.
22. Den HE, Govarts E, Willems H, Smolders R, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, et al. *First Steps toward Harmonized Human Biomonitoring in Europe: Demonstration Project to Perform Human Biomonitoring on a European Scale*. Environ Health Perspect. 2015;123(3):255-63.
23. Berglund M, Larsson K, Grandér M, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, Schwedler G, et al. *Exposure determinants of cadmium in European mothers and their children*. Environ Res. 2015;141:69-76.
24. CDC. *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Updated Tables, August, 2014*. Atlanta: 2014.

25. Gallagher CM, Chen JJ, Kovach JS. *The relationship between body iron stores and blood and urine cadmium concentrations in US never-smoking, non-pregnant women aged 20-49 years*. Environ Res. 2011;111(5):702-7.
26. Garner R, Levallois P. *Cadmium levels and sources of exposure among Canadian adults*. Health reports. 2016;27(2):10-8.
27. Santé Canada. *Deuxième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada*. 2013.
28. Akesson A, Berglund M, Schutz A, Bjellerup P, Bremme K, Vahter M. *Cadmium exposure in pregnancy and lactation in relation to iron status*. Am J Public Health. 2002;92(2):284-7.
29. Baeyens W, Vrijens J, Gao Y, Croes K, Schoeters G, Den Hond E, et al. *Trace metals in blood and urine of newborn/mother pairs, adolescents and adults of the Flemish population (2007-2011)*. International journal of hygiene and environmental health. 2014;217(8):878-90.
30. Berglund M, Larsson K, Grandér M, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, Schwedler G, et al. *Exposure determinants of cadmium in European mothers and their children*. Environmental research. 2014.
31. Menai M, Heude B, Slama R, Forhan A, Sahuquillo J, Charles MA, et al. *Association between maternal blood cadmium during pregnancy and birth weight and the risk of fetal growth restriction: the EDEN mother-child cohort study*. Reproductive toxicology (Elmsford, NY). 2012;34(4):622-7.
32. Koppen G, Den Hond E, Nelen V, Van De Mieroop E, Bruckers L, Bilau M, et al. *Organochlorine and heavy metals in newborns: results from the Flemish Environment and Health Survey (FLEHS 2002-2006)*. Environment international. 2009;35(7):1015-22.

3.7 Césium

3.7.1 Généralités sur le césium

3.7.1.1 Utilisations et réglementations

Le césium (Cs) est un métal alcalin blanc argenté qui réagit violemment avec l'air et l'eau, ce qui entraîne une réaction semblable à une explosion. Dans l'environnement, le césium peut se trouver sous sa forme stable (^{133}Cs) ou bien sous forme radioactive, le radio-isotope principal étant le ^{137}Cs [1].

Le césium 133 est utilisé depuis 1967 pour définir la seconde du système d'unités international ainsi que dans les horloges atomiques de haute précision [2]. Il est aussi employé dans les photomultiplicateurs, les compteurs à scintillation, les lampes infra-rouge et entre en jeu dans la polymérisation en tant que catalyseur [3; 4].

Le césium 137 est généré lors de la fission de l'uranium dans les barres combustibles des centrales nucléaires en fonctionnement normal ainsi que dans les armes nucléaires explosées [4]. Ce radioisotope du césium peut être utilisé dans le traitement de cancers ainsi que dans des instruments de mesure de l'épaisseur de matériaux et de niveaux [5; 6]. Les limites annuelles d'exposition au césium radioactif sont régies par les articles R.1333-8, R.1333-63 à 68 du Code de la santé publique.

Suite aux incidents survenus dans les centrales nucléaires de Tchernobyl et de Fukushima, les importations de produits agricoles originaires de pays tiers sont réglementées par les règlements (UE) n° 733/2008 et n° 996/2012.

3.7.1.2 Exposition de la population

- Les expositions alimentaires

Les expositions au césium dues à l'alimentation sont très faibles bien que réglementées. En effet, le lait, les produits laitiers ainsi que les aliments destinés aux nourrissons ne peuvent pas comporter plus de 370 Bq.kg-1, les autres produits alimentaires eux peuvent contenir jusqu'à 600 Bq.kg-1 maximum [7; 8]. Depuis l'accident de Tchernobyl des campagnes annuelles de recherche de césium dans l'alimentation sont effectuées par la Direction générale de l'alimentation ainsi que par la Direction Générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes. Les concentrations retrouvées chaque année sont très faibles et aucun dépassement de la norme n'a été observé [9; 10].

- Les expositions environnementales

Le césium, par sa faible utilisation dans l'industrie, est libéré en très petite quantité par les activités humaines. Il est toutefois parfois retrouvé dans les cendres provenant des incinérateurs de déchets dangereux ou celles de charbon provenant des centrales nucléaires [4].

- Les expositions professionnelles

Le césium étant peu utilisé dans l'industrie, seuls les travailleurs de l'industrie nucléaire y sont exposés [4].

- Grossesse et allaitement

Quel que soit l'isotope, le césium traverse la barrière placentaire jusqu'à atteindre le fœtus. Il se trouve aussi dans le lait maternel [4].

Une étude suédoise a montré que 15% de l'apport quotidien des mères en ^{137}Cs est transféré au bébé par l'allaitement [11]. Une étude sur une femme russe confirme ce chiffre [12].

3.7.1.3 Devenir dans l'organisme

a. Absorption et distribution

La toxico-cinétique du césium a été étudiée à la fois chez l'homme et l'animal [4]. Ces études ont montré que le césium stable et ses isotopes radioactifs se comportent de la même façon dans le corps humain.

Quelle que soit la voie d'exposition, le césium pénétrant dans l'organisme sous forme soluble est facilement et quasiment totalement absorbé dans la circulation systémique [4]. Une fois absorbé, le césium soluble est rapidement et largement distribué dans l'ensemble des tissus mous, avec une prédominance pour les muscles squelettiques [13; 14].

L'absorption *via* la voie cutanée a été prouvée uniquement chez le rat [4].

Le césium a le même comportement dans le corps humain que le potassium [15]. Tous deux sont des métaux alcalins qui se distribuent dans tout le corps en tant que cations, et sont intégrés dans les fluides intracellulaires par des mécanismes de transport actifs. Le césium peut rivaliser avec le potassium pour le transport à travers les canaux potassiques et peut également remplacer le potassium dans l'activation de la pompe à sodium et le transport induit dans la cellule. Dans les deux types de transport, le mouvement du césium est lent comparé à celui du potassium. Les mécanismes de transport favorisent généralement le potassium. Il en résulte un temps de séjour plus important pour le césium que pour le potassium dans les cellules musculaires et donc dans tout le corps. Cependant, le césium semble un peu plus favorablement rivaliser avec le potassium au cours du transport hors des globules rouges et à travers ou entre les cellules épithéliales [16; 17].

b. Élimination

L'excrétion du césium est majoritairement urinaire [4]. Le césium pénétrant dans l'organisme par voie respiratoire et orale sous forme insoluble est majoritairement éliminé dans les fèces [4]. Lors d'une absorption par ingestion, la fraction urinaire moyenne est de 0,86 [4]. La demi-vie d'élimination urinaire du césium est d'environ 27 jours [18].

c. Métabolisme pendant la grossesse

Des études ont permis de mettre en évidence la diminution de la demi-vie d'élimination du césium chez les femmes enceintes [12; 19]. Néanmoins, les effets sur l'élimination urinaire du césium semblent complexes. Dans le cadre de la cohorte Inma (*Infancia y Medio Ambiente*) conduite entre 2004 et 2006 en Espagne, 63 % des femmes incluses avaient des concentrations urinaires en césium significativement plus faibles au 3^e trimestre de la grossesse par rapport au 1^{er} trimestre [20]. La diminution observée était faible (11 % en moyenne). L'étude Nhanes (*National Health and Nutrition Examination Survey*) a également mis en évidence l'existence d'une diminution des concentrations urinaires de césium au cours de la grossesse [21]. Néanmoins, les concentrations urinaires de césium mesurées chez les femmes enceintes étaient plus élevées que celles mesurées chez les autres femmes âgées de 17 à 39 ans [21]. L'écart de concentration observé entre ces deux populations était d'environ 20 %.

3.7.1.4 Effets sanitaires

L'exposition aiguë au césium stable sous forme de chlorure de césium par voie orale peut provoquer une diminution de l'appétit, des nausées, des vomissements, des diarrhées et même des arythmies [22]. L'exposition oculaire à l'hydroxyde de césium peut provoquer des irritations sévères [23; 24].

Le césium 137 en exposition aiguë peut comme toute irradiation provoquer des nausées, des vomissements, des diarrhées, des saignements, des comas voire la mort [6]. L'exposition cutanée à haute dose peut aussi induire des érythèmes, des ulcères et des nécroses tissulaires.

Si une exposition à très forte dose a lieu durant la grossesse au moment du développement du système nerveux du fœtus, les cellules peuvent être endommagées et entraîner des cancers, des changements de comportements ainsi qu'une diminution de la capacité mentale. Cette exposition à de telle dose semble tout de même peu probable.

Les études sur les effets du césium chez l'homme et l'animal ont surtout portées sur sa biocinétique et l'effet radioactif du césium [4], et non pas sur la toxicité propre de ce dernier.

3.7.1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques du césium

Le dosage de césium dans les urines reflète l'exposition récente au césium (au cours des jours ou semaines précédant la réalisation du prélèvement biologique) sachant que la voie urinaire est la voie d'élimination majoritaire [3].

La mesure des concentrations urinaires de césium réalisées chez les femmes enceintes dans le cadre de la cohorte Inma et de l'étude Nhanes, a montré que celles-ci diminuaient légèrement au cours de la grossesse (ratio de 0,9 entre les concentrations médianes au 3^e trimestre et au 1^{er} trimestre), probablement en raison d'une augmentation de la dilution urinaire [20; 21]. Néanmoins, les résultats de l'étude Nhanes suggèrent que les concentrations urinaires de césium mesurées chez les femmes enceintes sont supérieures à celles mesurées chez les femmes non-enceintes [21]. La raison de cette augmentation n'est pas clairement établie et nécessiterait des études complémentaires.

3.7.2 Résultats des analyses descriptives

3.7.2.1 Résultats de dosage

Les distributions (moyenne géométrique et percentiles) des concentrations urinaires de césium en µg/L et ajustées sur la créatinine (en µg/g de créatinine) sont présentées dans le tableau 18.

Dans le volet périnatal, le césium était détecté et quantifié dans 100 % des échantillons analysés. La moyenne géométrique des niveaux d'imprégnation par le césium était égale à 4,9 µg/L, soit 6,7 µg/g de créatinine. Le 95^e percentile de la distribution du césium était égal à 15,0 µg/L, soit 14,6 µg/g de créatinine. Les concentrations urinaires de césium augmentaient avec l'âge de la mère.

I TABLEAU 18 I

Distribution des concentrations urinaires de césium (en µg/L) des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (résultats pondérés)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	990	4,93	[4,64 ; 5,25]	1,97	3,18	5,14	7,99	11,24	14,96	[13,51 ; 16,26]
Âge (ans)*										
<=24	144	4,01	[3,15 ; 4,83]	1,27	2,65	4,72	6,98	8,59	10,10	[8,97 ; 12,80]
25-29	319	4,95	[4,52 ; 5,41]	2,05	3,38	5,09	7,58	10,98	13,07	[10,49 ; 14,90]
30-34	352	5,34	[4,98 ; 5,76]	2,12	3,41	5,42	8,64	13,00	16,07	[13,60 ; 18,90]
>=35	162	4,94	[4,33 ; 5,62]	1,79	2,94	5,09	8,24	10,99	15,96	[11,73 ; 20,09]

Distribution des concentrations urinaires de césium (en µg/g de créatinine) des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (résultats pondérés)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	990	6,72	[6,52 ; 6,93]	4,10	5,02	6,37	8,46	11,28	14,62	[13,62 ; 15,93]
Âge (ans)*										
<=24	144	6,05	[5,45 ; 6,65]	3,54	4,49	6,21	8,13	10,41	11,11	[9,95 ; 12,35]
25-29	319	6,39	[6,07 ; 6,79]	4,05	4,81	5,96	7,86	10,44	13,30	[10,95 ; 14,57]
30-34	352	7,02	[6,71 ; 7,36]	4,20	5,14	6,58	8,76	12,15	15,61	[12,93 ; 19,69]
>=35	162	7,33	[6,87 ; 7,88]	4,66	5,39	6,95	9,12	12,90	16,98	[14,09 ; 20,48]

LOD = 0,02 µg/L ; %>LOD = 100 % ; LOQ = 0,05 µg/L ; %>LOQ = 100 %

* Pour 13 sujets, l'âge était une donnée manquante

3.7.2.2 Niveaux élevés

Le 99^e percentile des concentrations urinaires de césium était égal à 24,25 µg/L (25,98 µg/g de créatinine). Les données des questionnaires adressés à la mère dans la cadre de la cohorte Elfe ne permettaient pas d'identifier les sources d'exposition potentielles au césium chez les femmes les plus fortement imprégnées (concentrations supérieures au P99). L'âge moyen, la consommation de tabac pendant la grossesse, l'indice de masse corporelle (IMC) et la primiparité, variables potentiellement liées à une augmentation de l'imprégnation par le césium chez les femmes enceintes [21], ne semblaient pas expliquer l'observation de valeurs d'imprégnation plus élevées chez ces femmes.

3.7.2.3 Niveaux d'imprégnation par le césium mesurés dans les études antérieures

- Études conduites chez les femmes enceintes

En France, il n'existe aucune étude ayant permis de renseigner l'imprégnation par le césium au sein de la population générale adulte et en particulier chez les femmes enceintes.

Seules deux études conduites à l'étranger ont permis de mesurer l'imprégnation des **femmes enceintes** par le césium dans des échantillons d'urine [20; 21] :

- La cohorte Inma (*Infancia y Medio Ambiente*) conduite en **Espagne** auprès de 489 femmes enceintes entre 2004 et 2006 [20]. Cette étude a permis de mesurer les concentrations urinaires de césium au 1^{er} et au 3^e trimestre de la grossesse. La concentration médiane au 3^e trimestre (6,8 µg/g de créatinine) et le P90 (11,0 µg/g de créatinine) étaient similaires aux niveaux mesurés dans le volet périnatal. Les résultats non ajustés sur la créatinine (en µg/L) n'étaient pas disponibles ;
- L'étude Nhanes (*National Health and Nutrition Examination Survey*) conduite aux **États-Unis** depuis 2003. Une analyse spécifique a permis de renseigner les niveaux

d'imprégnation par le césium chez les femmes enceintes participantes à l'étude Nhanes entre 2003 et 2010 (n=233) [21]. La concentration urinaire moyenne (moyenne géométrique) en césium chez les femmes enceintes était de 5,1 µg/L, soit un niveau similaire à celui observé dans le volet périnatal. Ce résultat concernait l'ensemble des femmes enceintes sans distinction de la période de la grossesse. Les résultats ajustés sur la créatinine (en µg/g de créatinine) n'étaient pas disponibles dans l'article cité.

- Études conduites chez les femmes adultes

En l'absence de données univoques relatives à l'effet de la grossesse sur les concentrations urinaires de césium, les études réalisées auprès de **femmes adultes non enceintes** ont également été utilisées pour la comparaison avec les résultats du volet périnatal. Les principaux résultats des études utilisées pour la comparaison avec le volet périnatal sont présentés dans le tableau 19 ; ces études concernaient :

- Une étude conduite au **Royaume-Uni**, entre Glasgow et Southampton, auprès de 132 adultes (dont 50 femmes) ne présentant pas d'exposition professionnelle aux métaux. La concentration urinaire médiane de césium chez les femmes adultes était de 4,9 µmol/mol de créatinine, soit 5,8 µg/g de créatinine³² [25] ;
- Le deuxième cycle de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS), conduite au **Canada** entre 2009 et 2011 [26]. Dans le cadre de cette étude qui comprend un volet de biosurveillance, les concentrations urinaires de césium ont été mesurées auprès de 1 975 femmes âgées entre 20 et 79 ans. La concentration moyenne (moyenne géométrique) était égale à 4,5 µg/L (4,8 µg/g de créatinine), soit un niveau inférieur à celui observé dans le volet périnatal ;
- Le quatrième volet de l'étude Nhanes conduite aux **États-Unis**, entre 2011 et 2012. La concentration urinaire moyenne (moyenne géométrique) de césium mesurée chez les femmes adultes (plus de 20 ans) non fumeuses était égale à 3,6 µg/L (5,0 µg/g de créatinine) [27], soit un niveau inférieur à celui mesuré dans le volet périnatal.

La cohorte Uppsala conduite en **Suède** entre 2000 et 2009 [19] a permis de mesurer les concentrations en césium dans le lait maternel au sein d'un sous-groupe de femmes allaitantes incluses dans la cohorte. En l'absence de données disponibles dans la littérature permettant d'estimer un coefficient de partition du césium dans le lait maternel et l'urine, l'étude n'est citée ici qu'à titre indicatif.

Les résultats des études conduites chez les femmes enceintes et chez les femmes adultes en population générale sont synthétisés dans le tableau 19. Pour faciliter la comparaison entre les études, il a été décidé de présenter, lorsque cela était possible, la valeur médiane en en µg/g de créatinine.

³² Masse molaire du césium égale à 132,90 g/mol ; masse molaire de la créatine égale à 113,12 g/mol.

I TABLEAU 19 I

Niveaux d'imprégnation par le césium observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes et adultes (en µg/g de créatinine)

Pays	Étude	Année	Population	n	Matric e	Med.	P95	%>LOQ (LOQ*)
France	Volet périnatal	2011	Femmes enceintes (accouchement)	990	Urine	6,4	14,6	100 % (0,02)
Espagne	Inma [20]	2004-2006	Femmes enceintes (3 ^e trimestre)	489	Urine	6,8	11,0* *	100 % (0,20)
États- Unis	Nhanes [21]	2003-2010	Femmes enceintes	233	Urine	5,1 [†]	ND ^{††}	ND ^{††}
Royaume- Uni	[25]	2014	Femmes (18-66 ans)	50	Urine	5,8	12,5	100 % (0,09)
États-Unis	Nhanes [27]	2011-2012	Femmes non fumeuses (>20 ans)	701	Urine	5,0	11,9	100 % (0,12)
Canada	ECMS [26]	2009-2011	Femmes (20-74 ans)	1 975	Urine	4,8	10,5	100 % (0,1)

Med : médiane ; *LOQ en µg/L ; **P90 = 90^e percentile ; [†] moyenne géométrique en µg/L ; ^{††}ND : Non disponible

3.7.3 Discussion

Dans le volet périnatal, le césium était quantifié dans tous les échantillons d'urine analysés, soit un taux de quantification identique à ceux observés dans les études étrangères conduites auprès de femmes enceintes et de femmes adultes en population générale. Les concentrations urinaires en césium observées dans le volet périnatal étaient similaires à celles mesurées chez les femmes enceintes en Espagne et aux États-Unis, seuls pays ayant mené des études d'imprégnation par le césium pour cette population. En revanche, les concentrations mesurées dans le volet périnatal étaient légèrement inférieures à celles observées chez les femmes adultes (à partir de 18 ans) au Royaume-Uni, aux États-Unis et au Canada. L'écart observé était compris entre 10 % et 30 %, et concernaient à la fois les concentrations ajustées sur la créatinine et non ajustées. L'observation de niveaux d'imprégnation par le césium légèrement plus élevés chez les femmes enceintes par rapport aux femmes adultes non enceintes était cohérente avec les résultats de l'étude Nhanes [21]. Dans l'étude Nhanes, aucun lien avec les modifications métaboliques ayant lieu pendant la grossesse, en particulier le statut en fer, n'était mis en évidence pour expliquer cet écart. Ainsi, des études complémentaires semblent nécessaires pour expliquer la faible augmentation des concentrations urinaires de césium chez les femmes enceintes.

L'absence d'écart important entre les pays, déjà mis en évidence dans la littérature, suggère l'existence d'une exposition de « fond » au césium, non liée aux habitudes de consommation et aux modes de vie [25]. Ainsi, les sources potentielles d'exposition au césium pour la population générale ne sont pas clairement identifiées, en particulier pour les sources d'exposition alimentaires. En l'absence de variables explicatives identifiées *a priori*, il a été décidé de ne pas étudier les déterminants des niveaux d'imprégnation par le césium dans le cadre du volet périnatal.

3.7.4 Conclusion

Les résultats du volet périnatal ont permis de décrire pour la première fois les distributions de l'imprégnation des femmes enceintes françaises par le césium. Le césium était quantifié chez la totalité des mères incluses, ce qui suggère l'existence d'une exposition ubiquitaire à cette substance. Les concentrations urinaires de césium mesurées dans le volet périnatal étaient similaires à celles observées à l'étranger chez les femmes enceintes. Elles étaient légèrement inférieures à celles mesurées également à l'étranger chez les femmes non-enceintes. En

raison du manque de données d'imprégnation disponibles pour le césium en France, il n'a pas été possible d'objectiver dans le volet périnatal, les éventuelles modifications des concentrations urinaires de césium chez les femmes enceintes françaises.

En raison du manque d'informations relatives aux potentielles sources d'exposition au césium en population générale, en particulier liées à l'alimentation, il n'a pas été possible de rechercher les déterminants des niveaux d'imprégnation par le césium chez les femmes enceintes.

Références bibliographiques

1. Colle C, Adam C, Garnier-Laplace J, Roussel-Debet S. *Fiche radionucléide Césium 137 et environnement*. Fontenay-aux-Roses: IRSN, 2005.
2. Observatoire de Paris. *Systèmes de référence temps-espace. Stabilité et exactitude de fréquence Paris: SYRTE; 2015* [mis à jour le 31/03/2015]. Disponible : <https://synte.obspm.fr/spip/spip.php?article194>.
3. CDC. *Biomonitoring Summary Cesium Atlanta*: Centers for Disease Control and Prevention; 2013 [mis à jour le 23/12/2016]. Disponible: http://www.cdc.gov/biomonitoring/Cesium_BiomonitoringSummary.html.
4. ATSDR. *Toxicological profile for cesium*. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2004.
5. CDC. *Radioisotope brief cesium-137*. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2005.
6. IRSN, INRS. *Radioprotection: radionucléides césium 137*. Paris: IRSN, INRS, 2014.
7. *Règlement (CE) N° 733/2008 du conseil du 15 juillet 2008 relatif aux conditions d'importation de produits agricoles originaires des pays tiers à la suite de l'accident survenu à la centrale nucléaire de Tchernobyl*, (2008).
8. Bataille C, Crouail P. *Corpus réglementaires relatifs à la contamination des denrées alimentaires par les radionucléides*. Fontenay-aux-Roses: Centre d'étude sur l'évaluation de la protection dans le domaine nucléaire, 2006.
9. Grastilleur C. *La surveillance des radionucléides dans les aliments par la Direction générale de l'alimentation (DGAI)*. Bulletin épidémiologique [Internet]. 2006; (23):[6-7 pp.]. Available from: <https://pro.anses.fr/bulletin-epidemiologique/Documents//BEP-mg-BE23.pdf>.
10. Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes. *Radioactivité des denrées alimentaires Paris: Le portail de l'économie et des finances; 2013* [mis à jour le 04/06/2013]. Disponible : <http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/radioactivite-des-denrees-alimentaires>.
11. Johansson L, Björelund A, Ågren G. *Transfer of 137Cs to Infants via Human Breast Milk*. Radiat Prot Dosimetry [Internet]. 1998; 79(1-4):[165-7 pp.]. Disponible: <http://rpd.oxfordjournals.org/content/79/1-4/165.full.pdf+html>.

12. Thornberg C, Mattsson S. *Increased ¹³⁷Cs metabolism during pregnancy*. Health Phys. 2000;78(5):502-6.
13. Rosoff B, Cohn SH, Spencer H. I. *Cesium-137 metabolism in man*. Radiat Res. 1963;19:643-54.
14. Stara JF. *Tissue distribution and excretion of cesium-137 in the guinea pig after administration by three different routes*. Health Phys. 1965;11(11):1195-202.
15. Rundo J. *The metabolism of biologically important radionuclides VI. A survey of the metabolism of caesium in man*. The British journal of radiology. 1964;37:108-14.
16. Cereijido M, Meza I, Martinez-Palomo A. *Occluding junctions in cultured epithelial monolayers*. The American journal of physiology. 1981;240(3):C96-102.
17. Wright EM. *Mechanisms of ion transport across the choroid plexus*. The Journal of physiology. 1972;226(2):545-71.
18. Villa A. *Risques associés à l'utilisation de chlorure de césium en médecine alternative anticancéreuse*. Comité de coordination de toxicovigilance; 2012. p. 17.
19. Bjorklund KL, Vahter M Fau - Palm B, Palm B Fau - Grander M, Grander M Fau - Lignell S, Lignell S Fau - Berglund M, Berglund M. *Metals and trace element concentrations in breast milk of first time healthy mothers: a biological monitoring study*. (1476-069X (Electronic)).
20. Fort M, Cosin-Tomas M, Grimalt JO, Querol X, Casas M, Sunyer J. *Assessment of exposure to trace metals in a cohort of pregnant women from an urban center by urine analysis in the first and third trimesters of pregnancy*. Environ Sci Pollut Res Int. 2014;21(15):9234-41.
21. Jain RB. *Effect of pregnancy on the levels of urinary metals for females aged 17-39 years old: data from National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2010*. J Toxicol Environ Health A. 2013;76(2):86-97.
22. Comité de coordination de toxicovigilance. *Risques associés à l'utilisation de chlorure de césium en médecine alternative anticancéreuse*. Paris: Comité de coordination de toxicovigilance, 2012.
23. CDC. *Cesium hydroxid Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention*; 2011 [mis à jour le 28/09/2011 consulté le 05/05/2015]. Depuis : <http://www.cdc.gov/niosh/pel88/21351-79.html>.
24. CDC. *NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards cesium hydroxide Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention*; 2011 [updated 13/02/2015]. Available from: <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0111.html>.
25. Morton J, Tan E, Leese E, Cocker J. *Determination of 61 elements in urine samples collected from a non-occupationally exposed UK adult population*. Toxicol Lett. 2014;231(2):179-93.

26. Santé Canada. *Deuxième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 2 (2009-2011)*. Ottawa (Ontario) 2013.
27. CDC. *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*. Updated Tables, Feb,2015. Atlanta: 2015.

3.8 Chrome

3.8.1 Généralités sur le chrome

3.8.1.1 Utilisations et réglementations

Le chrome (Cr), métal gris lustré de haute pureté et ses composés sont utilisés dans le secteur de la métallurgie, de la chimie, du traitement de surfaces et des matériaux réfractaires, notamment pour la fabrication de superalliages à base de nickel et de cobalt. Ces alliages sont employés dans l'aéronautique, l'automobile, le nucléaire ou encore dans les prothèses médicales et dentaires. Le secteur de la métallurgie du fer représente 90 % de l'usage du chrome [1; 2]. L'industrie de production de l'acier inoxydable est le plus gros consommateur de chrome.

Le chrome et ses composés sont également utilisés dans la conception de produits de consommation tels que les cuirs (tannage), les bois traités, le revêtement de l'acier pour emballage alimentaire (cannettes, conserves, boîtes), les pigments de peinture et les colorants des plastiques. Les autres domaines, certes mineurs, d'utilisation du chrome et ses composés sont ceux de la photographie, des systèmes de refroidissement, de la pyrotechnie et de la gravure de lithographie, de la fabrication de savons, de détergents et de produits d'entretien. L'industrie chimique utilise le chrome sous sa forme trivalente (Cr III) et hexavalente (Cr VI) pour la fabrication d'autres composés chromés en tant que : (i) réactif dans la production de cire. Cette cire est principalement utilisée dans des plastiques de différents types dont, par exemple, l'emballage alimentaire, (ii) en tant que catalyseur notamment pour la production de molécules organiques et pour la fabrication de polyéthylène [3].

La capacité de production mondiale de chrome métal était en 2010 de 40 000 tonnes, dont 7000 tonnes en France [4]. La Russie était le premier producteur mondial. En 2012, l'industrie française a utilisé 12 000 tonnes de minerais de chrome et 6 000 tonnes de composés du chrome VI. Le chrome est donc largement présent dans notre environnement moderne. De nombreux objets de la vie courante en contiennent.

La directive 2009/48/CE du Parlement européen et du Conseil du 18 juin 2009 relative à la sécurité des jouets définit les limites de migration du chrome dans les jouets ou composants de jouets, qui sont les suivantes³³ :

- pour le chrome trivalent, la limite de migration pour différents types de jouets sont 37,5 mg/kg de matière de jouet sèche, friable, poudreuse ou souple ; 9,4 mg/kg de matière de jouet liquide ou collante ; 460 mg/kg de matière grattée du jouet.
- concernant le chrome hexavalent, la limite de migration pour différents types de jouets sont 0,02 mg/kg de matière de jouet sèche, friable, poudreuse ou souple ; 0,005 mg/kg de matière de jouet liquide ou collante ; 0,2 mg/kg de matière grattée du jouet.

Le règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 interdit la présence des sels de chrome, acide chromique et ses sels dans les produits cosmétiques. Une exception est faite pour les trioxydes de dichrome de couleur verte à la condition qu'ils ne contiennent pas d'ions chromates³⁴.

Le règlement UE 2012/231 de la Commission du 9 mars 2012 établit les spécifications des additifs alimentaires, notamment pour le chrome trivalent, oligoélément essentiel présent dans

³³ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex:32009L0048>

³⁴ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/ALL/?uri=CELEX%3A32009R1223>

les aliments tels que les fruits, les légumes et les céréales ; sa teneur dans ces aliments pouvant varier selon le type de sols dans lequel les aliments ont été cultivés³⁵.

En France, la valeur limite pour le chrome dans l'eau destinée à la consommation humaine est fixée par décret du 20/12/2001, à 50 µg/L (exprimée en chrome total).

3.8.1.2 Exposition de la population

Le chrome est un élément métallique naturel, ubiquitaire, très répandu dans la croûte terrestre (100 mg/kg en moyenne). On le trouve dans les roches, le sol, dans la poussière et les gaz volcaniques et lors des productions industrielles. Le chrome existe majoritairement sous deux degrés d'oxydation : trivalent (Cr III) et hexavalent (Cr VI) [1]. Les sources de chrome sont à la fois naturelles et anthropiques. La majorité du chrome naturel provient des minerais.

Les principales sources d'exposition au chrome de la population générale sont :

- Les expositions environnementales

La présence dans l'environnement du chrome VI se fait principalement par des industries qui l'utilisent. Les principales sources d'émission de chrome dans l'environnement (eau, air et sol) sont les industries (chimie, production de ciment, etc.), la combustion de gaz naturel, d'huile et de charbon et les usines d'incinérations d'ordures ménagères [5]. Les émissions de chrome dans l'environnement se font de manière prépondérante vers le milieu aquatique (environ 94 % des émissions totales en France en 2012). Le chrome, peu volatil dans l'air [1], est rejeté dans l'atmosphère essentiellement sous forme de particules. Le chrome atmosphérique est associé en majeure partie à des matières particulaires, il est donc éliminé sous formes de retombées sèches et par les précipitations. Le temps de séjour du chrome dans l'atmosphère est évalué à moins de 14 jours [6]. Dans les sols et les sédiments, selon l'Ineris en 2005, le chrome VI est largement transformé en Chrome III [1; 5].

- Les expositions alimentaires

L'alimentation (nourriture et eaux de boissons), représente la principale voie d'exposition au chrome total pour la population générale. Dans le cadre de la deuxième étude de l'alimentation totale (EAT 2) conduite par l'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), l'apport moyen en chrome dans la population générale française a été estimé à 277 µg/jour chez les adultes [7]. Ces apports moyens sont plus élevés que ceux estimés lors de la première étude (EAT 1) d'un facteur de 3 à 4. Chez les adultes, les aliments contributeurs majoritaires de l'apport de chrome sont le pain (8%) les produits de panification sèche et les boissons alcoolisées (5% pour les deux groupes). Parmi les échantillons analysés, les plus fortes teneurs moyennes sont retrouvées dans les huiles (1,0 mg/kg), le chocolat (0,87 mg/kg), le beurre (0,64 mg/kg) et la margarine (0,59 mg/kg). Les analyses portent sur le chrome total et aucune donnée existante ne permettait de quantifier la part de Cr III et de Cr VI dans les aliments [7].

Dans l'Étude nationale nutrition santé 2006-2007 (ENNS), après ajustement sur les facteurs de variation (créatinine, âge), les facteurs retrouvés associés aux concentrations urinaires de chrome total sont : la consommation de coquillages et crustacés ainsi que la consommation de bière et de cidre [8].

Les matériaux métalliques au contact de l'eau dans les installations fixes de production, traitement et distribution de l'eau potable peuvent aussi être sources de relargage de chrome dans l'eau de boisson [7], constituant ainsi une source d'exposition au chrome.

³⁵ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A02012R0231-20140414>

Enfin, certains nouveaux aliments à usage diététique spécial, peuvent constituer des sources importantes d'apports en chrome III. Au Canada par exemple, il est permis d'utiliser le picolinate de chrome comme source de chrome dans les aliments à usage diététique à une dose journalière de 500 µg [9].

- Les expositions professionnelles

La voie respiratoire est la principale voie d'exposition professionnelle au chrome VI. Certains composés du chrome VI comme le trioxyde de chrome, le chromate de potassium ou de sodium, le chromate de plomb sont interdites sauf pour certaines utilisations où ils sont soumis à autorisation (règlement REACH).

En milieu de travail en France, la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) contraignante est égale à 0,001 mg/m³ pour le chrome hexavalent et ses composés [10]. La VLEP indicative pour l'exposition au chrome (métal) et les composés de chrome inorganiques (II et III) est de 2 mg/m³.

- Grossesse et allaitement

Le chrome traverse la barrière placentaire et des concentrations de chrome ont été retrouvées dans les tissus. La plupart des dosages de chrome effectués dans le lait maternel révèle la présence de chrome à des teneurs moyennes de 0,3 µg/L environ [11].

- Exposition au tabac

Les fumeurs sont exposés au chrome VI dans la mesure où la cigarette en contient. Le chrome est un composant de la fumée de tabac. L'air intérieur des habitations de fumeurs contiennent 10 à 400 fois plus de chrome que l'air extérieur [12].

- Expositions médicales

Quelques publications [13; 14] indiquent que dans certaines conditions, les prothèses chirurgicales sont susceptibles de libérer de grandes quantités des métaux qui les constituent et d'augmenter, en conséquence les concentrations de ceux-ci, en particulier celles du chrome, dans les liquides et tissus biologiques. Les implants métalliques peuvent être composés de différents métaux ou d'alliages de composition variable. Les métaux habituellement cités sont : le chrome, le cobalt, le titane, le nickel, le molybdène et le tungstène. Au sein de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), un suivi toxicologique, comprenant les réactions immuno-allergiques ou de sensibilisation aux métaux éventuellement relargués, sera prochainement mis en place. L'ANSM dans ses travaux, va lancer une étude épidémiologique de suivi sur une cohorte de personnes porteuses de prothèse totale de hanche³⁶.

3.8.1.3 Devenir dans l'organisme

a. Absorption et distribution

L'absorption réelle du chrome dépend de nombreux facteurs comme son état d'oxydation, la taille des particules, leur solubilité et l'activité de phagocytose des macrophages alvéolaires. Dans la majorité des cas, les composés de chrome VI sont plus facilement absorbés que les composés trivalents, ceci est en partie lié à la capacité qu'ont les composés de chrome hexavalent de traverser les membranes [5]. La majorité du chrome VI absorbé par voie orale est rapidement et presque totalement réduit en chrome III [12], ainsi la majorité du chrome présent dans l'organisme est sous forme réduite chrome III.

³⁶ http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fe15e5232d13fe6b0d99f252f18104a7.pdf

Les composés solubles du chrome ont une bonne absorption pulmonaire. Des données chez l'animal suggèrent une absorption pulmonaire de 53 à 85 % pour les composés de chrome VI. Cependant l'absorption intestinale du chrome est faible de l'ordre, de 0,5 à 2 % [15]. Pour les doses habituellement retrouvées dans la nourriture, l'estomac réduit le chrome VI en chrome III ce qui explique la faible biodisponibilité du chrome VI.

La pénétration par voie cutanée est limitée pour les dérivés du chrome III et VI sauf lors d'une exposition massive entraînant des brûlures. Le bichromate de potassium et le chlorure de chrome passent au travers de la peau chez l'homme.

Dans l'organisme, le chrome trivalent se fixe sur les transferrines plasmatiques et est largement distribué dans l'organisme. Une pénétration du chrome III dans les érythrocytes a été rapportée. Le chrome VI pénètre, lui, rapidement dans les érythrocytes et se fixe sur les chaînes β de l'hémoglobine.

b. Élimination

Le chrome est éliminé essentiellement par excrétion dans les urines sous forme de chrome III. L'élimination urinaire du chrome est plus rapide lors d'une exposition par voie respiratoire (demi-vie d'élimination comprise entre 4h et 10h) que par voie orale (demi-vie d'élimination d'environ 40h) [12]. Le chrome VI étant rapidement réduit en chrome III dans l'organisme, leur demi-vie d'élimination sont identiques [12]. Les érythrocytes relarguent lentement le chrome. Enfin, 10% de l'élimination du chrome se fait par voie biliaire [11]. Un adulte en bonne santé reçoit quotidiennement 30 à 100 μg de chrome dans son alimentation et élimine 2 à 10 μg de Cr/L dans les urines [5].

c. Métabolisme pendant la grossesse

L'effet de la grossesse sur la distribution du chrome dans l'organisme et sa métabolisation sont peu connus. En dehors du rôle du chrome dans la régulation du diabète de type II, il est montré que le chrome joue également un rôle dans le métabolisme des lipides [5; 16]. Malgré un manque de documentation à ce sujet, les modifications importantes qui surviennent pendant la grossesse tant sur les plans physiologiques, métaboliques, biochimiques et hématologies, sont susceptibles, comme pour les autres métaux [17], d'agir sur le niveau d'excrétion du chrome chez la femme enceinte. Une étude, malgré ses limites (effectif réduit), a montré une augmentation de l'excrétion du chrome urinaire tout le long de la grossesse [18].

3.8.1.4 Effets sanitaires

Le **chrome trivalent**, présent naturellement à l'état de trace, est un oligoélément indispensable pour le métabolisme du cholestérol, des triglycérides, des graisses et du glucose. Le chrome trivalent potentialise l'action de l'insuline par le biais du « glutathion like », il est donc nécessaire à l'utilisation et au métabolisme cellulaire du glucose. Les carences en chrome induisent une augmentation des concentrations d'insuline circulante, une hyperglycémie, une hypercholestérolémie, une hypertriglycéridémie, une baisse du HDL-cholestérol, une augmentation des graisses corporelles, une diminution de la numération spermatique et de la fertilité avec un raccourcissement de l'espérance de vie [11]. Chez l'homme, une déficience en chrome peut produire des symptômes semblables à ceux observés dans le diabète ou les maladies cardiovasculaires. Cette déficience en chrome est surtout observée chez les patients recevant une nutrition parentérale totale à long terme. En cas de carence profonde, des effets neurologiques peuvent être observés. Chez l'enfant, aucune carence en chrome n'a été décrite en dehors d'une malnutrition protéino-énergétique sévère. Les apports nutritionnels conseillés (ANC) sont de 50 à 70 μg de Cr III/jour chez l'adulte et de 125 $\mu\text{g}/\text{j}$ à partir de 70 ans en France [19]. Il est difficile à ce jour de proposer des ANC chez les enfants compte tenu de l'existence d'une incertitude sur les besoins et les risques de déficience. En 2010, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Efsa) avait conclu que le chrome III n'était pas génotoxique ni cancérigène mais sa toxicité à long terme

est moins bien connue, notamment l'effet d'une supplémentation au long cours sur les acides nucléiques. Le chrome III est classé dans le groupe 3 du CIRC.

Le trioxyde de chrome ainsi que les autres composés du **chrome hexavalent** (Cr VI) sont quant à eux reconnus pour leur caractère cancérogène certain chez l'homme. Ils ont été classés dès 1990 dans le groupe 1 par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Chez l'homme, le cancer associé est celui des poumons. En effet des études menées dans plusieurs pays sur des salariés de la production des chromates ont largement mis en évidence un excès de risque pour le cancer du poumon [5]. Certaines études montrent aussi une augmentation des cancers nasaux, des sinus et de l'estomac [20].

Chez l'homme lors d'une exposition aiguë, l'ingestion de sels de chrome ou de chrome VI entraîne une inflammation importante du tube digestif avec des vertiges et une sensation de soif suivie d'une nécrose avec des effets d'apparition rapide de douleurs abdominales, de vomissements et de diarrhées hémorragiques et dans les cas sévères, un coma et la mort. Des troubles sévères hépato-rénaux peuvent se développer avec une hémolyse intravasculaire.

Le tractus respiratoire est l'organe cible des effets par inhalation du chrome VI lors d'une exposition chromique. Les effets observés sont une rhinorrhée chronique avec une irritation et des démangeaisons nasales, suivie d'une atrophie, ulcération et perforation nasale, des bronchites et pneumoconioses avec une diminution des fonctions pulmonaires. Une exposition chronique par voie orale par les aliments ou l'eau de boisson entraîne des effets gastro-intestinaux avec une altération de paramètres hématologiques et biochimiques chez l'homme. Après solubilisation, le chrome et ses dérivés peuvent avoir un effet sensibilisant qui se manifeste par de l'asthme et des dermatites.

Lors d'une étude portée sur l'impact des formes toxiques de chrome et de nickel pendant la grossesse et ses conséquences sur les nouveau-nés et les jeunes enfants, une revue de la littérature a été faite. Parmi les 16 études sélectionnées sur des critères bien précis et analysées, 4 retrouvaient une association faible entre le chrome VI et le neuroblaste, ainsi que des dommages sur l'ADN et les lymphocytes. Une autre étude avait montré un effet faible entre l'exposition au chrome et les défauts musculo-squelettiques. Aucune de ses études ne montrait une association entre l'exposition au chrome VI et un petit poids à la naissance ni des effets sur le développement de l'enfant [21; 22]. Il est fortement conseillé qu'une femme enceinte ne soit pas exposée au chrome VI et ce, pendant toute la durée de la grossesse et pendant l'allaitement du fait de sa génotoxicité sur les cellules germinales. De même il est prudent de ne pas démarrer une grossesse dans les 3 mois suivant une exposition du père et dans le mois suivant une exposition maternelle [23].

Les situations de stress telles que l'âge, la grossesse, l'exercice intense, les traumatismes physiques aggravent le déficit en chrome, car les pertes urinaires deviennent accrues [19]. Le stress induit par la grossesse sur le glucose et l'insuline, entraîne une déplétion des réserves de chrome qui serait impliquée dans le diabète gestationnel [24]. Une étude d'intervention a montré qu'une supplémentation en chrome entraîne une baisse significative du glucose et de l'insuline dans le groupe supplémenté [25]. Une modification du métabolisme du chrome a été mise en évidence chez les personnes diabétiques (type II) même si le mécanisme d'action reste controversé pour l'instant. En effet plusieurs études montrent l'effet antioxydant du chrome chez les diabétiques de type II après une supplémentation [26; 27].

De plus, compte tenu de l'implication du chrome dans le métabolisme osseux, via ses relations notamment avec les corticoïdes, les déficits en chrome pourraient s'avérer être un des facteurs de risque de l'ostéoporose.

Par ailleurs, les résultats d'une étude conduite auprès des travailleurs d'une industrie de chromate ont permis d'observer une augmentation du niveau d'homocystéine dans le plasma et une diminution significative dans le sérum de la vitamine B9, et de l'acide folique [12; 28]. L'hyperhomocystéinémie chez ces travailleurs exposés étaient principalement induite par une déficience en vitamine B9 et folate. Ces changements métaboliques pourraient entraîner des dysfonctionnements rénaux.

3.8.1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques du chrome

Le chrome est habituellement mesuré dans les urines. La concentration urinaire de chrome total, principalement sous forme de chrome III, est un bon indicateur de l'exposition au chrome VI, celui-ci étant rapidement réduit en chrome III dans l'organisme [12]. Le chrome peut également être dosé dans les cheveux et le sang.

En population générale en France auprès des personnes âgées de 18 à 74 ans, les valeurs biologiques de référence proposées pour le chrome total urinaire est de 0,50 µg/g de créatinine chez les personnes âgées de moins de 60 ans et de 1µg/g de créatinine chez les personnes de 60 ans et plus [8]. En 2014, en milieu de travail en France, la valeur limite biologique (VLB) pour le chrome urinaire total était de 30 µg/g de créatinine pour une exposition au Cr (VI), aérosol soluble dans l'eau [29].

Les résultats de l'étude ENNS ont montré que les concentrations urinaires de chrome ont tendance à augmenter avec l'âge [8]. Cette augmentation de l'excrétion urinaire pourrait s'expliquer par une baisse de l'absorption intestinale, l'installation du processus de vieillissement et l'altération du métabolisme chez les personnes âgées.

Le chrome trivalent jouant un rôle essentiel dans la régulation du taux d'insuline dans le sang et la tolérance au glucose, son élimination peut être perturbée chez les personnes diabétiques ainsi que chez les femmes enceintes (cf. § métabolisme pendant la grossesse).

Des méthodes analytiques ont été mises au point pour séparer des chromates solubles et insolubles afin de distinguer des composés de chrome impliqués dans des mécanismes d'action différents sur la santé (spéciation du chrome). Ce choix n'a pas été fait pour les échantillons de la cohorte Elfe car les mères n'étaient pas issues d'une population professionnellement exposées d'une part, et d'autre part pour des raisons de faisabilité.

Il est important de rappeler que les niveaux normaux de chrome dans les liquides biologiques et les tissus humains doivent être interprétés avec prudence. La faible sensibilité des méthodes de détection les plus couramment utilisés et l'omniprésence de chrome dans les laboratoires par son caractère ubiquitaire rendent difficile la détection de faibles niveaux de chrome dans le sang et les urines.

Enfin, étant donné que le chrome III est un nutriment essentiel et se trouve dans les aliments, il y aura toujours un certain taux de chrome dans l'organisme. Le taux de chrome dans le sang ou l'urine plus élevé que la normale peut indiquer une exposition récente au chrome mais il est difficile de prédire d'éventuels effets sur la santé d'une telle exposition.

3.8.2 Résultats des analyses descriptives

3.8.2.1 Résultats de dosage

Dans le volet périnatal, le chrome total était détecté dans 96,6 % des échantillons et quantifié dans 96,2 % des échantillons urinaires analysés. La moyenne géométrique des niveaux d'imprégnation par le chrome était égale à 0,30 µg/L (0,41 µg/g de créatinine). Le 95^e percentile de la distribution de chrome était égal à 1,74 µg/L (2,71 µg/g de créatinine).

La concentration urinaire moyenne de chrome total dans la cohorte Elfe était de 0,49 µg/g de créatinine chez les mères de moins de 25 ans, 0,36 µg/g chez les mères de 25 à 29 ans et 0,41 µg/g chez celles 30 à 34 ans et enfin 0,47 µg/g chez celles de 35 ans et plus. Ainsi les mères entre 25 et 29 ans présentaient les niveaux d'imprégnations les plus faibles en chrome total.

Les distributions (moyenne géométrique et percentiles) des concentrations urinaires de chrome total en µg/L et ajustées sur la créatinine (en µg/g de créatinine) sont présentées dans le tableau 20.

I TABLEAU 20 I

Distribution des concentrations urinaires de chrome total (en µg/L) des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (résultats pondérés)

	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95% du P95
Total	990	0,30	[0,27 ; 0,34]	0,08	0,19	0,33	0,68	1,18	1,74	[1,37 ; 2,05]
Âge (ans)*										
<=24	144	0,32	[0,27 ; 0,39]	0,10	0,20	0,34	0,66	1,12	1,29	[1,14 ; 1,72]
25-29	319	0,28	[0,23 ; 0,36]	0,08	0,18	0,31	0,65	1,01	1,31	[1,09 ; 1,66]
30-34	352	0,31	[0,26 ; 0,37]	0,09	0,19	0,33	0,71	1,36	2,07	[1,50 ; 3,14]
>=35	162	0,32	[0,24 ; 0,41]	0,06	0,18	0,34	0,76	1,30	2,12	[1,24 ; 4,15]

Distribution des concentrations urinaires de chrome total (en µg/g de créatinine) des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (résultats pondérés)

	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95% du P95
Total	990	0,41	[0,33 ; 0,46]	0,13	0,23	0,41	0,87	1,66	2,71	[2,10 ; 3,56]
Âge (ans)*										
<=24	144	0,49	[0,37 ; 0,66]	0,16	0,23	0,40	1,05	2,45	4,45	[1,68 ; 7,53]
25-29	319	0,36	[0,31 ; 0,42]	0,12	0,21	0,37	0,70	1,26	1,98	[1,38 ; 2,40]
30-34	352	0,41	[0,34 ; 0,49]	0,13	0,25	0,42	0,87	1,71	2,46	[2,01 ; 2,88]
>=35	162	0,47	[0,36 ; 0,60]	0,10	0,24	0,52	1,01	2,17	3,60	[1,54 ; 5,33]

Nota : LOD = 0,006 µg/L ; %>LOD = 96,6% ; , LOQ = 0,02 µg/L ; %>LOQ = 96,2%.

*Pour 13 femmes, l'âge était une donnée manquante.

3.8.2.2 Niveaux élevés

Le 99^e percentile des concentrations urinaires de chrome était égal à 5,55 µg/L (7,58 µg/g de créatinine), soit un niveau résultant habituellement d'une exposition professionnelle [29]. Néanmoins, les données des questionnaires adressés à la mère dans la cadre de la cohorte Elfe ne permettaient pas de renseigner les potentielles sources d'exposition au chrome liées à la profession de la mère.

Parmi les femmes les plus fortement imprégnées (n=14), une, résidait à proximité d'un site potentiellement polluant au chrome et quatre déclaraient avoir fumé au cours de la grossesse.

Les femmes qui présentaient les niveaux d'imprégnation les plus élevés déclaraient avoir consommé des coquillages et crustacés au moins une fois par semaine pendant la grossesse, soit une fréquence de consommation plus élevée que chez les autres femmes de l'échantillon (environ 3 fois par mois). Ce constat semblait cohérent avec la mise en évidence d'une augmentation des concentrations urinaires de chrome avec la consommation de coquillages et crustacés dans le cadre de l'étude ENNS [8].

Enfin, l'âge moyen des femmes enceintes, variable potentiellement liée à une augmentation des concentrations urinaires de chrome [8], ne semblait pas expliquer les niveaux d'imprégnation élevés.

3.8.2.3 Niveaux d'imprégnation par le chrome mesurés dans les études antérieures

- Études conduites chez les femmes enceintes

Il existe peu d'études auprès de la population spécifique de femmes enceintes permettant de renseigner et de comparer l'imprégnation par le chrome dans les urines. Seule l'étude conduite en **Australie** en 2008-2011 l'étude Amets (Australian Maternal Exposure to Toxic Substances) a étudié l'imprégnation de 173 femmes enceintes non fumeuses, à plusieurs métaux et métalloïdes, à partir de dosages urinaires [30]. La concentration médiane de chrome était égale à 0,25 µg/L dans l'urine. Cette concentration était comparable à celle retrouvée dans la cohorte Elfe où la concentration médiane dans l'urine était de 0,33 µg/L (0,41 µg/g de créatinine).

À titre d'indicatif, dans la cohorte mère-enfant Inma (Infancia y Medio Ambiente), en Espagne, le chrome total a été dosé sur 123 tissus placentaires. La présence de chrome a été détectée dans 98% des placentas. Les auteurs de ces résultats considèrent que la population de femmes de cette cohorte (Inma-Grenade) vivait dans une zone non industrialisée, le chrome présent dans ces placentas est pour la plupart du chrome trivalent [31]. Cependant, en l'absence de coefficient de partition du chrome entre la matrice urinaire et le placenta, il n'est pas possible de comparer ces résultats avec ceux obtenus dans le volet périnatal du programme national de biosurveillance. Il n'a également pas été possible de comparer les résultats du volet périnatal avec ceux des études italiennes et suédoises basées sur des prélèvements de sérum et de lait maternel [32; 33].

- Études conduites en population générale

Devant la quasi inexistence de données probantes relatives à l'effet de la grossesse sur l'excrétion dans les urines du chrome et l'absence de différences significatives des niveaux d'imprégnations par le chrome chez les hommes et chez les femmes [8], la comparaison des résultats du volet périnatal a été élargie à la population générale hommes et femmes confondus.

- En **France**, seule, l'étude ENNS conduite en 2006-2007 a permis de connaître les niveaux de chrome total urinaire en population générale chez les adultes de 18 à 74 ans sur un échantillon de 1991 adultes. L'imprégnation moyenne était de 0,19 µg/L (0,17 µg/g de créatinine). La concentration médiane était de 0,19 µg/L (0,17 µg/g de créatinine) et le 95^e percentile de la distribution était de 0,65 µg/L (0,54 µg/g de créatinine).

À l'étranger, des études conduites en Belgique et aux Royaume-Unis et aux Etats Unis ont également permis d'estimer l'imprégnation par le chrome au sein de la population générale adulte non exposée professionnellement, à partir d'échantillons urinaires :

- Aux **États-Unis**, l'étude Nhanes (National Health and Nutrition Examination Survey) dans sa troisième réédition (Nhanes III 1988-1992) avait permis de mesurer les concentrations de chrome urinaire auprès de la population générale chez des sujets

âgés entre 6 et 88 ans. La concentration médiane était égale à 0,13 µg/L (0,12 µg/g de créatinine) [34].

- L'étude conduite en **Belgique** auprès de 1 022 adultes de 18 à 80 ans avait mis en évidence une concentration urinaire de chrome moyenne de 0,13 µg/L (0,11 µg/g de créatinine) [35] ;
- L'étude conduite au **Royaume-Uni** auprès de 132 adultes de 18 à 66 ans avait permis d'obtenir une concentration médiane à 0,35 µg/L soit 0,42 µg/g de créatinine [36], ces concentrations étaient comparables à celles obtenues dans le volet périnatal où la médiane était de 0,41 µg/g de créatinine.

Les résultats d'imprégnation par le chrome issus des études conduites en France et à l'étranger auprès des femmes enceintes et de la population générale sont synthétisés dans le tableau ci-dessous. Afin de faciliter la comparaison, les résultats médians sont présentés en µg/L et en µg/g de créatinine.

I TABLEAU 21 I

Niveaux d'imprégnation par le chrome observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes ou au sein de la population générale (en µg/L ou µg/g créatinine)

Pays	Etude	Année	Population	n	Matrice	Med	P95	%>LOQ (LOQ)
France	Volet périnatal	2011	Femmes enceintes	990	Urine	0,33 µg/L 0,41 µg/g	1,74 µg/L 2,71 µg/g	96,2% (0,02)
Australie	Amets [30]	2008-2011	Femmes enceintes	173	Urine	0,25 µg/L	1,18 µg/L	46,2% (ND*)
France	ENNS [8]	2006-2007	Adultes (18-74 ans)	1991	Urine	0,19 µg/L 0,17 µg/g	0,65 µg/L 0,54 µg/g	98% (0,02)
Royaume Uni	[36]	2014	Adultes (18-66 ans)	132	Urine	0,42 µg/g	1,31 µg/g	84% (0,15)
Belgique	[35]	2010-2011	Adultes (18-80 ans)	1 022	Urine	0,13 µg/L 0,11 µg/g	0,52 µg/L** 0,34 µg/g**	67,5% (0,06)
Etats Unis	Nhanes III [34]	1988-1994	Population générale (6-88 ans)	496	Urine	0,12 µg/g	0,60 µg/g	ND*

* ND= non disponible ; **P97,5

3.8.3 Déterminants de l'imprégnation par le chrome

La liste des variables testées pour la recherche des déterminants et la procédure appliquée pour les sélectionner dans le modèle final (cf. § 2.5.3) sont détaillées dans l'annexe 4. Parmi ces variables le statut tabagique a été sélectionné *a priori* afin d'être forcées dans le modèle. Les variables d'ajustement sélectionnées étaient : l'indice de masse corporelle (IMC) de la mère avant la grossesse, l'âge de la mère, le revenu mensuel du foyer et le niveau d'étude de la mère.

La créatinine étant liée à différents facteurs, les concentrations en chrome (µg/L) et en créatinine ont été introduites toutes les deux dans le modèle ; la créatinine comme variable d'ajustement après transformation logarithmique.

Aucune association n'était observée entre la concentration de chrome mesurée dans les urines dans le volet périnatal de l'étude de biosurveillance et les variables explicatives testées dans le modèle (consommation d'alcool, de viandes, de coquillages et crustacés, d'eau du robinet, de fruits et légumes, etc.). Ainsi, contrairement aux données de la littérature (ATSDR, ENNS), nous n'avons observé aucune relation entre le chrome et les consommations de tabac, d'alcool (bière, cidre), de coquillages ou crustacés.

Les résultats sont détaillés dans les deux tableaux ci-dessous.

I TABLEAU 22 I

Déterminants de l'imprégnation par le chrome ajustée sur la créatinine (variables qualitatives)

Variable explicatives	n (%)*	% Augmentation	IC95%
Statut tabagique de la mère			
Non fumeuse, non exposée	399 (47,4)	Référence	-
Fumeuse pendant la grossesse	180 (21,4)	-6,5	[-28,9 ; 24,0]
Arrêt avant la grossesse	210 (22,4)	6,7	[-17,1 ; 37,7]
Non fumeuse, exposée passivement	78 (8,8)	12,1	[-14,0 ; 46,2]
Niveau d'étude de la mère**			
Études supérieures	527 (52,8)	Référence	-
Lycée filières générale, technique et professionnelle	184 (20,1)	-15,0	[-32,2 ; 7,2]
Non scolarisé/primaire/collège/ CAP ou BEP	159 (27,1)	3,5	[-21,2 ; 33,9]

* n = effectif dans l'échantillon ; % dans la population ; ** variable d'ajustement forcée dans le modèle

I TABLEAU 23 I

Déterminants de l'imprégnation par le chrome ajustée sur la créatinine (variables quantitatives)

Variables explicatives	Moyenne [P25 – P75]	Augmentation entre le P25 et P75 %	IC95%
Âge de la mère* (années)	30,1 [26,5 ; 33,9]	11%	[-10,0 ; 37,0]
IMC en début de grossesse* (kg/m ²)	24,3 [20,5 ; 26,8]	2,4%	[-13,0 ; 20,0]
Revenu mensuel du foyer* (€)	3 132 [2107 ; 3712]	-3,8%	[-16,0 ; 9,6]

* variable d'ajustement forcée dans le modèle

Pour étudier la robustesse de ces résultats, en particulier l'effet des valeurs extrêmes des niveaux d'imprégnation en chrome, une analyse de sensibilité a été effectuée en excluant de l'analyse les femmes enceintes ayant des niveaux d'imprégnations supérieurs au 99^e percentile. Cette analyse de sensibilité a montré que le modèle construit était stable.

3.8.4 Discussion

Dans le volet périnatal, le chrome total était quantifié dans 96,2% des échantillons d'urines maternelles analysés, soit un taux de quantification comparable à celui observé dans l'étude française en population générale ENNS.

Les niveaux de chrome total urinaire observés dans le cadre du volet périnatal étaient du même ordre de grandeur que ceux mesurés chez les femmes enceintes non fumeuses en Australie de l'étude Amets. En revanche les niveaux d'imprégnation de l'étude Elfe étaient deux fois supérieurs à ceux mesurés dans l'étude ENNS (2006-2007) chez les adultes de 18 à 74 ans y compris les femmes (N=1 235 ; concentration médiane =0,17 µg/L) [8] ; ces niveaux sont également plus élevés dans Elfe par rapport aux études conduites en population générale aux États-Unis et en Belgique. L'augmentation des concentrations urinaires de chrome chez les femmes enceintes par rapport à la population générale pourrait probablement être due à un changement du métabolisme de la femme enceinte qui pourrait entraîner une augmentation de l'excrétion urinaire du chrome pendant la grossesse. Ainsi, une étude réalisée auprès de femmes enceintes a mis en évidence une augmentation des concentrations urinaires de chrome de près d'un facteur deux entre le 1^{er} trimestre de la grossesse et le 3^e trimestre [18]. Cette augmentation perdurait après ajustement sur la créatinine. Toutefois une augmentation de l'exposition de la population vivant en France au chrome depuis l'étude ENNS ne serait pas à exclure. À ce titre, l'étude EAT, a révélé une augmentation de l'apport moyen en chrome total entre EAT1 et EAT2 d'un facteur de 3 à 4.

Contrairement à l'étude ENNS 2006-2007, aucune association n'a été identifiée dans le volet périnatal entre les consommations alimentaires et les niveaux d'imprégnation par le chrome. Ce constat pourrait s'expliquer par le mode de recueil des consommations alimentaires dans Elfe (fréquences de consommation au cours du dernier trimestre de la grossesse) et par l'absence d'information concernant les expositions au cours des heures précédant la réalisation du prélèvement biologique en maternité. La demi-vie courte du chrome (40 h maximum) dans l'organisme, rend sans doute difficile l'estimation d'une exposition chronique par la voie alimentaire.

3.8.5 Conclusion

Le chrome total était quantifié chez 96% des mères qui ont fait l'objet du dosage urinaire de chrome dans le volet périnatal. Les niveaux d'imprégnation par le chrome mesurés dans le volet périnatal semblaient proches de ceux mesurés dans la seule étude disponible menée auprès de femmes enceintes australiennes, à partir d'échantillons urinaires. En revanche, les concentrations urinaires de chrome des femmes enceintes françaises étaient supérieures à celles mesurées en population générale, notamment dans le cadre de l'étude ENNS. Cette différence semblait néanmoins cohérente avec l'augmentation des concentrations urinaires de chrome mise en évidence au cours de la grossesse. Les résultats du volet périnatal ont permis de décrire pour la première fois en France la distribution de l'imprégnation au chrome total des femmes vivant en France continentale lors de l'accouchement mais n'ont pas permis d'identifier les déterminants de ces niveaux d'imprégnations.

Références bibliographiques

1. Ineris. *Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Chrome et ses composés*. Verneuil-en-Halatte: Institut national de l'environnement industriel et des risques, 2014.
2. PIPAME. *Enjeux économiques des métaux stratégiques pour les filières automobile et aéronautique - Analyses prospectives par métal*. Pôle interministériel de prospective et d'anticipation des mutations économiques, 2013.
3. Anses. *Les composés du chrome hexavalent - Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel – Rapport d'expertise collective*. Maisons-Alfort: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail 2010.
4. Vignes J-L, Andre G, Kapala F. *Données industrielles, économiques, géographiques sur les principaux produits chimiques, métaux et matériaux : Chrome*. Société chimique de France, 2013.
5. Ineris. *Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Chrome et ses dérivés*. Verneuil-en-Halatte: Institut national de l'environnement industriel et des risques, 2005.
6. Santé Canada. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation pour le chrome et ses composés*. Environnement Canada - Santé Canada, 1994.
7. Anses. *Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2), Tome 1. Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-oestrogènes*. Maisons-Alfort: 2011.
8. Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. *Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 1. Présentation générale de l'étude. Métaux et métalloïdes*. Saint-Maurice: 2011.
9. Santé Canada. *Deuxième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 2 (2009-2011)*. Ottawa (Ontario) 2013.
10. INRS. *Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France*. Paris: Institut national de recherche et de sécurité, 2012.
11. Barceloux DG. *Chromium*. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1999;37(2):173-94.
12. ATSDR. *Toxicological profile for chromium*. Agency for Toxic. World Health Organization, 2005 #1445. Substances and Disease Registry- U.S. Department of health and human services, Public Health Service 2012.
13. Fritzsche J, Borisch C, Schaefer C. *Case report: High chromium and cobalt levels in a pregnant patient with bilateral metal-on-metal hip arthroplasties*. Clinical orthopaedics and related research. 2012;470(8):2325-31.

14. Oppermann M, Borisch C, Schaefer C. *Hip arthroplasty with high chromium and cobalt blood levels--Case report of a patient followed during pregnancy and lactation period*. Reproductive toxicology (Elmsford, NY). 2015;53:51-3.
15. Ducros V. *Chromium metabolism. A literature review*. (0163-4984 (Print)).
16. Cefalu WT, Hu FB. *Role of chromium in human health and in diabetes*. Diabetes care. 2004;27(11):2741-51.
17. Hansen S, Nieboer E, Sandanger TM, Wilsgaard T, Thomassen Y, Veyhe AS, et al. *Changes in maternal blood concentrations of selected essential and toxic elements during and after pregnancy*. Journal of environmental monitoring : JEM. 2011;13(8):2143-52.
18. Saner G. *Urinary chromium excretion during pregnancy and its relationship with intravenous glucose loading*. The American journal of clinical nutrition. 1981;34(9):1676-9.
19. Roussel A-M, Hininger-Favier I, Favier, *Éléments-trace essentiels en nutrition humaine : chrome, sélénium, zinc et fer*. Endocrinologie-Nutrition. 2009.
20. WHO, IARC. IARC Monographs – Vol. 100C. *A review of human carcinogens : arsenic, metals, fibres and dust*. Lyon: World Health Organization. International Agency for Research on Cancer, 2012.
21. McDermott S, Bao W, Aelion CM, Cai B, Lawson AB. *Does the metal content in soil around a pregnant woman's home increase the risk of low birth weight for her infant?* Environmental geochemistry and health. 2014;36(6):1191-7.
22. McDermott S, Salzberg DC, Anderson AP, Shaw T, Lead J. *Systematic Review of Chromium and Nickel Exposure During Pregnancy and Impact on Child Outcomes*. Journal of toxicology and environmental health Part A. 2015;78(21-22):1348-68.
23. INRS. *Fiche toxicologique FT1*. Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles, 2009.
24. Morris B, MacNeil S, Fraser R, Gray T. *Increased urine chromium excretion in normal pregnancy*. Clinical chemistry. 1995;41(10):1544-5.
25. Morris BW, Blumsohn A, Mac Neil S, Gray TA. *The trace element chromium--a role in glucose homeostasis*. The American journal of clinical nutrition. 1992;55(5):989-91.
26. Anderson RA, Roussel AM, Zouari N, Mahjoub S, Matheau JM, Kerkeni A. *Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus*. Journal of the American College of Nutrition. 2001;20(3):212-8.
27. Cheng HH, Lai MH, Hou WC, Huang CL. *Antioxidant effects of chromium supplementation with type 2 diabetes mellitus and euglycemic subjects*. Journal of agricultural and food chemistry. 2004;52(5):1385-9.
28. Wang TC, Jia G, Zhang J, Ma YH, Liu LZ, Zhang N, et al. *Vitamin B12 and folate deficiency and elevated plasma total homocysteine in workers with chronic exposure to chromate*. Occupational and environmental medicine. 2011;68(12):870-5.

29. INRS. *Chrome et ses composés, Nature du dosage : Chrome urinaire*. 2014.
30. Callan AC, Hinwood AL, Ramalingam M, Boyce M, Heyworth J, McCafferty P, et al. *Maternal exposure to metals--concentrations and predictors of exposure*. Environmental research. 2013;126:111-7.
31. Amaya E, Gil F, Freire C, Olmedo P, Fernandez-Rodriguez M, Fernandez MF, et al. *Placental concentrations of heavy metals in a mother-child cohort*. Environmental research. 2013;120:63-70.
32. Alimonti A, Bocca B, Mattei D, Pino A. *Programma per il biomonitoraggio dell'esposizione della popolazione italiana (PROBE) dose interna dei metalli - Rapporti Istisan*. Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2011 ISSN 1123-3117.
33. Bjorklund KL, Vahter M, Palm B, Grandner M, Lignell S, Berglund M. *Metals and trace element concentrations in breast milk of first time healthy mothers: a biological monitoring study*. Environmental health : a global access science source. 2012;11:92.
34. Paschal DC, Ting BG, Morrow JC, Pirkle JL, Jackson RJ, Sampson EJ, et al. *Trace metals in urine of United States residents: reference range concentrations*. Environmental research. 1998;76(1):53-9.
35. Hoet P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid V. *Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium*. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2013;51(4):839-49.
36. Morton J, Tan E, Leese E, Cocker J. *Determination of 61 elements in urine samples collected from a non-occupationally exposed UK adult population*. Toxicology letters. 2014;231(2):179-93.

3.9 Cobalt

3.9.1 Généralités sur le cobalt

3.9.1.1 Utilisations et réglementations

Le cobalt (Co) est un métal gris argenté naturellement présent dans la croûte terrestre [1]. Il a de nombreuses applications dans l'industrie, notamment pour la production d'alliages très résistants (aviation, automobile, outils de coupe, ustensiles de cuisine et alliages dentaires et chirurgicaux). Les sels de cobalt sont utilisés comme pigments (émaux, encres, peintures, verre, porcelaine), siccatis de peintures, de vernis ou de mastics, catalyseurs et accélérateurs de polymérisation (en particulier, de résines polyesters) et apprêt pour l'émail vitrifié recouvrant les accessoires en métal (réfrigérateurs, cuisinières, etc). Le cobalt radioactif est employé à des fins médicales (radiothérapie) et pour stériliser certains produits de consommation. Le cobalt est également utilisé en tant qu'additif dans les aliments pour animaux pour les espèces capables de synthétiser la vitamine B₁₂. Le cobalt est en effet un élément essentiel en tant qu'atome central de liaison de cette vitamine (aussi appelée cobalamine), indispensable au métabolisme des folates et acides gras. Enfin, le cobalt a parfois été utilisé en homéopathie pour corriger la production excessive d'œstrogène chez les femmes.

Les usages du cobalt sont régis par plusieurs règlements européens s'appliquant en France, notamment :

- Le règlement (UE) n° 2003/2003 du Parlement européen et du Conseil du 13 octobre 2003 relatif aux engrais³⁷ ;
- Le règlement (UE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH)³⁸ ;
- Le règlement (UE) n° 1013/2006 du Parlement européen et du Conseil du 14 juin 2006 concernant les transferts de déchets³⁹ ;
- Le règlement (UE) n° 1418/2007 concernant l'exportation de certains déchets destinés à être valorisés vers certains pays n'appartenant pas à l'OCDE, modifié en 2014⁴⁰.

3.9.1.2 Exposition de la population

- Les expositions alimentaires

Pour la population générale, la principale voie d'exposition au cobalt est alimentaire. Le cobalt est présent dans les produits animaux (sous forme de cobalamine) et dans les végétaux (sous forme inorganique). L'alimentation des ruminants, des chevaux et des lapins faisant l'objet d'une supplémentation en cobalt afin d'améliorer la production de vitamine B₁₂, la consommation de viande ou de produits d'origine animale (lait, fromage, etc) est susceptible de conduire à une exposition au cobalt chez l'homme [2].

Néanmoins, selon les résultats produits par l'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) dans le cadre de la deuxième Étude de l'alimentation totale française (EAT2), les principaux contributeurs de l'exposition alimentaire au cobalt chez les adultes sont les consommations de café, de pain et panification sèche, de boissons alcoolisées et de chocolat [3]. Le chocolat est l'aliment qui contient les plus fortes teneurs en cobalt [3].

³⁷ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1451486316688&uri=CELEX:32003R2003>

³⁸ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1451486316688&uri=CELEX:32006R1907>

³⁹ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1451486316688&uri=CELEX:32006R1013>

⁴⁰ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1451486316688&uri=CELEX:32014R0733>

Par ailleurs, une augmentation des concentrations urinaires en cobalt a été notée chez des individus prenant des complexes multivitaminés.

- Les expositions environnementales

Le cobalt est omniprésent dans le sol mais généralement à des concentrations faibles (0,8-11 µg/kg) [4; 5]. La présence de cobalt dans le sol est généralement associée à la présence d'autres métaux comme le cuivre, le nickel, le manganèse et l'arsenic. Dans les eaux de surface et souterraines la concentration en cobalt est habituellement inférieure à 10 µg/L. Elle est inférieure à 5 µg/L dans l'eau destinée à la consommation humaine. Sa concentration dans l'air est de l'ordre du pg/m³, à distance d'une source de pollution industrielle.

- Les expositions médicales

Le cobalt peut se retrouver dans la circulation générale des patients qui ont reçu des implants chirurgicaux ou des prothèses (hanche ou dentaire) fabriquées à partir d'alliages de cobalt [6; 7].

- Les expositions professionnelles

L'exposition professionnelle peut provenir de la galvanisation, du traitement d'alliages, de l'utilisation d'outils de coupe ou de disques à polir contenant du cobalt. Dans le milieu professionnel, la sensibilisation au cobalt est assez fréquente, en particulier chez les potiers et les céramistes, dans le secteur du bâtiment, et chez les utilisateurs de résines polyester.

- La consommation de tabac

Le tabac peut contenir des concentrations assez élevées de cobalt : de 0,4 à 1,1 µg/g de tabac [8]. La consommation de tabac peut ainsi être une source d'exposition au cobalt. La plus grande partie de l'exposition au cobalt semble d'ailleurs être liée à l'inhalation de fumée de cigarette [1].

- Grossesse et allaitement

Les formes solubles du cobalt présentes dans l'organisme peuvent passer la barrière placentaire et devenir une source d'exposition pour le fœtus. Des mesures réalisées conjointement dans le sang du cordon et le sang maternel ont montré que le taux de transfert du cobalt vers le placenta s'élevait à environ 60 % [9; 10]. Le passage du cobalt dans le lait est quant à lui très faible ; il est retrouvé en faible quantité dans le lait humain et chez l'animal [11].

3.9.1.3 Devenir dans l'organisme

a. Absorption et distribution

Le cobalt est majoritairement absorbé par voie orale et respiratoire. L'absorption gastro-intestinale du cobalt est très variable et dépend notamment de sa forme chimique, de la dose d'exposition mais également du statut en fer de l'individu [12-14]. Les taux d'absorption du cobalt sont généralement compris entre 15 % et 35 % [14]. L'absorption est plus importante chez les femmes que chez les hommes et peut être augmentée lors d'un déficit en fer [15]. Le taux d'absorption des vapeurs, fumées et aérosols de cobalt par voie respiratoire est d'environ 30 %. L'absorption à travers la peau intacte est très faible ou nulle. Enfin, l'absorption du cobalt est 3 à 15 fois plus élevée chez les animaux jeunes que chez les adultes (chez le rat et le cochon d'Inde) [16].

Une fois absorbé, le cobalt est ensuite majoritairement distribué dans le foie et les reins [6; 17].

b. Élimination

L'élimination du cobalt est principalement urinaire : près des deux tiers du cobalt ingéré au cours de la journée sont excrétés dans les urines [12]. L'élimination urinaire du cobalt est biphasique avec une première période rapide, dont la demi-vie est de quelques jours (deux-

trois jours) et une seconde période lente sur une fraction moins importante (10-15 %), avec une demi-vie de plusieurs années [6; 17].

c. Métabolisme pendant la grossesse

L'effet de la grossesse sur la distribution du cobalt dans l'organisme et sa métabolisation est peu connu. Néanmoins, certaines études suggèrent qu'il existe une augmentation des concentrations urinaires de cobalt au cours de la grossesse [18; 19]. Dans le cadre de la cohorte Inma (Infancia y Medio Ambiente) conduite entre 2004 et 2006 en Espagne, 84 % des femmes incluses avaient des concentrations urinaires en cobalt significativement plus élevées au 3^e trimestre de la grossesse par rapport au 1^{er} trimestre [18]. Il existait en moyenne un écart de 0,90 µg/g de créatinine entre les concentrations urinaires de cobalt mesurées au 1^{er} trimestre et au 3^e trimestre de la grossesse, avec un ratio individuel de 2,2 entre les concentrations médianes au 3^e trimestre et au 1^{er} trimestre. De même, l'étude Nhanes (National Health and Nutrition Examination Survey) a mis en évidence l'existence de concentrations urinaires de cobalt plus élevées chez les femmes enceintes par rapport aux autres femmes âgées de 17 à 39 ans [19].

L'augmentation des concentrations urinaires de cobalt au cours de la grossesse pourrait s'expliquer par les modifications métabolique, physiologique et hématologique ayant lieu au cours de cette période. D'une part, l'augmentation du taux de filtration glomérulaire peut entraîner une diminution de la créatinine [20] ce qui pourrait expliquer l'augmentation des concentrations urinaires de cobalt ajustées sur la créatinine. D'autre part, l'augmentation de la demande en fer au cours de la grossesse, en particulier au cours du 3^e trimestre [21] entraîne fréquemment à un déficit en fer chez les femmes enceintes [22; 23]. Or, des études ont montré que le taux d'absorption gastro-intestinale du cobalt est plus élevé chez les individus présentant un déficit en fer par rapport aux individus correctement supplémentés [12-14]. Un déficit en fer est ainsi susceptible de conduire à l'augmentation des concentrations biologiques en cobalt [24; 25], ce qui pourrait expliquer l'observation de concentrations en cobalt plus élevées chez les femmes enceintes par rapport à la population générale.

3.9.1.4 Effets sanitaires

Le cobalt est un oligoélément essentiel en tant qu'atome central de liaison de la vitamine B₁₂ (cobalamines). Il joue ainsi un rôle physiologique important, puisque la vitamine B₁₂ intervient en tant que coenzyme indispensable au métabolisme des folates et acides gras. Il existe peu d'informations relatives aux autres rôles du cobalt en nutrition humaine [1].

La majorité des études menées sur la toxicité du cobalt concerne les composés du cobalt (sulfate, oxyde, chlorure, carbonate, nitrate, etc.) ; ceux-ci ayant été classés dans le groupe 2B des substances possiblement cancérogènes pour l'espèce humaine par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) [26]. Dans l'Union européenne, le chlorure et le sulfate de cobalt sont classés dans la catégorie 2B des agents potentiellement cancérogènes pour l'espèce humaine.

Les composés du cobalt sont cardiotoxiques pour l'Homme. Des cardiomyopathies ont été rapportées dans les années 60 chez des forts buveurs de bière, auxquelles avait été ajouté du cobalt en tant qu'agent stabilisateur de mousse [27]. Les dérivés inorganiques du cobalt sont irritants et peuvent être responsables de pathologies cutanées (dermite d'irritation, urticaire et eczéma) et respiratoires (rhinite, asthme allergique, alvéolite fibrosante), à la suite d'expositions répétées, en particulier en milieu professionnel [28]. Certains composés du cobalt (dichlorure, sulfate, diacétate, nitrate, carbonate) sont susceptibles d'induire des altérations génotoxiques tels que des dommages à l'ADN, des mutations géniques, etc. Des effets de perturbations endocriniennes (hypothyroïdie et une hyperplasie thyroïdienne) sont également suspectés [28].

Le cobalt élémentaire ne pose quant à lui aucun risque connu pour la santé aux personnes qui y sont très peu exposées *via* l'alimentation et les milieux naturels. Toutefois, en milieu professionnel, l'exposition au cobalt élémentaire à travers l'inhalation de poussières contenant du cobalt métallique peut entraîner une atteinte parenchymateuse interstitielle connue sous le terme de « maladie des métaux durs » [28]. En France, une étude épidémiologique a mis en évidence l'existence d'une augmentation de la mortalité par cancer bronchopulmonaire chez des travailleurs exposés aux métaux durs contenant du cobalt (associé à des carbures de tungstène) [29]. Les métaux durs ont ainsi été classés dans le groupe 2A des agents probablement cancérogènes pour l'homme par le Circ [30]. Néanmoins, le rôle du cobalt lui-même, souvent associés à des carbures du tungstène ou à des poussières de diamant dans les métaux durs, n'est pas clairement déterminé.

3.9.1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques du cobalt

La concentration urinaire de cobalt est un bon indicateur de l'exposition au cobalt et à ses dérivés, à l'exception des oxydes et des composés organiques [31]. Compte-tenu de la demi-vie d'élimination rapide du cobalt (compris entre 20 h et 100 h), les dosages urinaires de cobalt reflètent les expositions récentes, bien qu'une exposition professionnelle substantielle puisse produire des niveaux urinaires élevés pendant plusieurs semaines.

Dans la population générale, en l'absence d'exposition médicale (supplémentation, prothèse métallique, etc.), la concentration urinaire de cobalt est généralement comprise entre 0,1 et 2 µg/L [14]. Elle est associée à l'âge et au sexe du sujet : elle est en moyenne plus élevée chez les femmes que chez les hommes et diminue avec l'âge du sujet, en particulier chez les femmes ménopausées [32; 33].

L'interprétation des résultats de dosages urinaires du cobalt doit tenir compte de la supplémentation éventuelle en vitamine B₁₂ qui peut augmenter l'élimination urinaire de cobalt jusqu'à deux ou trois fois, du déficit en fer qui peut augmenter l'absorption gastro-intestinale du cobalt, mais aussi des sources d'exposition liées par exemple au port de prothèse métallique. Selon le *Center for disease control* (CDC), l'imprégnation par le cobalt urinaire dépend également de la forme du cobalt à laquelle un individu est exposé ; l'exposition aux sels de cobalt solubles conduisant à des niveaux urinaires proportionnellement plus élevés en raison d'une meilleure absorption [11].

Le niveau des connaissances actuelles ne permet pas d'interpréter, en termes d'effets sanitaires, les niveaux biologiques de cobalt mesurés dans l'organisme.

3.9.2 Résultats des analyses descriptives

3.9.2.1 Résultats de dosage

Les distributions (moyenne géométrique et percentiles) des concentrations urinaires de cobalt en µg/L et ajustées sur la créatinine (en µg/g de créatinine) sont présentées dans le tableau 24.

Dans le volet périnatal, le cobalt était détecté et quantifié dans 100 % des échantillons analysés. La moyenne géométrique était égale à 0,85 µg/L (1,16 µg/g de créatinine) et le 95^e percentile de la distribution était égal à 3,11 µg/L (3,34 µg/g de créatinine). Les niveaux d'imprégnation par le cobalt diminuaient avec l'âge.

I TABLEAU 24 I

Distribution des concentrations urinaires de cobalt (en µg/L) des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (résultats pondérés)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	990	0,85	[0,80 ; 0,91]	0,29	0,47	0,85	1,51	2,40	3,11	[2,83 ; 3,42]
Âge (ans)*										
<=24	144	0,94	[0,79 ; 1,10]	0,32	0,47	1,00	1,77	2,52	3,17	[2,52 ; 3,81]
25-29	319	0,97	[0,86 ; 1,09]	0,35	0,51	0,96	1,86	2,69	3,23	[2,83 ; 4,95]
30-34	352	0,87	[0,80 ; 0,95]	0,29	0,49	0,92	1,51	2,36	3,44	[2,82 ; 4,20]
>=35	162	0,63	[0,55 ; 0,72]	0,23	0,37	0,66	1,04	1,58	2,10	[1,71 ; 2,66]

Distribution des concentrations urinaires de cobalt (en µg/g de créatinine) des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (résultats pondérés)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	990	1,16	[1,10 ; 1,22]	0,52	0,72	1,16	1,80	2,75	3,34	[3,02 ; 3,77]
Âge (ans)*										
<=24	144	1,42	[1,21 ; 1,71]	0,60	0,88	1,43	2,07	3,49	4,77	[3,00 ; 6,84]
25-29	319	1,25	[1,14 ; 1,36]	0,56	0,74	1,29	1,88	2,79	3,31	[2,88 ; 4,68]
30-34	352	1,14	[1,06 ; 1,24]	0,51	0,76	1,10	1,83	2,65	3,41	[2,84 ; 3,63]
>=35	162	0,94	[0,82 ; 1,07]	0,40	0,60	0,86	1,50	2,21	2,74	[2,15 ; 3,15]

LOD = 6,0 ng/L ; %>LOD = 100 % ; LOQ = 20,0 ng/L ; %>LOQ = 100 %

* Pour 13 femmes l'âge était une donnée manquante

3.9.2.2 Niveaux élevés

Le 99^e percentile des concentrations urinaires en cobalt était égal à 6,20 µg/L (6,13 µg/g de créatinine), soit un niveau résultant habituellement d'une exposition professionnelle ou d'autres sources d'exposition comme le port de prothèses métalliques [32].

L'âge moyen des femmes enceintes présentant les concentrations urinaires de cobalt les plus élevées (supérieures au P99) était de 26 ans, soit un niveau inférieur à celui des autres femmes de l'échantillon (30 ans). Ce constat était cohérent avec la mise en évidence d'une diminution des concentrations urinaires de cobalt avec l'âge, en particulier chez les femmes [33]. Parmi les femmes les plus fortement imprégnées (n=10), quatre déclaraient avoir fumé au cours de la grossesse, soit une proportion (40 %) plus importante que chez les autres sujets de l'échantillon (21 %). L'IMC, la primiparité, le niveau d'hémoglobine au 6^e mois de grossesse ou encore la consommation de produits riches en cobalt (céréales, fruits à coque, etc.), variables potentiellement liées à une augmentation de cobalturie [18; 19], ne semblaient pas expliquer les niveaux d'imprégnation élevés de ces femmes. L'analyse des caractéristiques des mères les plus exposées est réalisée uniquement à des fins d'illustration et de discussion des potentielles sources d'exposition susceptibles d'être à l'origine de surexpositions. Cette analyse ne se substitue pas à l'analyse multivariée des facteurs déterminants les niveaux d'imprégnation réalisée par ailleurs.

3.9.2.3 Niveaux d'imprégnation par le cobalt mesurés dans les études antérieures

Il existe très peu d'études ayant permis de mesurer l'imprégnation des femmes enceintes par le cobalt. En France, aucune étude n'est disponible pour la population spécifique des femmes enceintes, et à l'étranger, seules trois études fournissent des données de concentrations urinaires de cobalt chez les femmes enceintes :

- En **Espagne**, la cohorte Inma (*Infancia y Medio Ambiente*) conduite auprès de 489 femmes enceintes entre 2004 et 2006, a permis de mesurer les concentrations urinaires de cobalt au 1^{er} et au 3^e trimestre de la grossesse. La concentration médiane mesurée au 3^e trimestre était égale à 1,2 µg/L (1,3 µg/g de créatinine) [18; 34], soit un niveau similaire à celui observé dans le volet périnatal ;
- En **Australie**, l'étude Amets (*Australian Maternal Exposure to Toxic Substances*) a étudié l'imprégnation de 173 femmes enceintes non fumeuses âgées entre 19 et 44 ans à plusieurs métaux et métalloïdes, entre 2008 et 2011 [35]. Les biomarqueurs étaient mesurés à la fois dans le sang maternel et dans les urines prélevées en fin de grossesse (environ 2 semaines avant l'accouchement). Les concentrations médianes de cobalt étaient égales à 1,0 µg/L (1,2 µg/g de créatinine) dans l'urine, soit un niveau comparable à celui mesuré dans le volet périnatal ;
- Aux **États-Unis**, l'analyse spécifique des niveaux d'imprégnation mesurés chez les femmes enceintes participantes à l'étude Nhanes entre 2003 et 2010 (n=233), a montré que la concentration urinaire moyenne de cobalt était égale à 0,6 µg/L, soit un niveau supérieur à celui observé chez les femmes non-enceintes participantes à Nhanes (0,4 µg/L). Ce résultat concernait l'ensemble des femmes enceintes sans distinction de la période de la grossesse. L'imprégnation moyenne des femmes enceintes augmentait au cours de la grossesse, elle était estimée à 0,8 µg/L au 3^e trimestre de la grossesse [19], soit un niveau similaire à celui du volet périnatal.

Une étude conduite au **Canada** entre 2005 et 2007 auprès de 93 femmes enceintes a mesuré la concentration de cobalt dans des échantillons de sang maternel prélevés au 3^e trimestre de la grossesse [36]. La concentration sérique moyenne de cobalt observée dans cette étude était égale à 0,2 µg/L. Compte-tenu du manque de données disponibles dans la littérature permettant d'estimer un coefficient de partition du cobalt dans le sang et l'urine, en particulier chez les femmes enceintes, il n'est pas possible de comparer directement les concentrations de cobalt mesurées chez les femmes enceintes canadiennes avec celles des femmes enceintes françaises. Cette étude est donc citée ici à titre indicatif uniquement.

Des études ont également permis de mesurer l'imprégnation en cobalt des femmes adultes (plus de 18 ans) en France (ENNS [32]) ou à l'étranger (au Royaume-Uni [37], aux États-Unis [38], au Canada [39] et au Japon [40]). Dans ces études, les niveaux d'imprégnation moyen (moyenne géométrique ou médiane) observés étaient proches : 0,3 µg/L (MG) en France [32], 0,3 µg/L (MG) aux États-Unis et Canada [38; 39], et 0,7 µg/L au Japon [40]. Compte tenu de la modification des niveaux de concentration urinaire de cobalt au cours de la grossesse [18; 19; 34], ces études sont uniquement présentées à titre indicatif et n'ont pas été retenues pour les comparaisons avec les résultats du volet périnatal.

I TABLEAU 25 I

Niveaux d'imprégnation par le cobalt observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes (en µg/L urine)

Pays	Étude	Année	Population	n	Matrice	Med. (µg/L)	P95 (µg/L)	%>LOQ (LOQ)
France	Volet périnatal	2011	Femmes enceintes à l'accouchement	990	Urine	0,9	3,1	100 % (0,02)
Espagne	Inma[18; 34]	2004-2006	Femmes enceintes (3 ^e trimestre)	489	Urine	1,2	2,8*	84 % (0,2)
Australie	Amets [35]	2008-2011	Femmes enceintes (fin de grossesse)	173	Urine	1,0	2,9	99 % (ND**)
États-Unis	Nhanes [19]	2003-2010	Femmes enceintes (3 ^e trimestre)	233	Urine	0,8 [†]	ND**	ND**

Med : médiane ; * P90 ; ** ND : Non disponible ; [†] Concentration estimée au 3^e trimestre de la grossesse (moyenne géométrique) ; ^{††} Étude présentée à titre indicatif car dosage réalisé dans le sang

3.9.3 Déterminants de l'imprégnation par le cobalt

La liste des variables testées pour la recherche des déterminants et la procédure appliquée pour les sélectionner dans le modèle final (cf. § 2.5.3) sont détaillées en annexe 4. Parmi ces variables, certaines ont été sélectionnées *a priori*. Il s'agissait du statut tabagique de la mère, compte tenu de son influence connue sur l'exposition au cobalt, et les variables d'ajustement (l'âge de la mère, l'IMC en début de grossesse, le niveau d'étude de la mère, le revenu mensuel du foyer et la concentration urinaire de créatinine). Les autres variables sélectionnées dans le modèle final concernaient : la fréquence de consommation de poisson, de thé, de produits chocolatés et de produits laitiers au cours de la grossesse, ainsi que la présence d'arbres ou d'un potager au domicile. La créatinine a été introduite dans le modèle comme variable d'ajustement après transformation logarithmique.

Une association positive était observée entre la concentration de cobalt mesurée dans les urines et :

- **L'exposition au tabac pendant la grossesse** : par rapport aux femmes enceintes non fumeuses et non exposées au tabac, l'imprégnation était augmentée de 27,6 % [12,2 ; 44,6] chez les femmes enceintes fumeuses pendant leur grossesse, et de 8,6 % [-2,7 ; 21,1] chez les femmes fumeuses ayant arrêté avant leur grossesse ;
- La **consommation de thé** : par rapport aux femmes enceintes ayant consommé du thé pendant la grossesse, l'imprégnation était diminuée de -15 % [-21,5 ; - 7,8] chez les femmes n'en ayant pas consommé pendant la grossesse ;
- La **consommation de produits chocolatés** (chocolat, barres chocolatées, pâte à tartiner, chocolat en poudre) : par rapport aux femmes enceintes consommant un produit chocolaté par mois, l'imprégnation était augmentée de 12 % [0,6 ; 26,0] chez les femmes consommant un produit chocolaté par semaine ;
- La **présence d'arbres fruitiers et/ou d'un potager au domicile** : par rapport aux femmes ayant un jardin avec arbres fruitiers et/ou potager, l'imprégnation avait tendance à diminuer de -7 % [-15,6 ; 2,0] chez les femmes qui n'en avaient pas.

À l'inverse, la **consommation de poisson** était négativement associée à l'imprégnation par le cobalt : par rapport aux femmes enceintes en consommant une fois par semaine ou plus, l'imprégnation était augmentée de 16,6 % [6,0 ; 28,0] chez les femmes en consommant une fois par mois ou moins.

Il a également été observé dans cette étude une diminution des concentrations en cobalt avec l'âge.

I TABLEAU 26 I

Déterminants de l'imprégnation par le cobalt ajustée sur la créatinine (variables qualitatives)

Variable qualitative	n (%) [*]	% Augmentation	IC95%
Niveau d'étude de la mère^{**}			
Etudes supérieures	527 (52,8)	Référence	-
Lycée filières générale, technique et professionnelle	184 (20,1)	-0,1	[-10,9 ; 12,3]
Non scolarisé/primaire/collège/CAP ou BEP	159 (27,1)	9,8	[-3,5 ; 24,2]
Statut tabagique de la mère			
Non fumeuse, non exposée	399 (47,4)	Référence	-
Fumeuse pendant la grossesse	180 (21,4)	27,6	[12,2 ; 44,6]
Arrêt avant la grossesse	210 (22,4)	8,6	[-2,7 ; 21,1]
Non fumeuse, exposée passivement	78 (8,8)	-4,1	[-20,1 ; 14,7]
Consommation de poisson pendant la grossesse			
Une fois par semaine ou plus	372 (48,4)	Référence	-
Une fois par mois ou moins	351 (42,3)	16,6	[6,0 ; 28,0]
Jamais	66 (9,3)	-7,0	[-19,9 ; 7,9]
Consommation de thé pendant la grossesse			
Oui	459 (50,3)	Référence	-
Non	322 (49,7)	-15,0	[-21,5 ; -7,8]
Présence d'arbres fruitiers et/ou potager au domicile			
Oui	523 (70,6)	Référence	-
Non	222 (29,4)	-7,1	[-15,6 ; 2,0]

* n = effectif dans l'échantillon ; % dans la population ; ** variable d'ajustement forcée dans le modèle

I TABLEAU 27 I

Déterminants de l'imprégnation par le cobalt ajustée sur la créatinine (variables quantitatives)

Variables quantitatives	Moyenne [P25 – P75]	Augmentation entre le P25 et P75	
		%	IC95%
Âge de la mère[*] (années)	30,1 [26,5 ; 33,9]	-10%	[-20,0 ; 0,1]
IMC avant la grossesse[*] (kg/m ²)	24,3 [20,5 ; 26,8]	3,7%	[-4,6 ; 13,0]
Revenu mensuel du foyer[*] (€)	3 132 [2107 ; 3712]	-2,9%	[-9,6 ; 4,3]
Consommation de produits chocolatés (nb de fois/mois)	2,6 [1,0 ; 4,0]	12%	[0,6 ; 26,0]
Consommation de produits laitiers (nb de fois/mois)	55,1 [32,8 ; 68,2]	-1,7%	[-8,2 ; 5,2]

* variable d'ajustement forcée dans le modèle

Les analyses de sensibilité réalisées en supprimant les valeurs extrêmes (P99) des concentrations urinaires de cobalt ou des variables explicatives continues (consommation de produits chocolatés, etc.), ont montré que le modèle construit était stable.

3.9.4 Discussion

Dans le volet périnatal, le cobalt était quantifié dans tous les échantillons d'urine analysés, soit un taux de quantification comparable à ceux observés dans les études étrangères conduites auprès de femmes enceintes (taux de quantification compris entre 84 % et 99 %). De même, les concentrations urinaires de cobalt mesurées dans le volet périnatal étaient proches de celles observées dans les études similaires conduites chez les femmes enceintes en Espagne, aux États-Unis et en Australie (moins de 30 % d'écart entre les concentrations médianes ou moyennes).

Les concentrations urinaires de cobalt des femmes enceintes françaises étaient en revanche trois fois plus élevées que celles mesurées dans l'étude ENNS chez les femmes adultes françaises non enceintes (0,9 µg/L vs. 0,3 µg/L pour la moyenne géométrique) [32]. Ces différences persistaient après ajustement sur la créatinine (1,16 µg/g de créatinine vs. 0,3 µg/g de créatinine pour la moyenne géométrique). Les niveaux d'imprégnation par le cobalt mesurés dans le volet périnatal étaient également supérieurs à ceux mesurés chez les femmes adultes au Royaume-Uni, aux États-Unis [38], au Canada [39] et au Japon [40]. Ce résultat était cohérent avec les observations faites dans les études Inma et Nhanes qui montraient une augmentation importante des concentrations urinaires de cobalt au cours de la grossesse [18; 19]. Cette augmentation au cours de la grossesse pourrait s'expliquer par certaines modifications métaboliques chez les femmes enceintes, déficit en fer notamment, susceptibles de conduire à une augmentation des concentrations biologiques de cobalt [18].

La recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation par le cobalt montrait que la consommation de tabac influençait les concentrations urinaires de cobalt. L'augmentation des concentrations urinaires de cobalt concernaient les femmes déclarant avoir fumé pendant la grossesse et, dans une moindre mesure, les fumeuses ayant arrêté avant la grossesse. Cette association s'expliquerait par la présence de cobalt dans le tabac (entre 0,3 µg/g et 2,3 µg/g de tabac) [1]. Une légère augmentation des concentrations urinaires en cobalt chez les fumeurs avait également été observée dans l'étude ENNS [32] et l'étude Inma [18].

L'augmentation des concentrations urinaires en cobalt avec la consommation de produits chocolatés était cohérente avec le fait que le chocolat était l'aliment présentant les plus fortes teneurs en cobalt dans le cadre de l'étude EAT2 [3]. L'augmentation de l'imprégnation chez les consommatrices de thé pourrait, elle aussi, s'expliquer par la présence de cobalt dans les feuilles de thé [41]. Une augmentation des niveaux d'imprégnation par certains métaux (plomb, arsenic, cadmium) avait également été observée dans le cadre de la cohorte Mirec [42]. La littérature rapporte également que la consommation de thé contribuerait au risque de déficit en fer [43]. Or, un déficit en fer est susceptible de conduire à une augmentation du taux d'absorption gastro-intestinale du cobalt [12-14]. La consommation de thé serait ainsi susceptible de contribuer de façon indirecte à l'augmentation de l'absorption gastro-intestinale du cobalt et donc des concentrations urinaires en cobalt. A l'inverse, la consommation régulière de poisson favoriserait l'absorption du fer [43] ce qui pourrait expliquer l'association négative observée dans cette étude entre la consommation de poisson et les concentrations urinaires en cobalt. L'absence de relation monotone (augmentation de l'imprégnation non retrouvée chez les non-consommatrices de poisson) ainsi que l'absence de donnée relative au bilan martial des femmes enceintes incluses dans le volet périnatal limitent cependant la portée de cette hypothèse.

Bien que non statistiquement significative, l'association observée entre la concentration urinaire en cobalt et la présence d'un jardin potager et/ou d'arbres fruitiers au domicile était cohérent avec l'omniprésence de ce composé dans les sols [4; 5]. En l'absence de mesures de concentration en cobalt dans le sol chez les femmes enceintes incluses dans le volet périnatal, il n'était cependant pas possible de porter un jugement sur la relation de causalité entre la présence d'un jardin et l'imprégnation par le cobalt.

Enfin, la diminution des niveaux d'imprégnation par le cobalt avec l'âge avait déjà été mise en évidence dans le cadre de l'étude ENNS [32].

Les déterminants mis en évidence dépendent de la qualité des réponses aux questionnaires soumis aux participantes dans la cohorte Elfe, ainsi que de la disponibilité des informations permettant de renseigner les sources d'exposition potentielles. En effet, les données des questionnaires adressés à la mère ne permettaient pas d'identifier toutes les sources d'exposition potentielles au cobalt, en particulier celles liées au port de prothèses en alliage métallique (hanche, dentaire) [6; 7] ou encore à la profession de la mère.

3.9.5 Conclusion

Les résultats du volet périnatal ont permis de décrire pour la première fois les distributions de l'imprégnation des femmes enceintes françaises par le cobalt. Le cobalt était quantifié chez la totalité des mères incluses, ce qui suggère l'existence d'une exposition ubiquitaire à cette substance. Les concentrations urinaires en cobalt mesurées dans le volet périnatal étaient similaires à celles observées à l'étranger chez les femmes enceintes en fin de grossesse. Elles étaient néanmoins très supérieures à celles mesurées, notamment en France, chez les femmes non-enceintes.

L'imprégnation par le cobalt augmentait avec la consommation de tabac, de produits chocolatés et de thé. Elle diminuait avec l'âge et la consommation de poisson. Une corrélation avec le bilan martial pourrait expliquer certaines de ces associations (thé, poisson), néanmoins en l'absence d'information dans le cadre de la cohorte Elfe il n'est pas possible d'affirmer ou d'infirmer cette hypothèse. Une analyse du bilan martial permettrait de mieux caractériser les déterminants de l'imprégnation par le cobalt.

Références bibliographiques

1. Kim JH, Gibb HJ, Howe PD. *Cobalt and inorganic cobalt compounds - Concise International Chemical Assessment Documents*. Geneva: IPCS - World Health Organization; 2006. p. 82.
2. EFSA. *Scientific Opinion on the use of cobalt compounds as additives in animal nutrition*. EFSA Journal. 2009;7(12):45.
3. Anses. *Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2), Tome 1. Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-oestrogènes*. Maisons-Alfort: 2011.
4. Albanese S, Sadeghi M, Lima A, Cicchella D, Dinelli E, Valera P, et al. *GEMAS: Cobalt, Cr, Cu and Ni distribution in agricultural and grazing land soil of Europe*. Journal of Geochemical Exploration. 2015;154:81-93.
5. Mitchell RG, Spliethoff HM, Ribaudo LN, Lopp DM, Shayler HA, Marquez-Bravo LG, et al. *Lead (Pb) and other metals in New York City community garden soils: factors influencing contaminant distributions*. Environmental pollution (Barking, Essex : 1987). 2014;187:162-9.
6. Simonsen LO, Harbak H, Bennekou P. *Cobalt metabolism and toxicology--a brief update*. Sci Total Environ. 2012;432:210-5.
7. Soremark R, Diab M, Arvidson K. *Autoradiographic study of distribution patterns of metals which occur as corrosion products from dental restorations*. Scandinavian journal of dental research. 1979;87(6):450-8.
8. Fresquez MR, Pappas RS, Watson CH. *Establishment of toxic metal reference range in tobacco from US cigarettes*. J Anal Toxicol. 2013;37(5):298-304.
9. Bermudez L, Garcia-Vicent C, Lopez J, Torro MI, Lurbe E. *Assessment of ten trace elements in umbilical cord blood and maternal blood: association with birth weight*. J TranslMed. 2015;13:291.
10. Ziaee H, Daniel J, Datta AK, Blunt S, McMinn DJ. *Transplacental transfer of cobalt and chromium in patients with metal-on-metal hip arthroplasty: a controlled study*. J Bone Joint SurgBr. 2007;89(3):301-5.
11. ATSDR. *Toxicological Profile for Cobalt*. Atlanta, GA: U.S: 2004.
12. Harp MJ, Scoular FI. *Cobalt metabolism of young college women on self-selected diets*. J Nutr. 1952;47(1):67-72.
13. Leggett RW. *The biokinetics of inorganic cobalt in the human body*. Sci Total Environ. 2008;389(2-3):259-69.
14. Unice KM, Monnot AD, Gaffney SH, Tvermoes BE, Thuett KA, Paustenbach DJ, et al. *Inorganic cobalt supplementation: prediction of cobalt levels in whole blood and urine using a biokinetic model*. Food Chem Toxicol. 2012;50(7):2456-61.

15. Christensen JM, Poulsen OM, Thomsen M. *A short-term cross-over study on oral administration of soluble and insoluble cobalt compounds: sex differences in biological levels.* Int ArchOccup Environ Health. 1993;65(4):233-40.
16. Naylor GP, Harrison JD. *Gastrointestinal iron and cobalt absorption and iron status in young rats and guinea pigs.* HumExpToxicol. 1995;14(12):949-54.
17. Lauwerys R, Lison D. *Health risks associated with cobalt exposure--an overview.* Sci Total Environ. 1994;150(1-3):1-6.
18. Fort M, Grimalt JO, Casas M, Sunyer J. *Interdependence between urinary cobalt concentrations and hemoglobin levels in pregnant women.* Environ Res. 2015;136:148-54.
19. Jain RB. *Effect of pregnancy on the levels of urinary metals for females aged 17-39 years old: data from National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2010.* J ToxicolEnviron Health A. 2013;76(2):86-97.
20. Cheung KL, Lafayette RA. *Renal physiology of pregnancy.* AdvChronicKidney Dis. 2013;20(3):209-14.
21. Milman N. *Iron and pregnancy--a delicate balance.* Annals of hematology. 2006;85(9):559-65.
22. Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. *Anaemia in pregnancy.* BestPractRes Clin ObstetGynaecol. 2012;26(1):3-24.
23. Rukuni R, Knight M, Murphy MF, Roberts D, Stanworth SJ. *Screening for iron deficiency and iron deficiency anaemia in pregnancy: a structured review and gap analysis against UK national screening criteria.* BMC PregnancyChildbirth. 2015;15:269.
24. Barany E, Bergdahl IA, Bratteby LE, Lundh T, Samuelson G, Skerfving S, et al. *Iron status influences trace element levels in human blood and serum.* Environ Res. 2005;98(2):215-23.
25. Flanagan PR, Haist J, Valberg LS. *Comparative effects of iron deficiency induced by bleeding and a low-iron diet on the intestinal absorptive interactions of iron, cobalt, manganese, zinc, lead and cadmium.* J Nutr. 1980;110(9):1754-63.
26. IARC, WHO. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Cobalt and cobalt compounds.* 1991. p. 110.
27. Alexander CS. *Cobalt-beer cardiomyopathy. A clinical and pathologic study of twenty-eight cases.* Am J Med. 1972;53(4):395-417.
28. INRS. *Fiche toxicologique - Cobalt et ses composés minéraux (FT n° 128).* Fiche toxicologique. 2015:17.
29. Moulin JJ, Wild P, Romazini S, Lasfargues G, Peltier A, Bozec C, et al. *Lung cancer risk in hard-metal workers.* Am J Epidemiol. 1998;148(3):241-8.
30. IARC, WHO. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Cobalt in hard metals and cobalt sulfate.* In: Iarc, editor. Lyon2006. p. 353.

31. Christensen JM. *Human exposure to toxic metals: factors influencing interpretation of biomonitoring results*. Sci Total Environ. 1995;166:89-135.
32. Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. *Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 1. Présentation générale de l'étude. Métaux et métalloïdes*. Saint-Maurice: 2011.
33. Kristiansen J, Christensen JM, Iversen BS, Sabbioni E. *Toxic trace element reference levels in blood and urine: influence of gender and lifestyle factors*. Sci Total Environ. 1997;204(2):147-60.
34. Fort M, Cosin-Tomas M, Grimalt JO, Querol X, Casas M, Sunyer J. *Assessment of exposure to trace metals in a cohort of pregnant women from an urban center by urine analysis in the first and third trimesters of pregnancy*. Environ Sci Pollut Res Int. 2014;21(15):9234-41.
35. Callan AC, Hinwood AL, Ramalingam M, Boyce M, Heyworth J, McCafferty P, et al. *Maternal exposure to metals--concentrations and predictors of exposure*. Environ Res. 2013;126:111-7.
36. Foster WG, Cheung AP, Davis K, Graves G, Jarrell J, LeBlanc A, et al. *Circulating metals and persistent organic pollutant concentrations in Canadian and non-Canadian born primiparous women from five Canadian centres: results of a pilot biomonitoring study*. Sci Total Environ. 2012;435-436:326-36.
37. Morton J, Tan E, Leese E, Cocker J. *Determination of 61 elements in urine samples collected from a non-occupationally exposed UK adult population*. ToxicolLett. 2014;231(2):179-93.
38. CDC. *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*. Updated Tables, August, 2014. Atlanta: 2014.
39. Santé Canada. *Deuxième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada*. 2013.
40. Ohashi F, Fukui Y, Takada S, Moriguchi J, Ezaki T, Ikeda M. *Reference values for cobalt, copper, manganese, and nickel in urine among women of the general population in Japan*. Int ArchOccup Environ Health. 2006;80(2):117-26.
41. Horwitz C, van der Linden SE. *Cadmium and cobalt in tea and coffee and their relationship to cardiovascular disease*. South African medical journal (Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde). 1974;48(6):230-3.
42. Colapinto CK, Arbuckle TE, Dubois L, Fraser W. *Is there a relationship between tea intake and maternal whole blood heavy metal concentrations?* J Expo Sci Environ Epidemiol. 2016;26(5):503-9.
43. Zijp IM, Korver O, Tijburg LB. *Effect of tea and other dietary factors on iron absorption. Critical reviews in food science and nutrition*. 2000;40(5):371-98.

3.10 Étain

3.10.1 Généralités sur l'étain

3.10.1.1 Utilisations et réglementations

L'étain est un métal blanc argenté largement présent dans l'environnement et utilisé par l'homme depuis de nombreux siècles, notamment en métallurgie pour la fabrication du bronze (alliage de cuivre et d'étain) et comme matériaux de soudure [1]. L'étain peut se trouver sous forme inorganique ou organique (l'atome d'étain est alors relié à un atome de carbone).

Sous forme inorganique, l'étain est utilisé pour l'étamage (revêtement de boîte de conserve ou de canettes de boisson) [2]. Il entre également dans la composition de certains dentifrices sous forme de fluorure stanneux [2]. Il est aussi utilisé comme antioxydant et agent de rétention de la couleur (chlorure d'étain : E512) pour les boissons à base d'eau aromatisée à destination des sportifs ou simplement énergisantes [3]. Divers composés d'étain inorganiques sont employés comme colorants et comme catalyseurs dans l'industrie textile [4].

Sous forme organique, l'étain est utilisé dans le processus de fabrication du PVC (polychlorure de vinyle) comme stabilisant thermique [5; 6]. On le retrouve donc notamment dans les emballages alimentaires et les canalisations en PVC. Sous la forme de tributylétain (TBT), l'étain peut être employé comme biocide dans les produits de préservation du bois (fongicides) et les peintures anti-salissures [1].

Depuis le 1^{er} juillet 2010, le règlement UE n°276/2010⁴¹ limite l'utilisation des dérivés tri-substitués de l'étain tels que les composés du TBT et les composés du triphénylétain (TPT) principalement utilisés en tant que pesticides, dans les articles (ou partie d'article) mis sur le marché européen. Depuis le 1^{er} janvier 2015, cette restriction s'étend au dibutylétain (DBT). La même réglementation s'applique également aux composés du dioctylétain (DOT) depuis le 1^{er} janvier 2012, mais uniquement pour les articles destinés à être en contact direct avec la peau, les articles de puériculture, les revêtements muraux et de sol, ainsi que les kits de moulage RTV-2 [7]. En 2001, l'Organisation maritime internationale (OMI) interdit les organostanniques nuisibles, en particulier le TBT, dans les peintures antisalissure utilisées sur les navires⁴², avec une application progressive de cette interdiction entre 2003 et 2008.

3.10.1.2 Exposition de la population

- Les expositions alimentaires

Pour la population générale, l'exposition à l'étain se fait principalement par la voie alimentaire [2]. D'après l'étude EAT2, les aliments participant majoritairement à l'exposition des adultes à l'étain sont les compotes et les fruits cuits (33%), les fruits (20%), les légumes (12%) et les fromages (10%) [8]. Il est à noter que les pesticides à base d'étain organique étaient encore autorisés lors de l'échantillonnage de cette étude. Si la consommation de poisson, de coquillages et crustacés a pu être une source d'exposition à l'étain en raison de l'utilisation du TBT sur les coques de bateau jusqu'en 2003, les teneurs en étain mesurés dans le poisson dans le cadre de l'étude EAT 2 étaient très faibles [8; 9].

L'ingestion d'étain peut également avoir lieu lorsque des matériaux utilisés pour la conservation des denrées alimentaires contiennent de l'étain, c'est notamment le cas des aliments en boîte de conserve [4]. L'Union Européenne (UE) a d'ailleurs fixée des teneurs maximales pour l'étain inorganique dans les aliments en conserve et les boissons en boîte qui

⁴¹ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:086:0007:0012:fr:PDF>

⁴² [http://www.imo.org/fr/About/Conventions/ListOfConventions/Pages/International-Convention-on-the-Control-of-Harmful-Anti-fouling-Systems-on-Ships-\(AFS\).aspx](http://www.imo.org/fr/About/Conventions/ListOfConventions/Pages/International-Convention-on-the-Control-of-Harmful-Anti-fouling-Systems-on-Ships-(AFS).aspx)

sont respectivement de 200 mg/kg et de 100 mg/kg. À titre de précaution, l'UE a établi des teneurs maximales en étain inorganique plus faibles (50 mg/kg) dans les aliments et boissons en conserve destinés aux nourrissons et aux enfants en bas âge [10].

Enfin, l'utilisation de revêtements en étain pour les raccords en métaux cuivreux dans les canalisations de distributions des eaux destinées à la consommation humaine, est susceptible d'entraîner une exposition de la population générale *via* la consommation d'eau du robinet [11]. L'utilisation de soudures en étain dans les canalisations intérieures est également susceptible de contribuer à l'exposition à l'étain. Néanmoins, selon l'Anses, les risques de migration de métaux dans l'eau sont faibles pour des revêtements étamés en respectant les règles de l'art [11].

- Les expositions environnementales

Les populations résidant à proximité de sites industriels émettant de l'étain, tels que les incinérateurs, les usines de métallurgie de l'étain, les raffineries, peuvent être exposées [4; 12]. Ces émissions ne sont à l'origine que d'une faible part de l'exposition directe, mais peuvent contribuer à la contamination d'autres compartiments de l'environnement, comme le sol, les poussières extérieures et les végétaux [2].

- Les expositions professionnelles

Les travailleurs peuvent être exposés à l'étain, en particulier dans les industries métallurgiques ou lors de la fabrication de fils électriques, de textiles, de porcelaines, de verreries ou encore de PVC [4; 13]. L'usage en milieu professionnel de composés organiques de l'étain, tel que le TBT, en tant que fongicide ou anti-parasitaire peut également conduire à une exposition des travailleurs, en particulier en agriculture. Les vêtements de travail, rapportés au domicile familial, peuvent alors être une source d'exposition à l'étain pour l'ensemble des occupants [2].

- La consommation de tabac

L'étain a été mesuré dans les cigarettes à des concentrations égales à 0,2 µg/g [14]. Ainsi, la consommation de tabac pourrait être une source d'exposition à l'étain. Néanmoins, aucune étude n'a clairement mis en évidence une association entre la consommation de tabac et l'exposition à l'étain [15-18].

- Grossesse et allaitement

Des études animales ont montré que les composés organiques et inorganiques de l'étain peuvent traverser la barrière placentaire et atteindre le fœtus [2]. En revanche, quelle que soit la forme sous laquelle se trouve l'étain, il n'existe aucune preuve de son transfert à l'enfant par l'allaitement.

3.10.1.3 Devenir dans l'organisme

a. Absorption et distribution

La cinétique de l'étain dans l'organisme humain a été très peu étudiée. Les études disponibles à la fois chez l'homme et l'animal, montrent que l'absorption et la métabolisation de l'étain varie de façon importante selon la forme chimique et la nature de l'exposition [1].

Chez l'homme, l'étain inorganique est très peu absorbé dans l'organisme [2; 4; 19]. Des études conduites chez l'animal ont montré, qu'après absorption, l'étain est difficilement métabolisé à travers des réactions d'oxydation ou de réduction [4]. A l'inverse, les dérivés organiques de l'étain sont facilement absorbés sous forme organique [2]. Des études conduites chez l'animal ont montré que l'étain organique se métabolise plus facilement au niveau du foie, majoritairement par des réactions d'oxydation et de désalkylation conduisant au dérivé monoalkylé [2]. La présence d'étain sous forme monoalkylé dans le foie humain semble indiquer que le même mécanisme de métabolisation a lieu chez l'homme [2].

Chez l'homme l'étain est principalement distribué et stocké dans les os, les poumons, le foie et les reins [4]. Des études conduites chez l'animal indiquent qu'après une exposition par voie orale, l'étain sous forme inorganique se distribue majoritairement dans les os et les poumons [4], tandis que sous forme organique il se distribue majoritairement dans les tissus mous, en particulier dans le foie [2].

b. Élimination

L'étain élémentaire et inorganique est très majoritairement éliminé dans les fèces sous forme inchangée (entre 55 % et 97 % de la dose ingérée) [19]. La voie urinaire constitue également une voie d'élimination (jusqu'à 26 % de la dose ingérée) mais elle concerne principalement l'étain inorganique métabolisé (sous forme oxydée ou réduite) après absorption [19].

Lors d'une exposition par voie orale, la demi-vie d'élimination de l'étain inorganique par voie fécale est rapide ; elle est généralement totale en 24 h [20]. L'élimination par voie urinaire est plus lente et semble comprendre plusieurs phases : une première phase d'élimination rapide permet d'éliminer environ 20 % de la dose ingérée en 4 jours, une deuxième phase permet d'éliminer 20 % de la dose ingérée en 25 jours et une dernière phase permet d'éliminer 60 % de la dose ingérée en 400 jours [4].

La voie d'élimination de l'étain organique est variable en fonction des composés : elle est principalement urinaire pour les composés monoéthylés et monobuthylés, tandis qu'elle est majoritairement fécale pour les composés diéthylés et triéthylés, voire biliaire pour les composés tributylés [2; 20]. La demi-vie d'élimination des composés organique de l'étain est également variable en fonction des composés et des voies d'exposition : elle s'étend de quelques heures (lors d'une exposition par voie respiratoire) à plusieurs jours (lors d'une exposition par voie orale) [2; 20; 21].

c. Métabolisme pendant la grossesse

L'effet de la grossesse sur la distribution de l'étain dans l'organisme et sa métabolisation n'a pas été étudié spécifiquement et est ainsi très peu connu. Néanmoins, les modifications physiologique, métabolique et hématologique ayant lieu au cours de la grossesse sont, comme pour les autres métaux, susceptibles de modifier les niveaux d'imprégnation par l'étain chez la femme enceinte [22].

3.10.1.4 Effets sanitaires

Les études disponibles dans la littérature n'ont pas mis en évidence d'effets sérieux pour la santé liés à une exposition à l'étain élémentaire ou inorganique, du fait notamment de sa faible absorption dans l'organisme [1; 20]. Une irritation gastrique pouvant aller jusqu'à la gastro entérite a néanmoins été observée en cas d'exposition aiguë par ingestion [4; 6], ainsi que l'apparition de tumeurs bénignes appelées stannoses chez les travailleurs exposés de façon prolongée aux poussières d'oxyde d'étain [2]. Quelques cas de sensibilisation à l'étain lors d'exposition cutanée ont été observés [13]. Les études conduites chez l'animal n'ont jusqu'à maintenant pas mis en évidence d'effet sur la reproduction ou sur le développement lors d'une exposition *in utero* [2]. Néanmoins, des études conduites chez le rat ont montré que l'exposition orale à l'étain inorganique pouvait modifier le métabolisme du calcium [23]. Compte tenu de la demande importante de calcium au cours de la grossesse pour assurer l'ossification du fœtus, l'exposition des femmes enceintes à l'étain organique pourrait ainsi entraîner des effets délétères de façon indirecte (décalcification osseuse, relargage du plomb osseux, etc.) [24].

Les composés organiques de l'étain présentent une toxicité plus importante : certains d'entre eux sont des irritants cutanés et des muqueuses, capables de provoquer de troubles digestifs [6; 21]. L'Anses considère que les organoétains ne sont pas ou peu génotoxiques mais que certains d'entre eux peuvent être clastogènes notamment le triphénylétain (TPT) [9]. Une

immunotoxicité (diminution du nombre de lymphocytes) a été observée dans certaines études, notamment pour le dioctylétain (DOT), le dibutylétain (DBT), le tributylétain (TBT) et son oxyde (TBTO) ainsi que le triphénylétain (TPT) [25; 26]. Des effets neurotoxiques ont également été observés pour le triméthyltin (TMT), le triéthyltin (TET) et le TPT : atteinte du système nerveux central, troubles visuels, déficit de mémoire, convulsions limbiques, pertes auditives, etc. [2; 5; 9; 25; 26].

Certaines études conduites chez l'animal ont démontrées une augmentation du nombre de mort-nés lors d'une d'exposition *in utero* aux composés organiques de l'étain. Il a aussi été mis en évidence une altération des organes reproducteurs masculins et du neurodéveloppement chez les jeunes rats exposés au cours de la grossesse [2].

3.10.1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques d'étain

Compte tenu de la faible absorption de l'étain inorganique dans l'organisme, le dosage urinaire de l'étain permet d'estimer principalement l'exposition aux composés organiques de l'étain [1; 27]. Les demi-vies d'élimination de l'étain étant variables en fonction de la voie d'exposition et des composés, le dosage urinaire reflète une exposition ayant eu lieu au cours des heures, jours, voire mois précédant la réalisation du prélèvement. Des méthodes analytiques ont été mises au point afin de quantifier spécifiquement certains organoétains mais ces dernières sont onéreuses [28-30].

Les concentrations urinaires en étain semblent être influencées par le sexe et l'âge [15]. L'étude ENNS a proposé deux valeurs de référence pour l'étain dans les urines respectivement égale à 4 µg/g de créatinine pour la population des femmes adultes (18-74 ans) et à 2 µg/g de créatinine chez les hommes adultes (18-74 ans) [15].

3.10.2 Résultats des analyses descriptives

3.10.2.1 Résultats de dosage

Dans le volet périnatal, l'étain était détecté dans 93,2 % des échantillons et quantifié dans 90,5 % des échantillons analysés. La moyenne géométrique des niveaux d'imprégnation par l'étain était égale à 0,29 µg/L (0,39 µg/g de créatinine) et le 95^e percentile de la distribution de l'étain était égal à 2,82 µg/L (2,72 µg/g de créatinine).

I TABLEAU 28 I

Distribution des concentrations urinaires d'étain (en µg/L) des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (résultats pondérés)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	990	0,29	[0,25 ; 0,33]	<LOQ	0,14	0,33	0,75	1,58	2,82	[2,19 ; 3,66]
Âge (ans)*										
<=24	144	0,26	[0,18 ; 0,37]	<LOQ	0,09	0,34	0,68	1,74	2,72	[1,85 ; 3,87]
25-29	319	0,29	[0,23 ; 0,37]	<LOQ	0,12	0,35	0,80	1,88	3,40	[2,43 ; 4,97]
30-34	352	0,33	[0,27 ; 0,40]	0,07	0,17	0,32	0,76	1,56	3,01	[1,67 ; 5,95]
>=35	162	0,24	[0,18 ; 0,32]	<LOQ	0,14	0,32	0,71	1,21	1,68	[1,33 ; 2,33]

Distribution des concentrations urinaires d'étain (en µg/g de créatinine) des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (résultats pondérés)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	990	0,39	[0,35 ; 0,44]	0,08	0,21	0,42	0,82	1,71	2,72	[2,27 ; 3,57]
Âge (ans)*										
<=24	144	0,39	[0,29 ; 0,52]	0,06	0,19	0,44	0,81	1,91	2,93	[2,03 ; 4,44]
25-29	319	0,38	[0,31 ; 0,46]	0,06	0,18	0,43	0,86	1,87	3,25	[2,26 ; 4,25]
30-34	352	0,43	[0,37 ; 0,51]	0,12	0,24	0,44	0,83	1,65	2,77	[1,80 ; 4,46]
>=35	162	0,36	[0,28 ; 0,45]	0,06	0,24	0,40	0,77	1,36	1,93	[1,51 ; 2,50]

LOD = 0,01 µg/L ; %>LOD = 93,2 % ; LOQ = 0,04 µg/L ; %>LOQ = 90,5 %

* Pour 13 femmes, l'âge était une donnée manquante

3.10.2.2 Niveaux élevés

Le 99^e percentile des concentrations urinaires d'étain était égal à 18,80 µg/L (14,07 µg/g de créatinine), soit une valeur supérieure à la valeur de référence proposée dans l'étude ENNS pour les femmes (18-74 ans), en France (4 µg/g de créatinine) [15]. Les données des questionnaires adressés à la mère dans la cadre de la cohorte Elfe ne permettaient pas d'identifier les sources d'exposition potentielles à l'étain, notamment professionnelles, chez les femmes les plus fortement imprégnées (concentrations supérieures au P99). L'âge moyen, la consommation de tabac pendant la grossesse, l'indice de masse corporelle (IMC), variables potentiellement liées à une augmentation de l'imprégnation par l'étain, ne semblaient pas expliquer les niveaux d'imprégnation élevés de ces femmes.

3.10.2.3 Niveaux d'imprégnation par l'étain mesurés dans les études antérieures

- Études conduites chez les femmes enceintes

Il existe très peu d'études ayant permis de mesurer l'imprégnation par l'étain au sein de la population générale et plus particulièrement chez les femmes enceintes.

Seule deux études conduites à l'étranger, ont permis de mesurer l'imprégnation des femmes enceintes par l'étain :

- L'étude Amets (Australian Maternal Exposure to Toxic Substances) conduite en **Australie** entre 2008 et 2011, auprès de 173 femmes enceintes non fumeuses [31]. Dans cette étude, l'étain était mesuré à la fois dans le sang et dans l'urine. La concentration urinaire médiane en étain était égale à 0,86 µg/L (1,30 µg/g de créatinine) et le 95^e percentile de la distribution était égal à 4,14 µg/L (5,88 µg/g de créatinine), soit des niveaux supérieurs à ceux mesurés dans le volet périnatal ;
- Une étude conduite au **Japon** dans la ville de Tokyo, entre 2007 et 2008, auprès de 78 femmes enceintes [17]. Dans cette étude la concentration urinaire moyenne (moyenne géométrique) en étain était égale à 0,23 µg/g de créatinine, soit un niveau inférieur à celui observé dans le volet périnatal.

- Études conduites en population générale

En l'absence de données permettant d'estimer les éventuelles modifications des concentrations urinaires en étain au cours de la grossesse, des études antérieures réalisées chez les femmes adultes ont également été utilisées pour la comparaison avec les niveaux d'imprégnation mesurés dans le volet périnatal :

- En **France**, seule l'étude ENNS, conduite entre 2006 et 2007, a permis d'estimer la concentration urinaire en étain chez les femmes adultes [15]. Dans le cadre de cette étude, l'imprégnation moyenne (moyenne géométrique) des femmes âgées entre 18 et 74 ans était égale à 0,57 µg/L (0,61 µg/g de créatinine) et le 95^e percentile de la

distribution était égal à 2,89 µg/L (3,01 µg/g de créatinine), soit des niveaux légèrement supérieurs à ceux mesurés dans le volet périnatal ;

- Aux **États-Unis**, l'étude Nhanes (National Health and Nutrition Examination Survey), conduite entre 2011 et 2012, a permis d'estimer la concentration urinaire en étain chez 1 241 femmes adultes âgées de plus de 19 ans [32]. La concentration urinaire moyenne (moyenne géométrique) en étain était égale à 0,6 µg/L (0,8 µg/g de créatinine) et le 95^e percentile était égal à 4,6 µg/L (4,8 µg/g de créatinine), soit des niveaux légèrement supérieurs à ceux mesurés dans le volet périnatal.

Une étude conduite en **Belgique** entre 2010 et 2011, auprès de 1 022 adultes (>18 ans) a également permis d'estimer l'imprégnation par l'étain au sein de la population générale [33]. Cependant, seuls les résultats pour l'ensemble de la population (hommes et femmes confondus) sont disponibles dans cette étude. Compte-tenu des différences de concentrations urinaires en étain mises en évidence entre les femmes et les hommes [15], cette étude n'a pas été utilisée pour la comparaison avec les résultats du volet périnatal.

De même, les résultats de la cohorte Uppsala conduite en **Suède** entre 2000 et 2009 [34] n'ont pas été utilisés car dans cette étude, les concentrations en étain étaient mesurées dans le lait maternel. En l'absence de données disponibles dans la littérature permettant d'estimer un coefficient de partition de l'étain dans le lait maternel et l'urine, il n'était en effet pas possible de comparer ces résultats avec ceux du volet périnatal.

I TABLEAU 29 I

Niveaux d'imprégnation par l'étain observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes ou chez les femmes adultes (en µg/g de créatinine)

Pays	Etude	Année	Population	n	Matrice	Moyenne (µg/g)	P95 (µg/g)	%>LOQ (LOQ)
France	Volet périnatal	2011	Femmes enceintes à l'accouchement	990	Urine	0,4	2,8	91 % (0,04)
Australie	Amets [31]	2008-2011	Femmes enceintes	173	Urine	1,3	5,9	93 % (ND*)
Japon	[17]	2007-2008	Femmes enceintes	78	Urine	0,2	ND*	53 % (0,06)
France	ENNS [15]	2006-2007	Femmes adultes (18-74 ans)	1 235	Urine	0,6	3,0	97% (0,05)
États-Unis	Nhanes [32]	2011-2012	Femmes adultes (>19 ans)	1 241	Urine	0,8	4,8	ND*

* ND : Non disponible

3.10.3 Déterminants de l'imprégnation par l'étain

La liste des variables testées pour la recherche des déterminants et la procédure appliquée pour les sélectionner dans le modèle final (cf. § 2.5.3) sont détaillées en annexe 4. Parmi ces variables, certaines ont été sélectionnées *a priori*. Il s'agissait du statut tabagique de la mère, compte tenu de son influence connue sur l'exposition à l'étain, et les variables d'ajustement (l'âge de la mère, l'IMC en début de grossesse, le niveau d'étude de la mère, le revenu mensuel du foyer et la concentration urinaire en créatinine). Une seule autre variable a été sélectionnée dans le modèle final, il s'agissait de la consommation d'eau du robinet. La créatinine a été introduite dans le modèle comme variable d'ajustement après transformation logarithmique.

Bien que non significative, une association positive était observée entre la concentration en étain mesurée dans les urines et la **consommation d'eau du robinet pendant la grossesse** : par rapport aux femmes enceintes consommant moins d'un litre d'eau du robinet par semaine, l'imprégnation était augmentée de 19,0 % [-5,2 ; 50,0] chez les femmes enceintes en consommant plus d'un litre par jour.

Les résultats du volet périnatal ne montraient pas d'association univoque entre la consommation de tabac et la concentration urinaire en étain. Si, comparativement aux non fumeuses, les niveaux d'imprégnation avaient tendance à être plus élevés chez les fumeuses ayant arrêté avant la grossesse, ils avaient en revanche tendance à être plus faibles chez les fumeuses pendant la grossesse et les non fumeuses exposées passivement. Aucune de ces associations n'étaient d'ailleurs statistiquement significatives.

Les résultats sont détaillés dans les deux tableaux ci-dessous.

I TABLEAU 30 I

Déterminants de l'imprégnation par l'étain ajustée sur la créatinine (variables qualitatives)

Variable qualitative	n (%)*	% Augmentation	IC95%
Niveau d'étude de la mère**			
Etudes supérieures	527 (52,8)	Référence	-
Lycée filières générale, technique et professionnelle	184 (20,1)	-1,9	[-22,5 ; 25,3]
Non scolarisé/primaire/collège/CAP ou BEP	159 (27,1)	6,1	[-19,9 ; 39,0]
Statut tabagique de la mère			
Non fumeuse, non exposée	399 (47,4)	Référence	-
Fumeuse pendant la grossesse	180 (21,4)	-18,0	[-38,2 ; 7,1]
Arrêt avant la grossesse	210 (22,4)	23,4	[-1,4 ; 52,8]
Non fumeuse, exposée passivement	78 (8,8)	-24,3	[-43,8 ; 2,4]

* n = effectif dans l'échantillon ; % dans la population ; ** variable d'ajustement forcée dans le modèle

I TABLEAU 31 I

Déterminants de l'imprégnation par l'étain ajustée sur la créatinine (variables quantitatives)

Variables quantitatives	Moyenne [P25 – P75]	Augmentation entre le P25 et P75	
		%	IC95%
Âge de la mère* (années)	30,1 [26,5 ; 33,9]	2,6	[-18,0 ; 29,0]
IMC avant la grossesse* (kg/m ²)	24,3 [20,5 ; 26,8]	-2,3	[-18,0 ; 16,0]
Revenu mensuel du foyer* (€)	3 132 [2107 ; 3712]	-1,1	[-14,0 ; 14,1]
Consommation d'eau du robinet (L/semaine)	5,2 [0,2 ; 8,0]	19,0	[-5,2 ; 50,0]

* variable d'ajustement forcée dans le modèle

Les analyses de sensibilité réalisées en supprimant les valeurs extrêmes (P99) des concentrations urinaires en étain ou des variables explicatives continues (consommation d'eau du robinet, etc.), ont montré que le modèle construit était stable.

3.10.4 Discussion

Dans le volet périnatal, l'étain était quantifié dans plus de 90 % des échantillons d'urine analysés, soit un taux de quantification comparable à ceux observés dans les études française et étrangères conduites auprès de femmes enceintes ou de femmes adultes (taux de quantification compris entre 93 % et 100 %). Les concentrations urinaires (moyenne et P95) mesurées dans le volet périnatal étaient proches voire légèrement inférieures à celles observées dans les études similaires conduites chez les femmes enceintes [17; 31] et chez les femmes adultes [15; 32]. L'observation de niveaux d'imprégnation proches entre les femmes incluses dans le volet périnatal et celles incluses dans l'étude ENNS, pourrait indiquer que les concentrations urinaires en étain semblent peu influencées par la grossesse. Cette analyse doit néanmoins tenir compte du faible nombre d'études disponibles pour la comparaison avec les résultats du volet périnatal.

La recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation montrait que la consommation d'eau du robinet avait tendance à influencer les niveaux d'imprégnation par l'étain des femmes enceintes. Bien que non significative, l'augmentation des concentrations urinaires en étain était cohérente avec la présence de cette substance dans les revêtements des raccords en laiton et dans les soudures de canalisation utilisés dans le réseau de distribution de l'eau de consommation [11]. En l'absence de mesures de concentration en étain dans l'eau du robinet chez les femmes enceintes incluses dans le volet périnatal, il n'était cependant pas possible de porter un jugement sur la relation de causalité entre la consommation d'eau du robinet et l'imprégnation par l'étain.

Les résultats du volet périnatal ne montraient pas d'association univoque entre la consommation de tabac et la concentration urinaire en étain. Si, comparativement aux non fumeuses, les niveaux d'imprégnation avaient tendance à être plus élevés chez les fumeuses ayant arrêté avant la grossesse, ils avaient en revanche tendance à être plus faibles chez les fumeuses pendant la grossesse et les non fumeuses exposées passivement. Aucune de ces associations n'étaient d'ailleurs statistiquement significatives. Cette difficulté à interpréter cette association pourrait s'expliquer par une potentielle sous-déclaration de la consommation de tabac d'une part, et par l'absence d'information concernant la consommation au cours des heures ou jours précédant la réalisation du prélèvement urinaire, d'autre part. L'absence d'association univoque entre la consommation de tabac et l'imprégnation par l'étain était néanmoins cohérente avec les autres études conduites en population générale, puisqu'aucune d'entre elles n'a clairement mis en évidence de lien entre l'exposition au tabac et l'exposition à l'étain [16-18].

Contrairement aux résultats de l'étude ENNS, l'âge ne semblait pas influencer les concentrations urinaires en étain. L'absence d'association entre l'âge et la concentration urinaire en étain pourrait s'expliquer par les âges relativement proches des femmes enceintes incluses dans le volet périnatal. En effet, dans cette étude l'écart entre la femme la plus jeune et la plus âgée était de 29 ans, alors qu'il était de 56 ans dans l'étude ENNS [15].

3.10.5 Conclusion

Les résultats du volet périnatal ont permis de décrire pour la première fois les distributions de l'imprégnation des femmes enceintes françaises par l'étain. L'étain était quantifié chez plus de 90 % des mères incluses, ce qui suggère l'existence d'une exposition ubiquitaire à cette substance. Les concentrations urinaires en étain mesurées dans le volet périnatal étaient proches de celles observées en France et à l'étranger chez les femmes enceintes et chez les femmes adultes. Cette analyse doit néanmoins tenir compte du faible nombre d'études disponibles pour la comparaison avec les résultats du volet périnatal.

Dans le volet périnatal, l'imprégnation par l'étain semblait augmenter avec la consommation de l'eau du robinet, ce qui pourrait s'expliquer par la présence d'étain dans certains matériaux entrant en contact avec l'eau destinée à la consommation humaine. En l'absence de mesures de concentration en étain dans l'eau du robinet chez les femmes enceintes incluses dans le volet périnatal, il n'était cependant pas possible de porter un jugement sur la relation de causalité entre la consommation d'eau du robinet et l'imprégnation par l'étain. Aucune autre association n'était mise en évidence dans le volet périnatal.

Références bibliographiques

1. Milne DB. Tin. In: Frieden E, editor. *Biochemistry of the Essential Ultratrace Elements. Biochemistry of the Elements*. New-York: Springer US; 1984. p. 309-18.
2. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for tin and tin compounds*. Atlanta: ATSDR, 2005.
3. FAO. *Renseignements détaillés sur l'additif alimentaire Stannous chloride (512)* Rome: FAO et OMS; 2015. Disponible: <http://www.codexalimentarius.net/gsfaonline/additives/details.html?id=272>.
4. World Health Organization. *Concise international chemical assessment document 65: Tin and inorganic tin compounds*. Genève: 2005.
5. Cheol IY, Yangho K, Kyong SJ, Chang SS, Nari C, Jongchul K, et al. *A case of acute organotin poisoning*. J Occup Health [Internet]. 2007; 49:[305-10 pp.].
6. Hazardous Substances Databank Number. *Stannous chloride Bethesda: Toxnet; 2005* [mis à jour le 02/06/2010]. Disponible : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?/.temp/~5R2npb:1>.
7. *Règlement (UE) n° 276/2010 du 31/03/10 modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), en ce qui concerne l'annexe XVII (dichlorométhane, huiles lampantes et allume-feu liquides et composés organostanniques)* [En ligne].
8. Anses. *Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) - Tome 1: Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes*. Maisons-Alfort: Anses, 2011.
9. Anses. *Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des risques liés à la présence d'organoétains dans les aliments*. Maisons-Alfort: Afssa, 2006.
10. *Règlement (CE) No 1881/2006 de la commission du 19 décembre 2006 portant fixation de teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires* [En ligne].

11. Anses. *Avis relatif à la demande d'inscription des revêtements d'étain pour les raccords à l'annexe I de l'arrêté du 29 mai 1997 modifié relatif aux conditions d'utilisation des matériaux et objets entrant au contact d'eau destinée à la consommation humaine*. Maisons-Alfort: Anses, 2008.
12. Agence de l'Eau Seine-Normandie. *Guide pratique des substances toxiques dans les eaux douces et littorales du bassin Seine-Normandie* [En ligne]. Honfleur: AESN, 2008.
13. Crepy MN. *Dermatoses professionnelles allergiques aux métaux. Quatrième partie : allergie de contact aux autres métaux*. Documents pour le médecin du travail [Internet]. 2011; (TA 90):[21 p.]. Disponible: <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TA%2090>.
14. Yang G, Zhang C, Wang Q, Yin J. *Simultaneous determination of four heavy metal ions in tobacco and tobacco additive by online enrichment followed by RP-HPLC and microwave digestion*. Journal of chromatographic science. 2003;41(4):195-9.
15. Fréry N, Souadi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq, G. *Exposition de la population française aux polluants de l'environnement - Volet environnemental de l'Étude nationale nutrition santé. Tome 1 - Métaux et métalloïdes*. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2011.
16. Protano C, Astolfi ML, Canepari S, Vitali M. *Urinary levels of trace elements among primary school-aged children from Italy: The contribution of smoking habits of family members*. Sci Total Environ. 2016;557-558:378-85.
17. Shirai S, Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y. *Maternal exposure to low-level heavy metals during pregnancy and birth size*. J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng. 2010;45(11):1468-74.
18. Hayashi R, Shima S, Hayakawa K. *A study on urinary tin in healthy adults: relationship between the concentration of urinary tin and life style*. Nihon Eiseigaku Zasshi. 1991;46(4):898-904.
19. Johnson MA, Greger JL. *Effects of dietary tin on tin and calcium metabolism of adult males*. Am J Clin Nutr. 1982;35(4):655-60.
20. Viala A. *Autres métaux et non métaux*. In: A V, A B, editors. Toxicologie 2ed. Cahors: Lavoisier; 2005. p. 623-32.
21. Institut national de recherche et de sécurité. *Produits de traitement du bois: composition, dangers et mesures de prévention* [En ligne]. Paris: INRS, 2006.
22. Hansen S, Nieboer E, Sandanger TM, Wilsgaard T, Thomassen Y, Veyhe AS, et al. *Changes in maternal blood concentrations of selected essential and toxic elements during and after pregnancy*. J Environ Monit. 2011;13(8):2143-52.

23. Yamaguchi M, Saito R, Okada S. *Dose-effect of inorganic tin on biochemical indices in rats*. Toxicology. 1980;16(3):267-73.
24. Gulson BL, Mizon KJ, Palmer JM, Korsch MJ, Taylor AJ, Mahaffey KR. *Blood lead changes during pregnancy and postpartum with calcium supplementation*. Environ Health Perspect. 2004;112(15):1499-507.
25. EFSA. *Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission to assess the health risks to consumers associated with exposure to organotins in foodstuffs* [En ligne]. Efsa journal: EFSA, 2004.
26. Environment SCoTEat. *Revised assessment of the risks to health and the environment associated with the use of organostannic compounds (excluding use in antifouling paints)*. Bruxelles: CSTE, 2004.
27. INRS. *Étain et composés*. Paris: INRS; 2014 [updated juin 2014]. Disponible : <http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox.html>.
28. Olson GJ, Brinckman FE, Jackson JA. *Purge and trap flame photometric gas chromatography technique for the speciation of trace organotin and organosulfur compounds in a human urine standard reference material (SRM)*. International journal of environmental analytical chemistry. 1983;15(4):249-61.
29. Suzuki Y, Endo Y, Ogawa M, Kim Y, Onda N, Yamanaka K. *Development of an analytical method to confirm toxic trimethylated tin in human urine*. Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences. 2008;868(1-2):116-9.
30. Zachariadis GA, Rosenberg E. *Speciation analysis of triethyl-lead and tributyl-tin compounds in human urine by liquid-liquid extraction and gas chromatography microwave-induced plasma atomic emission detection*. Journal of separation science. 2012;35(9):1132-7.
31. Callan AC, Hinwood AL, Ramalingam M, Boyce M, Heyworth J, McCafferty P, et al. *Maternal exposure to metals--concentrations and predictors of exposure*. Environ Res. 2013;126:111-7.
32. CDC. *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*. Updated Tables, August, 2014. Atlanta: 2014.
33. Hoet P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid V, Haufroid H. *Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium*. (1437-4331). Disponible : www.inrs.fr/dms/ficheTox/FicheFicheTox/FICHETOX_183-2/FicheTox_183.pdf
34. Björklund KL, Vahter M, Palm B, Grandér M, Lignell S, Berglund M. *Metals and trace element concentrations in breast milk of first time healthy mothers: a biological monitoring study*. (1476-069X (Electronic)).

3.11 Mercure

3.11.1 Généralités sur le mercure

3.11.1.1 Utilisations et réglementations

Le mercure est un élément qui se présente sous trois formes chimiques, dont les propriétés, les usages et la toxicité diffèrent [1].

Le **mercure métallique** (ou élémentaire), est la forme pure du métal, liquide à température ambiante. Il est utilisé dans les appareils de mesure (dont les anciens thermomètres interdits depuis 1990 en France), les amalgames dentaires, les ampoules fluorescentes et à économie d'énergie, certains équipements électriques (thermostats, interrupteurs, câbles, relais, piles boutons) et pour certains procédés industriels (production de chlore et de soude) et miniers (orpaillage). De par sa capacité à se vaporiser facilement, il peut être libéré dans l'air (vapeurs de mercure) par l'exploitation minière, les fonderies, ou la combustion d'énergies fossiles. Le mercure élémentaire peut également être utilisé lors de pratiques rituelles, notamment dans certaines communautés des Caraïbes et d'Amérique latine [2].

Le **mercure inorganique** peut exister sous deux formes oxydées : le mercure mercurieux (Hg^+) et mercurique (Hg^{2+}), qui se combinent à d'autres éléments (chlore, soufre, oxygène) pour former des sels, peu volatils. Les composés inorganiques du mercure sont utilisés dans la production de batteries, pigments et pour la synthèse de certains produits chimiques (comme catalyseurs notamment). Des cosmétiques (certaines crèmes pour le blanchiment de la peau produites hors de France) et remèdes traditionnels (médecine ayurvédique par exemple) peuvent également contenir du mercure inorganique.

Les **composés organiques du mercure** sont issus d'une combinaison du mercure élémentaire ou inorganique avec le carbone. Le méthylmercure, issu du métabolisme de microorganismes présents dans les sols et l'eau, se bioaccumule et se biomagnifie dans la chaîne alimentaire, en particulier aquatique. D'autres composés organiques synthétiques (thiomersal, acétate phénylmercurique) sont encore utilisés comme antiseptiques et conservateurs dans le domaine pharmaceutique (vaccins) ou ont été utilisés dans le domaine phytopharmaceutique (herbicides, fongicides).

Les usages du mercure sont régis par plusieurs directives européennes transposées en droit français et par plusieurs décrets et arrêtés s'appliquant en France, notamment :

- La directive 2008/1/CE du Parlement européen et du Conseil du 15 janvier 2008 relative à la prévention et à la réduction intégrées de la pollution⁴³ ;
- La directive 2010/75/UE du Parlement européen et du Conseil du 24 novembre 2010 relative aux émissions industrielles⁴⁴ (prévention et réduction intégrées de la pollution) ;
- La directive 2001/80/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2001 relative à la limitation des émissions de certains polluants dans l'atmosphère en provenance des grandes installations de combustion ⁴⁵.

⁴³ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008L0001&from=FR>

⁴⁴ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:334:0017:0119:fr:PDF>

⁴⁵ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0080&from=FR>

3.11.1.2 Exposition de la population

- Exposition alimentaire

Pour la population générale, l'exposition au mercure se fait principalement par la voie alimentaire sous forme de méthylmercure, particulièrement *via* la consommation de poissons. Dans l'étude de l'alimentation totale (EAT2) réalisée par l'Agence de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) entre 2006 et 2010 [3], les plus fortes teneurs moyennes en mercure total (organique et inorganique) dans les aliments étaient retrouvées dans les poissons, le chocolat, les mollusques et les crustacés. Le poisson était le contributeur majoritaire de l'exposition alimentaire au mercure (69% de l'exposition alimentaire totale), sous forme de méthylmercure. Chez la femme enceinte ou allaitante, l'Anses recommande d'éviter de consommer les espèces de poisson les plus contaminées⁴⁶, et de limiter la consommation de celles susceptibles d'être fortement contaminées⁴⁷ à 150 g par semaine.

- Exposition environnementale

Les centrales thermiques au charbon, fonderies, usines d'incinération et de recyclage des déchets (notamment électroniques), activités d'orpaillage, industries chimique et parachimique (chlore, potasse), sidérurgique, électronique, métallurgique, minérale, et de transformation de pâte à papier, stations d'épuration en zone urbaine (plus de 100 000 habitants) ainsi que les volcans, sont des sources d'émission de mercure élémentaire et inorganique dans l'environnement. Les populations résidant à proximité d'activités émettant ou ayant émis du mercure peuvent ainsi être ponctuellement exposées en cas de contamination des sols, de l'eau ou de l'air.

- Exposition liée aux amalgames dentaires et aux vaccins

Les amalgames dentaires sont la principale source d'exposition au mercure inorganique pour la population générale. La libération de mercure, proportionnelle au nombre d'amalgames en bouche, peut survenir lors de la pose, de l'usure et du retrait des amalgames. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) met actuellement à jour les recommandations relatives aux amalgames dentaires, émises dans un rapport publié en 2005. Ce rapport concluait cependant qu'au vu de l'état des connaissances, rien ne permettait d'affirmer que les amalgames dentaires présentaient un risque sérieux pour la santé de la population.

Une exposition au mercure *via* un traitement médical peut également avoir lieu lors d'un recours à un vaccin contenant du thiomersal, produit de formulation contenant du mercure, utilisé depuis les années 1940 pour prévenir la dégradation et la contamination. L'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) soulignait dans un rapport publié en 2007 que les résultats des études épidémiologiques ne montraient pas d'association entre la vaccination avec des vaccins contenant du thiomersal et la survenue de troubles neurologiques, tels que l'autisme ou des troubles du langage [4].

- Exposition professionnelle

Certains travailleurs peuvent être exposés au mercure, principalement par inhalation de vapeurs de mercure métallique. Il s'agit des travailleurs des différentes industries potentiellement exposantes (*cf.* paragraphe 1.1), mais aussi de dentistes, lors de la manipulation et de la pose d'amalgames dentaires.

⁴⁶ Requins, lamproies, espadons, marlins et sikis

⁴⁷ Baudroies ou lottes, loup de l'Atlantique, bonite, anguille et civelle, empereur, hoplostète orange ou hoplostète de Méditerranée, grenadier, flétan de l'Atlantique, cardine, mullet, brochet, palomète, capelan de Méditerranée, pailona commun, raies, grande sébaste, voilier de l'Atlantique, sabre argent et sabre noir, dorade, pageot, escolier noir ou stromaté, rouvet, escolier serpent, esturgeon, thon, etc.

- Exposition liée au tabac

La consommation de tabac est une autre source d'exposition au mercure inorganique. Le mercure présent dans les feuilles de tabac et le papier est libéré dans les fumées de cigarette au fur et à mesure que celle-ci se consume [5]. De plus, l'exposition à la fumée de cigarette contribue à l'absorption totale de mercure par l'organisme.

- Autres sources d'exposition

Une exposition ponctuelle au mercure métallique peut survenir lors du bris d'appareils de mesure (anciens thermomètres, baromètres) ou de lampes contenant du mercure. L'exposition au mercure peut également être liée à l'utilisation de crèmes dépigmentantes pour la peau ou les cheveux, et lors de certaines pratiques culturelles ou de l'utilisation de remèdes traditionnels.

- Grossesse et allaitement

Pendant la grossesse, le mercure élémentaire et organique traverse la barrière placentaire pouvant induire une exposition du fœtus *in utero* [6]. Le jeune enfant peut également être exposé *via* l'allaitement, le mercure étant excrété dans le lait [7;8].

3.11.1.3 Devenir dans l'organisme

a. Absorption et distribution

La cinétique du mercure dans l'organisme varie de façon importante selon sa forme chimique. Le **mercure métallique** (élémentaire Hg^0) est volatil et principalement absorbé par voie respiratoire (à 80 %), alors que son absorption par le tube digestif ou la voie cutanée est négligeable. Après absorption, il se distribue dans la majorité des tissus, avec une affinité particulière pour les reins et, dans une moindre mesure, le cerveau. Il est capable de passer les barrières hémato-encéphalique et placentaires. Le mercure métallique est ensuite rapidement oxydé en mercure inorganique (ions mercuriels Hg^+ ou mercuriques Hg^{2+}). Au niveau cérébral, les ions mercuriques hydrophiles ainsi produits sont piégés et peuvent s'accumuler, dans le cas où l'exposition perdure.

Les **dérivés du mercure inorganique** sont absorbés principalement par voie respiratoire. Certains dérivés minéraux du mercure (chlorure mercurique, par exemple) sont très hydrosolubles et peuvent être absorbés par voie digestive (jusqu'à 15 %) et cutanée. Après absorption, le mercure inorganique se retrouve essentiellement dans les reins. Les composés inorganiques ne passent pas la barrière hématoencéphalique, non perméable aux ions mercuriels ou mercuriques. Les ions mercuriels sont ensuite rapidement transformés en ions mercuriques qui s'accumulent en particulier dans le foie et les reins. Une faible partie de ces ions est réduite en mercure métallique (alors capable de franchir les barrières hémato-encéphalique et placentaire).

Les **dérivés organiques** du mercure sont très bien absorbés par voie digestive (pour plus de 90 %), respiratoire (pour près de 60 %) et percutanée. Dans l'organisme, le mercure organique est transformé par déméthylation en mercure inorganique. Le méthylmercure ($MeHg$) se répartit dans tous les tissus. Il passe aisément les barrières placentaires et hémato-encéphalique et se concentre dans le cerveau. Dans le sang, il est presque complètement érythrocytaire (80-90 %).

b. Elimination

L'élimination du **mercure élémentaire et des dérivés inorganiques** est principalement urinaire (demi vie d'environ un à trois mois).

L'élimination du **mercure organique** est principalement biliaire (donc fécale). La demi-vie d'élimination du méthylmercure est comprise entre 35 et 189 jours. Le mercure organique est également excrété dans les cheveux et les poils. Compte tenu du passage du mercure vers le

placenta et le lait maternel, l'accouchement et l'allaitement constituent une voie d'élimination du mercure chez les mères. Néanmoins, la diminution de l'imprégnation par le mercure des mères au cours de l'allaitement est faible et ponctuelle [8;9].

c. Métabolisme pendant la grossesse

L'effet de la grossesse sur la distribution du mercure dans l'organisme et sa métabolisation est peu connu. Des modifications métabolique, physiologique et hématologique ayant lieu au cours de la grossesse, en particulier l'augmentation de la filtration glomérulaire [10], et le risque de déficit en fer [11;12], des modifications des concentrations biologiques du mercure sont susceptibles d'apparaître. Les résultats des études ayant permis de comparer les niveaux d'imprégnation par le mercure chez les femmes enceintes et non enceintes sont contradictoires. Dans l'étude Nhanes (National Health and Nutrition Examination Survey), les concentrations urinaires de mercure étaient plus élevées chez les femmes enceintes par rapport aux autres femmes âgées de 17 à 39 ans [13]. A l'inverse, les résultats d'une cohorte norvégienne ont montré que les femmes présentaient des concentrations sanguines de mercure plus faibles au 2^{ème} trimestre de leur grossesse que six semaines après l'accouchement [14]. Dans ces deux études, les écarts observés entre les concentrations biologiques mesurées chez les femmes enceintes et non enceintes étaient relativement faibles (entre 15 % et 25 %). Ainsi, ces faibles modifications ne sont pas susceptibles d'impacter les niveaux de mercure mesurés dans les cheveux peu impactés par les expositions récentes.

3.11.1.4 Effets sanitaires

Le **mercure élémentaire** peut provoquer des atteintes du système nerveux, des reins et des poumons s'il est inhalé. Après une exposition chronique à de faibles concentrations de vapeur de mercure, des manifestations peu spécifiques peuvent survenir. Chez l'adulte, les effets concernent l'apparition de tremblements, de faiblesses musculaires, de dépressions, de changements de personnalité, de troubles de la concentration et de la mémoire à court terme. Chez l'enfant, des éruptions cutanées, particulièrement des rougeurs et une desquamation des mains et des pieds peuvent apparaître (acrodynie ou « *pink disease* »). La tératogénicité et la fœtotoxicité du mercure élémentaire chez l'animal sont bien établies.

Le **mercure inorganique** (sels), touche particulièrement les reins, pouvant provoquer des lésions tubulaires et glomérulaires par un mécanisme immunotoxique. L'exposition professionnelle chronique aux sels de mercure entraîne des répercussions sur le système nerveux central, semblables à celles associées à l'exposition aux vapeurs de mercure élémentaire.

Le principal organe cible du **mercure organique** est le système nerveux central. Des troubles neurosensoriels et de coordination peuvent apparaître à de faibles niveaux d'imprégnation. L'exposition chronique au méthylmercure peut entraîner des troubles de la vision, une baisse de l'audition, des défauts de coordination musculaire et une baisse des facultés intellectuelles. Le mercure organique est également tératogène. Une exposition prénatale peut également compromettre le développement du système nerveux central du fœtus et provoquer des retards de développement.

Le méthylmercure a été classé par le centre international de recherche sur le cancer comme cancérogène possible pour les humains (groupe 2B), en particulier pour le cancer du rein [15]. Les composés de mercure métallique et de mercure inorganique ont été jugés inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'homme (groupe 3B).

3.11.1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques de mercure

Le dosage du mercure total dans les **cheveux** est un très bon indicateur de l'exposition au mercure organique, très influencée par la consommation de poisson (apport alimentaire de méthylmercure), qui représente entre 75 % et 95 % du mercure total mesuré dans les cheveux [16]. A l'inverse, il représente mal l'exposition au mercure élémentaire ou inorganique ; la faible quantité de ce dernier présent dans les cheveux provenant probablement d'une déméthylation du méthylmercure [17]. Il permet de refléter l'exposition au cours des mois précédant le recueil de l'échantillon, les cheveux poussant d'environ 1 cm/mois. Le mercure capillaire peut provenir de deux sources, endogène (incorporation à partir du sang lors de la pousse du cheveu) et exogène (contamination externe et dépôt à la surface du cheveu). Le dosage du mercure dans les cheveux est utilisé dans de nombreuses études épidémiologiques réalisées en population générale. Il existe une bonne corrélation entre la concentration de mercure dans le cerveau des nouveau-nés et la concentration de mercure total dans les cheveux de la mère [18].

La concentration du mercure total dans le **sang** est un bon indicateur de l'exposition récente (< 3 mois) au mercure organique. Il existe également une bonne corrélation entre le taux de mercure total dans le sang et la concentration de mercure inorganique dans l'air.

Le dosage du mercure total dans l'**urine** reflète l'exposition récente (< 3 mois) au mercure élémentaire et inorganique, même à des niveaux très faibles. Ce type de dosage est généralement utilisé pour la surveillance de l'exposition des travailleurs au mercure.

Le dosage du mercure dans la **salive** est possible, mais est très peu informatif, car influencé par la présence d'amalgame dentaire et la mastication.

Il existe un rapport d'environ 1/250 entre la concentration sanguine et capillaire de mercure (en cas d'exposition principalement au méthylmercure, le mercure inorganique étant peu incorporé dans les cheveux).

Au cours de la grossesse, l'augmentation du volume sanguin associée à la prise de poids, est susceptible d'entraîner une hémodilution et, par conséquence, une diminution de la concentration en mercure circulant dans l'organisme [19;20].

Plusieurs valeurs de référence pour les niveaux d'exposition au mercure et les niveaux biologiques de cet élément ont été proposées en vue de protéger les populations des impacts sanitaires éventuels du mercure. L'OMS et le programme des nations unies pour l'environnement (Pnue) ont estimé que la concentration capillaire de mercure chez l'enfant ne devrait pas dépasser 10 µg/g de cheveux [21;22]. Sur la base des recommandations formulées par le JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) en 2006 concernant les apports alimentaires en mercure [23], la concentration de mercure par gramme de cheveux ne devrait pas dépasser 2,5 µg chez les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes et 5 µg chez les autres adultes. Cette valeur de 2,5 µg/g se situait entre les seuils HBM-I et HBM-II (Human biomonitoring value)⁴⁸ proposés pour le mercure par la Commission allemande de biosurveillance [24]. Ces valeurs ont en effet été fixées, pour les enfants et les adultes, à 5 µg/L de sang (HBM-I) et 15 µg/L de sang (HBM-II), soit environ 1,25 et 3,75 µg/g de cheveux.

⁴⁸ Selon les définitions retenues par la Commission allemande de biosurveillance, la valeur HBM-I représente la concentration d'un biomarqueur d'exposition en dessous de laquelle (selon les connaissances du moment) il n'y a aucun risque d'effets défavorables sur la santé et, par conséquent, aucun besoin d'action. Pour des concentrations de biomarqueur comprises entre les valeurs d'HBM-I et d'HBM-II, le résultat du dosage doit être vérifié. S'il est confirmé, une démarche doit être entreprise pour identifier les sources potentielles d'exposition. L'exposition à la nuisance chimique correspondante devrait être éliminée ou réduite. La valeur HBM-I doit être considérée ainsi comme une valeur de vérification, de contrôle. La valeur HBM-II représente la concentration d'un biomarqueur d'exposition au-dessus de laquelle il y a un risque accru d'effets défavorables sur la santé chez les individus sensibles de la population générale et, par conséquent, un besoin aigu de mesures de réduction d'exposition et le recours à des soins ou conseils sanitaires. La valeur HBM-II doit donc être considérée comme un niveau d'intervention ou d'action.

3.11.2 Résultats des analyses descriptives

3.11.2.1 Résultats de dosages

L'analyse des caractéristiques des mères dosées pour le mercure a montré que les résultats produits, étaient, après pondération et redressement, représentatifs des niveaux d'imprégnation de la population cible des mères ayant accouché en 2011 en France continentale.

Les résultats d'imprégnation par le mercure capillaire sont présentés dans le tableau 32. Près de 98 % des mères présentaient des concentrations détectables de mercure dans les cheveux (supérieures à la LOD de 0,04 µg/g de cheveux), et 91 % avait des niveaux de mercure quantifiables (supérieures à la LOQ de 0,14 µg/g de cheveux).

La moyenne géométrique (MG) était égale à 0,40 µg/g de cheveux, avec des niveaux augmentant avec la catégorie d'âge de la mère. Le 95^e percentile (P95) de la distribution des niveaux d'imprégnation au mercure était égal à 1,39 µg/g de cheveux.

I TABLEAU 32 I

Distribution des concentrations de mercure dans les cheveux (en µg/g) des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (résultats pondérés)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	1 799	0,40	[0,37 ; 0,42]	0,13	0,24	0,42	0,72	1,10	1,39	[1,30 ; 1,51]
Age (ans)										
<=24	232	0,26	[0,23 ; 0,303]	0,09	0,16	0,28	0,44	0,77	0,96	[0,76 ; 1,14]
25-29	562	0,37	[0,33 ; 0,402]	0,12	0,24	0,37	0,66	1,02	1,36	[1,17 ; 1,52]
30-34	641	0,44	[0,40 ; 0,49]	0,13	0,28	0,50	0,82	1,18	1,50	[1,30 ; 1,76]
>=35	358	0,49	[0,45 ; 0,54]	0,19	0,32	0,55	0,77	1,24	1,47	[1,37 ; 1,61]

3.11.2.2 Valeurs élevées

Parmi les 1 799 femmes ayant fait l'objet d'un dosage de mercure :

- 14 présentaient une concentration capillaire de mercure supérieure au seuil de 2,5 µg/g de cheveux recommandé par le JECFA pour les femmes enceintes [23] ;
- parmi elles, deux dépassaient le seuil de 10 µg/g de cheveux préconisé par l'OMS et le programme des nations unies [21;22], avec des concentrations de 16 et 3 700 µg/g de cheveux.

Le pourcentage de femmes enceintes dépassant le seuil recommandé par le JECFA (<1%) était inférieur à celui observé dans le cadre de l'étude européenne Democophes (3,4 %) [25;26].

Chez les sujets présentant des concentrations capillaires supérieures à 2,5 µg/g de cheveux, plusieurs facteurs de risque connus dans la littérature ont été identifiés, comme la fréquence de consommation de poisson qui était deux fois plus élevée que chez les autres mères, notamment pour les poissons susceptibles d'être les plus contaminés (thon, espadon, brochet). Par ailleurs, ces femmes présentaient une moyenne d'âge plus élevée que la population des mères du volet périnatal (32 ans au lieu de 30 ans).

Les deux mères dont les concentrations capillaires de mercure étaient de 16 et 3 700 µg/g de cheveux étaient d'origine africaine, dont une originaire d'Afrique subsaharienne. Chez la première, la fréquence de consommation de poisson, et notamment de thon, était particulièrement élevée, alors qu'elle était non renseignée chez la seconde. L'usage éventuel de crème de blanchiment de peau, d'autres cosmétiques contenant du mercure ou de pratiques rituels au mercure (facteurs de risque dans certaines populations africaines) n'étaient pas renseignés dans l'enquête Elfe.

Si la source d'exposition au mercure de la mère pendant la grossesse est toujours présente dans l'environnement de l'enfant, il existe un risque que ce dernier soit encore exposé après la naissance. Dans cette situation, il a été recommandé à l'UM Elfe de recontacter les deux mères présentant des concentrations de mercure supérieures à 10 µg/g de cheveux, et de les inviter à consulter un professionnel de santé, en mesure d'identifier les sources possibles de leur exposition, en vue de réduire celle-ci.

3.11.2.3 Niveaux d'imprégnation par le mercure mesurés dans les études antérieures

a. Niveaux mesurés en France

Plusieurs études conduites en France ont permis d'estimer l'imprégnation par le mercure des femmes enceintes ou en âge de procréer, à travers un dosage dans les cheveux.

Quatre études réalisées entre 2003 et 2007, ont mesuré les concentrations capillaires en mercure chez des femmes enceintes, en cours de grossesse :

- Une première étude conduite à la maternité de l'hôpital Robert-Debré (Paris) a permis de mesurer l'imprégnation par le mercure chez 81 femmes enceintes au moment de l'accouchement. La concentration moyenne de mercure mesurée dans les cheveux maternels était égale à 1,19 µg/g de cheveux [27].
- Dans la cohorte mère-enfants Eden, la concentration médiane de mercure dans les cheveux mesurée chez des femmes enceintes ayant accouché à Nancy et Poitiers, entre 2003 et 2006, était du même ordre de grandeur que celle observée dans le cadre du volet périnatal (médiane = 0,52 µg/g de cheveux) [28].
- Dans la cohorte mère-enfants Pelagie (Perturbateurs Endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance), conduite entre 2004 et 2007 en Bretagne, la concentration moyenne de mercure capillaire mesurée chez les 362 femmes enceintes incluses, était de 0,62 µg/g de cheveux [29].
- Dans une étude conduite à Nantes entre 2005 et 2006, les concentrations moyennes de mercure capillaire mesurées à 12 et 32 semaines de grossesse étaient respectivement de 0,82 et 0,79 µg/g [30;31].

Ces résultats étaient supérieurs à ceux observés dans le cadre du volet périnatal. Cependant, les populations d'études recrutées en zones côtières (région Bretagne et Nantes), ont été identifiées comme fortes consommatrices de produits de la mer [30;32]. Cette forte consommation de produits de la mer pourrait expliquer en partie les niveaux élevés dans ces études.

Plusieurs études d'imprégnation au mercure ont été réalisées en Guyane, en raison de la contamination environnementale locale, résultant des activités d'orpaillage dans cette région [33], associée à des habitudes de consommation fréquente de poisson. Bien que les niveaux d'imprégnation de la plupart des communautés de Guyane restaient modérés (< 2 µg/g), ils étaient supérieurs à ceux observés dans le cadre du volet périnatal.

En l'absence de modification majeure des concentrations capillaires de mercure au cours de la grossesse, les résultats des études conduites auprès de la population des femmes en âge de procréer ont été utilisés pour la comparaison avec les résultats du volet périnatal. En France, l'imprégnation par le mercure au sein de la population générale a été estimée dans l'étude ENNS conduite en 2007 [34]. Dans cette étude, le niveau moyen (moyenne géométrique) de mercure mesuré dans les cheveux auprès de femmes âgées entre 18 et 45 ans était de 0,53 µg/g. Ce niveau était proche de celui mesuré dans le volet périnatal [34].

b. Comparaisons internationales

En **Europe**, dans le cadre du programme Democophes⁴⁹, le niveau moyen des concentrations capillaires de mercure mesurées auprès de 1 836 mères (< 45 ans), incluses entre 2011 et 2012, dans les 17 pays⁵⁰ participant au projet, était de 0,23 µg/g de cheveux. Les concentrations mercurielles mesurées en Espagne (MG = 1,59 µg/g de cheveux ; n = 120 ; LOQ = 0,01 µg/g de cheveux) et au Portugal (MG = 1,20 µg/g de cheveux ; n = 120 ; LOQ = 0,08 µg/g de cheveux) étaient plus élevées que celles mesurées dans les pays d'Europe centrale ou de l'Est, en particulier en Hongrie (MG = 0,038 µg/g de cheveux ; n = 119 ; LOQ = 0,015 µg/g de cheveux) et en Roumanie (MG = 0,095 µg/g de cheveux ; n = 120 ; LOQ = 0,137 µg/g de cheveux) [25;35]. Le gradient de l'imprégnation par le mercure observé au niveau européen, était en corrélation avec les habitudes de consommation de poisson dans les différents pays, plus élevée dans les pays du Sud que dans les pays d'Europe centrale et de l'Est⁵¹. Les niveaux mesurés dans le volet périnatal étaient très similaires à ceux observés en Belgique (MG = 0,38 µg/g de cheveux ; n = 127 ; LOQ = 0,08 µg/g de cheveux) [25] ; ce pays étant également marqué par une forte consommation de poisson. En **Belgique**, dans l'étude Flehs (Flemish Environment and Health Study), la concentration capillaire moyenne de mercure chez 255 mères Flamandes de nouveau-nés, mesurée entre 2008 et 2009, était de 0,34 µg/g [36]. En **Italie**, dans le cadre de la troisième édition de la cohorte BSID (*Bayley Scales of Infant and Toddler Development*) les concentrations capillaires de mercure mesurées entre 2007 et 2009, chez 604 femmes enceintes était de 0,79 µg/g de cheveux [37].

D'autres études ont permis d'estimer l'imprégnation des femmes enceintes par le mercure, en particulier la cohorte Inma conduite en Espagne entre 2004 et 2008 [38] et la cohorte (Mirec *Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals*) conduite au Canada entre 2008 et 2011 [39]. Ces études s'appuyaient sur des dosages réalisés dans le sang du cordon pour estimer les concentrations de mercure. Ainsi, en raison de matrices de dosage différentes, les résultats de ces études n'ont pas été utilisés pour la comparaison avec les résultats du volet périnatal.

Enfin, aux **États-Unis**, la concentration capillaire moyenne mesurée chez des femmes en âge de procréer issues de l'enquête Nhanes, réalisée en 1999-2000, était de 0,2 µg/g, soit bien inférieure à celle mesurée dans le cadre du volet périnatal [40].

⁴⁹ <http://www.eu-hbm.info/democophes#sthash.ZJPF9iK.dpuf>

⁵⁰ Allemagne, Belgique, Chypre, Danemark, Espagne, Grande-Bretagne, Hongrie, Irlande, Luxembourg, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse.

⁵¹ <http://faostat.fao.org/site/610/DesktopDefault.aspx?PageID=610#ancor> [consulté le 12/02/2015]

I TABLEAU 33 I

Niveaux d'imprégnation par le mercure observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes ou en âge de procréer (en µg/g de cheveux)

Pays	Étude	Année	Population	n	Matrice	MG (µg/g)	P95 (µg/g)	%>LOQ (LOQ)
France	Volet périnatal	2011	Femmes enceintes à l'accouchement	1 799	Cheveux	0,40	1,39	91 % (0,14)
France	ENNS [34]	2006-2007	Femmes en âge de procréer (18-45 ans)	126	Cheveux	0,53	1,72	100 % (0,03)
France	Pelagie [29]	2004-2007	Femmes enceintes (Bretagne)	362	Cheveux	0,62	ND*	100 % (0,02)
France	Eden [28]	2003-2006	Femmes enceintes (Nancy, Poitiers)	665	Cheveux	0,52**	1,15 [†]	ND*
France	[30;31]	2005-2006	Femmes enceintes (fin de grossesse) (Nantes)	137	Cheveux	0,79	1,95	ND [†]
France	[27]	2003	Femmes enceintes (Paris)	81	Cheveux	1,20	2,9	ND [†]
France	[41]	1994	Femmes enceintes (Guyane)	109	Cheveux	1,60	ND	ND [†]
Europe	Democophes [25;35]	2011-2012	Mères (< 45 ans) (17 pays d'Europe ^{††})	1 839	Cheveux	0,23	1,89	91 % (0,14)
Belgique	Flehs [36]	2008-2009	Mères de nouveau-nés (< 45 ans) (Flandres)	255	Cheveux	0,34	0,86*	80 % (0,08)
Italie	BSID-III [37]	2007-2009	Femmes enceintes (3 ^e trimestre)	604	Cheveux	0,79*	1,28 [†]	100 % (0,001)
États-Unis	Nhanes [40]	1999-2000	Femmes en âge de procréer (16-49 ans)	1 726	Cheveux	0,20	1,73	89 % (0,06)

* ND=non disponible ; ** Médiane ; [†] P90 ; ^{††} Allemagne, Belgique, Chypre, Danemark, Espagne, Grande-Bretagne, Hongrie, Irlande, Luxembourg, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse ; * P75

3.11.3 Déterminants de l'imprégnation par le mercure

Les variables explicatives dont l'association avec la concentration mercurielle dans les cheveux de la mère a été étudiée concernaient les sources d'exposition présentées, identifiées dans la littérature et renseignées dans l'enquête Elfe : la fréquence de consommation de poisson, de coquillages et de crustacés et de produits chocolatés (barres chocolatées, chocolat en poudre, pâte à tartiner, chocolat) au cours des trois derniers mois de la grossesse, le statut tabagique de la mère et l'utilisation de produits de traitement des cheveux (teinture, décoloration, etc.) pendant la grossesse. Le pays de naissance de la mère a également été étudié en tant qu'indicateur *proxy* :

- des habitudes alimentaires relatives, notamment, aux espèces de poissons consommés dans les différents pays d'Europe ;
- de l'utilisation de produits cosmétiques de dépigmentation de la peau ou de pratiques de rituels au mercure, dans certains pays d'Afrique.

Les variables d'ajustement sélectionnées permettaient de considérer les éventuelles modifications des concentrations capillaires de mercure liées à la grossesse actuelle (indice de masse corporelle (IMC) de la mère avant la grossesse, variation de poids de la mère au cours de l'année précédant la grossesse, prise de poids pendant la grossesse) ou aux grossesses antérieures (nombre d'accouchements antérieurs et allaitement de ses autres enfants). L'âge de la mère, le revenu mensuel du foyer et le statut marital de la mère (en couple ou non) étaient également pris en compte.

En analyse exploratoire, la densité de population au lieu de résidence de la mère pendant la grossesse et sa proximité à des sites potentiellement exposants au mercure ont été étudiées comme variable explicative.

Une association positive a été observée entre les concentrations capillaires de mercure et :

- la **consommation de poisson** : par rapport aux femmes ne consommant jamais de poisson, l'imprégnation était trois fois plus élevée chez les femmes en consommant plus d'une fois par semaine (+ 187 % [118 ; 277]) ;
- la **consommation de coquillages et crustacés** : par rapport aux femmes ne consommant jamais de coquillages et crustacés, l'imprégnation était augmentée de 22 % [4,8 ; 42,4] chez les femmes en consommant plus d'une fois par semaine ;
- le **pays de naissance** : les femmes nées dans un pays de l'union européenne (UE) autre que la France avaient des niveaux d'imprégnation par le mercure plus faibles de -36 % [-59,3 ; - 5,9] par rapport aux femmes nées en France ;
- l'**allaitement antérieur** : par rapport aux femmes déclarant ne pas avoir allaité d'enfant, l'imprégnation était augmentée de 23 % [8,4 ; 40,1] chez les femmes déclarant en avoir allaité au moins un.

À l'inverse, les niveaux d'imprégnation étaient négativement associés au **nombre d'accouchement antérieur** : les femmes ayant accouché au moins deux fois avant la naissance de l'enfant Elfe avaient des niveaux d'imprégnation diminués de -37 % [-47,8 ; -24,8] par rapport aux mères primipares. Cette diminution était également observée chez les femmes ayant accouché une fois avant la naissance de l'enfant Elfe.

Aucune association n'a été mise en évidence entre les niveaux d'imprégnation par le mercure et la consommation de tabac, la fréquence d'utilisation de produits de soin pour les cheveux, ou la consommation de produits chocolatés.

Dans cette étude, il n'était pas observé d'association entre les concentrations capillaires de mercure et le fait de résider à proximité d'un ou plusieurs sites potentiellement exposants au mercure ou la densité de population.

I TABLEAU 34 I

Déterminants de l'imprégnation par le mercure (variables qualitatives)

Variable qualitative	n (%)	% Augmentation	IC 95 %
Statut tabagique de la mère			
Non fumeuse, non exposée	773 (42,9)	Référence	-
Fumeuse pendant la grossesse	400 (25,0)	-2,6	[-13,1 ; 9,1]
Arrêt avant la grossesse	428 (22,5)	7,3	[-5,0 ; 21,2]
Non fumeuse, exposée passivement	151 (9,6)	0,3	[-14,8 ; 17,5]
Pays de naissance de la mère			
France	1 605 (84,8)	Référence	-
Union européenne	30 (2,9)	-35,7	[-59,3 ; -5,9]
Afrique du nord et Turquie	48 (5,6)	-9,9	[-29,0 ; 13,1]
Autres pays d'Afrique	24 (3,5)	-32,5	[-58,5 ; 15,0]
Autres pays	30 (3,2)	9,8	[-20,2 ; 46,1]
Variation de poids l'année précédant la grossesse			
Poids stable	766 (44,1)	Référence	-
Perte de poids	348 (21,9)	3,6	[-6,2 ; 14,5]
Prise de poids	392 (28,2)	-2,2	[-12,2 ; 8,8]
Poids variable	85 (5,7)	-10,0	[-24,1 ; 7,6]
La mère vit en couple			
Oui	1 678 (92,9)	Référence	-
Non	80 (7,1)	-0,7	[-20,0 ; 22,3]
Allaitement antérieur			
Non	996 (60,4)	Référence	-
Oui	617 (39,6)	23,2	[8,4 ; 40,1]
Nombre d'accouchement antérieur			
0 (mère primipare)	723 (42,7)	Référence	-
1	620 (32,3)	-24,9	[-35,2 ; -13,3]
2 ou plus	363 (25)	-37,4	[-47,8 ; -24,8]
Utilisation de traitements pour les cheveux			
Jamais	834 (45,31)	Référence	-
1 fois par mois	537 (40,2)	-6,7	[-15,6 ; 2,8]
2 fois par mois ou plus	197 (14,5)	-9,1	[-20,8 ; 4,4]
Fréquence de consommation de poisson			
Jamais	138 (8,2)	Référence	-
Moins de 1 fois par mois	227 (15,3)	88,1	[46,1 ; 142,6]
1 à 2 fois par mois	470 (29,3)	104,9	[62,8 ; 158,5]
1 fois par semaine	533 (27,9)	138,1	[87,1 ; 199,8]
Plus de 1 fois par semaine	249 (19,2)	186,9	[118,4 ; 277,0]
Fréquence de consommation de coquillages et crustacés			
Jamais	627 (34,4)	Référence	-
Moins de 1 fois par mois	313 (21,9)	-1,6	[-14,4 ; 13,4]
1 à 2 fois par mois	500 (31,6)	9,2	[-3,2 ; 23,4]
1 fois par semaine ou plus	170 (12)	22,0	[4,8 ; 42,4]
Nb sites potentiellement exposants au mercure à proximité du lieu de résidence*			
0	1 436 (90,5)	Référence	-
1	97 (7,3)	-2,8	[-22,6 ; 19,7]
2	38 (2,2)	24,9	[-7,3 ; 70,5]

*n = effectif dans l'échantillon ; % dans la population ; ** Analyse exploratoire : variable introduite dans un second temps, une fois le modèle avec les autres variables construit

I TABLEAU 35 I

Déterminants de l'imprégnation par le mercure (variables quantitatives)

Variables quantitatives	Moyenne [P50 – P90]	Augmentation entre le P50 et P90	
		%	IC 95 %
Âge de la mère (années)	30,2 [30,0 ; 37,0]	16,0 %	[5,4 ; 28,0]
IMC en début de grossesse (kg/m ²)	24,3 [22,7 ; 32,1]	-7,6 %	[-18,0 ; 4,1]
Prise de poids pendant la grossesse (kg)	12,8 [13 ; 20]	-7,3 %	[-13,0 ; -1,0]
Revenu mensuel du foyer (€)	3 109 [2 923 ; 5 000]	10,0 %	[0,85 ; 21,0]
Fréquence de consommation de chocolat (nb de fois par mois)	30,4 [22,4 ; 63,2]	-1,8 %	[-11,0 ; 8,0]
Densité de population* (nb hab/km ²)	1 555 [391 ; 4 500]	2,4 %	[-5,1 ; 11,0]

* Analyse exploratoire : variable introduite dans un second temps, une fois le modèle avec les autres variables construit

Les analyses de sensibilité réalisées (notamment suppression des valeurs extrêmes de la concentration capillaire de mercure ou des variables explicatives continues), ont démontré que le modèle construit était stable.

3.11.4 Discussion

Les niveaux capillaires de mercure observés dans le cadre du volet périnatal étaient du même ordre de grandeur, voir inférieurs à ceux mesurés chez les femmes enceintes dans les précédentes études réalisées en France et dans certains pays d'Europe (Belgique, Italie). Ils étaient cependant supérieurs aux concentrations capillaires de mercure mesurées sur la même période en Europe (entre 2011 et 2012), dans le cadre de l'étude Democophes [25;35]. Cet écart était cependant cohérent avec la consommation de poissons, notamment de poissons prédateurs fortement contaminés par le mercure [26], plus élevée en France que dans la plupart des autres pays d'Europe. Enfin, l'imprégnation par le mercure des femmes enceintes françaises était plus élevée que celle des femmes en âge de procréer aux États-Unis. Cet écart entre la France et les États Unis, déjà observée dans l'étude ENNS [34], pourrait là encore s'expliquer par des habitudes différentes de consommation de produits de la mer [42].

Les résultats du volet périnatal ont montré que la principale source d'exposition des femmes enceintes françaises au mercure organique, principale forme du mercure mesurée dans les cheveux, était la consommation de produits de la mer. Ce résultat était cohérent avec ceux des études françaises [28;29;34] et européennes récentes [35]. Une augmentation des concentrations capillaires de mercure était observée dès les faibles fréquences de consommation de poisson (inférieur à une fois par mois). Parmi les femmes incluses dans le volet périnatal qui déclaraient consommer plus d'une fois par semaine du poisson, 2 % avaient une concentration capillaire de mercure supérieure au seuil recommandé par le JECFA pour les femmes enceintes (2,5 µg/g de cheveux) ; aucune ne dépassait le seuil préconisé par l'OMS (10 µg/g de cheveux). Toutefois, parmi les mères dépassant le seuil recommandé par le JECFA, d'autres facteurs de risque ont également été identifiés (lieu de résidence à proximité d'un site polluant au mercure, consommation de tabac avant la grossesse connue).

Le fait que la mère soit née dans un pays de l'UE autre que la France était associé à des concentrations capillaires de mercure plus faibles. Ce résultat pourrait s'expliquer par une consommation de poissons prédateurs, tels que les poissons pélagiques (requins, espadons,

thon, etc.), plus élevée en France par rapport aux autres pays de l'UE (20 g/personne/jour en France contre 15 g/personne/jour dans l'ensemble des pays de l'UE, en 2011⁵²).

Les concentrations capillaires de mercure étaient également associées positivement avec l'âge de la mère, le revenu mensuel du foyer, l'allaitement des précédents enfants et négativement avec la prise de poids pendant la grossesse et le nombre d'accouchement antérieur. Bien que controversée, l'influence de l'âge et du niveau socio-économique sur l'imprégnation mercurielle a déjà été mise en évidence dans certaines études antérieures en population générale [34;43] et chez les femmes enceintes [9;28;44;45].

La diminution des niveaux d'imprégnation avec le nombre d'accouchement antérieur était cohérente avec les données de la littérature montrant que la grossesse contribue à l'élimination du mercure chez les mères [8;9]. En revanche, l'augmentation des niveaux d'imprégnation avec l'allaitement antérieur ne semblait pas cohérente avec le fait que le mercure soit excrété dans lait maternel [8;9]. L'absence d'information relative au nombre d'enfants allaités, à la durée de l'allaitement et la date d'arrêt de l'allaitement, pourrait expliquer la difficulté à mettre en évidence cette association dans le volet périnatal.

La présence d'amalgames dentaires et la réalisation de soins dentaires, à l'origine d'une éventuelle exposition au mercure inorganique, n'étaient pas renseignées dans la cohorte Elfe ; leur influence sur les concentrations capillaires de mercure n'a donc pas pu être étudiée dans le cadre du volet périnatal. Néanmoins, il a été démontré que la contribution des amalgames dentaires aux concentrations capillaires de mercure est mineure, puisque près de 90 % du mercure total mesuré dans les cheveux est d'origine organique [16;35]. De même, l'exposition des mères liée à l'utilisation de produits cosmétiques de dépigmentation de la peau ou à des rituels n'étaient pas renseignée dans l'étude. L'utilisation de la variable relative au pays de naissance de la mère a néanmoins été utilisée comme un indicateur indirect de ces facteurs de risque d'exposition.

L'aménagement du poste de travail pendant la grossesse en raison d'une exposition au mercure, bien que renseigné dans les questionnaires, n'a pas été inclus dans le modèle car aucune mère ayant fait l'objet d'un dosage du mercure dans les cheveux n'était concernée.

3.11.5 Conclusion

Les résultats du volet périnatal ont montré que, comparativement aux études antérieures, l'imprégnation des femmes enceintes par le mercure était en légère baisse, en 2011, en France. La concentration moyenne de mercure capillaire observée dans le volet périnatal (0,40 µg/g de cheveux) était cependant supérieure à celles mesurées sur la même période en Europe (entre 2011 et 2012), en particulier en Europe centrale et de l'Est, et aux États-Unis. Cet écart semblait cohérent avec la consommation de poissons, plus élevée en France que dans la plupart des autres pays d'Europe et aux États-Unis.

En cohérence avec les études françaises et européennes récentes, le principal contributeur de l'exposition des femmes enceintes françaises au mercure organique, forme principale du mercure mesurée dans les cheveux, était la consommation de produits de la mer. Ainsi, dans le volet périnatal, la consommation de poisson, de coquillages et crustacés, ainsi que le fait que la mère soit née en France plutôt que dans un autre pays de l'UE étaient associés à des concentrations capillaires de mercure plus élevées.

Le pourcentage de femmes enceintes françaises dépassant le seuil sanitaire préconisé par le JECFA (2,5 µg/g de cheveux) était faible (<1 %) et inférieur à celui observé pour les autres pays d'Europe (3,4 %) [35]. L'imprégnation au mercure des femmes enceintes et de leurs

⁵² <http://www.fao.org/faostat/en/#data/CL>

enfants exposés *in utero*, reste néanmoins une préoccupation de santé publique, compte tenu des effets neurotoxiques potentiels ultérieurs chez l'enfant. En raison des bénéfices nutritionnels, notamment à travers l'apport d'oméga 3, de la consommation de poissons, il est important d'un point de vue de santé publique, d'orienter correctement les messages de prévention auprès des femmes enceintes.

La ratification de la convention de Minamata⁵³ a marqué une étape importante dans les efforts de réduction des émissions anthropogéniques de mercure, susceptible au final de contribuer à la diminution globale des expositions au mercure au sein des populations. La répétition dans le temps d'études de biosurveillance menées sur des échantillons représentatifs de la population générale ou ciblée pourrait permettre de suivre les tendances temporelles des expositions au mercure et ainsi d'apprécier l'efficacité de telles politiques publiques visant à les réduire.

Références bibliographiques

1. Clarkson TW, Magos L. *The toxicology of mercury and its chemical compounds*. Crit Rev Toxicol 2006;36(8):609-62.
2. Programme des Nations Unies pour l'environnement. *Usages culturels du mercure*. 2008. Geneva. 25-7-2014.
3. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. *Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2), Tome 1. Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-oestrogènes*. Maisons-Alfort: 2011.
4. Offit PA. *Thimerosal and vaccines-a cautionary tale*. N Engl J Med 2007;357(13):1278-9.
5. Suzuki T, Shishido S, Urushiyama K. *Mercury in cigarettes*. Tohoku J Exp Med 1976;119(4):353-6.
6. Ask K, Akesson A, Berglund M, Vahter M. *Inorganic mercury and methylmercury in placentas of Swedish women*. Environ Health Perspect 2002;110(5):523-6.
7. Sundberg J, Ersson B, Lonnerdal B, Oskarsson A. *Protein binding of mercury in milk and plasma from mice and man--a comparison between methylmercury and inorganic mercury*. Toxicology 1999;137(3):169-84.
8. Marques RC, Bernardi JV, Dorea JG, Leao RS, Malm O. *Mercury transfer during pregnancy and breastfeeding: hair mercury concentrations as biomarker*. Biol Trace Elem Res 2013;154(3):326-32.
9. Morrisette J, Takser L, St-Amour G, Smargiassi A, Lafond J, Mergler D. *Temporal variation of blood and hair mercury levels in pregnancy in relation to fish consumption history in a population living along the St. Lawrence River*. Environ Res 2004;95(3):363-74.
10. Cheung KL, Lafayette RA. *Renal physiology of pregnancy*. Adv Chronic Kidney Dis 2013;20(3):209-14.

⁵³ <http://www.mercuryconvention.org/>

11. Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. *Anaemia in pregnancy*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2012;26(1):3-24.
12. Rukuni R, Knight M, Murphy MF, Roberts D, Stanworth SJ. *Screening for iron deficiency and iron deficiency anaemia in pregnancy: a structured review and gap analysis against UK national screening criteria*. BMC Pregnancy Childbirth 2015;15:269.
13. Jain RB. *Effect of pregnancy on the levels of urinary metals for females aged 17-39 years old: data from National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2010*. J Toxicol Environ Health A 2013;76(2):86-97.
14. Hansen S, Nieboer E, Sandanger TM, Wilsgaard T, Thomassen Y, Veyhe AS, et al. *Changes in maternal blood concentrations of selected essential and toxic elements during and after pregnancy*. J Environ Monit 2011;13(8):2143-52.
15. International Agency for Research on Cancer - IARC. *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human. Beryllium, Cadmium, Mercury and Exposures in the Glass Manufacturing Industry*. Lyon, France: 1993. 444 p. Disponible : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol58/volume58.pdf>
16. Sherman LS, Blum JD, Franzblau A, Basu N. *New insight into biomarkers of human mercury exposure using naturally occurring mercury stable isotopes*. Environ Sci Technol 2013;47(7):3403-9.
17. Nuttall KL. *Interpreting hair mercury levels in individual patients*. Ann Clin Lab Sci 2006;36(3):248-61.
18. Cernichiari E, Brewer R, Myers GJ, Marsh DO, Lapham LW, Cox C, et al. *Monitoring methylmercury during pregnancy: maternal hair predicts fetal brain exposure*. Neurotoxicology 1995;16(4):705-10.
19. Hytten F. *Blood volume changes in normal pregnancy*. Clin Haematol 1985;14(3):601-12.
20. Salehi Z, Esmaili-Sari A. *Hair mercury levels in pregnant women in Mahshahr, Iran: fish consumption as a determinant of exposure*. Sci Total Environ 2010;408(20):4848-54.
21. World Health Organization. *International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 101. Methylmercury*. Geneva: 1990.
22. Programme national des nations unies pour l'environnement. *Substances chimiques, organisation mondiale de la santé. Évaluation mondiale du mercure*. Geneva: 2005. Disponible: <http://www.chem.unep.ch/mercury/GMA%20in%20F%20and%20S/final-assessment-report-F-revised.pdf>
23. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *Compendium of food additive specifications, sixty-seventh meeting FAO JECFA Monographs 3, 2006*. 83. 2006. Rome. 28-7-2014.

24. Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M. *Reprint of "Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission"*. Int J Hyg Environ Health 2012;215(2):150-8.
25. Den HE, Govarts E, Willems H, Smolders R, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, et al. *First Steps toward Harmonized Human Biomonitoring in Europe: Demonstration Project to Perform Human Biomonitoring on a European Scale*. Environ Health Perspect 2015;123(3):255-63.
26. Federal Public Service. Democophes. *Human biomonitoring on a European scale. Layman's report*. Bruxelles: 2014. consulté le 05/09/2014. Disponible : <http://www.eu-hbm.info/euresult/democophes-short-technical-report>
27. Huel G, Sahuquillo J, Debotte G, Oury JF, Takser L. *Hair mercury negatively correlates with calcium pump activity in human term newborns and their mothers at delivery*. Environ Health Perspect 2008;116(2):263-7.
28. Drouillet-Pinard P, Huel G, Slama R, Forhan A, Sahuquillo J, Goua V, et al. *Prenatal mercury contamination: relationship with maternal seafood consumption during pregnancy and fetal growth in the 'EDEN mother-child' cohort*. Br J Nutr 2010;104(8):1096-100.
29. Chevrier C, Warembourg C, Gaudreau E, Monfort C, Le BA, Guldner L, et al. *Organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls, seafood consumption, and time-to-pregnancy*. Epidemiology 2013;24(2):251-60.
30. Albert I, Villeret G, Paris A, Verger P. *Integrating variability in half-lives and dietary intakes to predict mercury concentration in hair*. Regul Toxicol Pharmacol 2010;58(3):482-9.
31. Pouzaud F, Ibbou A, Blanchemanche S, Grandjean P, Krempf M, Philippe HJ, et al. *Use of advanced cluster analysis to characterize fish consumption patterns and methylmercury dietary exposures from fish and other sea foods among pregnant women*. J Expo Sci Environ Epidemiol 2010;20(1):54-68.
32. Guldner L, Monfort C, Rouget F, Garlantezec R, Cordier S. *Maternal fish and shellfish intake and pregnancy outcomes: a prospective cohort study in Brittany, France*. Environ Health 2007;6:33.
33. Cardoso T, Bateau A, Chaud P, Ardillon V, Boyer S, Flamand C, et al. *Le mercure en Guyane française : synthèse des études d'imprégnation et d'impact sanitaires menées de 1994 à 2005*. Bull Epidémiol Hebd 2010;13:118-20. Disponible : http://www.invs.sante.fr/beh/2010/13/beh_13_2010.pdf
34. Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. *Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 1. Présentation générale de l'étude. Métaux et métalloïdes*. Saint-Maurice: 2011. 151 p. Disponible : <http://www.invs.sante.fr>
35. Castano A, Cutanda F, Esteban M, Part P, Navarro C, Gomez S, et al. *Fish consumption patterns and hair mercury levels in children and their mothers in 17 EU countries*. Environ Res 2015.

36. Croes K, De CS, De GS, Morrens B, Loots I, Van De Mierop E, et al. *Health effects in the Flemish population in relation to low levels of mercury exposure: from organ to transcriptome level*. Int J Hyg Environ Health 2014;217(2-3):239-47.
37. Valent F, Mariuz M, Bin M, Little D, Mazej D, Tognin V, et al. *Associations of prenatal mercury exposure from maternal fish consumption and polyunsaturated fatty acids with child neurodevelopment: a prospective cohort study in Italy*. J Epidemiol 2013;23(5):360-70.
38. Murcia M, Ballester F, Enning AM, Iniguez C, Valvi D, Basterrechea M, et al. *Prenatal mercury exposure and birth outcomes*. Environ Res 2016;151:11-20.
39. Ashley-Martin J, Levy AR, Arbuckle TE, Platt RW, Marshall JS, Dodds L. *Maternal exposure to metals and persistent pollutants and cord blood immune system biomarkers*. Environmental Health 2015;14(52)
40. McDowell MA, Dillon CF, Osterloh J, Bolger PM, Pellizzari E, Fernando R, et al. *Hair mercury levels in U.S. children and women of childbearing age: reference range data from NHANES 1999-2000*. Environ Health Perspect 2004;112(11):1165-71.
41. Cordier S, Grasmick C, Paquier-Passelaigue M, Mandereau L, Weber JP, Jouan M. *Mercury exposure in French Guiana: levels and determinants*. Arch Environ Health 1998;53(4):299-303.
42. Tard A, Gallotti S, Leblanc JC, Volatier JL. *Dioxins, furans and dioxin-like PCBs: occurrence in food and dietary intake in France*. Food Addit Contam 2007;24(9):1007-17.
43. Birch RJ, Bigler J, Rogers JW, Zhuang Y, Clickner RP. *Trends in blood mercury concentrations and fish consumption among U.S. women of reproductive age, NHANES, 1999-2010*. Environ Res 2014;133:431-8.
44. Bjornberg KA, Vahter M, Petersson-Grawe K, Glynn A, Chattingius S, Darnerud PO, et al. *Methyl mercury and inorganic mercury in Swedish pregnant women and in cord blood: influence of fish consumption*. Environ Health Perspect 2003;111(4):637-41.
45. Razzaghi H, Tinker SC, Crider K. *Blood mercury concentrations in pregnant and nonpregnant women in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006*. Am J Obstet Gynecol 2014;210(4):357-9.

3.12 Nickel

3.12.1 Généralités sur le nickel

3.12.1.1 Utilisations et réglementations

Le nickel (Ni) est un métal blanc argenté naturellement présent en quantité importante dans l'environnement, en particulier dans la croûte terrestre [1]. Ses nombreuses propriétés (résistance à l'oxydation, malléabilité, ferromagnétisme, conduction de la chaleur et de l'électricité) ainsi que sa capacité à être combiné avec d'autres métaux (fer, acier, aluminium, chrome, cobalt, molybdène et titane) expliquent son utilisation dans de nombreuses applications industrielles [1]. Il est principalement utilisé sous forme d'alliages inoxydables dans divers produits de la vie courante (bijoux, pièces de monnaie, éléments de plomberie, équipements ménagers, ustensiles de cuisine, prothèses dentaires et chirurgicales, etc.). Le nickel est également utilisé comme revêtement de protection pour les surfaces métalliques (nickelage électrolytique ou par immersion) et pour la fabrication d'aimants. Les dérivés inorganiques du nickel sont employés sous forme de catalyseurs dans les constructions automobile, aéronautiques et navales. L'hydroxyde sert quant à lui à la fabrication de batteries (Cd/Ni) [1].

En France, le taux de nickel présent dans certains produits « destinés à entrer en contact direct et prolongé avec la peau » (bijoux, boutons, fermoirs de montre, etc.) est réglementé par l'arrêté du 18 juillet 2000 (modifié par un 6 mars 2009)⁵⁴. Il s'agit de la mise en application de la Directive européenne Nickel de 1994⁵⁵, désormais incluse dans REACH [2]. La présence de nickel est également limitée dans les jouets par la directive 2014/84/UE du 30 juin 2014 modifiant la directive 2009/48/CE du Parlement européen et du Conseil relative à la sécurité des jouets⁵⁶.

3.12.1.2 Exposition de la population

Le nickel est omniprésent dans l'environnement. Des événements naturels tels que les éruptions volcaniques, contribuent à la présence de nickel dans l'atmosphère. Néanmoins, la majorité des émissions de nickel dans l'environnement est d'origine anthropique (combustion d'énergies fossiles, production de nickel, incinération de déchets, etc.) [3].

- Les expositions alimentaires

L'alimentation est la principale voie d'exposition au nickel pour la population générale ; cette voie d'exposition est susceptible de contribuer à près de 80 % à l'exposition totale [4]. Le nickel est présent à la fois dans les aliments et l'eau de boisson du fait de la contamination ubiquitaire de l'environnement. Il est en effet un micronutriment indispensable à la croissance des végétaux (légumes et céréales) [5] ; certains étant utilisés en phytoremédiation de sols pollués pour leur capacité à accumuler le nickel. Les aliments les plus contaminés par le nickel sont les graines oléagineuses, les fruits secs et fruits à coques ainsi que le chocolat [4; 6]. Le nickel peut également se retrouver dans l'alimentation du fait de son utilisation dans de nombreux produits susceptibles d'être en contact avec les aliments (ustensiles de cuisine, robinetterie, etc.). Néanmoins, cette voie d'exposition semble négligeable [4].

Selon les résultats produits dans le cadre de la deuxième Étude de l'alimentation totale française (EAT2), les principaux contributeurs de l'exposition alimentaire au nickel chez les adultes sont les consommations de boissons alcoolisées, de fruits et de légumes [6]. Ces résultats étaient cohérents avec les observations faites dans les autres pays d'Europe [7]. La

⁵⁴ <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000399782&categorieLien=cid>

⁵⁵ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:31994L0027>

⁵⁶ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex:32014L0084>

consommation d'eau est également une source d'exposition importante au nickel malgré l'existence des directives européenne 98/83/CE⁵⁷ et 2003/40/CE⁵⁸ qui limitent la concentration de nickel à 20 µg/L dans les eaux de boissons, y compris les eaux minérales.

L'exposition alimentaire au nickel peut être importante chez les végétariens et entraîner des effets sanitaires néfastes chez les personnes sensibilisées au nickel (eczéma) [4].

- Les expositions environnementales

La présence de nickel dans l'environnement est très variable et dépend à la fois des caractéristiques naturelles du milieu (fond géologique) et des éventuelles pollutions d'origine anthropique (zones urbaines). Bien que, au niveau européen, les concentrations de nickel dans l'air extérieur soient généralement inférieures aux valeurs seuils appliquées par l'Union européenne (20 ng/m³) [3], l'inhalation d'air contaminé à proximité d'industries émettrices de nickel peut conduire à une surexposition au nickel. De plus, la consommation de végétaux auto-produits sur des sols contaminés est susceptible de conduire à une exposition de la population à un niveau local [7]. Une exposition *via* l'ingestion de terre contaminée lors des contacts main-bouche est également possible, en particulier chez les enfants.

- Les expositions dans le logement

Bien que marginale (< 1 % de l'exposition totale au nickel), une exposition *via* l'inhalation de l'air intérieur et/ou l'ingestion de poussières dans le logement peut également contribuer à l'exposition totale au nickel [7].

- Les contacts cutanés

Le nickel est présent dans de très nombreux objets de la vie courante susceptibles d'entrer en contact avec la peau [8]. Or, chez certaines personnes sensibilisées au nickel, il peut provoquer des dermatites de contact. Néanmoins, la mise en place de la Directive européenne Nickel a permis de réduire la prévalence des allergies cutanées au nickel, en particulier chez les femmes [2].

- Les expositions professionnelles

Des expositions professionnelles peuvent avoir lieu dans les secteurs de la métallurgie lors de la préparation d'aciers inoxydables ou autres aciers spéciaux, sur les chaînes de nickelage électrolytique, ou lors de catalyses en chimie organique [9].

- La consommation de tabac

Le tabac peut contenir des concentrations assez élevées de nickel : de 2 à 5 µg/g de tabac [10; 11], soit entre 0,7 et 1,5 µg de nickel contenu dans une cigarette [12]. La plus grande partie de l'exposition au nickel semble être liée à l'inhalation de fumée de cigarette [13].

- Grossesse et allaitement

Le nickel peut traverser la barrière transplacentaire et être excrété dans le lait [14]. La grossesse et l'allaitement sont ainsi susceptibles d'être des sources d'exposition au nickel pour le fœtus et le nouveau-né.

⁵⁷ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1998:330:0032:0054:fr:PDF>

⁵⁸ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:126:0034:0039:FR:PDF>

3.12.1.3 Devenir dans l'organisme

a. Absorption et distribution

Le nickel est faiblement absorbé quelle que soit la voie d'administration. L'absorption gastro-intestinale du nickel est comprise entre 5 % et 25 %. Elle dépend de la forme chimique du nickel (hydrosolubilité), du type d'aliments ingérés (absorption plus forte pour l'ingestion d'eau que pour l'ingestion d'aliments solides), mais également des caractéristiques des individus (absorption augmentée en cas de déficit en fer et diminuée en cas de présence d'aliments dans l'estomac). L'absorption respiratoire peut s'élever jusqu'à 60 % pour les poussières inhalées hydrosolubles de taille inférieure à 5 µm. La pénétration percutanée est très faible.

Une fois dans l'organisme, le nickel est distribué dans tout l'organisme avec une prédominance pour les reins et le foie, ainsi que dans le parenchyme pulmonaire, en cas d'inhalation.

b. Élimination

Lors d'une exposition par ingestion, l'élimination du nickel est majoritairement fécale et, dans une moindre mesure, rénale. Il existe également une excrétion du nickel dans la sueur qui peut, selon les individus et le forme du nickel, représenter une forte part de l'élimination [15]. Selon une étude réalisée chez l'homme, les excrétions dans les fèces et la sueur peuvent être respectivement 100 fois et 20 fois plus élevées que dans les urines [16].

La demi-vie d'élimination du nickel par voie urinaire est rapide (comprise entre 20 h et 27 h) [17]. Le taux d'élimination est variable et dépend de l'hydrosolubilité du nickel dans les aliments ingérés. En effet, trois jours après une exposition alimentaire au nickel, 2 % sont excrétés par voie urinaire lorsque des aliments solides sont ingérés, tandis que le taux d'élimination s'élève à 25 % lorsqu'il s'agit d'eau de boisson [17].

c. Métabolisme pendant la grossesse

L'effet de la grossesse sur la distribution du nickel dans l'organisme et sa métabolisation est très peu connu. Dans le cadre de la cohorte Inma (*Infancia y Medio Ambiente*) conduite entre 2004 et 2006 en Espagne, les concentrations urinaires de nickel mesurées chez les femmes enceintes au 1^{er} trimestre et au 3^e trimestre de leur grossesse ne présentaient pas de différences significatives. Néanmoins, les modifications physiologique, métabolique et hématologique ayant lieu au cours de la grossesse sont, comme pour les autres métaux, susceptibles de modifier les niveaux d'imprégnation par le nickel chez la femme enceinte [18].

3.12.1.4 Effets sanitaires

Bien que le nickel intervienne dans le métabolisme de la méthionine chez l'animal, le rôle physiologique du nickel chez l'homme est mal connu [6].

Le sulfate de nickel est le principal allergène responsable des eczémas de contact, en particulier chez les femmes [19]. La sensibilisation cutanée au nickel concernerait 14,5 % de la population européenne [20].

Les expositions professionnelles par inhalation répétée de dérivés inorganiques du nickel sont susceptibles d'entraîner une atteinte des voies respiratoires (rhinite, ulcérations de la cloison nasale, anosmie, sinusite, bronchite chronique) [9]. Des études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation de cancers broncho-pulmonaires, des fosses nasales et des sinus chez les travailleurs exposés au nickel, dans divers secteurs d'activité. Ces résultats ont conduit le CIRC à classer l'ensemble des composés du nickel comme « cancérogènes pour l'homme » (groupe 1 du CIRC) [21]. Le nickel métallique a quant à lui été classé dans le groupe 2B des agents possiblement cancérogènes pour l'homme.

Chez l'homme, il n'existe pas de donnée permettant d'évaluer les effets sur la fertilité ou le développement fœtal des composés du nickel. Néanmoins, les dérivés du nickel sont susceptibles d'induire des dommages à l'ADN, des aberrations chromosomiques et des micronoyaux *in vivo* et *in vitro* [22]. Ces effets génotoxiques résulteraient d'une action indirecte en lien avec un stress oxydatif, l'inhibition des processus de réparation de l'ADN et/ou par des mécanismes épigénétiques [22]. Le sulfate, le carbonate, le dichlorure, le dinitrate et l'hydroxyde de nickel sont classés en catégorie 1B des agents pour le développement fœtal.

3.12.1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques du nickel

L'imprégnation par le nickel est généralement estimée à partir de dosages réalisés dans des échantillons de sang ou d'urine ; la matrice urinaire étant non-invasive elle est généralement préférée au sang dans les études conduites en population générale. Compte tenu du temps d'élimination rapide du nickel par voie rénale, en particulier des formes solubles, le dosage du nickel urinaire reflète une exposition récente (quelques heures) [23]. Il existe en outre de fortes variations circadiennes des concentrations urinaires de nickel, ce qui limite l'interprétation des résultats de dosage.

Les concentrations urinaires de nickel semblent peu influencées par le sexe et l'âge du sujet [23; 24], ainsi que par la grossesse [25].

L'Étude ENNS a proposé une valeur de référence pour le nickel urinaire égale à 4 µg/g de créatinine pour la population adulte française (18-74 ans) [24].

3.12.2 Résultats des analyses descriptives

3.12.2.1 Résultats de dosage

Les distributions (moyenne géométrique et percentiles) des concentrations urinaires de nickel en µg/L et ajustées sur la créatinine (en µg/g de créatinine) sont présentées dans le tableau 36.

Dans le volet périnatal, le nickel était quantifié dans près de 99 % des échantillons analysés. La moyenne géométrique était égale à 1,38 µg/L, soit 1,89 µg/g de créatinine.

I TABLEAU 36 I

Distribution des concentrations urinaires de nickel des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (en µg/L)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	990	1,38	[1,30 ; 1,47]	0,50	0,81	1,50	2,34	3,78	4,96	[4,37 ; 5,52]
Âge (ans)*										
<=24	144	1,36	[1,15 ; 1,57]	0,43	0,78	1,62	2,39	3,41	4,11	[3,37 ; 4,57]
25-29	319	1,45	[1,29 ; 1,63]	0,55	0,82	1,55	2,38	3,81	5,16	[3,95 ; 6,88]
30-34	352	1,48	[1,36 ; 1,63]	0,51	0,89	1,54	2,40	4,17	5,07	[4,44 ; 5,81]
>=35	162	1,15	[0,93 ; 1,39]	0,43	0,66	1,22	2,14	3,21	4,51	[3,04 ; 5,64]

Distribution des concentrations urinaires de nickel ajustées sur la créatinine chez les femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (en µg/g de créatinine)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	990	1,8 9	[1,78 ; 2,00]	0,87	1,29	1,89	2,79	4,10	5,54	[4,72 ; 7,21]
Âge (ans)*										
<=24	144	2,0 4	[1,78 ; 2,37]	0,90	1,42	2,12	2,84	4,38	5,42	[3,78 ; 7,31]
25-29	319	1,8 7	[1,70 ; 2,06]	0,92	1,28	1,87	2,72	3,97	5,00	[4,29 ; 5,80]
30-34	352	1,9 6	[1,82 ; 2,10]	0,92	1,30	1,89	2,92	4,20	5,89	[4,46 ; 7,62]
>=35	162	1,7 2	[1,37 ; 2,13]	0,64	1,16	1,77	2,59	3,96	7,39	[3,59 ; 18,13]

LOD = 0,06 µg/L ; % >LOD = 99,2 % ; LOQ = 0,2 µg/L ; % >LOQ = 98,7 %

* Pour 13 femmes l'âge était une donnée manquante

3.12.2.2 Valeurs élevées

Le 99^e percentile des concentrations urinaires de nickel était égal à 8,96 µg/L (14,63 µg/g de créatinine), soit une valeur supérieure à la valeur de référence proposée pour la population adulte (18-74 ans) en France (4 µg/g de créatinine) [24] et à la population non professionnellement exposée (3 µg/L) [26]. Les données des questionnaires adressés à la mère dans la cadre de la cohorte Elfe ne permettaient pas d'identifier les sources d'exposition potentielles au nickel, notamment professionnelles, chez les femmes les plus fortement imprégnées (concentrations supérieures au P99). L'âge, la consommation de tabac pendant la grossesse, l'indice de masse corporelle (IMC) et la primiparité, variables potentiellement liées à une augmentation de l'imprégnation par le nickel chez les femmes enceintes, ne semblaient pas expliquer les niveaux d'imprégnation élevés de ces femmes. Enfin, parmi les 15 femmes présentant les niveaux d'imprégnation par le nickel les plus élevés, une résidait à proximité d'un site potentiellement polluant au nickel. Néanmoins, cette observation n'est faite qu'à titre illustratif afin d'identifier les potentielles sources d'exposition susceptibles d'être à l'origine d'une surexposition et elle ne se substitue pas à la recherche des déterminants.

3.12.2.3 Niveaux d'imprégnation par le nickel mesurés dans les études antérieures

- Études conduites chez les femmes enceintes

Il existe très peu d'études ayant permis de mesurer spécifiquement l'imprégnation des femmes enceintes par le nickel. Aucune donnée n'était jusqu'alors disponible pour la France et seules deux études conduites à l'étranger ont mesuré les concentrations urinaires de nickel chez des femmes enceintes:

- En **Espagne**, la cohorte Inma (Infancia y Medio Ambiente) a été conduite auprès de 489 femmes enceintes entre 2004 et 2006 [25]. Les concentrations urinaires de nickel ne semblaient pas modifiées entre le 1^{er} et 3^e trimestre de la grossesse. Les concentrations médianes étaient égales à 3,9 µg/g de créatinine au 1^{er} et au 3^e trimestre (résultats non ajustés sur la créatinine non disponibles), soit un niveau supérieur à celui mesuré dans le volet périnatal.
- En **Australie**, l'étude Amets (Australian Maternal Exposure to Toxic Substances) a été conduite auprès de 173 femmes non fumeuses, entre 2008 et 2011 [27]. Dans cette étude les prélèvements d'urine étaient réalisés en fin de grossesse. La concentration urinaire médiane de nickel était de 1,9 µg/L (2,3 µg/g de créatinine), soit un niveau proche de celui observé dans le volet périnatal.

- Études conduites en population générale

Les concentrations urinaires de nickel semblant peu influencées par l'état de grossesse [25], la comparaison des résultats du volet périnatal a été élargie à la population des femmes adultes non exposées professionnellement. Quelques études ont permis d'étudier l'imprégnation de la population générale par le nickel :

- En **France**, l'étude ENNS a pour la première fois permis d'estimer la concentration urinaire de nickel au sein de la population générale française [24]. Dans le cadre de cette étude, conduite entre 2006 et 2007, l'imprégnation médiane des femmes âgées entre 18 et 74 ans était égale à 1,47 µg/L (1,50 µg/g de créatinine) et le 95^e percentile de la distribution était égale à 4,7 µg/L (4,3 µg/g de créatinine), soit des niveaux similaires à ceux mesurés dans le volet périnatal ;
- Au **Canada**, l'enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS), conduite entre 2009 et 2011, a permis de mesurer les concentrations sanguines et urinaires de nickel auprès de 1 963 femmes âgées entre 20 et 79 ans [28]. La concentration médiane était égale à 1,2 µg/L (1,4 µg/g de créatinine) et le 95^e percentile était égale à 4,7 µg/L (4,5 µg/g de créatinine), soit des niveaux proches de ceux du volet périnatal ;
- Au **Japon**, une étude conduite entre 2000 et 2005 a permis de mesurer les concentrations urinaires de nickel chez 1 000 femmes âgées entre 20 et 81 ans [29]. Dans cette étude, le niveau d'imprégnation moyen par le nickel était égale à 2,1 µg/L (1,8 µg/g de créatinine), soit un niveau proche de celui observé dans le volet périnatal ;

D'autres études conduites notamment au **Royaume-Uni** [30] et en **Belgique** [31] ont permis d'étudier l'imprégnation de la population générale par le nickel mais les résultats concernant spécifiquement la population des femmes adultes n'étaient pas disponibles. Les résultats de ces études n'ont donc pas été utilisés pour la comparaison avec les résultats du volet périnatal.

I TABLEAU 37 I

Niveaux d'imprégnation par le nickel observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes ou chez les femmes adultes (en µg/L urine)

Pays	Étude	Année	Population	n	Matric e	Médiane (µg/L)	P95 (µg/L)	%>LO Q (LOQ)
France	Volet périnatal	2011	Femmes enceintes accouchement	990	Urine	1,5	5,0	99 % (0,2)
Espagne	Inma[25]	2004-2006	Femmes enceintes (3 ^e trimestre)	489	Urine	3,9*	8,6**	98 % (0,2)
Australie	Amets [27]	2008-2011	Femmes enceintes (fin de grossesse)	173	Urine	1,9	8,6	95 % (ND [†])
France	ENNS [24]	2006-2007	Femmes adultes (18-74 ans)	1 235	Urine	1,5	4,7	98 % (0,1)
Canada	ECMS [28]	2009-2011	Femmes adultes (20-79ans)	1 963	Urine	1,3	4,7	95 % (0,3)
Japon	[29]	2000-2005	Femmes adultes (20-81 ans)	1 000	Urine	2,1	ND [†]	ND [†]

* en µg/g de créatinine ; ** P90 en µg/g de créatinine ; [†] ND : Non disponible

3.12.3 Déterminants de l'imprégnation par le nickel

La liste des variables testées pour la recherche des déterminants et la procédure appliquée pour les sélectionner dans le modèle final (cf. § 2.5.3) sont détaillées en annexe 4. Parmi ces variables, certaines ont été sélectionnées *a priori*. Il s'agissait du statut tabagique de la mère,

compte tenu de son influence connue sur l'exposition au nickel, et les variables d'ajustement (l'âge de la mère, l'IMC en début de grossesse, le niveau d'étude de la mère, le revenu mensuel du foyer et la concentration urinaire de créatinine). Une seule autre variable a été sélectionnée dans le modèle final, il s'agissait de la fréquence de consommation de thé. La créatinine a été introduite dans le modèle comme variable d'ajustement après transformation logarithmique.

Une association positive était observée entre la concentration de nickel mesurée dans les urines et :

- **L'exposition au tabac pendant la grossesse** : par rapport aux femmes enceintes non fumeuses et non exposées au tabac, l'imprégnation était augmentée de 18,2 % [3,7 ; 36,3] chez les femmes enceintes fumeuses pendant leur grossesse ;
- La **consommation de thé** : par rapport aux femmes enceintes ayant consommé du thé pendant la grossesse, l'imprégnation était diminuée de -14,1 % [-21,6 ; -4,3] chez les femmes n'en ayant pas consommé pendant la grossesse.

I TABLEAU 38 I

Déterminants de l'imprégnation par le nickel ajustée sur la créatinine (variables qualitatives)

Variable qualitative	n (%)*	% Augmentation	IC95%
Niveau d'étude de la mère**			
Etudes supérieures	527 (52,8)	Référence	-
Lycée filières générale, technique et professionnelle	184 (20,1)	-3,9	[-14,6 ; 8,6]
Non scolarisé/primaire/collège/CAP ou BEP	159 (27,1)	6,8	[-8,4 ; 24,2]
Statut tabagique de la mère			
Non fumeuse, non exposée	399 (47,4)	Référence	-
Fumeuse pendant la grossesse	180 (21,4)	18,2	[3,7 ; 36,3]
Arrêt avant la grossesse	210 (22,4)	6,1	[-5,8 ; 19,7]
Non fumeuse, exposée passivement	78 (8,8)	3,1	[-12,2 ; 21,5]
Consommation de thé pendant la grossesse			
Oui	459 (50,3)	Référence	-
Non	322 (49,7)	-14,1	[-21,6 ; -4,3]

* n = effectif dans l'échantillon ; % dans la population ; ** variable d'ajustement forcée dans le modèle

I TABLEAU 39 I

Déterminants de l'imprégnation par le nickel ajustée sur la créatinine (variables quantitatives)

Variables quantitatives	Moyenne [P25 – P75]	Augmentation entre le P25 et P75	
		%	IC95%
Âge de la mère* (années)	30,1 [26,5 ; 33,9]	-1,5	[-13,0 ; 11,0]
IMC avant la grossesse* (kg/m ²)	24,3 [20,5 ; 26,8]	-1,5	[-10,0 ; 7,8]
Revenu mensuel du foyer* (€)	3 132 [2 107 ; 3 712]	-2,7	[-10,0 ; 5,4]

* variable d'ajustement forcée dans le modèle

Les analyses de sensibilité réalisées en supprimant les valeurs extrêmes (P99) des concentrations urinaires de nickel ou des variables explicatives continues ont montré que le modèle construit était stable.

3.12.4 Discussion

Dans le volet périnatal, le nickel était quantifié dans près de 99 % des échantillons d'urine analysés, soit un pourcentage de quantification comparable à ceux observés dans les études française et étrangères conduites auprès de femmes enceintes et de femmes adultes (compris entre 95 % et 99 %). Les concentrations urinaires de nickel mesurées dans le volet périnatal étaient proches de celles observées chez les femmes enceintes non fumeuses en Australie (étude Amets [27]) mais inférieures à celles mesurées chez les femmes enceintes en Espagne (étude Inma [25]). L'écart observé avec l'étude Inma était néanmoins cohérent avec le constat apporté par les auteurs de cette étude : les concentrations urinaires de nickel mesurées dans Inma étant supérieures à celles généralement rapportées dans la littérature pour la population générale [25]. Les concentrations urinaires mesurées dans le volet périnatal étaient similaires à celles mesurées dans l'étude ENNS chez les femmes adultes (âgées entre 18 à 74 ans) [24]. Ces niveaux étaient également très proches de ceux mesurés chez les femmes adultes au Canada [28] et au Japon [29]. Ainsi, les résultats du volet périnatal ne semblaient pas montrer de modification importante des niveaux d'imprégnation par le nickel liée à la grossesse.

La recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation par le nickel montrait que la consommation de tabac pendant la grossesse influençait les concentrations urinaires de nickel. Cette association qui s'expliquerait par la présence de nickel dans le tabac [10; 12], était cohérente avec les études ayant mis en évidence l'existence d'une sur-imprégnation par le nickel chez les fumeurs [10; 32].

À l'exception de la consommation de thé, les résultats du volet périnatal ne mettaient pas en évidence l'existence d'associations entre les consommations alimentaires et les niveaux d'imprégnation par le nickel. L'augmentation des concentrations urinaires de nickel avec la consommation de thé pourrait s'expliquer par la présence de nickel dans les feuilles de thé, et ce quel que soit le pays d'origine du thé [33-35]. La littérature rapporte également que le nickel contenu dans certaines théières et bouilloires est susceptible de migrer vers l'eau au moment du chauffage [36-38]. La consommation de boissons chaudes contaminées par les théières et bouilloires nickelées (concentration en nickel pouvant être jusqu'à 150 fois plus élevées que dans l'eau du robinet [38]) peut ainsi être une source d'exposition au nickel. Par ailleurs, la consommation de thé contribuerait au risque de déficit en fer [39]. Or, des études conduites chez l'animal ont montré que l'absorption gastro-intestinale du nickel était plus élevée (près de 1,5 à 2,5 fois) chez les rats présentant un déficit en fer par rapport aux rats correctement supplémentés en fer [40; 41]. Ainsi, comme cela a déjà été montré chez l'homme pour d'autres métaux (cobalt, cadmium, zinc, manganèse et plomb), un déficit en fer serait potentiellement susceptible de conduire à l'augmentation des concentrations biologiques en nickel. Cette association pourrait être d'autant plus importante chez les femmes enceintes pour lesquelles le risque de déficit en fer est élevé [42; 43]. En l'absence de donnée relative au bilan martial des femmes enceintes incluses dans le volet périnatal il n'était cependant pas possible de tester cette hypothèse.

Les déterminants mis en évidence dépendent de la qualité des réponses aux questionnaires soumis aux participantes dans la cohorte Elfe, ainsi que de la disponibilité des informations permettant de renseigner les sources d'exposition potentielles. En effet, les données des questionnaires adressés à la mère ne permettaient pas d'identifier toutes les sources d'exposition potentielles au nickel, en particulier celles liées au port de bijoux [8] ou encore à la profession de la mère.

3.12.5 Conclusion

Les résultats du volet périnatal ont permis de décrire pour la première fois les distributions de l'imprégnation des femmes enceintes françaises par le nickel. Le nickel était quantifié chez la quasi-totalité des mères incluses, ce qui suggère l'existence d'une exposition ubiquitaire à cette substance. Les concentrations urinaires de nickel mesurées dans le volet périnatal étaient proches, voire légèrement inférieures, à celles observées en France et à l'étranger chez les femmes enceintes ou chez les femmes adultes.

Dans cette étude, l'imprégnation par le nickel augmentait avec la consommation de tabac et de thé. Une corrélation avec le bilan martial pourrait potentiellement expliquer l'association observée avec la consommation de thé, néanmoins en l'absence d'information dans le cadre de la cohorte Elfe il n'est pas possible d'affirmer ou d'infirmer cette hypothèse. Une analyse du bilan martial permettrait de mieux caractériser les déterminants de l'imprégnation par le nickel.

Références bibliographiques

1. Hertel RF, Mass T, Muller VR. *Nickel - Environmental Health Criteria 108*. Geneva: IPCS - World Health Organization; 1991.
2. Garg S, Thyssen JP, Uter W, Schnuch A, Johansen JD, Menne T, et al. *Nickel allergy following European Union regulation in Denmark, Germany, Italy and the U.K.* Br J Dermatol. 2013;169(4):854-8.
3. Buekers J, De BK, Lefebvre W, Willems H, Vandenbroele M, Van SP, et al. *Assessment of human exposure to environmental sources of nickel in Europe: Inhalation exposure*. Sci Total Environ. 2015;521-522:359-71.
4. EFSA. *Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of nickel in food and drinking water*. EFSA Journal. 2015;2(13):202.
5. Brown PH, Welch RM, Cary EE. *Nickel: A Micronutrient Essential for Higher Plants*. Plant Physiology. 1987;85(3):801-3.
6. Anses. *Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2), Tome 1. Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-oestrogènes*. Maisons-Alfort: 2011.
7. De BK, Buekers J, Cornelis C, Schlekot CE, Oller AR. *Assessment of indirect human exposure to environmental sources of nickel: oral exposure and risk characterization for systemic effects*. Sci Total Environ. 2012;419:25-36.
8. Liden C, Johnsson S. *Nickel on the Swedish market before the Nickel Directive*. Contact Dermatitis. 2001;44(1):7-12.
9. INRS. *Fiche toxicologique n°68 - Nickel et ses oxydes*. 2009.
10. Stojanovic D, Nikic D, Lazarevic K. *The level of nickel in smoker's blood and urine*. Cent Eur J Public Health. 2004;12(4):187-9.

11. Fresquez MR, Pappas RS, Watson CH. *Establishment of toxic metal reference range in tobacco from US cigarettes*. J Anal Toxicol. 2013;37(5):298-304.
12. Afridi HI, Talpur FN, Kazi TG, Brabazon D. *Estimation of Aluminum, Arsenic, Lead and Nickel Status in the Samples of Different Cigarettes and their Effect on Human Health of Irish Smoker Hypertensive Consumers*. Clinical laboratory. 2015;61(9):1147-56.
13. Torjussen W, Zachariasen H, Andersen I. *Cigarette smoking and nickel exposure*. J Environ Monit. 2003;5(2):198-201.
14. Ineris. *Nickel et ses dérivés - Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques*. Verneuil-en-Halatte: Ineris, 2006.
15. Sunderman FW, Jr. *A review of the metabolism and toxicology of nickel*. Annals of clinical and laboratory science. 1977;7(5):377-98.
16. Horak E, Sunderman FW, Jr. *Fecal nickel excretion by healthy adults*. Clinical chemistry. 1973;19(4):429-30.
17. Nielsen GD, Soderberg U, Jorgensen PJ, Templeton DM, Rasmussen SN, Andersen KE, et al. *Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity*. ToxicolAppl Pharmacol. 1999;154(1):67-75.
18. Hansen S, Nieboer E, Sandanger TM, Wilsgaard T, Thomassen Y, Veyhe AS, et al. *Changes in maternal blood concentrations of selected essential and toxic elements during and after pregnancy*. J Environ Monit. 2011;13(8):2143-52.
19. Jurado-Paloma J, Moreno-Ancillo AI, Bobolea ID, Bravo CP, Gonzalez IC. *Epidemiology of Contact Dermatitis*. In: Ro DYS, editor. Contact Dermatitis 2011.
20. Diepgen TL, Ofenloch RF, Bruze M, Bertuccio P, Cazzaniga S, Coenraads PJ, et al. *Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions*. Br J Dermatol. 2016;174(2):319-29.
21. IARC. Chromium, Nickel and Welding. In : *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Lyon: 1990.
22. International Agency for Research on Cancer, World Health Organisation. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Arsenic, Metals, Fibres and Dusts*. Lyon: 2012.
23. Kristiansen J, Christensen JM, Iversen BS, Sabbioni E. *Toxic trace element reference levels in blood and urine: influence of gender and lifestyle factors*. Sci Total Environ. 1997;204(2):147-60.

24. Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. *Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 1. Présentation générale de l'étude. Métaux et métalloïdes*. Saint-Maurice: 2011.
25. Fort M, Cosin-Tomas M, Grimalt JO, Querol X, Casas M, Sunyer J. *Assessment of exposure to trace metals in a cohort of pregnant women from an urban center by urine analysis in the first and third trimesters of pregnancy*. Environ Sci Pollut Res Int. 2014;21(15):9234-41.
26. INRS. Fiche Biotox - Nickel et composés. 2016.
27. Callan AC, Hinwood AL, Ramalingam M, Boyce M, Heyworth J, McCafferty P, et al. *Maternal exposure to metals--concentrations and predictors of exposure*. Environ Res. 2013;126:111-7.
28. Santé Canada. *Deuxième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada*. 2013.
29. Ohashi F, Fukui Y, Takada S, Moriguchi J, Ezaki T, Ikeda M. *Reference values for cobalt, copper, manganese, and nickel in urine among women of the general population in Japan*. Int Arch Occup Environ Health. 2006;80(2):117-26.
30. Morton J, Tan E, Leese E, Cocker J. *Determination of 61 elements in urine samples collected from a non-occupationally exposed UK adult population*. Toxicol Lett. 2014;231(2):179-93.
31. Hoet P, Jacquerye C Fau - Deumer G, Deumer G Fau - Lison D, Lison D Fau - Haufried V, Haufried V. *Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium*. (1437-4331 (Electronic)).
32. Afridi HI, Kazi TG, Kazi NG, Jamali MK, Arain MB, Sirajuddin, et al. *Evaluation of cadmium, lead, nickel and zinc status in biological samples of smokers and nonsmokers hypertensive patients*. J Hum Hypertens. 2010;24(1):34-43.
33. Zhong W-S, Ren T, Zhao L-J. *Determination of Pb (Lead), Cd (Cadmium), Cr (Chromium), Cu (Copper), and Ni (Nickel) in Chinese tea with high-resolution continuum source graphite furnace atomic absorption spectrometry*. Journal of Food and Drug Analysis. 2016;24(1):46-55.
34. Sofuoglu SC, Kavcar P. *An exposure and risk assessment for fluoride and trace metals in black tea*. Journal of Hazardous Materials. 2008;158(2-3):392-400.
35. Karak T, Bhagat RM. *Trace elements in tea leaves, made tea and tea infusion: A review*. Food Research International. 2010;43(9):2234-52.
36. Bolle F, Brian W, Petit D, Boutakhrit K, Feraille G, Van Loco J. *Tea brewed in traditional metallic teapots as a significant source of lead, nickel and other chemical*

elements. *Food additives & contaminants Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment*. 2011;28(9):1287-93.

37. Petit D, El Houari W, Jacobs K, Baeyens W, Leermakers M. *Trace element content in tea brewed in traditional metallic and stainless steel teapots*. *Environ Monit Assess*. 2013;185(11):8957-66.
38. Jackson PJ, Edwards S, Norris MW, Glennie EB, Dickson W. *Further study on the potential for the release of nickel from kettle elements - Final report*. Scottish Exective, 2007.
39. Zijp IM, Korver O, Tijburg LB. *Effect of tea and other dietary factors on iron absorption*. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2000;40(5):371-98.
40. Tallkvist J, Bowlus CL, Lonnerdal B. *Effect of iron treatment on nickel absorption and gene expression of the divalent metal transporter (DMT1) by human intestinal Caco-2 cells*. *Pharmacology & toxicology*. 2003;92(3):121-4.
41. Tallkvist J, Wing AM, Tjalve H. *Enhanced intestinal nickel absorption in iron-deficient rats*. *Pharmacology & toxicology*. 1994;75(5):244-9.
42. Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. *Anaemia in pregnancy*. *BestPractRes Clin ObstetGynaecol*. 2012;26(1):3-24.
43. Rukuni R, Knight M, Murphy MF, Roberts D, Stanworth SJ. *Screening for iron deficiency and iron deficiency anaemia in pregnancy: a structured review and gap analysis against UK national screening criteria*. *BMC PregnancyChildbirth*. 2015;15:269.

3.13 Plomb

3.13.1 Généralités sur le plomb

3.13.1.1 Utilisations et réglementations

Le plomb est un métal lourd connu et utilisé depuis des siècles à travers le monde pour de nombreux usages : métallurgie (alliages, munitions, etc.), additifs antidétonant des carburants, canalisations d'eau, batteries, composants électroniques, peinture, encres, objets divers (verreries, céramiques, etc.).

Les usages du plomb sont régis par plusieurs directives européennes transposées en droit français et par plusieurs décrets et arrêtés s'appliquant en France, notamment :

- Directive européenne du 3 novembre 1998 (n° 98/83/CE⁵⁹) relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine, transposée en droit français (art. R. 1321-1 et s. du code la santé publique⁶⁰), ainsi que par plusieurs arrêtés d'application, notamment celui du 11 janvier 2007⁶¹ ;
- Directive 96/23/CE du Conseil du 29 avril 1996 relative aux mesures de contrôle à mettre en œuvre à l'égard de certaines substances et de leurs résidus dans les animaux vivants et leurs produits⁶² ;
- Décret n° 2006-474 du 25 avril 2006 relatif à la lutte contre le saturnisme⁶³ ;
- Arrêté du 19 août 2011 relatif au constat de risque d'exposition au plomb⁶⁴.

3.13.1.2 Exposition de la population*

En France, avant 2000, l'exposition principale au plomb de la population générale était liée aux émissions des véhicules utilisant de l'essence plombée. Depuis l'interdiction de ce type de carburant en France métropolitaine, le 2 janvier 2000, une baisse de 97 % des émissions de plomb dans l'air a été observée entre 1990 et 2013⁶⁵. Au niveau européen, une diminution de 85 % de la concentration en plomb dans l'air a été observée au cours des deux dernières décennies [1].

Aujourd'hui, les principales sources d'exposition au plomb de la population adulte sont :

- Les expositions dans le logement

Bien que l'usage de peintures au plomb (céruse) ait été interdit en France en 1909 [2], celles-ci sont souvent présentes dans les logements construits avant 1949, en raison du délai écoulé avant la mise en application de cette interdiction. Les travaux de rénovation, réalisés sans précaution, dans des logements anciens peuvent générer des poussières contenant du plomb et intoxiquer les intervenants et les occupants [3].

⁵⁹ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998L0083&from=FR>

⁶⁰ <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006686386&dateTexte=&categorieLien=cid>

⁶¹ <http://nosobase.chu-lyon.fr/Reglementation/2007/Arrete/110107bis.pdf>

⁶² <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31996L0023&from=FR>

⁶³ https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?numJO=0&dateJO=20060426&numTexte=40&pageDebut=06274&pageFin=06275

⁶⁴ https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?numJO=0&dateJO=20110901&numTexte=40&pageDebut=14826&pageFin=14830

⁶⁵ <http://www.citepa.org/fr/air-et-climat/polluants/metaux-lourds/plomb> [consulté le 20/07/2017]

- Les expositions environnementales

Les populations résidant à proximité de sites industriels émettant ou ayant émis du plomb, ou près de petits aéroports dans lesquels des avions utilisent de l'Avgas (essence contenant du plomb) peuvent être exposées [4;5]. Ces sources d'émissions de plomb ne sont à l'origine que d'une faible part de l'exposition directe, mais contribuent à la contamination d'autres compartiments de l'environnement, comme le sol, les poussières extérieures et les végétaux, qui peuvent alors devenir des sources d'exposition via l'ingestion [6].

- Les expositions alimentaires

D'après le rapport « Étude de l'Alimentation Totale française 2 » [7], les aliments contiennent quasiment tous un peu de plomb. Les plus fortes concentrations moyennes en plomb sont retrouvées dans les crustacés, les mollusques et dans le chocolat (barres chocolatées, chocolat au lait avec ou sans fruits secs, chocolat noir, pâte à tartiner).

Toutefois, lorsque sont prises en compte les quantités absorbées, chez les femmes en âge de procréer (18-45 ans), les principaux aliments contributeurs à l'exposition alimentaire au plomb sont les boissons, avec ou sans alcool, le pain et les légumes.

La consommation d'eau du robinet est une source d'exposition connue au plomb, celle-ci pouvant être contaminée dans les réseaux d'adduction du fait de l'utilisation de plomb dans les branchements au réseau public ou dans les canalisations intérieures [18].

L'ingestion de plomb peut également avoir lieu lorsque des matériaux utilisés pour la conservation des denrées alimentaires ou leur préparation contiennent du plomb (plats à tajine et autres céramiques artisanales émaillées avec des sels de plomb, étains décoratifs, vaisselle en cristal) et que leur fabrication n'a pas respecté les critères réglementaires [8].

L'apport de plomb par voie alimentaire est en diminution depuis les années 80 [1]. Néanmoins, si les aliments proviennent de végétaux cultivés ou d'animaux élevés sur des sols contaminés, une contamination par le plomb est possible.

- Les expositions professionnelles

Certaines professions, liées au secteur industriel, au bâtiment, à la métallurgie ou à la manipulation d'objets contenant du plomb, peuvent induire une exposition au plomb. Les vêtements de travail, rapportés au domicile familial, peuvent alors être une source d'exposition au plomb pour l'ensemble des occupants [9].

- L'exposition au tabac

La consommation de tabac ou l'exposition à la fumée de tabac sont des sources d'exposition au plomb à la fois par inhalation et par ingestion [10].

- Les autres produits exposant au plomb

L'utilisation de certains cosmétiques (khôl, surma) et remèdes traditionnels (argiles, herbes médicinales) peut être une source d'exposition au plomb [11]. Certaines pratiques culturelles peuvent conduire à une exposition importante, en particulier les rituels à base de plomb fondu [12]. Enfin, certaines activités de loisirs (fabrication de figurines en plomb, de céramiques ou d'objets émaillés, fabrication de projectiles ou de munitions en plomb par exemple) constituent d'autres facteurs d'exposition.

- Grossesse et allaitement

Chez les femmes enceintes, l'ossification du fœtus au cours de la grossesse, qui nécessite un apport important de calcium, accélère le renouvellement des réserves osseuses [13;14]. Or, ces mouvements phospho-calciques inhérents à la grossesse, entraînent un relargage du plomb stocké dans le squelette de la mère et sa remobilisation dans le sang. En outre, le passage du plomb à travers le placenta a été bien démontré et peut conduire à une exposition

in utero du fœtus [15;16]. De même, il existe un risque de remobilisation du plomb et d'exposition *via* l'allaitement [16;17].

3.13.1.3 Devenir dans l'organisme

a. Absorption et distribution

Aujourd'hui, la principale voie d'exposition au plomb est digestive. Depuis l'interdiction de l'essence plombée, la voie pulmonaire concerne essentiellement les expositions professionnelles (vapeurs de plomb). L'exposition par voie cutanée n'est notable que pour les dérivés organiques du plomb [18].

Le plomb est un toxique cumulatif qui n'a pas de rôle physiologique connu chez l'homme et dont la présence dans l'organisme témoigne toujours d'une exposition. Il se distribue dans le sang, les tissus mous (foie, reins, cerveau) et surtout les os dans lesquels il s'accumule progressivement. A l'équilibre, le squelette contient 95 % de la teneur corporelle en plomb chez l'adulte et environ 75 % chez l'enfant [19]. Par la suite, le renouvellement osseux (accéléré lors d'une fracture ou d'une grossesse) remobilise le plomb stocké dans le squelette qui devient alors une source endogène de contamination [11]. Entre 45 % et 70 % du plomb présent dans le sang total provient du relargage du plomb absorbé dans les tissus mous et le squelette [20].

b. Élimination

Le temps de demi-vie du plomb dans l'organisme dépend du compartiment dans lequel il se trouve : il est d'environ 40 jours dans le sang et les tissus mous et de 3 ans (os spongieux) à 20 ans (os cortical) dans le squelette [19].

c. Métabolisme pendant la grossesse

Les plombémies des femmes enceintes varient au cours de la grossesse, en lien avec les modifications métaboliques et physiologiques ayant lieu à cette période. Généralement, les plombémies suivent une courbe en U [14] :

- durant la première moitié de la grossesse, l'hémodilution (associée à une augmentation du volume du plasma et de la masse des globules rouges) entraîne une diminution de la concentration en plomb mesurée dans le sang [13;21] ;
- au cours de la seconde moitié de la grossesse, la remobilisation du plomb osseux entraîne une augmentation des niveaux de plomb dans le sang de la mère (cf. supra) [15] ;

Parallèlement, l'augmentation, au moment de la grossesse, de l'absorption intestinale du plomb ingéré, accompagnée d'une diminution de son élimination, conduisent à une sensibilité accrue aux expositions exogènes. Ainsi une élévation plus importante des niveaux de plombémie est constatée en cas d'exposition pendant la grossesse par rapport aux périodes habituelles [13].

Par ailleurs, les plombémies des mères diminuent au cours des grossesses ultérieures. Ainsi la parité peut être un facteur explicatif des niveaux de plomb mesurés dans le sang du cordon.

Enfin, le plomb traverse la barrière placentaire. Si les plombémies des mères (mesurées dans le sang de la mère) et du nouveau-né (mesuré dans le sang du cordon) sont bien corrélées au moment de l'accouchement, des mesures conjointes dans ces matrices montrent que les concentrations dans le sang du cordon sont généralement plus faibles que celles mesurées dans le sang de la mère [20;22;23]. Les facteurs pouvant favoriser le passage du plomb vers le fœtus sont notamment la consommation d'alcool et l'augmentation de la pression artérielle [24].

3.13.1.4 Effets sanitaires

Les effets sur la santé du plomb à forte dose ($> 100 \mu\text{g/L}$) sont bien connus. Ils dépendent du niveau d'imprégnation (Figure 1). Les signes cliniques de l'intoxication sont néanmoins souvent tardifs et peu spécifiques (troubles du comportement, troubles de la motricité fine, troubles digestifs, etc.).

La mise en évidence d'effets sanitaires à des faibles niveaux d'imprégnation s'est faite progressivement au cours du XX^e siècle. Une meilleure compréhension des mécanismes d'action du plomb et le développement d'études épidémiologiques ont révélé des associations sans seuil entre les niveaux de plombémies et divers effets sur la santé (cardiovasculaires, rénaux, etc.) [25].

Plusieurs organismes, dont l'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) et l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) en France, ont analysé les études concernant les effets sanitaires aux faibles plombémies et ont conclu à l'existence [10;26;27]:

- chez l'adulte, d'effets sur la fonction rénale, la pression artérielle et l'hypertension ;
- chez l'enfant, d'effets sur le développement et le système nerveux central (objectivés par une diminution des performances cognitives et une perte de points de QI), ainsi que des effets reprotoxiques (retard pubertaire notamment) ;
- chez le fœtus et le nouveau-né exposé *in utero*, de risques de prématurité, de petit poids à la naissance, de retard de croissance et de mort fœtale.

I FIGURE 1 I

Effets sanitaires du plomb sur les enfants et les adultes en fonction du niveau d'imprégnation

Effets	Plombémie (µg/L)
Risque de décès, chez l'adulte Risque d'encéphalopathie sévère chez l'adulte	2000
Hépatite cytolytique Syndrome de Toni-Debré-Fanconi	1500
Risque d'intoxication mortelle, chez l'enfant Risque élevé d'encéphalopathie sévère, chez l'enfant Risque de neuropathie périphérique cliniquement évidente, chez l'adulte Colique saturnine	1000
Anémie Risque d'encéphalopathie sévère chez l'enfant Signes électriques de neuropathie périphérique décelables au niveau individuel	700
Elévation de l'ALA urinaire au-dessus de la valeur limite Douleurs abdominales et ralentissement du transit digestif Risque de néphropathie glomérulaire et tubulo-interstitielle (après exposition prolongée)	500
Troubles mentaux organiques avérés, chez l'adulte Risque d'encéphalopathie subaiguë, chez l'enfant Premiers signes d'atteinte tubulaire rénale Diminution du taux d'hémoglobine	400
Diminution des vitesses de conduction nerveuse Elévation de la ZPP Inhibition de la synthèse de la vitamine D Augmentation du délai nécessaire pour concevoir chez les hommes exposés Augmentation du risque d'avortement, en cas d'exposition pendant la grossesse	200
Altérations du spermogramme	100
Troubles cognitifs, chez l'enfant Diminution de l'acuité auditive, chez l'enfant (preuves limitées chez l'adulte) Elévation de la pression artérielle et du risque d'HTA chez l'adulte Diminution du débit de filtration glomérulaire chez l'adulte et l'adolescent Augmentation du risque de maladie rénale chronique chez l'adulte Augmentation du risque de petit poids de naissance, en cas d'exposition in utero Inhibition du développement staturo-pondéral chez l'enfant Retard de la maturation sexuelle chez l'enfant Augmentation du risque de retard pubertaire Inhibition de l'ALAD	

Source : d'après le rapport du Haut conseil de santé publique, 2014 [30]

3.13.1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques de plomb

La mesure du plomb dans le sang (plombémie) est l'indicateur de référence pour évaluer une imprégnation par le plomb et ses effets sur la santé. En effet :

- elle représente la fraction biologiquement active du plomb dans l'organisme et donc son potentiel toxique ;
- elle reflète une exposition au plomb à la fois récente (exogène) et passée (endogène), lorsque la distribution du plomb dans les différents compartiments de l'organisme est équilibrée ;
- elle est l'indicateur le plus facilement accessible (contrairement aux mesures du plomb dans le squelette) et interprétable (contrairement aux mesures dans les urines et les cheveux) puisqu'il existe des valeurs de référence et des seuils de prise en charge individuelle.

Le plomb se distribue essentiellement dans l'érythrocyte (99 %). Ainsi, le sang total doit être utilisé pour l'analyse biologique et non pas le sérum ou le plasma, qui contiennent moins de 1 % du plomb présent dans le sang [29]. Les résultats d'imprégnation sont s'exprimé en µg/L ou en µmol/L.

Un seuil d'intervention réglementaire a été défini chez l'enfant de moins de 18 ans, au-dessus duquel on parle de cas de « saturnisme », maladie à déclaration obligatoire reconnue comme problème de santé publique majeur. Depuis 2015, ce seuil est fixé à 50 µg/L en France⁶⁶. Son dépassement entraîne la déclaration obligatoire du cas et le déclenchement d'une enquête environnementale, ainsi que l'ensemble des mesures collectives et individuelles pour l'identification des sources d'exposition et leur éradication. Précédemment, ce seuil était fixé à 100 µg/L.

Le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a également proposé, en juillet 2014, un niveau de vigilance pour les plombémies égales ou supérieures à 25 µg/L [30]. Selon le HCSP, le dépassement de ce seuil indique la probable existence d'au moins une source d'exposition au plomb dans l'environnement et justifie une information des familles sur les dangers du plomb et les sources usuelles d'imprégnation. Une surveillance biologique rapprochée ainsi que des conseils hygiéno-diététiques visant à diminuer l'exposition sont alors préconisés.

Le niveau d'intervention rapide, préconisé par le HCSP, correspond au 98^{ème} percentile de la distribution de la plombémie observée chez les enfants de moins de 7 ans dans l'enquête Saturn-Inf [31]. Le niveau de vigilance, correspond quant à lui au 90^{ème} percentile de cette même étude. Ces seuils devront être révisés tous les dix ans. Ces seuils sont cohérents avec ceux actuellement appliqués aux États-Unis et en Allemagne (50 µg/L et 35 µg/L) [32;33].

Les niveaux moyens de plombémie diminuent depuis les années 1990 en France et en Europe [1]. L'Étude nationale nutrition santé (ENNS) a montré qu'entre 1995 et 2007, la moyenne géométrique des plombémies des hommes âgés de 18 à 28 ans a diminué de 60 % et la prévalence des plombémies supérieures à 100 µg/L a diminué de 95 % [34]. Cette diminution concerne également les enfants âgés de 1 à 6 ans : l'étude Saturn-Inf a montré une baisse identique de la moyenne géométrique des plombémies (- 58 %) et de la prévalence des plombémies supérieures à 100 µg/L (- 95 %), entre 1995 et 2009 [31].

⁶⁶ Arrêté du 8 juin 2015 modifiant le modèle de la fiche de notification figurant à l'annexe 27 de l'arrêté du 22 août 2011 relatif à la notification obligatoire des maladies infectieuses et autres maladies mentionnées à l'article D. 3113-7 du code de la santé publique, publié au JO du 16 juin 2015.

3.13.2 Résultats des analyses descriptives

3.13.2.1 Résultats de dosages

Toutes les valeurs de plombémie dans le sang du cordon ont été détectées (supérieures à la LOD), et 99,5 % d'entre elles étaient quantifiées (supérieures à la LOQ).

La moyenne géométrique (MG) était égale à 8,30 µg/L, avec des niveaux augmentant avec la catégorie d'âge de la mère.

I TABLEAU 40 I

Distribution des plombémies (en µg/L) mesurées dans le sang du cordon de femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (résultats pondérés)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	1 968	8,30	[7,94 ; 8,68]	4,18	5,57	7,78	11,4	17,5	24,3	[20,7 ; 27,1]
Age (ans)										
≤ 24	291	6,99	[6,57 ; 7,45]	3,96	5,13	6,85	9,45	12,4	15,2	[12,6 ; 21,0]
25-29	679	8,01	[7,62 ; 8,41]	4,08	5,48	7,42	11,3	16,6	23,4	[19,2 ; 28,3]
30-34	660	8,39	[7,97 ; 8,84]	4,30	5,94	7,92	11,0	16,4	23,4	[18,4 ; 27,0]
≥ 35	311	9,55	[8,45 ; 10,8]	4,28	6,02	9,17	14,7	21,6	29,4	[21,6 ; 40,5]

3.13.2.2 Valeurs élevées

Parmi les 1 968 sujets étudiés :

- 52 présentaient une plombémie supérieure au seuil de vigilance préconisé par le HCSP de 25 µg/L ;
- 13, soit moins de 1 % de la population d'étude, présentaient des plombémies supérieures à 50 µg/L, seuil nécessitant une déclaration obligatoire depuis 2015 ;
- 2 présentaient des plombémies supérieures à 100 µg/L, confirmées par un deuxième dosage.

Ces effectifs sont cohérents avec la prévalence estimée dans l'étude Saturn-inf : les seuils de 50 µg/L et de 25 µg/L correspondant respectivement au 98^e et 90^e percentile de la distribution des plombémies mesurées dans le sang total veineux des enfants de 6 mois à 6 ans. La comparaison des plombémies mesurées dans le volet périnatal avec ces seuils doit cependant tenir compte des différences de matrice. En effet, ces seuils sont établis pour des mesures dans le sang total veineux alors que les plombémies du volet périnatal ont été mesurées dans le sang du cordon.

Le 95^e percentile de la distribution des plombémies, égal à 24,3 µg/L. Pour les sujets présentant les plombémies supérieures au 95^e percentile, plusieurs facteurs de risque connus dans la littérature ont été identifiés : pays d'origine (Afrique du Nord et Afrique centrale), utilisation fréquente de cosmétiques traditionnels (Khôl, Surma, Kajal, Tiro), utilisation de plats en céramique artisanale (plats à tajine), participation à des opérations de rénovation dans son logement (peinture, plomberie) pendant la grossesse. Par ailleurs, ces sujets présentaient une moyenne d'âge plus élevée que la population des mères du volet périnatal (31,4 ans au lieu de 30,3 ans) et un taux de primiparité plus faible (35 % au lieu de 43 %). L'ancienneté du logement n'apparaissait pas comme un facteur de risque significatif parmi ces sujets. Pour les deux femmes les plus fortement imprégnées (supérieures à 100 µg/L), ces mêmes facteurs de risque ont été identifiés.

Si la source d'exposition de la mère pendant la grossesse est toujours présente dans l'environnement de l'enfant, il existe un risque que ce dernier soit toujours exposé après la naissance. Dans cette situation, il a été recommandé à l'UM Elfe de recontacter les mères présentant les plombémies les plus élevées afin de faire contrôler la plombémie de leur enfant, par leur médecin traitant ou un médecin toxicologue. Dans le cas où un niveau élevé aurait perduré, une investigation de l'origine de l'exposition est conseillée afin de la réduire ou la supprimer, comme cela est prévu dans le cadre des dispositions réglementaires relatives au saturnisme infantile [13].

3.13.2.3 Niveaux des plombémies mesurés dans les études antérieures

Études conduites en France

Quatre études françaises ont fourni des résultats de plombémies mesurées dans le sang du cordon, dans les départements de Seine-Saint-Denis, des Hauts-de-Seine, la ville de Paris et la région Rhône-Alpes [11;35-37] :

- Une première étude menée avant l'interdiction de l'essence plombée en France, a permis d'estimer une plombémie moyenne de 32 µg/L, sur un échantillon de 206 mères parisiennes [36].
- Deux études de prévalence du saturnisme chez les femmes enceintes, réalisées en 2003 dans les Hauts-de-Seine (1 021 sujets) et les 18^{ème}, 19^{ème} et 20^{ème} arrondissements de Paris (677 sujets), ont mis en évidence un niveau de plombémies moyen (moyenne arithmétique MA) et médian (med) de 23 µg/L. La seconde étude présentait néanmoins un taux important de résultats censurés, du fait de la limite de quantification élevée (LOQ = 20 µg/L)[35].
- Dans l'étude pilote du projet Elfe, réalisée en 2007 auprès de 236 mères recrutées dans 30 maternités situées en Seine-Saint-Denis et en région Rhône-Alpes, la plombémie moyenne était de 11 µg/L [38].

Les départements de Seine-Saint-Denis, des Hauts-de-Seine et la ville de Paris sont des zones géographiques connues de risque saturnin en France et ne sont pas représentatifs de l'ensemble du territoire français. La moyenne des plombémies mesurées en Seine-Saint-Denis dans l'étude pilote Elfe (12,7 µg/L) était d'ailleurs supérieure à celle des plombémies observées dans la région Rhône-Alpes (10,3 µg/L). Le volet périnatal a pour objectif de décrire les niveaux d'imprégnation au plomb dans un échantillon représentatif des femmes ayant accouché en 2011 en France continentale et couvre ainsi l'ensemble des régions du territoire. Il était donc cohérent que la moyenne des plombémies mesurées dans le volet périnatal soit inférieure à celles retrouvées dans ces études.

Par ailleurs, l'évolution temporelle des plombémies mesurées dans ces études antérieures indique une diminution importante des concentrations en plomb dans le sang du cordon depuis le début des années 2000. Ainsi, les niveaux observés dans le volet périnatal s'inscrivaient dans cette réduction de l'imprégnation au plomb en France, depuis, notamment, l'interdiction de l'essence plombée.

Enfin, le niveau de plombémie moyen observé dans le volet périnatal était également inférieur à celui mesuré dans le sang total des femmes en âge de procréer (18-45 ans) dans le cadre de l'étude ENNS en 2007. En effet, la moyenne géométrique observée chez les 584 femmes âgées entre 18 et 45 ans, incluses dans cette étude, était de 16,7 µg/L [15,9 ; 17,5]. Outre la tendance temporelle générale mentionnée ci-dessus à la décroissance des imprégnations en France, cette différence peut être liée en partie à la matrice de dosage du plomb ; les

plombémies mesurées dans le sang du cordon étant plus faibles que celles mesurées dans le sang total veineux. Les modifications métaboliques et physiologiques au cours de la grossesse peuvent également contribuer aux différences de plombémies mesurées dans le sang du cordon, chez des femmes enceintes, par rapport à celles mesurées dans le sang veineux, chez des femmes non enceintes de même âge. Ainsi, les résultats de cette étude sont présentés uniquement à titre indicatif et n'ont pas été utilisés pour la comparaison avec les résultats du volet périnatal.

- Études conduites à l'étranger

En **Espagne**, dans la cohorte Inma (Infancia y Medio Ambiente), conduite auprès de 1 466 mères ayant accouché entre 2003 et 2007, moins de 6 % des échantillons ont été quantifiés. Ce taux faible de quantifications peut être expliqué en partie par la limite de quantification élevée (20 µg/L) dans cette étude.

En **Belgique**, des niveaux de plombémies dans le sang du cordon ont été estimés dans le cadre de deux études, conduites en Flandres d'une part [40], et dans les régions de Bruxelles et de Hainaut d'autre part [41]. Dans la première étude conduite en Flandres (Flehs) entre 2002 et 2006, une plombémie moyenne égale à 13,1 µg/L a été mesurée. La seconde étude, menée en 2008 auprès de 220 mères, n'a pas permis de déterminer le niveau moyen de plombémie, 52,7 % des résultats étant inférieurs à la limite de quantification (10 µg/L). Ces niveaux et leur évolution temporelle constatés en Belgique étaient similaires aux observations faites en France.

I TABLEAU 41 I

Plombémies observées en France et à l'étranger dans le sang du cordon (en µg/L)

Pays	Etude	Année	Population	n	Matrice	MG	%>LOQ (LOQ)
France	Volet périnatal	2011	Femmes enceintes	1 968	Sang cordon	8,3	100 % (2,0)
France	[36]	2000	Femmes enceintes (Paris)	206	Sang cordon	32,0	ND*
France	[11]	2003-2004	Femmes enceintes (92)	1 021	Sang cordon	23,2**	~ 90 % (5,0)
France	[35]	2003	Femmes enceintes (Paris)	677	Sang cordon	23,0 [†]	ND* (20,0)
France	Pilote Elfe [38]	2007	Femmes enceintes (93 et Rhône-Alpes)	236	Sang cordon	11,0	100 % (2,0)
Espagne	Inma [39]	2003-2007	Femmes enceintes	1 466	Sang cordon	10,6	6 % (20,0)
Belgique	FLEHS [40]	2002-2006	Femmes enceintes	1 112	Sang cordon	13,1	96 % (2,0)
Belgique	[41]	2008	Femmes enceintes	220	Sang cordon	NC ^{††}	47 % (10,0)

* ND : Non disponible ; ** Moyenne arithmétique ; [†] Médiane ; ^{††} Non calculé en raison d'un taux de censure important (pourcentage de quantification inférieur à 50 %)

3.13.3 Déterminants des plombémies dans le sang du cordon

Les variables explicatives dont l'association avec la plombémie mesurée dans le sang du cordon a été étudiée, concernaient les sources d'exposition identifiées dans le littérature et renseignées dans l'enquête Elfe : le statut tabagique de la mère, le pays de naissance de la mère connu pour de fortes utilisations de plomb⁶⁷, l'utilisation de cosmétiques et plats traditionnels au cours de la grossesse (khôl, plats à tajine, vaisselle en céramique), l'ancienneté du logement (construction avant 1949), la réalisation de travaux sur des canalisations au plomb desservant le logement, la consommation d'eau du robinet, de coquillages et de crustacés, de pain (y compris biscottes, etc.), de légumes, de produits chocolatés (chocolat, barres chocolatées, pâte à tartiner, chocolat en poudre), d'alcool avant la grossesse connue et une fois la grossesse connue, et de boissons sans alcool. Les données de consommation alimentaires concernaient les fréquences de consommation au cours des trois derniers mois de la grossesse.

Les variables d'ajustement sélectionnées permettaient de considérer les éventuelles modifications des plombémies liées à la grossesse actuelle (âge gestationnel, indice de masse corporelle (IMC) de la mère avant la grossesse, sexe de l'enfant) et aux grossesses antérieures (nombre d'accouchements antérieurs et allaitement de ses autres enfants). L'âge de la mère, le revenu mensuel du foyer, le nombre de personnes résidant dans le logement étaient également pris en compte.

En analyse complémentaire, les effets de la présence d'un jardin ou potager au domicile, la proximité du lieu de résidence de la mère pendant la grossesse à des sites potentiellement exposants au plomb (sites industriels et petits aéroports dans lesquels des avions sont susceptibles d'utiliser de l'Avgas) ou encore la densité de population dans la commune de résidence de la mère ont été étudiés.

La consommation de produits laitiers (lait, yaourt et fromage blanc) a été étudiée comme facteur de risque afin de tester l'effet de l'apport de calcium sur l'augmentation des plombémies attendue au cours de la grossesse [14;15]. En effet, la consommation de lait pourrait contribuer à limiter le renouvellement osseux, accentué au moment de l'ossification du fœtus, et réduire ainsi la remobilisation du plomb stocké dans le squelette de la mère [14].

Une association positive a été observée entre les plombémies mesurées dans le sang du cordon et :

- le **pays de naissance de la mère** : la plombémie étant plus élevée de 37,2 % [11,4 ; 66,8] chez les femmes nées dans un pays à fort usage de plomb par rapport aux autres femmes ;
- l'exposition au **tabac pendant la grossesse** : par rapport aux mères non fumeuses non exposées, l'imprégnation était augmentée de 16,4 % [8,8 ; 24,5] chez les mères fumeuses, et de 13,8 % [1,6 ; 27,9] chez les femmes non fumeuses mais exposées passivement ;
- la **consommation d'eau du robinet** : par rapport aux femmes consommant moins d'un litre d'eau du robinet par semaine, l'imprégnation était augmentée de 11 % [3,7 ; 18,0] chez les femmes en consommant plus d'un litre par jour ;

⁶⁷ Algérie, Maroc, Libye, Mauritanie, Tunisie, Égypte, Soudan, Niger, Tchad, Chine, Arabie Saoudite, Koweït, Iran, Israël, Afghanistan, Liban, Turquie, Syrie, Jordanie, Iraq, Oman, Bahrein, Yémen, Émirats Arabes Unis, Inde, Bangladesh, Sri Lanka, Pakistan, Mexique [43]⁶⁸ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1475222388255&uri=CELEX:32010L0075>

- la **consommation d'alcool** : par rapport aux femmes ne consommant pas d'alcool, l'imprégnation était augmentée de 10,2 % [1,8 ; 19,3] chez les femmes ayant consommé de l'alcool pendant la grossesse et de 10,7 % [1,4 ; 20,4] chez les femmes qui déclaraient en consommer un verre ou plus par semaine, avant que leur grossesse ne soit connue ;
- la **consommation de coquillages et crustacés** : par rapport aux mères ne consommant jamais ces produits, l'imprégnation était augmentée de 9,4 % [0,5 ; 19,6] chez les consommatrices ;
- la **consommation de légumes** : par rapport aux mères consommant moins de deux légumes par jour, l'imprégnation était augmentée de 8,3 % [4,2 ; 12,0] chez les femmes en consommant plus de quatre par jour ;
- la **consommation de pain** : par rapport aux mères consommant du pain une seule fois par jour, l'imprégnation était augmentée de 6,3 % [0,7 ; 12,0] chez les femmes en consommant près de deux fois par jour.

À l'inverse, bien que cet aliment soit parmi ceux présentant les plus fortes concentrations en plomb selon l'étude EAT2 [7], une association négative était observée entre les plombémies dans le sang du cordon et la **consommation de produits chocolatés**.

Aucune association majeure n'a été mise en évidence entre les plombémies dans le sang du cordon et l'usage de cosmétiques ou plats traditionnels, le fait de résider dans un logement ancien et la réalisation de travaux sur des canalisations en plomb desservant le logement.

Les analyses complémentaires n'ont pas mis en évidence d'association entre d'une part les plombémies mesurées dans le sang du cordon, et d'autre part le fait de résider à proximité d'un ou plusieurs sites potentiellement exposants au plomb, le fait de posséder un jardin ou un potager, ou encore la densité de population dans la commune de résidence de la mère. Par contre, la consommation de produits laitiers était associée à une diminution des niveaux de plombémies mesurées dans le sang du cordon : par rapport aux mères consommant quatre produits laitiers par semaine l'imprégnation était diminuée de -6,0 % [-9,9 ; -2,0] chez les femmes en consommant deux par jour.

Les plombémies augmentaient avec l'âge de la mère, son IMC avant la grossesse et diminuaient avec l'augmentation du revenu du foyer.

I TABLEAU 42 I

Déterminants des plombémies mesurées dans le sang du cordon (variables qualitatives)

Variables qualitatives	n (%) [*]	% Augmentation	IC95%
Genre de l'enfant^{**}			
Masculin	846 (50,5)	Référence	-
Féminin	812 (49,5)	5,0	[-1,1 ; 11,7]
Âge gestationnel^{**} (semaines)			
34-37	125 (9,0)	-8,9	[-18,6 ; 2,0]
38-40	1 203 (72,1)	-0,3	[-7,5 ; 7,5]
> 40	326 (18,9)	Référence	-
Allaitement antérieur			
Non	957 (60,2)	Référence	-
Oui	553 (39,8)	-1,6	[-11,1 ; 9,1]
Nombre d'accouchements antérieurs			
0 (mère primipare)	701 (43,1)	Référence	-
1	566 (32,4)	5,8	[-11,1 ; 24,5]
2 ou plus	349 (24,5)	19,5	[-7,6 ; 52,7]
Naissance dans un pays à fort usage de plomb			
Non	1 595 (92,9)	Référence	-
Oui	57 (7,1)	37,2	[11,4 ; 66,8]
Usage de cosmétiques ou plats traditionnels (khôl, plats à tajine, etc.)			
Non	1 011 (63,4)	Référence	-
Oui	530 (36,6)	0,2	[-5,8 ; 6,4]
Logement ancien (construit avant 1949)			
Non	1 051 (79,3)	Référence	-
Oui	286 (20,7)	2,4	[- 6,1 ; 11,7]
Travaux de rénovation de canalisation en plomb			
Non	1 480 (97,6)	Référence	-
Oui	27 (2,4)	2,4	[-14,7 ; 23,9]
Statut tabagique de la mère			
Non fumeuse, non exposée	727 (46,1)	Référence	-
Fumeuse pendant la grossesse	384 (22,3)	16,4	[8,8 ; 24,5]
Arrêt avant la grossesse	403 (20,9)	-4,9	[-10,7 ; 1,4]
Non fumeuse, exposée passivement	149 (10,7)	13,8	[1,6 ; 27,9]
Nombre de personnes dans le foyer			
2 à 3 personnes	671 (42,1)	Référence	-
4 personnes	543 (34,0)	-3,1	[-17,0 ; 14,4]
5 et plus personnes	322 (23,9)	-6,0	[-25,6 ; 19,1]
Consommation d'alcool une fois la grossesse connue			
Non	1 212 (68,5)	Référence	-
Oui	219 (31,5)	10,2	[1,8 ; 19,3]
Consommation d'alcool avant la grossesse connue			
Jamais	943 (55,7)	Référence	-
Moins de 1 verre par semaine	262 (22,3)	-3,1	[-11,7 ; 5,9]
1 verre ou plus par semaine	189 (22,0)	10,7	[1,4 ; 20,4]
Consommation de coquillages et crustacés			
Jamais	591 (33,0)	Référence	-
Moins de 1 fois par mois	293 (24,2)	9,4	[0,5 ; 19,6]
1 à 2 fois par mois	482 (32,9)	8,3	[1,4 ; 15,8]
1 fois par semaine ou plus	146 (9,9)	6,8	[-7,6 ; 22,5]
Présence d'un site ou plusieurs sites potentiellement exposant(s) au plomb^{**}			
Non	1 312 (88,6)	Référence	-
Oui	194 (11,4)	4,6	[-6,3 ; 17,7]
Présence de jardin ou potagers au domicile[†]			
Non	1 051 (71,2)	Référence	-
Oui	455 (28,8)	5,2	[-4,0 ; 14,8]

^{*} n = effectif dans l'échantillon ; % dans la population ; ^{**} variable d'ajustement ; [†] Analyse exploratoire : variable introduite dans un second temps, une fois le modèle avec les autres variables construit

I TABLEAU 43 I

Déterminants des plombémies mesurées dans le sang du cordon (variables quantitatives)

Variables quantitatives	Moyenne [P25 – P75]	Augmentation entre le P25 et P75	
		%	IC95%
Âge de la mère* (années)	30,2 [27,0 – 34,0]	9,6	[4,7 ; 15,0]
Revenu mensuel du foyer* (€)	3 138 [2 150 – 3 793]	-9,0	[-14 ; -3,9]
IMC avant la grossesse * (kg/m ²)	23,8 [20,4 – 25,9]	5,2	[-0,05 ; 11,0]
Consommation d'eau du robinet (nb de litres par mois)	22,4 [3,2 – 33,5]	11,0	[3,7 ; 18,0]
Consommation de légumes (nb de fois par mois)	104,4 [56,5 – 133,1]	8,3	[4,2 ; 12,0]
Consommation de produits chocolatés (nb de fois par mois)	31,1 [6,9 – 45,2]	-13,0	[-18,0 ; -7,4]
Consommation de pain (nb de fois par mois)	53,7 [30,8 – 54,6]	6,3	[0,7 ; 12,0]
Consommation de boissons sans alcool (nb de litres par mois)	17,7 [5,7 – 22,0]	1,8	[-2,8 ; 6,6]
Consommation de produits laitiers** (nb de fois par mois)	46,1 [19,8 – 61,0]	-6,0	[-9,9 ; -2,0]
Densité de population ** (nb hab/km ²)	1 514 [94 – 2 288]	2,4	[-2,8 ; 7,9]

* Variable d'ajustement ; ** Analyse complémentaire : variable introduite dans un second temps, une fois le modèle avec les autres variables construit

Les analyses de sensibilité réalisées en supprimant les valeurs extrêmes (P99) des plombémies ou des variables explicatives continues (consommation de légumes, etc.), ont démontré que le modèle construit était stable.

3.13.4 Discussion

Dans le volet périnatal, le plomb était quantifié dans près de 99,5 % des échantillons d'urine analysés, confirmant ainsi l'omniprésence de ce polluant dans l'environnement. Les niveaux de plombémie observés dans le cadre du volet périnatal étaient inférieurs à ceux mesurés dans les précédentes études réalisées en France et à l'étranger.

Les résultats du volet périnatal n'ont pas mis en évidence une source d'exposition au plomb unique, mais plusieurs sources concomitantes. Ce constat est cohérent avec les études antérieures réalisées en France [42;44-46].

Le fait que la mère soit née dans un pays connu pour de fortes utilisations de plomb était l'un des facteurs de risque mis en évidence dans le volet périnatal. Cette variable peut être interprétée comme un indicateur *proxi* d'habitudes culturelles potentiellement exposantes au plomb (utilisation de plats et vaisselles en céramique ou de cosmétiques et soins traditionnels). Pourtant la variable spécifique de ces pratiques, construite à partir des réponses aux questionnaires, n'était pas associée au niveau de plomb dans le sang du cordon. Il est probable que certaines des femmes ayant déclaré utiliser des cosmétiques ou plats traditionnels fassent usage de plats ou produits ne présentant pas des niveaux de

contamination par le plomb importants, ce qui limite la capacité de cette variable à caractériser les femmes exposées par ce biais.

Les résultats du volet périnatal montraient qu'une exposition au tabac, même passive, au cours de la grossesse était liée à une augmentation de la plombémie mesurée dans le sang du cordon. Cette augmentation ne concernait pas les mères qui étaient anciennes fumeuses et avaient arrêté de consommer du tabac avant la grossesse.

La consommation d'alcool, d'eau du robinet, de coquillages et crustacés, de légumes et de pain étaient des facteurs de risque retrouvés dans le volet périnatal. Ces résultats étaient cohérents avec les études antérieures et confirmaient l'évaluation des sources d'exposition alimentaire au plomb faite dans le cadre de l'EAT 2 [7]. Une analyse détaillée sur les composantes de la consommation d'alcool (cidre, apéritif, vin, whisky) n'a pas mis en évidence d'exposition liée à la consommation de vin en particulier, potentiellement contaminé par l'arséniate de plomb (jusqu'en 1973). Ce constat laisse supposer l'existence d'un mécanisme métabolique pour expliquer l'association entre les plombémies et la consommation d'alcool (cf. § 3.13.1.3) [24].

Bien que la consommation de produits chocolatés contribue peu à l'exposition au plomb, l'observation d'une association négative avec les plombémies dans le sang du cordon n'est pas cohérente avec le fait que ces aliments soient parmi ceux présentant les plus fortes concentrations en plomb selon l'étude EAT2 [7]. Le résultat observé dans le volet périnatal pourrait être en partie lié au mode de recueil de la consommation de ces produits dans la cohorte Elfe (en fréquence et non en quantité), ou encore à une association non décrite par les variables prises en compte dans la présente analyse entre la consommation de produits chocolatés et un facteur protecteur vis-à-vis de l'exposition au plomb, tel que la prise de poids pendant la grossesse. La prise de poids pendant la grossesse n'a pas été conservée dans le modèle car elle avait peu d'impact sur celui-ci. Cette variable était construite à partir de données de poids déclarées par la mère et était donc susceptible d'être impactée par un biais de sous-déclaration [47].

Le fait de vivre dans un logement ancien (construit avant 1949) n'était pas un facteur d'exposition d'importance dans le volet périnatal. Cette variable peut être considérée comme un indicateur *proxi* de la présence de peintures dégradées au plomb dans le logement, qui n'était pas renseignée en tant que telle dans le cadre de la cohorte Elfe et n'a donc pas pu être étudiée de façon spécifique dans le volet périnatal. Néanmoins, l'ancienneté du logement, associée à la présence de peintures dégradées, est un facteur de risque important identifié chez les jeunes enfants, compte tenu de leur comportement main-bouche, mais qui concerne moins les adultes.

L'aménagement du poste de travail pendant la grossesse en raison d'une exposition au plomb, bien que renseigné dans les questionnaires, n'a pas été inclus dans le modèle car seulement quatre mères étaient concernées. Parmi elles, deux présentaient des niveaux d'imprégnation supérieurs à la moyenne géométrique observée dans le volet périnatal, respectivement égaux à 10,6 µg/L et 27,4 µg/L ; ces niveaux étaient néanmoins peu élevés au regard de l'existence d'une exposition professionnelle au plomb.

Enfin, certains facteurs de risque potentiels, mis en évidence dans les études précédentes, telles que certaines activités de loisirs (tir, peinture ou poterie) ou la consommation d'eau du robinet avec la présence concomitante de branchements ou de canalisations intérieures en plomb n'étaient pas renseignés dans la cohorte Elfe et n'ont pas pu être étudiés dans le volet périnatal.

L'association observée dans le volet périnatal entre la consommation de produits laitiers et les plombémies, n'avait pas été mise en évidence dans les précédentes études de biosurveillance

réalisées en population générale. Les résultats concernant le lien entre la consommation de ces produits et les niveaux d'imprégnation par le plomb, dans le volet périnatal, s'ils sont biologiquement plausibles, nécessiteront d'être confirmés par des études ultérieures.

Enfin, les plombémies étaient également associées positivement avec l'âge de la mère et négativement avec le revenu mensuel du foyer. L'augmentation de la plombémie avec l'âge, qui s'explique par le caractère cumulatif du plomb dans l'organisme, était d'environ 14,0 % [6,3 ; 21,0] tous les 10 ans, soit une augmentation plus faible que celle observée dans ENNS (25,8 %) [42]. Cet écart pourrait s'expliquer d'une part par un effet « cohorte » découlant de la diminution de l'exposition au plomb au cours des dernières années ; les femmes, y compris les femmes les plus âgées de l'échantillon du volet périnatal, sont susceptibles d'avoir été exposées à des niveaux de plomb plus faibles au cours de leur enfance, par rapport aux sujets inclus dans ENNS. D'autre part, compte tenu du caractère cumulatif du plomb dans l'organisme, cet écart pourrait s'expliquer, par l'âge moyen des femmes incluses dans le volet périnatal, plus faible que celui des individus inclus dans ENNS. L'association entre le niveau de revenu du foyer et les niveaux de plombémie a été mise en évidence depuis les années 1980 [48;49]. Conformément à ces études, les plombémies mesurées dans le sang du cordon étaient inversement liées au niveau de revenu mensuel du foyer déclaré par les sujets.

3.13.5 Conclusion

Le volet périnatal a montré une diminution de l'exposition des femmes enceintes françaises au plomb, comparativement aux études antérieures françaises et étrangères. Les niveaux de plombémie mesurés dans le sang du cordon s'inscrivaient ainsi dans la tendance à la baisse de l'imprégnation saturnine, constatée en France et en Europe depuis les années 1990, suite notamment à l'interdiction de l'essence plombée.

L'imprégnation au plomb des femmes enceintes et de leurs enfants exposés *in utero*, reste néanmoins une préoccupation de santé publique, compte tenu des effets potentiels sur le déroulement de la grossesse et sur la santé ultérieure de l'enfant, notamment sur le système nerveux central. De plus, si les sources d'exposition des mères dont les plombémies dépassent les seuils de vigilance et/ou d'intervention préconisés par le HCSP sont toujours présentes dans l'environnement de l'enfant, il existe un risque que ce dernier soit encore exposé après sa naissance et notamment en cas de peintures anciennes dégradées. Ainsi, le repérage des femmes enceintes ayant ou ayant eu une exposition au plomb est recommandé, ainsi que la recherche, le cas échéant, des sources d'exposition pour les supprimer ou les réduire.

Comme observé dans les études antérieures, les facteurs de risque mis en évidence dans le cadre du volet périnatal étaient multiples et démontraient l'existence de plusieurs sources d'exposition concomitantes au plomb. Ainsi, les facteurs d'exposition déjà identifiés, tels que la consommation d'eau du robinet, le tabagisme, la consommation d'alcool et le pays de naissance persistaient en 2011. Le bénéfice potentiel d'une consommation de produits laitiers pendant la grossesse sur les plombémies des femmes enceintes, observé dans le volet périnatal, devra être confirmé dans le cadre d'études ultérieures.

Références bibliographiques

1. Bierkens J, Smolders R, Van HM, Cornelis C. *Predicting blood lead levels from current and past environmental data in Europe*. Sci Total Environ 2011;409(23):5101-10.
2. Markowitz G, Rosner D. *"Cater to the children": the role of the lead industry in a public health tragedy, 1900-1955*. Am J Public Health 2000;90(1):36-46.

3. Spanier AJ, Wilson S, Ho M, Hornung R, Lanphear BP. *The contribution of housing renovation to children's blood lead levels: a cohort study*. Environ Health 2013;12:72.
4. Brink LL, Talbott EO, Sharma RK, Marsh GM, Wu WC, Rager JR, et al. *Do US ambient air lead levels have a significant impact on childhood blood lead levels: results of a national study*. J Environ Public Health 2013;2013:278042.
5. Miranda ML, Anthopolos R, Hastings D. *A geospatial analysis of the effects of aviation gasoline on childhood blood lead levels*. Environ Health Perspect 2011;119(10):1513-6.
6. MacKinnon G, MacKenzie AB, Cook GT, Pulford ID, Duncan HJ, Scott EM. *Spatial and temporal variations in Pb concentrations and isotopic composition in road dust, farmland soil and vegetation in proximity to roads since cessation of use of leaded petrol in the UK*. Sci Total Environ 2011;409(23):5010-9.
7. Anses. *Avis et rapport relatifs à l'étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) - Tome 1. Contaminants inorganiques, minéraux polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes*. Maisons-Alfort: Anses Editions; 2011. 346 p.
8. Centers for Disease Control and Prevention's (CDC). *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*. National Center for Environmental Health; 2009.
9. Hipkins KL, Materna BL, Payne SF, Kirsch LC. *Family lead poisoning associated with occupational exposure*. Clin Pediatr (Phila) 2004;43(9):845-9.
10. National Toxicology Program. *Monograph on Health Effects of Low-level Lead*. NIH Publication 2012;12-5996
11. Yazbeck C, Cheymol J, Dandres AM, Barbéry-Couroux AL. *Intoxication au plomb chez la femme enceinte et le nouveau-né : bilan d'une enquête de dépistage*. Archives de pédiatrie . 2006.
12. Fussler Bagur Elsa. *Rituels et intoxication au plomb chez l'adulte*. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie; 2011. 120 p.
13. Gulson BL, Mizon KJ, Palmer JM, Korsch MJ, Taylor AJ, Mahaffey KR. *Blood lead changes during pregnancy and postpartum with calcium supplementation*. Environ Health Perspect 2004;112(15):1499-507.
14. Hertz-Picciotto I, Schramm M, Watt-Morse M, Chantala K, Anderson J, Osterloh J. *Patterns and determinants of blood lead during pregnancy*. Am J Epidemiol 2000;152(9):829-37.
15. Gulson BL, Jameson CW, Mahaffey KR, Mizon KJ, Korsch MJ, Vimpani G. *Pregnancy increases mobilization of lead from maternal skeleton*. J Lab Clin Med 1997;130(1):51-62.
16. Mushak P. *New findings on sources and biokinetics of lead in human breast milk: bone lead can target both nursing infant and fetus*. Environ Health Perspect 1998;106(10):629-31.

17. European Food Safety Authority (EFSA). *Scientific Opinion on Lead in Food*. EFSA Journal 2010;8(4):1570-721.
18. Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris). *Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Plomb et ses dérivés*, version n° 2-1/2003. 2003. 90 p.
19. Lowry JA. *Oral chelation therapy for patients with lead poisoning*. Kansas city: Division of clinical pharmacology and medical toxicology - The children's mercy hospitals and clinics; 2010.
20. Gulson BL, Mahaffey KR, Mizon KJ, Korsch MJ, Cameron MA, Vimpani G. *Contribution of tissue lead to blood lead in adult female subjects based on stable lead isotope methods*. J Lab Clin Med 1995;125(6):703-12.
21. Hytten F. *Blood volume changes in normal pregnancy*. Clin Haematol 1985;14(3):601-12.
22. Butler WJ, Houseman J, Seddon L, McMullen E, Tofflemire K, Mills C, et al. *Maternal and umbilical cord blood levels of mercury, lead, cadmium, and essential trace elements in Arctic Canada*. Environ Res 2006;100(3):295-318.
23. Gundacker C, Frohlich S, Graf-Rohrmeister K, Eibenberger B, Jessenig V, Gicic D, et al. *Perinatal lead and mercury exposure in Austria*. Sci Total Environ 2010;408(23):5744-9.
24. Harville EW, Hertz-Picciotto I, Schramm M, Watt-Morse M, Chantala K, Osterloh J, et al. *Factors influencing the difference between maternal and cord blood lead*. Occup Environ Med 2005;62(4):263-9.
25. Ministère des affaires sociales et de la santé. *Sites potentiellement pollués par le plomb : retours d'expérience et recommandations*. 2014.
26. Anses. *Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail - Rapport d'expertise collective. Expositions au plomb : effets sur la santé associés à des plombémies inférieures à 100 µg/L*. Maisons-Alfort: 2013. 146 p.
27. Institut national de la santé et de la recherche. *Expertise opérationnelle : Saturnisme - Quelles stratégies de dépistage chez l'enfant ?* 2008. 300 p.
28. Institut national de la santé et de la recherche. *Expertise collective. Plomb dans l'environnement - Quels risques pour la santé ?* 1999. 461 p.
29. Hu H, Tellez-Rojo MM, Bellinger D, Smith D, Ettinger AS, Lamadrid-Figueroa H, et al. *Fetal lead exposure at each stage of pregnancy as a predictor of infant mental development*. Environ Health Perspect 2006;114(11):1730-5.
30. Haut Conseil de santé publique. *Détermination de nouveaux objectifs de gestion des expositions au plomb - Synthèse et recommandations*. 2014. 24 p.

31. Etchevers A, Lecoffre C, Le Tertre A, Le Strat Y, De Launay C, Bérat B, et al. *Imprégnation des enfants par le plomb en France en 2008-2009*. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2010;(2)
32. Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Advisory Committee for Childhood Lead Poisoning Prevention (ACCLPP). *CDC Response to Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention Recommendations in "Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call of Primary Prevention"*. 2012. Disponible : http://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/CDC_Response_Lead_Exposure_Recs.pdf
33. Wilhelm M, Heinzow B, Angerer J, Schulz C. *Reassessment of critical lead effects by the German Human Biomonitoring Commission results in suspension of the human biomonitoring values (HBM I and HBM II) for lead in blood of children and adults*. Int J Hyg Environ Health 2010;213(4):265-9.
34. Falq G, Zeghnoun A, Pascal M, Vernay M, Le SY, Garnier R, et al. *Blood lead levels in the adult population living in France the French Nutrition and Health Survey (ENNS 2006-2007)*. Environ Int 2011;37(3):565-71.
35. Gottot S, Alberti C, Krerbi B, Verdier C. *Enquête de prévalence du saturnisme chez la femme enceinte et son nouveau-né : pertinence d'un dépistage systématique*. Service de santé publique, Hôpital Robert Debré; 2014.
36. Smargiassi A, Takser L, Masse A, Sergerie M, Mergler D, St-Amour G, et al. *A comparative study of manganese and lead levels in human umbilical cords and maternal blood from two urban centers exposed to different gasoline additives*. Sci Total Environ 2002;290(1-3):157-64.
37. Vandentorren S, Guldner L, Oleko A, Bidondo ML, Saoudi A, Fillol C, et al. *Dosage des biomarqueurs en maternité dans le cadre de l'enquête pilote Elfe (Étude longitudinale française depuis l'enfance)*, octobre 2007. France: Production scientifique InVS; 2013. 47 p.
38. Vandentorren S, Etchevers A, Bretin P. *Étude longitudinale française depuis l'enfance (Elfe) : phase pilote (2007) - Principaux résultats pour le plomb*. Saint-Maurice: 2011. 4 p.
39. Llop S, Aguinagalde X, Vioque J, Ibarluzea J, Guxens M, Casas M, et al. *Prenatal exposure to lead in Spain: cord blood levels and associated factors*. Sci Total Environ 2011;409(11):2298-305.
40. Koppen G, Den HE, Nelen V, Van De Mierop E, Bruckers L, Bilau M, et al. *Organochlorine and heavy metals in newborns: results from the Flemish Environment and Health Survey (FLEHS 2002-2006)*. Environ Int 2009;35(7):1015-22.
41. Zhang WH, Dewolf MC, Hammadi S, Fris W, Noel E, Lorenzo R, et al. *Lead levels in umbilical cord blood in Belgium: a cross-sectional study in five maternity units*. Int J Hyg Environ Health 2012;215(2):202-5.
42. Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. *Exposition de la population française aux polluants de l'environnement - Volet environnemental de l'Étude*

nationale nutrition santé. Tome 1 - Présentation générale de l'étude ; métaux et métalloïdes. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 151 p.

43. Schapiro E, Bretin P. *Sources inhabituelles d'intoxication par le plomb chez l'enfant et la femme enceinte.* Note technique. Saint-Maurice: 2006. 50 p.
44. Etchevers A, Bretin P, Le Tertre A, Lecoiffre C. *Imprégnation des enfants français par le plomb en 2008-2009.* Enquête Saturn-Inf 2008-2009. Enquête nationale de prévalence du saturnisme chez les enfants de 6 mois à 6 ans. Saint-Maurice: 2013. 51 p.
45. Etchevers A, Le TA, Lucas JP, Bretin P, Oulhote Y, Le BB, et al. *Environmental determinants of different blood lead levels in children: a quantile analysis from a nationwide survey.* Environ Int 2015;74:152-9.
46. Oulhote Y, Le BB, Poupon J, Lucas JP, Mandin C, Etchevers A, et al. *Identification of sources of lead exposure in French children by lead isotope analysis: a cross-sectional study.* Environ Health 2011;10:75.
47. Niedhammer I, Bugel I, Bonenfant S, Goldberg M, Leclerc A. *Validity of self-reported weight and height in the French GAZEL cohort.* Int J Obes Relat Metab Disord 2000;24(9):1111-8.
48. Mahaffey KR, Annest JL, Roberts J, Murphy RS. *National estimates of blood lead levels: United States, 1976-1980: association with selected demographic and socioeconomic factors.* N Engl J Med 1982;307(10):573-9.
49. Miranda ML, Edwards SE, Swamy GK, Paul CJ, Neelon B. *Blood lead levels among pregnant women: historical versus contemporaneous exposures.* Int J Environ Res Public Health 2010;7(4):1508-19.

3.14 Uranium

3.14.1 Généralités sur l'uranium

3.14.1.1 Utilisations et réglementations

L'uranium est un métal blanc argenté naturellement présent sous trois formes isotopiques : ^{238}U , ^{235}U , ^{234}U dont les abondances naturelles sont respectivement de 99,27 %, 0,72% et moins de 0,01 %. On le retrouve en faible quantité dans la quasi-totalité des roches, sols et eaux notamment en raison des temps de demi-vie très longs pour chacun des isotopes : environ 4,5 milliards d'années pour l'uranium 238, environ 700 millions d'années pour l'uranium 235, et environ 200 000 ans pour l'uranium 234. Ainsi les engrais phosphatés contiennent de l'uranium naturel, car ces derniers sont fabriqués à partir de matière minérale ayant des niveaux particulièrement élevés en uranium naturel.

L'uranium est aussi utilisé en très faible quantité comme pigment pour les céramiques ainsi qu'en fixateur de lumière pour la photographie, les luminaires et la microscopie électronique. L'uranium 235 étant le seul isotope utilisable par l'industrie du nucléaire (seul fissible), un processus appelé enrichissement est très souvent utilisé afin d'augmenter la proportion de l'isotope 235 par rapport aux autres. A l'issue de ce processus on obtient de l'uranium enrichi en ^{235}U mais aussi de grandes quantités d'uranium dit appauvri composé quasi-uniquement de l'isotope 238.

Sous sa forme appauvrie, l'uranium est utilisé pour son aspect lourd et dense. Ainsi dans le domaine militaire, il sert de blindage pour les véhicules blindés mais aussi dans certaines balles et missiles. Dans le domaine civil, l'uranium permet de lester le rotor de certains hélicoptères ainsi que des ailes d'avion.

Sous sa forme enrichie, l'uranium est utilisé dans les centrales nucléaires pour produire de l'énergie. Il permet aussi la fabrication d'armes nucléaires. Il est à noter que ces trois isotopes ont les mêmes propriétés chimiques [1-3].

3.14.1.2 Exposition de la population

- Les expositions alimentaires

Pour la population générale, l'exposition à l'uranium se fait principalement par la voie alimentaire, eau de boisson incluse. L'uranium est présent dans quasiment la totalité des végétaux en raison de la présence d'uranium dans tous les compartiments de l'environnement. L'absorption de l'uranium par les végétaux se fait majoritairement par voie racinaire. Les produits d'origine animale, tels que la viande ou les produits laitiers, contiennent de l'uranium en raison de la contamination en uranium de l'alimentation (herbes et compléments alimentaires à base de phosphates naturels) voire des particules de sol, ingérées par les animaux, et en particulier par les vaches laitières.

En ce qui concerne l'eau potable, l'Afssa a réaffirmé le seuil maximal établi par l'OMS de $15\text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ d'uranium. Une campagne de l'IRSN effectuée entre 2005 et 2007, montre que 3,6 % des échantillons d'eau potable analysés ont dépassé ce seuil sachant que les concentrations mesurées allaient de 0,15 à $112,5\text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ d'uranium.

Le groupe scientifique sur les contaminants de la chaîne alimentaire (groupe CONTAM) a réalisé une évaluation des risques relative à l'exposition à l'uranium par l'intermédiaire des denrées alimentaires en 2009 et a mis en évidence que chez le nouveau-né nourri au lait en poudre préparé avec de l'eau contenant de l'uranium, le niveau d'exposition en relation avec

le poids corporel peut s'avérer jusqu'à trois fois supérieur à celui de l'adulte et conclut dès lors qu'une telle exposition doit être évitée [2-7].

- Les expositions environnementales

L'uranium présent dans l'environnement est principalement d'origine naturelle mais les personnes vivant à proximité d'une exploitation minière d'uranium, de traitement de l'uranium, ou des installations de fabrication pourraient être plus exposées que la population générale. Il en est de même pour les personnes vivant à proximité des résidus miniers.

Selon les rapports de l'US EPA et de l'ATSDR, la population peut également être plus exposée si elle vit à proximité de zones où des armes à l'uranium sont ou ont été fabriquées ou testées [1; 2].

- Les expositions au sein du logement

Une exposition à l'uranium peut avoir lieu au sein du domicile chez les personnes collectionnant des roches et des minéraux, et ayant des formes d'uranium minéral telles que la pechblende, l'uraninite ou l'autunite.

- Les expositions professionnelles

Les travailleurs majoritairement exposés à l'uranium sont ceux qui procèdent à l'une des étapes processus d'exploitation de l'uranium comme l'extraction, le raffinage, l'enrichissement, le retraitement de combustible usagé. Les travailleurs agricoles travaillant avec des engrais phosphatés peuvent également être particulièrement exposés [2; 8].

- La consommation de tabac

Les fumeurs sont eux aussi plus exposés à l'uranium. En effet, la dose efficace annuelle en uranium reçue par un fumeur à raison de 20 cigarettes par jour, a été estimée à 14,6 μ Sv par an. De plus, une étude sur le tabac indien montre une concentration en uranium comprise entre 0,037 et 0,12 ppm [9; 10].

- Grossesse et allaitement

Chez l'animal, il a été montré que le uranium traverse la barrière placentaire jusqu'à atteinte du fœtus. En revanche, aucune étude n'est disponible sur le transfert de l'uranium via l'allaitement [2].

3.14.1.3 Devenir dans l'organisme

a. Absorption et distribution

L'absorption de l'uranium dépend de sa forme chimique. En effet, les oxydes d'uranium (UO_2 et U_3O_8) sont insolubles alors que lorsque l'uranium est sous forme hexavalente (UF_6 , UO_2F_2 , $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$) il est très soluble. Lorsque l'exposition a lieu par voie pulmonaire, l'uranium soluble est absorbé à hauteur de 0,76 à 5 %. L'uranium insoluble, lui n'entre pas dans la circulation systémique, mais peut s'accumuler dans les voies respiratoires. L'absorption via la voie orale est d'environ 0,2 % pour les composés insolubles et 2 % pour les composés solubles. L'absorption par voie cutanée est encore peu connue, une étude chez le rat a montré que 0,4 % était absorbé.

Dans le sang, l'uranium, sous forme d'uranyle (UO_2^{2+}), est rapidement distribué. Il est ensuite stocké principalement dans le squelette, les reins et dans une moindre mesure dans le foie.

b. Élimination

La majorité (95 %) de l'uranium qui entre dans l'organisme n'est pas absorbé et est éliminée quasiment instantanément dans les selles. L'uranium absorbé est majoritairement éliminé par les urines. Cette élimination a lieu en deux étapes : une première étape dite rapide où 90 % de l'uranium est éliminé puis une seconde étape plus lente où l'uranium restant est évacué en

30 à 340 jours. Il est à noter que l'uranium stocké dans les tissus osseux diminue particulièrement lentement dans le temps [2; 8; 11-13].

c. Métabolisme pendant la grossesse

L'effet de la grossesse sur la distribution de l'uranium dans l'organisme et sa métabolisation est très peu connu. Différents changements métaboliques et physiologiques (augmentation du volume sanguin, augmentation de la filtration glomérulaire, risque de déficit en fer, etc.) ont lieu pendant la grossesse [14-16] et sont susceptibles d'influencer les concentrations biologiques de certains métaux [17; 18]. Néanmoins, pour l'uranium, les résultats de l'étude Nhanes (National Health and Nutrition Examination Survey) n'ont pas montré de différence de concentrations urinaires entre les femmes enceintes et non enceintes [19].

3.14.1.4 Effets sanitaires

Selon la littérature [1-3; 13; 20-23], l'uranium naturel ou appauvri présente une toxicité chimique prépondérante par rapport à sa toxicité radiologique. Les formes solubles sont alors cinq fois plus toxiques que les formes insolubles.

Les principaux organes cibles sont les poumons et les reins. L'uranium engendre des atteintes des cellules tubulaires rénales ainsi que des lésions membranaires du rein. Des changements morphologiques du rein ainsi que des anomalies fonctionnelles ont été observés. Ces effets peuvent parfois être réversibles. La sévérité et la réversibilité observées dépendent non seulement de la concentration en uranium, mais également du temps d'exposition.

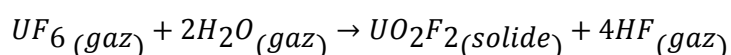
En ce qui concerne les poumons, une augmentation des fibroses pulmonaires et un risque plus important de cancer pulmonaire ont été observés chez les travailleurs (mineurs). Néanmoins, l'uranium ne peut être le seul toxique incriminé dans ces pathologies professionnelles car les mineurs sont aussi très exposés aux poussières et au radon, tous deux aussi connus pour les mêmes effets sanitaires.

Chez le rat et la souris, des effets sur la reproduction et le développement ont été observés notamment une altération de la fertilité et de la fécondité avec une baisse de qualité des ovocytes et du sperme. De plus, une diminution du poids et de la taille du fœtus ainsi que des malformations sont observées lors d'une exposition *in utero*.

Le système nerveux peut lui aussi être altéré par notamment des perturbations comportementales de type dépression ou agitation. Lors d'une exposition professionnelle à l'uranium, le risque de cancer du cerveau et du système nerveux central est aussi accru.

Enfin, les propriétés chimiques de l'uranium peuvent entraîner des érythèmes en cas de contact cutané direct, des conjonctivites ainsi que des irritations oculaires en cas de forte exposition aux vapeurs d'hexafluorure d'uranium (UF₆).

Il est à noter que l'hexafluorure d'uranium gazeux est rapidement hydrolysé dans l'air. Cette réaction produit de l'acide fluorhydrique qui peut à son tour engendrer de graves effets toxiques :



L'uranium ne possède pas de classification Circ.

3.14.1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques de l'uranium

Le dosage de l'uranium dans les urines reflète l'exposition récente à l'uranium même s'il peut s'accumuler dans l'organisme. En effet, l'uranium peut être retrouvé dans les urines plusieurs mois après une exposition. Au-delà de 250 µg/L d'urine, une atteinte rénale est suspectée [1; 11; 24].

Les concentrations urinaires d'uranium ont tendance à augmenter faiblement avec l'âge et la consommation de tabac [19; 25].

Une valeur de référence a été établie pour la concentration urinaire d'uranium dans le cadre de l'étude ENNS : elle s'élève à 25 ng/g de créatinine en population générale (18-74 ans) [25].

Le niveau de connaissances actuel ne permet pas d'interpréter, en termes d'effets sanitaires, les niveaux biologiques d'uranium mesurés dans l'organisme.

3.14.2 Résultats des analyses descriptives

3.14.2.1 Résultats de dosage

Dans le volet périnatal, l'uranium était détecté dans 60,9 % des échantillons urinaires et quantifié dans seulement 27,6 % des échantillons. La moyenne géométrique des niveaux d'impregnation par l'uranium n'a pas été déterminée en raison du faible taux de quantification. Le 95^e percentile de la distribution de l'uranium était égal à 20,8 ng/L, soit 29,5 ng/g de créatinine.

I TABLEAU 44 I

Distribution des concentrations urinaires d'uranium (en ng/L) des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (résultats pondérés)

	n	MG	IC95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC95 % P95
Total	990	NC*	[NC ; NC]	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	15,5	20,8	[20,0 ; 25,0]
Âge (ans)*										
<=24	144	NC	[NC ; NC]	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	13,5	17,1	[15,0 ; 20,0]
25-29	319	NC	[NC ; NC]	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	15,0	20,0	[15,0 ; 25,0]
30-34	352	NC	[NC ; NC]	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	17,6	27,1	[20,0 ; 43,0]
>=35	162	NC	[NC ; NC]	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	15,6	20,6	[15,0 ; 25,0]

Distribution des concentrations urinaires d'uranium (en ng/g de créatinine) des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (résultats pondérés)

	n	MG	IC95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC95% P95
Total	990	NC	[NC;NC]	<LOD	<LOD	<LOQ	10,5	19,4	29,5	[24,0 ; 40,0]
Âge (ans)*										
<=24	144	NC	[NC;NC]	<LOD	<LOD	<LOQ	10,5	30,9	63,1	[17,0 ; 114,0]
25-29	319	NC	[NC;NC]	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	18,7	27,9	[20,0 ; 39,0]
30-34	352	NC	[NC;NC]	<LOD	<LOD	<LOQ	11,2	21,1	29,1	[23,0 ; 34,0]
>=35	162	NC	[NC;NC]	<LOD	<LOQ	<LOQ	10,2	16,4	22,9	[18,0 ; 27,0]

LOD = 3,0 ng/L ; %>LOD = 60,9 % ; LOQ = 10,0 ng/L ; %>LOQ = 27,6 %

* Pour 13 femmes l'âge était une donnée manquante

3.14.2.2 Niveaux élevés

Le 99^e percentile des concentrations urinaires d'uranium était égal à 50 ng/L (100 ng/g de créatinine), soit une valeur supérieure à la valeur de référence proposée pour la population adulte (18-74 ans), en France (25 ng/g de créatinine) [25]. L'âge moyen, la consommation de tabac pendant la grossesse, l'indice de masse corporelle (IMC) et la primiparité, variables potentiellement liées à une augmentation de l'imprégnation par l'uranium [19; 25], ne semblaient pas expliquer la sur-exposition de ces femmes (n=12). Les données des questionnaires adressés à la mère dans la cadre de la cohorte Elfe ne permettaient pas d'identifier les sources d'exposition potentielles à l'uranium, notamment professionnelles, chez les femmes les plus fortement imprégnées (concentrations supérieures au P99).

3.14.2.3 Niveaux d'imprégnation par l'uranium mesurés dans les études antérieures

- Études conduites auprès des femmes enceintes

Il existe très peu d'études ayant permis de mesurer l'imprégnation par l'uranium chez les femmes enceintes. En France, il n'existe aucune étude réalisée auprès de cette population. A l'étranger, seules deux études ont permis de mesurer l'imprégnation des femmes enceintes par l'uranium :

- En **Australie**, l'étude Amets (Australian Maternal Exposure to Toxic Substances) conduite auprès de 173 femmes non fumeuses, entre 2008 et 2011, a permis de mesurer l'imprégnation des femmes enceintes par l'uranium [26]. Dans le cadre de cette étude, l'uranium était quantifié dans 35 % des échantillons, soit un taux de quantification proche de celui observé dans le volet périnatal. En revanche, les niveaux d'imprégnation par l'uranium mesurés dans l'étude australienne étaient supérieurs à ceux du volet périnatal (cf. tableau 45) ;
- Aux **États-Unis**, l'analyse spécifique des niveaux d'imprégnation mesurés chez les femmes enceintes participantes à l'étude Nhanes entre 2003 et 2010 (n=233), a montré que la concentration urinaire moyenne d'uranium (moyenne géométrique) était égale à 6,0 ng/L, soit un niveau égal à celui observé chez les femmes non-enceintes participantes à Nhanes [19]. Ce résultat concernait l'ensemble des femmes enceintes sans distinction de la période de la grossesse. La comparaison avec les résultats du volet périnatal était limitée compte tenu de l'absence de données de quantification et des percentiles (P95 notamment) disponibles dans cette étude.

- Études conduites en population générale

En l'absence de données permettant d'estimer les éventuelles modifications des concentrations urinaires d'uranium au cours de la grossesse, les études antérieures réalisées en population générale auprès de femmes adultes ont été utilisées pour la comparaison avec les niveaux d'imprégnation mesurés dans le volet périnatal.

En **France**, seule l'étude ENNS a permis d'estimer la concentration urinaire d'uranium au sein de la population générale française [25]. Dans le cadre de cette étude, conduite entre 2006 et 2007, l'imprégnation moyenne (moyenne géométrique) des femmes âgées entre 18 et 74 ans était égale à 4,5 ng/L et le 95^e percentile de la distribution était égal à 18,4 ng/L. Le taux de quantification était de 96 % soit un taux bien plus élevé que dans le volet périnatal. En revanche, le P95 de la distribution des concentrations urinaires d'uranium était proche de celui observé dans le volet périnatal.

Les études étrangères ayant mesuré l'imprégnation par l'uranium au sein de la population générale et utilisées pour la comparaison avec les niveaux observés dans le volet périnatal, concernaient :

- Le deuxième cycle de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé, conduite au **Canada** entre 2009 et 2011 [27] ;
- L'étude Nhanes (*National Health and Nutrition Examination Survey*) conduite aux **États-Unis** entre 2011 et 2012 [28].

Les principaux résultats de ces études sont présentés dans le tableau 45. Les percentiles élevés (P95) des distributions des niveaux d'imprégnation par l'uranium observés dans ces études étaient du même ordre de grandeur que dans le volet périnatal.

À titre indicatif, les concentrations d'uranium ont également été mesurées dans le lait maternel dans le cadre de la cohorte Uppsala conduite en **Suède** entre 2000 et 2009 [29]. En l'absence de données disponibles dans la littérature permettant d'estimer un coefficient de partition de l'uranium dans le lait maternel et l'urine, les résultats n'ont pas été utilisés pour la comparaison avec les résultats du volet périnatal.

I TABLEAU 45 I

Niveaux d'imprégnation par l'uranium observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes et les femmes adultes (en ng/L urine)

Pays	Étude	Année	Population	n	Matrice	MG (ng/L)	P95 (ng/L)	%>LOQ (LOQ)
France	Volet périnatal	2011	Femmes enceintes à l'accouchement	990	Urine	NC*	20,8	28 % (10,0)
Australie	Amets [26]	2008-2011	Femmes enceintes (fin de grossesse)	173	Urine	5,0**	40,0	35 % (ND [†])
États-Unis	Nhanes [19]	2003-2010	Femmes enceintes	233	Urine	6,0	ND [†]	ND [†]
France	ENNS [25]	2006-2007	Femmes adultes (18-74 ans)	1 235	Urine	4,5	18,4	96 % (1,2)
États-Unis	Nhanes [28]	2011-2012	Femmes adultes (>20 ans)	701	Urine	5,0	27,0	ND [†]
Canada	ECMS [27]	2009-2011	Femmes adultes non fumeuses (20-79 ans)	3 722	Urine	NC*	22,0	15 % (10,0)

* NC : non calculé en raison d'un taux de quantification faible (<60 %) ; ** valeur médiane ; [†] ND : Non disponible

3.14.3 Discussion

Dans le volet périnatal, l'uranium était quantifié dans seulement 27,6 % des échantillons d'urine analysés, soit un taux de quantification comparable à ceux observés dans les études étrangères conduites auprès de femmes enceintes et adultes (taux de quantification compris entre 15 % et 35 %). En revanche, ce taux était bien inférieur à celui observé dans l'étude ENNS (96 %). L'écart constaté avec l'étude ENNS s'explique sans doute par une limite de quantification plus basse dans cette étude que dans le volet périnatal (1,2 ng/L vs. 10,0 ng/L).

La comparaison des résultats est limitée aux percentiles extrêmes compte tenu des taux de censure importants. Le 95^e percentile de la distribution des concentrations urinaires d'uranium mesurées chez les femmes enceintes françaises était très proche de celui mesuré chez les femmes adultes dans ENNS. Il était également du même ordre de grandeur que ceux observés chez les femmes adultes dans le cadre des études Nhanes et ECMS. Néanmoins, le P95 observé dans le volet périnatal était très inférieur à celui mesuré chez les femmes enceintes en Australie. En l'absence d'information issue d'autres études conduites chez les femmes enceintes, il n'était pas possible d'expliquer cet écart.

Compte tenu du faible taux de quantification de l'uranium dans les échantillons d'urine, il n'a pas été possible de rechercher les déterminants des niveaux d'imprégnation par l'uranium dans le cadre du volet périnatal.

3.14.4 Conclusion

Les résultats du volet périnatal ont permis de décrire pour la première fois les distributions de l'imprégnation des femmes enceintes françaises par l'uranium. Dans cette étude, l'uranium était très peu quantifié, environ 28 % des échantillons analysés. Les niveaux d'imprégnation, en particulier le 95^e percentile de la distribution, étaient du même ordre de grandeur de ceux observés en France et à l'étranger chez les femmes adultes.

Références bibliographiques

1. US-EPA. *Radio protection uranium*. Washington: US-EPA. Available from: <https://www.epa.gov/radiation/radionuclide-basics-uranium>.
2. ATSDR. *Toxicological profile for Uranium*. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2013.
3. IRSN. *Fiche radionucléide environnement: Uranium naturel et environnement*. Fontenay-aux-roses: Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, 2012.
4. OMS. *Uranium in Drinking-water*. Genève: Organisation Mondiale de la Santé, 2005.
5. EFSA. *Les métaux en tant que contaminants dans les aliments Parme: Autorité européenne de sécurité des aliments*. Disponible: <http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/metals.htm>.
6. Anses. *Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la détermination d'une exigence de qualité en uranium pondéral dans les eaux*

destinées à la consommation humaine. Maisons-Alfort: Autorité européenne de sécurité des aliments, 2010.

7. Fite J, Tracol R, Gran-Aymerich L, Grandguillot G, Guillotin L, Davezac H, *et al.* *La qualité radiologique de l'eau mise en distribution en France 2005-2007*. 2009.
8. IRSN. *Uranium naturel*. Fontenay-aux-Roses: Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire, 2014.
9. Lal N, Sharma PK, Nagpaul KK, Behera D, Malik SK. *Radioactive uranium in various Indian tobaccos and consumable products (snuff, chutta, bidi and cigarette)*. International journal of clinical pharmacology, therapy, and toxicology. 1987;25(1):36-7.
10. Landsberger S, Lara R, Landsberger SG. *Non-destructive determination of uranium, thorium and 40K in tobacco and their implication on radiation dose levels to the human body*. Radiation protection dosimetry. 2015.
11. Lauwerys RR, Hoet P. *Exposure to inorganic and organometallic substances*. In: Lauwerys RR, Hoet P, editors. Industrial Chemical Exposure: Guidelines for biological monitoring. 3 ed. Floride: Lewis Publishes; 2001. p. 21-181.
12. Paulin R, Galle P. *Notions de radiotoxicologie et radiopathologie associée*. In: Viala A, Botta A, editors. Toxicologie. 2 ed. Cahors: Lavoisier; 2005. p. 355-98.
13. Darolles C. *Discrimination des effets chimiotoxiques et radiotoxiques de l'uranium: définition de marqueurs biologiques pour l'évaluation des risques professionnels dans l'industrie du nucléaire* [Thèse]. Fontenay-aux-Roses: Université de la méditerranée Aix-Marseille II, Facultés de médecine et de pharmacie; 2010.
14. Cheung KL, Lafayette RA. *Renal physiology of pregnancy*. AdvChronicKidney Dis. 2013;20(3):209-14.
15. Hytten F. *Blood volume changes in normal pregnancy*. Clin Haematol. 1985;14(3):601-12.
16. Milman N. *Iron and pregnancy--a delicate balance*. Annals of hematology. 2006;85(9):559-65.
17. Barany E, Bergdahl IA, Bratteby LE, Lundh T, Samuelson G, Skerfving S, *et al.* *Iron status influences trace element levels in human blood and serum*. Environ Res. 2005;98(2):215-23.
18. Hansen S, Nieboer E, Sandanger TM, Wilsgaard T, Thomassen Y, Veyhe AS, *et al.* *Changes in maternal blood concentrations of selected essential and toxic elements during and after pregnancy*. J Environ Monit. 2011;13(8):2143-52.

19. Jain RB. *Effect of pregnancy on the levels of urinary metals for females aged 17-39 years old: data from National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2010*. J Toxicol Environ Health A. 2013;76(2):86-97.
20. US-EPA. *Uranium, soluble salts*. Washington: US-EPA, 1989.
21. Ineris. *Seuils de Toxicité aiguë: Hexafluorure d'uranium*. Verneuil-en-Halatte: Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques, 2013.
22. OMS. *Effets de l'uranium appauvri sur la santé*. Genève: Organisation Mondiale de la Santé, 2001.
23. NIOSH. *Uranium (soluble compounds, as U)*. Atlanta: National Institute for Occupational Safety and Health, Centers for Disease Control and Prevention; 2011. Disponible : <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0651.html>.
24. INRS. *Biotox: Uranium et composés*. Paris: INRS; 2003 [mis à jour 01/06/2015 consultation le 10/07/2015]. Disponible : http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?reflNRS=Dosage_69.
25. Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. *Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 1. Présentation générale de l'étude. Métaux et métalloïdes*. Saint-Maurice: 2011.
26. Callan AC, Hinwood AL, Ramalingam M, Boyce M, Heyworth J, McCafferty P, et al. *Maternal exposure to metals--concentrations and predictors of exposure*. Environ Res. 2013;126:111-7.
27. Santé Canada. *Deuxième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 2 (2009-2011)*. Ottawa (Ontario) 2013.
28. CDC. *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*. Updated Tables, Feb, 2015. Atlanta: 2015.
29. Björklund KL, Vahter M, Palm B, Grandér M, Lignell S, Berglund M. *Metals and trace element concentrations in breast milk of first time healthy mothers: a biological monitoring study*. (1476-069X (Electronic)).

3.15 Vanadium

3.15.1 Généralités sur le vanadium

3.15.1.1 Utilisations et réglementations

Le vanadium est un métal blanc argenté brillant [1] qui est majoritairement utilisé dans l'industrie métallurgique pour la fabrication d'alliages [1; 2]. Dans une moindre mesure, il est employé en tant que catalyseur notamment sous forme de peroxyde de vanadium, pour la synthèse de l'acide sulfurique, lors des opérations de craquage pétrolier ou encore dans les pots d'échappement catalytique [1-4]. L'industrie aéronautique et l'industrie nucléaire l'utilisent en tant qu'absorbeur à neutrons. Le vanadium est aussi considéré comme un inhibiteur de corrosion. Il est aussi utilisé dans la fabrication du caoutchouc (sous forme de trichlorure de vanadium), dans les peintures, les laques, les vernis, les encres, ainsi que dans les batteries au lithium où il joue le rôle de cathode [1-4].

Les usages du vanadium sont régis par plusieurs règlements européens s'appliquant en France, notamment :

- La directive (UE) n° 2010/75/UE du Parlement européen et du Conseil du 24 novembre 2010 relatives aux émissions industrielles⁶⁸ ;
- Le règlement (UE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH)⁶⁹ ;
- Le règlement (UE) n° 1013/2006 du Parlement européen et du Conseil du 14 juin 2006 concernant les transferts de déchets⁷⁰ ;
- Le règlement (UE) n° 1418/2007 concernant l'exportation de certains déchets destinés à être valorisés vers certains pays n'appartenant pas à l'OCDE, modifié en 2014⁷¹.

3.15.1.2 Exposition de la population

- Les expositions alimentaires

Pour la population générale, l'exposition au vanadium se fait principalement par la voie alimentaire. D'après le rapport EAT2, les aliments participant majoritairement à l'exposition des adultes comme des enfants sont l'eau (respectivement 20 % et 18 %) ainsi que les boissons alcoolisées pour les adultes (15 %). Les mollusques et les crustacés sont les aliments contenant le plus de vanadium (0,22 mg/kg). Il est à noter que l'absorption par voie orale est faible (>1 %) [5].

Certains compléments alimentaires utilisés par les sportifs contiennent du vanadium. De même, le vanadium semble efficace dans le traitement du diabète d'où une présence dans certains médicaments administrés aux diabétiques [3; 6].

- Les expositions environnementales

Le vanadium présent dans l'environnement est principalement dû aux sources industrielles et en particulier les raffineries et les centrales électriques utilisant du charbon et/ou du pétrole riche en vanadium [3].

⁶⁸ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=147522388255&uri=CELEX:32010L0075>

⁶⁹ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1451486316688&uri=CELEX:32006R1907>

⁷⁰ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1451486316688&uri=CELEX:32006R1013>

⁷¹ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1451486316688&uri=CELEX:32014R0733>

- Les expositions professionnelles

Les travailleurs majoritairement exposés au vanadium sont ceux qui réalisent les opérations de nettoyage de brûleurs à mazout, des citernes de stations-services, de citernes de raffinerie ainsi que les employés des industries où il y a combustion de charbon ou fuel et des industries métallurgiques [1; 4; 7; 8].

Les travailleurs sont principalement exposés par voie pulmonaire où 25 % du vanadium soluble est absorbé par l'organisme. La valeur limite d'exposition moyenne sur 8 heures (VME) est de 0,05 mg/m³ de poussières respirables et de fumées de pentoxyde de vanadium, d'après la circulaire du 19 juillet 1982 [8].

- La consommation de tabac

Les cigarettes contiennent des quantités importantes de vanadium (en moyenne 1,83 µg/g) [9]. Environ 30 % du vanadium contenu dans une cigarette passe dans la fumée sachant que le niveau moyen de vanadium est 1,83 µg/g [9].

- Grossesse et allaitement

Chez le rat et la souris, il a été montré que le vanadium traverse la barrière placentaire jusqu'à l'atteinte du fœtus même si l'action de barrière est de plus en plus efficace au fur et à mesure de la grossesse. Le vanadium semble aussi passer dans le lait maternel chez les rongeurs sous une forme liée à la lactoferrine [1; 10-12].

3.15.1.3 Devenir dans l'organisme

a. Absorption et distribution

Plusieurs études et rapports ont permis de renseigner la toxicocinétique du vanadium dans l'organisme humain [1-3; 7; 8; 11; 13; 14]. L'absorption du vanadium dépend de sa spéciation, de sa granulométrie ainsi que de sa solubilité. Lorsque l'exposition a lieu par voie pulmonaire, le vanadium soluble est absorbé à hauteur de 25%. L'absorption via la voie orale est nettement plus faible car elle est comprise entre 0,1 % et 1 %, l'absorption par voie cutanée est encore plus faible.

Le vanadium est principalement dans le plasma (90%) où il est lié à la transferrine et à l'albumine. La distribution du vanadium est rapide puisque son temps de demi-vie dans le sang est d'une heure. Il est ensuite distribué principalement dans les reins mais certainement aussi dans le foie et les poumons.

Le vanadium est un oligoélément essentiel. Il a été prouvé chez l'animal qu'il agit par des phénomènes d'oxydo-réduction sur les groupements phosphate des enzymes telles que l'ATP phosphohydrolases, adénylate kinase, glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase, ribonucléase.

b. Élimination

L'excrétion du vanadium est majoritairement urinaire (80 à 90 %) mais aussi fécale (<10 %). L'élimination se fait généralement en deux phases : une première phase rapide (15 à 20 heures) et une seconde phase beaucoup plus lente (40 à 50 jours). On considère que 60 % de vanadium est éliminé en 24 h après l'arrêt de l'exposition [1-3; 7; 8; 11; 13; 14]. En revanche, lorsque l'absorption se fait par voie orale, en raison du faible taux d'absorption intestinal, le vanadium est éliminé majoritairement dans les fèces sans même avoir été absorbé ni métabolisé.

c. Métabolisme pendant la grossesse

L'effet de la grossesse sur la distribution du vanadium dans l'organisme et sa métabolisation n'est pas connu. Les modifications physiologique, métabolique et hématologique ayant lieu au cours de la grossesse sont, comme pour les autres métaux, susceptibles de modifier les

niveaux d'imprégnation par le vanadium chez la femme enceinte [15]. Néanmoins, aucune étude n'a permis de mettre en évidence ces modifications éventuelles.

3.15.1.4 Effets sanitaires

Le vanadium est un irritant oculaire et pulmonaire. Ainsi il peut provoquer des bronchites, pneumonies, rhinites, pharyngites, laryngites et conjonctivites notamment lorsqu'il est sous forme de pentoxyde de vanadium. En milieu professionnel, il a été constaté que l'exposition au vanadium pouvait provoquer des irritations graves des voies respiratoires, des inflammations des voies aériennes supérieures ainsi qu'un possible effet d'obstruction des voies aériennes [2; 11; 16-18].

Des personnes prenant du métavanadate de sodium ou du sulfate de vanadyle pour le traitement expérimental du diabète ont rapporté des nausées, une diarrhée légère, et des crampes d'estomac [3].

Par ailleurs, le pentoxyde de vanadium est classé 2B par le CIRC c'est-à-dire probablement cancérigène pour l'homme.

Les études conduites chez l'animal [3; 11; 16; 19-21], ont montré que l'exposition au vanadium était susceptible d'entraîner également :

- des effets cardiovasculaires, notamment de la tachycardie et de l'hypertension ainsi qu'une altération rénale et biochimique légère ;
- un effet cancérigène pulmonaire, bien que cet effet ne soit pas relié à la dose administrée ;
- une baisse de la fertilité ;
- une augmentation du nombre de fausses-couches, de mort-nés ainsi que de malformation du squelette et de retard de croissance lors d'une exposition prénatale et postnatale.

3.15.1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques de vanadium

Le dosage de vanadium dans les urines reflète l'exposition récente au vanadium, c'est à dire l'exposition des 2 à 3 jours précédant le prélèvement [7; 8].

Les résultats de l'étude nationale nutrition santé (ENNS), ont montré que les concentrations urinaires de vanadium sont influencées par l'âge, l'indice de masse corporelle et la perte de poids récente [22]. En revanche, elles ne semblent pas influencées par le sexe [22].

3.15.2 Résultats des analyses descriptives

3.15.2.1 Résultats de dosage

Le vanadium était détecté dans 98,7 % des échantillons urinaires analysés et quantifié dans 95,6 % des échantillons. La moyenne géométrique des niveaux d'imprégnation par le vanadium était égale à 0,28 µg/L (0,38 µg/g de créatinine) et le 95^e percentile de la distribution du vanadium était égal à 1,41 µg/L (1,82 µg/g de créatinine).

I TABLEAU 46 I

Distribution des concentrations urinaires de vanadium des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (en µg/L)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	990	0,28	[0,25 ; 0,31]	0,08	0,17	0,30	0,51	0,84	1,41	[1,02 ; 1,95]
Âge (ans)										
<=24	144	0,34	[0,29 ; 0,39]	0,13	0,19	0,31	0,62	1,02	1,35	[1,02 ; 1,91]
25-29	319	0,26	[0,21 ; 0,31]	0,07	0,15	0,29	0,48	0,77	1,27	[0,85 ; 1,86]
30-34	352	0,28	[0,24 ; 0,33]	0,07	0,17	0,32	0,50	0,87	1,90	[0,96 ; 3,20]
>=35	162	0,27	[0,22 ; 0,33]	0,07	0,15	0,28	0,51	0,72	1,07	[0,72 ; 1,85]

Distribution des concentrations urinaires de vanadium ajustées sur la créatinine chez les femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (en µg/g de créatinine)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	990	0,38	[0,35 ; 0,42]	0,13	0,23	0,37	0,67	1,21	1,82	[1,45 ; 2,10]
Âge (ans)										
<=24	144	0,34	[0,29 ; 0,39]	0,13	0,19	0,31	0,62	1,02	1,35	[1,02 ; 1,91]
25-29	319	0,26	[0,21 ; 0,31]	0,07	0,15	0,29	0,48	0,77	1,27	[0,85 ; 1,86]
30-34	352	0,28	[0,24 ; 0,33]	0,07	0,17	0,32	0,50	0,87	1,90	[0,96 ; 3,20]
>=35	162	0,27	[0,22 ; 0,33]	0,07	0,15	0,28	0,51	0,72	1,07	[0,72 ; 1,85]

LOD = 0,02 µg/L ; %> LOD = 98,7 % ; LOQ = 0,05 µg/L ; %>LOQ = 95,6 %

3.15.2.2 Niveaux élevés

Le 99^e percentile des concentrations urinaires de vanadium était égal à 3,2 µg/L (3,6 µg/g de créatinine), soit une valeur inférieure à la valeur de référence proposée pour la population adulte (18-74 ans), en France (4 µg/g de créatinine) [22]. Les données des questionnaires adressés à la mère dans la cadre de la cohorte Elfe ne permettaient pas d'identifier les sources d'exposition potentielles au vanadium, notamment professionnelles, chez les femmes les plus fortement imprégnées (concentrations supérieures au P99). L'âge moyen, la consommation de tabac pendant la grossesse, l'indice de masse corporelle (IMC) et la primiparité, variables potentiellement liées à une augmentation de l'imprégnation par le vanadium [22; 23], ne semblaient pas expliquer la sur-exposition de ces femmes.

3.15.2.3 Niveaux d'imprégnation par le vanadium mesurés dans les études antérieures

Il existe très peu d'études ayant permis de mesurer l'imprégnation par le vanadium au sein de la population générale et aucune ne s'intéressait spécifiquement aux femmes enceintes. En l'absence de données permettant d'estimer les éventuelles modifications des concentrations urinaires de vanadium au cours de la grossesse, les études antérieures réalisées en population générale ont été utilisées pour la comparaison avec les niveaux d'imprégnation mesurés dans le volet périnatal. Les concentrations urinaires de vanadium semblaient influencées par l'âge, mais pas par le sexe [22], les données d'imprégnation obtenues chez la population des hommes et femmes confondus âgés entre 18 et 39 ans ont été utilisées.

En **France**, seule l'étude ENNS a permis d'estimer la concentration urinaire de vanadium au sein de la population générale française [22]. Dans le cadre de cette étude, conduite entre 2006 et 2007, l'imprégnation moyenne des adultes âgés entre 18 et 39 ans était égale à 1,0 µg/L (0,7 µg/g de créatinine) et le 95^e percentile de la distribution était égal à 2,8 µg/L (2,4 µg/g de créatinine), soit des niveaux supérieurs à ceux mesurés dans le volet périnatal.

À l'étranger, deux études récentes ont permis d'étudier l'imprégnation de la population générale par le vanadium dans les urines :

- En Belgique, les résultats d'une étude conduite entre 2010 et 2011, ont montré que la concentration urinaire médiane au sein de la population générale (1 022 adultes de plus de 18 ans) était égale à 0,2 µg/L (0,2 µg/g de créatinine) [24], soit un niveau plus faible que celui observé dans le volet périnatal ;
- Au **Canada**, l'enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS), conduite entre 2009 et 2011, a permis de mesurer les concentrations urinaires de vanadium auprès de 1 321 adultes âgés entre 20 et 39 ans [25]. La concentration médiane ainsi que le P95 au sein de cette population étaient inférieurs à la limite de détection (0,1 µg/L).

Les principaux résultats de ces études sont présentés dans le tableau 47. Afin de faciliter la comparaison entre les résultats de ces études, les concentrations médianes et le P95 (si disponible) en µg/g de créatinine sont présentées dans le tableau.

À titre indicatif, les concentrations de vanadium mesurées dans le lait maternel dans le cadre de la cohorte Uppsala conduite en **Suède** entre 2000 et 2009 sont indiquées dans le tableau 47 [26]. En l'absence de données disponibles dans la littérature permettant d'estimer un coefficient de partition du vanadium dans le lait maternel et l'urine, les résultats n'ont pas été utilisés pour la comparaison avec les résultats du volet périnatal.

I TABLEAU 47 I

Niveaux d'imprégnation par le vanadium observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes ou au sein de la population générale (18-39 ans) (en µg/g créatinine)

Pays	Etude	Année	Population	n	Matrice	Médiane	P95	%>LOQ (LOQ*)
France	Volet périnatal	2011	Femmes enceintes à l'accouchement	990	Urine	0,4	1,8	96 % (0,05)
France	ENNS [22]	2006-2007	Adultes (18-39 ans)	589	Urine	0,8	2,4	100 % (0,04)
Belgique	[24]	2010-2011	Adultes (>18 ans)	1 022	Urine	0,2	1,8**	69 % (0,37)
Canada	ECMS [25]	2009-2011	Adultes (20-39 ans)	1 169	Urine	NC [†]	NC [†]	6 % (0,1)

* LOQ en µg/L ; ** P97,5 ; [†] NC = non calculé en raison d'un nombre de résultats censurés important (>40 %)

3.15.3 Déterminants de l'imprégnation par le vanadium

La liste des variables testées pour la recherche des déterminants et la procédure appliquée pour les sélectionner dans le modèle final sont détaillées en annexe 4 (cf § 2.5.3). Parmi ces variables, certaines ont été sélectionnées *a priori*, qu'elles soient statistiquement significatives ou non, afin d'être forcées dans le modèle. Il s'agissait du statut tabagique de la mère, compte tenu de son influence connue sur l'exposition au vanadium, et les variables d'ajustement (l'âge de la mère, l'IMC en début de grossesse, le niveau d'étude de la mère, le revenu mensuel du foyer). L'autre variable sélectionnée dans le modèle final concernait : la fréquence de consommation d'eau en bouteille.

La créatinine a été introduite dans le modèle comme variable d'ajustement après transformation logarithmique.

Une association positive était observée entre la concentration urinaire de vanadium et :

- **L'exposition au tabac pendant la grossesse** : par rapport aux femmes enceintes non fumeuses et non exposées au tabac, l'imprégnation était augmentée de 23,8 % [-1,8 ; 57,0] chez les femmes enceintes fumeuses pendant leur grossesse, et de 13,4 % [-5,2 ; 35,1] chez les femmes fumeuses ayant arrêté avant leur grossesse ;
- **La consommation d'eau en bouteille** : par rapport aux femmes enceintes consommant moins d'un litre d'eau embouteillée par mois, l'imprégnation était augmentée de 25 % [4,8 ; 50,0] chez les femmes en consommant près d'1,5 litres par jour.

I TABLEAU 48 I

Déterminants de l'imprégnation par le vanadium ajustée sur la créatinine (variables qualitatives)

Variable qualitative	n (%)*	% Augmentation	IC95%
Niveau d'étude de la mère**			
Etudes supérieures	527 (52,8)	Référence	-
Lycée filières générale, technique et professionnelle	184 (20,1)	-4,6	[-19,3 ; 12,8]
Non scolarisé/primaire/collège/CAP ou BEP	159 (27,1)	-4,1	[-23,5 ; 20,7]
Statut tabagique de la mère			
Non fumeuse, non exposée	399 (47,4)	Référence	-
Fumeuse pendant la grossesse	180 (21,4)	23,8	[-1,8 ; 57,0]
Arrêt avant la grossesse	210 (22,4)	13,4	[-5,2 ; 35,1]
Non fumeuse, exposée passivement	78 (8,8)	-6,5	[-29,7 ; 22,1]

* n = effectif dans l'échantillon ; % dans la population ; ** variable d'ajustement forcée dans le modèle

I TABLEAU 49 I

Déterminants de l'imprégnation par le vanadium ajustée sur la créatinine (variables quantitatives)

Variables quantitatives	Moyenne [P25 – P75]	Augmentation entre le P25 et P75	
		%	IC95%
Âge de la mère* (années)	30,1 [26,5 ; 33,9]	1,7%	[-14,0 ; 20,0]
IMC avant la grossesse* (kg/m ²)	24,3 [20,5 ; 26,8]	11,0%	[-21,0 ; 1,4]
Revenu mensuel du foyer* (€)	3 132 [2107 ; 3712]	-2,9%	[-11,0 ; 5,9]
Consommation d'eau en bouteille (nb de litres/mois)	24,8 [0,7 ; 45,6]	25%	[4,8 ; 50,0]

* variable d'ajustement forcée dans le modèle

Les analyses de sensibilité réalisées en supprimant les valeurs extrêmes (P99) des concentrations urinaires de vanadium ou des variables explicatives continues (consommation d'eau en bouteille), ont montré que le modèle construit était stable.

3.15.4 Discussion

Dans le volet périnatal, le vanadium était quantifié dans 96 % des échantillons d'urine analysés, soit un taux de quantification comparable à celui observé dans le cadre de l'étude ENNS [22]. Ce taux de quantification était supérieur à ceux observés dans le cadre des études de biosurveillance conduites en Belgique [24] et au Canada [25], mais cet écart s'expliquerait

sans doute par une limite de quantification plus élevée dans ces études par rapport au volet périnatal.

Les concentrations urinaires en vanadium mesurées dans le volet périnatal étaient deux fois plus faibles que celles observées précédemment chez les adultes en France mais deux fois plus élevées que celles observées en Belgique. Ces écarts concernaient à la fois les résultats ajustés ou non sur la créatinine. Le manque de données disponibles dans la littérature ne permettait pas d'objectiver et d'expliquer ces écarts.

La recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation par le vanadium montrait que la consommation de tabac avait tendance à augmenter les concentrations urinaires de vanadium. L'augmentation des concentrations urinaires de vanadium concernaient les femmes déclarant avoir fumé pendant la grossesse et, dans une moindre mesure, les fumeuses ayant arrêté avant la grossesse. Cette association était cohérente avec la présence de vanadium dans le tabac (en moyenne 1,83 µg/g de tabac) [9].

L'augmentation des concentrations urinaires de vanadium avec la consommation d'eau en bouteille était cohérente avec les résultats de l'étude EAT2, identifiant la consommation d'eau comme le principal contributeur de l'exposition au vanadium pour la population générale adulte [5]. Dans l'étude EAT2, la consommation d'eau regroupait à la fois la consommation d'eau en bouteille et d'eau du robinet. Néanmoins, aucune relation avec la consommation d'eau du robinet n'a été observée dans le volet périnatal.

Contrairement aux résultats de l'étude ENNS, les concentrations urinaires de vanadium mesurées dans le volet périnatal ne variaient pas avec les paramètres physiologiques tels que l'IMC et l'âge de la mère. De même, aucune association avec les consommations alimentaires n'était observée dans le volet périnatal.

3.15.5 Conclusion

Dans le cadre du volet périnatal, le vanadium était quantifié chez la quasi-totalité des mères incluses (environ 96 %), ce qui suggère l'existence d'une exposition ubiquitaire à cette substance. Les niveaux d'imprégnation par le vanadium mesurés dans le volet périnatal étaient inférieurs à ceux observés précédemment en France au sein de la population générale mais supérieurs à ceux observés en Belgique. Compte-tenu du nombre très limité d'études disponibles, il n'était pas possible d'objectiver et d'expliquer ces écarts. Dans le volet périnatal, l'imprégnation par le vanadium augmentait avec la consommation de tabac et d'eau en bouteille, sources d'exposition connues au vanadium.

Références bibliographiques

1. Ineris. *Vanadium et ses composés*. Verneuil en Halatte: Ineris, 2012.
2. IPCS. Concise International Chemical Assessment. Document 29: *Vanadium pentoxide and other inorganic vanadium compounds*. Geneve: International Program on Chemical Safety. World Health Organization 2001 2001.
3. ATSDR. *Toxicological profile for vanadium*. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2012.
4. Viala A. *Autres métaux et non métaux*. In: A V, A B, editors. *Toxicologie* 2ed. Cahors: Lavoisier; 2005. p. 623-32.
5. Anses. *Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) - Tome 1: Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes*. Maisons-Alford: Anses, 2011.
6. Willsky GR, Goldfine AB, Kostyniak PJ, McNeill JH, Yang LQ, Khan HR, et al. *Effect of vanadium(IV) compounds in the treatment of diabetes: in vivo and in vitro studies with vanadyl sulfate and bis(maltolato)oxovanadium(IV)*. *J Inorg Biochem*. 2001;85(1):33-42.
7. Lauwerys RR, Hoet P. *Exposure to inorganic and organometallic substances*. In: Lauwerys RR, Hoet P, editors. *Industrial Chemical Exposure: Guidelines for biological monitoring*. 3 ed. Floride: Lewis Publishes; 2001. p. 21-181.
8. INRS. *Vanadium et composés: dosage urinaire*. Paris: INRS; 2003 [mise à jour en 2014]. Disponible : http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_71.
9. Adachi A, Asai K, Koyama Y, Matsumoto Y, Kobayashi T. Vanadium content of cigarettes. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. 1998;61(2):276-80.
10. Zhang T, Yang Z, Li S, Go X. [Transplacental passage of vanadium after treatment with vanadium pentoxide in Wistar rat].. 1991;22(3):296-9.
11. NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of vanadium pentoxide in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). New York: National Toxicology Program, 2002.
12. Edel J, Sabbioni E. Vanadium transport across placenta and milk of rats to the fetus and newborn. *Biol Trace Elem Res*. 1989;22(3):265-75.
13. Byrne AR, Kosta L. Vanadium in foods and in human body fluids and tissues. *Sci Total Environ*. 1978;10(1):17-30.
14. Hauser R, Elreedy S, Ryan PB, Christiani DC. Urine vanadium concentrations in workers overhauling an oil-fired boiler. *American journal of industrial medicine*. 1998;33(1):55-60.

15. Hansen S, Nieboer E, Sandanger TM, Wilsgaard T, Thomassen Y, Veyhe AS, et al. Changes in maternal blood concentrations of selected essential and toxic elements during and after pregnancy. J Environ Monit. 2011;13(8):2143-52.
16. HSDB. Vanadium elemental Rockville Pike: U.S. National Library of Medicine; 1983 . Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~PIULA6:1>.
17. HSDB. Vanadium pentoxide Rockville Pike: U.S. National Library of Medicine; 1983 . Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~cXHgBz:1>.
18. Irsigler GB, Visser PJ, Spangenberg PA. Asthma and chemical bronchitis in vanadium plant workers. American journal of industrial medicine. 1999;35(4):366-74.
19. CIRC. Agents Classified by the IARC Monographs. Lyon: IARC, 2015.
20. Starr TB, MacGregor JA. Vanadium pentoxide: risk assessment implications of a treatment- but not dose-related tumorigenic response in B6C3F1 mice. Regulatory toxicology and pharmacology : RTP. 2014;69(3):333-7.
21. Domingo JL. Vanadium: a review of the reproductive and developmental toxicity. Reproductive toxicology (Elmsford, NY). 1996;10(3):175-82.
22. Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. Exposition de la population française aux polluants de l'environnement - Volet environnemental de l'Étude nationale nutrition santé. Tome 1 - Métaux et métalloïdes. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2011.
23. Jain RB. Effect of pregnancy on the levels of urinary metals for females aged 17-39 years old: data from National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2010. J Toxicol Environ Health A. 2013;76(2):86-97.
24. Hoet P, Jacquerye C Fau - Deumer G, Deumer G Fau - Lison D, Lison D Fau - Haufroid V, Haufroid V. Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. 2013(1437-4331 (Electronic)).
25. Canada S. Deuxième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 2 (2009-2011). Ottawa (Ontario) K1A0K9: 2013 978-0-660-20754-4.
26. Bjorklund KL, Vahter M Fau - Palm B, Palm B Fau - Grandér M, Grandér M Fau - Lignell S, Lignell S Fau - Berglund M, Berglund M. Metals and trace element concentrations in breast milk of first time healthy mothers: a biological monitoring study. (1476-069X (Electronic)).

4. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Dans le cadre du volet périnatal du programme national de biosurveillance, 13 métaux et métalloïdes ont été dosés dans des prélèvements de sang du cordon, de cheveux et d'urines recueillis chez des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (hors Corse) incluses dans la cohorte Elfe.

Le volet périnatal du programme national de biosurveillance fournit pour la première fois des indicateurs nationaux fiables et représentatifs de l'imprégnation des femmes enceintes françaises par certains métaux et métalloïdes (antimoine, arsenic, cadmium, césium, chrome, cobalt, étain, mercure, nickel, plomb, uranium, vanadium).

Les résultats de l'étude montrent que, à l'exception de l'uranium, les métaux et métalloïdes recherchés sont quantifiés chez près de la totalité des femmes enceintes. Ce constat confirme ainsi l'omniprésence de ces substances et ce malgré les restrictions d'usage de certains de ces polluants (plomb, mercure, etc.).

En comparaison avec les études antérieures conduites localement chez les femmes enceintes, les niveaux d'imprégnation par le plomb et le mercure mesurés en 2011 s'inscrivent dans la tendance à la diminution des expositions observée en France suite à la mise en place de réglementations strictes (limitations des rejets, interdiction de l'essence plombée, etc.). En revanche, les résultats du volet périnatal montrent que comparativement aux États-Unis et au Canada, il existe en France une sur-imprégnation des femmes enceintes par l'arsenic total et le mercure. Ces différences, déjà observées en population générale dans l'étude ENNS (Étude nationale nutrition santé 2006-2007), pourraient en partie s'expliquer par une consommation de produits de la mer (source d'exposition connue de l'arsenic et du mercure) plus importante en France qu'en Amérique du Nord. Les niveaux d'imprégnation par les autres métaux mesurés dans le volet périnatal sont généralement du même ordre de grandeur que ceux observés dans les études antérieures conduites au niveau local en France ou à l'étranger.

L'interprétation des comparaisons des résultats du volet périnatal avec ceux des précédentes études doit cependant tenir compte des modifications métaboliques et physiologiques ayant lieu au cours de la grossesse et pouvant modifier les concentrations biologiques de certains métaux (augmentation de la filtration glomérulaire, déficit en fer, etc.). Ainsi, les concentrations urinaires de cobalt mesurées chez les femmes enceintes françaises sont trois fois plus élevées que celles mesurées chez les femmes adultes françaises non enceintes de l'étude ENNS. La comparaison entre les études doit également tenir compte des différences méthodologiques : mode de recueil des échantillons biologiques (premières urines du matin *versus* prélèvement unique et ponctuel), performances analytiques (limites de quantification), etc. Par ailleurs, la comparaison est parfois limitée par le nombre de données disponibles dans la littérature (vanadium) ou par le faible taux de quantification (uranium).

La recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation par les métaux et métalloïdes permet de mettre en évidence des sources d'exposition communes à plusieurs métaux et métalloïdes : la consommation de tabac, les consommations alimentaires (consommation de produits de la mer, de légumes racines, etc.) ou encore la consommation d'eau (robinet ou en bouteille). Le pays de naissance de la mère est également associé aux niveaux d'imprégnation par le mercure ou le plomb.

Ces déterminants dépendent de la qualité des réponses aux questionnaires soumis aux participantes dans la cohorte Elfe (données déclaratives), de la disponibilité des informations permettant de renseigner les sources d'exposition potentielles (absence d'information relative à l'exposition professionnelle), et de la sélection des variables explicatives dans les analyses

statistiques. Dans cette étude ce sont donc principalement les expositions liées à l'alimentation qui ont pu être étudiées et non les expositions liées à l'activité professionnelle ou au lieu de résidence. Ainsi, l'absence d'association observée entre une source d'exposition potentielle et le niveau d'imprégnation ne signifie pas que cette exposition doit être exclue. A l'inverse, la mise en évidence d'une association entre une source d'exposition et le niveau d'imprégnation suggère la nécessité de poursuivre l'étude de cette modalité d'exposition.

Par ailleurs, en raison de la variabilité au cours de la journée des concentrations biologiques de certains métaux et métalloïdes à demi-vie courte (quelques heures), il n'est pas possible d'exclure un risque d'erreur dans l'estimation individuelle de l'exposition chronique à certains métaux (antimoine, chrome, étain et nickel) et dans la quantification des facteurs d'exposition à ces substances. Afin de s'affranchir des effets de ces évolutions circadiennes, il serait nécessaire de réaliser un recueil homogène des prélèvements biologiques (premières urines du matin par exemple). Le recueil d'informations sur les sources d'exposition alimentaire et les comportements suspectés d'être exposants au cours des heures ayant précédé le prélèvement serait également nécessaire.

Les résultats d'imprégnation de ce Tome 2 viennent compléter les résultats du Tome 1 qui présentait les niveaux d'imprégnation par les polluants organiques et, pour certains d'entre eux, leurs déterminants.

L'analyse approfondie des résultats produits dans le volet périnatal fait l'objet d'un Tome 3 qui permettra de fournir des éléments d'aide à la décision aux acteurs de santé publique notamment en contribuant à établir des recommandations en termes de prévention de la population des femmes enceintes.

ANNEXES

Annexe 1 : Indicateurs d'exposition alimentaire

Un des objectifs du volet périnatal consiste à quantifier les déterminants de l'imprégnation des femmes enceintes par certains polluants de l'environnement. Dans ce cadre, l'influence des consommations alimentaires sur l'imprégnation par certains polluants présents dans l'alimentation a été étudiée. Pour se faire, les données de consommation alimentaire recueillies à travers un auto-questionnaire alimentaire adressé aux mères dans le cadre de la cohorte Elfe ont été utilisées. Ces données, livrées « brutes » par l'Unité mixte Elfe, ont été traitées par Santé publique France afin de construire des indicateurs d'exposition alimentaire, généralement recodés en somme d'items alimentaires constituant une source d'exposition commune aux polluants de l'environnement.

Les données issues de l'auto-questionnaire alimentaire de la cohorte Elfe ont fait l'objet d'une validation par les équipes « alimentation » de Elfe. Cette étude de validation du questionnaire a amené ce groupe de travail à faire des modifications de certaines fréquences de consommation « brutes » pour limiter la surestimation liée au nombre d'items de certaines familles d'aliments. Les variables alimentaires concernées étaient : les légumes (crus et cuits), les féculents et céréales, la viande, le jambon et les œufs, le poisson, les plats cuisinés et les fruits, ainsi que les consommations de boissons non alcoolisées et alcoolisées.

Pour les variables étudiées dans le cadre du volet périnatal de biosurveillance et pour lesquelles les fréquences de consommation déclarées ont été corrigées par le GT « alimentation » de Elfe, une comparaison entre les deux méthodes de traitement a été effectuée. Une première comparaison a été faite dans le cadre du Tome 1 du volet périnatal pour les variables alimentaires utilisées pour la recherche des déterminants de l'imprégnation par le bisphénol A, les phtalates et les pyréthrinoides. La même démarche a été effectuée dans le cadre du Tome 2 pour les variables alimentaires utilisées pour la recherche des déterminants par les métaux et métalloïdes.

L'objectif de ces comparaisons est d'identifier les éventuels sujets pour lesquels il existe une différence de classement et les éventuelles différences de libellé des catégories de fréquence de consommation. Pour les variables traitées de façon qualitative dans le volet périnatal, les classes de fréquence de consommation comparées sont celles issues des regroupements effectués en vue des analyses multivariées (pour disposer d'un effectif suffisant dans chacune des classes). Afin de réaliser ce travail, les catégories mensuelles utilisées dans le volet périnatal ont été transformées en catégories annuelles.

- Consommations alimentaires

Les fréquences de consommation de légumes (crus et cuits), de féculents et céréales, de viande, de jambon et d'œufs, de poisson, de plats cuisinés et de fruits ont été transformées de la manière suivante par le groupe de travail « alimentation » de Elfe :

- Jamais → 0/an
- Moins d'une fois par mois → 4 fois/an
- Entre 1 et 3 fois par mois → **12** fois / an (valeur inférieure de l'intervalle)
- 1 fois par semaine → 52 fois/an
- Entre 2 et 5 fois par semaine → **104** fois par an (valeur inférieure de l'intervalle)
- 1 fois par jour ou presque → 365,25 fois/an
- Plusieurs fois par jour → 730,5 fois par an

Parmi les indicateurs d'exposition alimentaire étudiés dans le volet périnatal pour les métaux et métalloïdes, la fréquence de consommation de légumes (somme de 22 items) était concernée par les modifications appliquées par le groupe de travail « alimentation » de Elfe.

La comparaison entre les deux méthodes d'attribution des fréquences de consommation (Santé publique France et équipe « alimentation » de Elfe) montre qu'il existe des différences de classement pour la consommation de légumes.

I TABLEAU 50 I

Analyse comparative des fréquences de consommation de légumes estimées selon les modalités de traitement appliquées par Santé publique France et par le groupe de travail « alimentation » de Elfe

Traitement SPFrance	Traitement GT « alimentation » Elfe
Consommation de légumes (22 items)	
→ P25 = 678 fois/an	→ 0/an
→ P75 = 1 597 fois/an	→ <52 fois/an

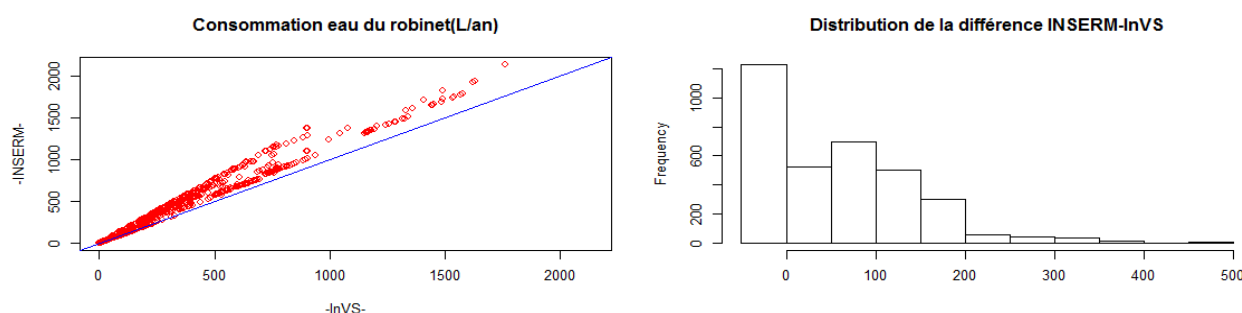
Les données notées en rouge sont celles pour lesquelles il existe une différence entre les deux méthodes.

- Consommation de boissons non alcoolisées

Les fréquences déclarées des boissons non alcoolisées ont été corrigées par le GT «alimentation» de Elfe de la manière suivante :

- Jamais → 0 verre/an
- Moins d'un verre par mois → 4 verres/an
- Entre 1 et 3 verres par mois → 24 verres / an (valeur médiane de l'intervalle)
- 1 verre par semaine → 52 verres/an
- Entre 2 et 5 verres par semaine → 182 verres par an (valeur médiane de l'intervalle)
- 1 verre par jour ou presque → 365,25 verres/an
- 2 à 4 verres par jour → 1 095,75 verres/an (valeur médiane de l'intervalle)
- 4 à 8 verres par jour → 2 191,5 verres/an (valeur médiane de l'intervalle)
- Plus de 8 verres par jour → 3 287,25 verres par an (ce qui correspond à 9 verres par jour)

La fréquence de consommation d'eau du robinet était une variable explicative utilisée pour la recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation par les métaux et métalloïdes. L'étude comparative des distributions des quantités d'eau du robinet (en L/an), calculées selon le traitement de Santé publique France (InVS) et le GT « alimentation » de Elfe (identifié « Inserm » dans les figures ci-après), montre que pour la majorité des sujets, les consommations d'eau estimées par les deux méthodes sont proches (cf. figures ci-après et tableau). La sous-estimation des quantités d'eau consommée, liée au choix de Santé publique



France d'utiliser les bornes inférieures de l'intervalle, est notable pour les percentiles élevés de la distribution.

I TABLEAU 51 I

Analyse comparative des consommations d'eau du robinet estimées selon les modalités de traitement appliquées par Santé publique France et par le groupe de travail (GT) « alimentation » de Elfe

	Traitement SPFrance	Traitement GT « alimentation » Elfe
Consommation d'eau en bouteille		
	→P25 = 12 L/an	→P25 =12 L/an
	→P50 =150 L/an	→P50 =192 L/an
	→P75 = 379 L/an	→P75 = 548 L/an

Les données notées en rouge sont celles pour lesquelles il existe une différence entre les deux méthodes.

- Consommation de boissons alcoolisées

Les fréquences déclarées de consommation de boissons alcoolisées (avant de connaître la grossesse et en ayant connaissance de la grossesse) ont été transformées par le groupe «alimentation» de Elfe de la manière suivante :

- Pas d'alcool pendant cette période → 0/an
- Moins d'un verre par mois durant cette période → 4 verres/an (1 pour chacun des types d'alcool proposés)
- Au moins 1 verre par mois
 - o Si le nombre de verres par mois n'est pas précisé → 24 verres / an (6 pour chacun des types d'alcool proposés)
 - o Si le nombre de verre par mois est précisé → chiffre indiqué

La fréquence moyenne pendant la grossesse a été calculée de la manière suivante : (fréquence au cours de la période où la femme était enceinte sans le savoir + 2*(fréquence au cours de la période où la femme savait qu'elle était enceinte))/3. Ce calcul a été fait en considérant l'hypothèse selon laquelle la période où la femme est enceinte sans le savoir correspond au 1^{er} trimestre de la grossesse.

La comparaison des fréquences de consommation d'alcool selon les deux modalités de traitement (Santé publique France et groupe « alimentation » de Elfe), montre qu'il existe une différence de la deuxième classe de consommation d'alcool, avant la grossesse connue (cf. tableau 52).

I TABLEAU 52 I

Analyse comparative des consommations d'alcool estimées selon les modalités de traitement appliquées par Santé publique France et par le groupe de travail (GT) « alimentation » de Elfe

	Traitement SPFrance	Traitement GT « alimentation » Elfe
Consommation d'alcool une fois la grossesse connue		
Non	→ 0/an	→ 0/an
Oui	→ > 0 fois/an	→ > 0 fois/an
Consommation d'alcool avant l'état de grossesse connu		
Jamais	→ 0/an	→ 0/an
Moins d'un verre par semaine	→ [5-18] fois/an	→ [4-24] fois/an
Un verre ou plus par semaine	→ >=52 fois/an	→ >=52 fois/an

L'analyse comparative des consommations alimentaires et de boissons, calculées selon les méthodes de traitement appliquées par Santé publique France et le groupe « alimentation » de Elfe, montre que, parmi les variables explicatives utilisées pour la recherche des déterminants de l'imprégnation par les métaux et métalloïdes, il existe des différences dans l'estimation des fréquences de consommation de légumes d'eau du robinet et d'alcool avant l'état de grossesse connu. Dès lors que ces différences étaient susceptibles d'avoir un impact sur les résultats des analyses multivariées conduites dans le volet périnatal, des analyses de sensibilité ont été réalisées. La démarche appliquée et les résultats obtenus sont détaillés ci-dessous.

- Consommations alimentaires

Dans le volet périnatal, La variable de **consommation de légumes** (somme des 22 items) a été étudiée notamment pour la recherche des déterminants de l'exposition au plomb. L'analyse comparative montre que le traitement appliqué par Santé publique France pour cette variable entraîne une sur-estimation des fréquences de consommation de légumes par rapport aux données corrigées du groupe « alimentation » de Elfe. Une analyse de sensibilité a néanmoins permis de s'assurer que cette sur-estimation n'avait pas d'impact sur les résultats de la recherche des déterminants de l'exposition au plomb mis en évidence dans le volet périnatal (cf. tableau ci-après).

	Moyenne [P25 – P75]	Résultats du volet périnatal de biosurveillance (plomb)		Résultats avec utilisation de la variable traitée par le groupe "alimentation" Elfe	
		Augmentation entre le P25 et P75		Augmentation entre le P25 et P75	
		%	IC95%	%	IC95%
Consommation de légumes (nb de fois par mois)	104,4 [56,5 – 133,1]	8,3 %	[4,2 ; 12,0]	7,1 %	[3,7 ; 11,0]

- Consommation de boissons non alcoolisées

La variable « **consommation d'eau du robinet** » a été utilisée pour la recherche des déterminants de l'exposition au plomb. Les résultats de l'analyse de sensibilité montrent que le fait d'introduire la variable « consommation d'eau du robinet », telle que recodée par le groupe « alimentation » de Elfe, ne modifie pas les résultats de la recherche des déterminants de l'exposition au plomb mis en évidence dans le volet périnatal (cf. résultats ci-dessous).

	Résultats du volet périnatal de biosurveillance (BPA)		Résultats avec utilisation de la variable traitée par le groupe "alimentation" Elfe	
	Moyenne [P25 – P75]	Augmentation entre le P25 et P75		Augmentation entre le P25 et P75
		%	IC95%	%
Consommation d'eau du robinet (nb de litres/mois)	22,4 [3,2 – 33,5]	11,0%	[3,7 ; 18,0]	13,0 % [6,8 ; 20,0]

- Consommation de boissons alcoolisées

La variable « consommation d'alcool avant la **grossesse** » a été utilisée notamment pour la recherche des déterminants de l'exposition au plomb. Les résultats de l'analyse de sensibilité montrent que le fait d'introduire la variable « consommation d'alcool avant la grossesse », telle que recodée par le groupe « alimentation » de Elfe, ne modifie pas les résultats de la recherche des déterminants de l'exposition au BPA mis en évidence dans le volet périnatal (cf. tableau ci-dessous).

	Résultats du volet périnatal de biosurveillance (plomb)	Résultats après "reclassement" de la consommation par le groupe "alimentation" Elfe
	% Augmentation [IC95%]	% Augmentation [IC95%]
Consommation d'alcool avant l'état de grossesse connu		
Jamais	Référence	Référence
Moins de 1 verre par semaine	-3,1 [-11,7 ; 5,9]	-1,7 [-10,7 ; 7,1]
1 verre ou plus par semaine	10,7 [1,4 ; 20,4]	11,5 [2,1 ; 22,4]

Annexe 2 : Étapes d'estimation d'un intervalle de confiance

Rappels relatifs au plan de sondage

Le plan de sondage du volet périnatal est un plan aléatoire stratifié à deux degrés avec tirage exhaustif au deuxième degré. D'abord, un échantillon stratifié de maternités (unités primaires) a été tiré. Ensuite, toutes les femmes qui ont accouché (unités secondaires) dans les maternités tirées au sort durant les jours d'enquête ont été enquêtées. Le nombre des unités primaires dans chacune des cinq strates (moins de 700 naissances par an, de 700 à 1 009 naissances, de 1 010 à 1 421 naissances, de 1 422 à 2 196 naissances et 2 197 naissances ou plus) a été calculé proportionnellement au nombre total de naissances dans la strate en 2008.

Les analyses ont été réalisées avec la version R 3.1.0 (R Development Core Team, 2008) qui, via le package SURVEY (Lumley T. *survey: analysis of complex survey samples. R package version 3 26 2011*), permet l'analyse des données issues d'un plan de sondage complexe.

Implémentation du plan de sondage (stratification ; 2 degrés)

La déclaration sous R du plan de sondage prend en compte l'ensemble des caractéristiques du plan d'échantillonnage du volet périnatal (poids de sondage ; grappe ; stratification).

Library (survey) # package de Thomas Lumley sous le logiciel R

```
plan_sondage <- svydesign(ids = id_mat,  
                        strata = num_strate,  
                        weight = poids_ind,  
                        fpc = fpc,  
                        data = (data), nest = TRUE)
```

id_mat : l'identification de l'unité primaire ici il s'agit de la maternité

num_strate : numéro de la strate ; pour le volet périnatal il y avait 5 strate (« moins de 700 naissances par an », « de 700 à 1 009 naissances », « de 1 010 à 1 421 naissances », « de 1 422 à 2196 naissances » et « 2 197 naissances ou plus »)

poids_ind : poids de sondage de la mère

fpc : nombre de maternité dans chaque strate

L'estimation de l'intervalle de confiance d'un estimateur (moyenne, quantile, etc.) peut être réalisée par une méthode analytique, principalement la linéarisation, ou par une des techniques de réplification. Pour le volet périnatal, nous avons opté pour une des nombreuses variantes de réplification. Ce choix a été dicté par la diversité des estimateurs (moyenne, percentiles etc.) qui pour certains d'entre eux sont plus aisément obtenus par des méthodes de rééchantillonnage. Dans le cas de notre étude, nous avons choisi d'utiliser la méthode de bootstrap avec remise basée sur Canty (Canty AJ, Davison AC. (1999) *Resampling-based variance estimation for labour force surveys. The Statistician* 48:379-391). Lumley (Lumley T (2010) *Complex Surveys: a guide to analysis using R Wiley*) recommande cette approche lorsque les strates sont grandes et représentent une grande partie de la population.

La procédure de calcul se résume en trois étapes :

Étape 1 : on note par :

$n_{h(h=1, \dots, 5)}$: le nombre de maternités de la strate h incluses dans l'échantillon initial

w_{hij} : le poids de sondage initial de la j^{e} mère de la i^{e} maternité de la strate h

Si n_h est le nombre de maternités observées dans la strate h , alors n_h maternités sont échantillonnées avec remise à partir de la strate h . Cet échantillonnage est effectué

indépendamment dans les 5 strates afin de produire un échantillon de bootstrap des données de l'enquête. Soit r_{boot} le nombre d'échantillons bootstrap. Supposons qu'on souhaite créer les poids ajustés de la k^e réplication bootstrap. w_{hij} est le poids d'échantillonnage attaché à la j^e mère de l' i^e maternité de la strate h . Le poids ajusté de la j^e mère est donné par :

$$w_{hij}^* = m_{hi}^* \times w_{hij}$$

Où m_{hi}^* est le nombre de fois que la maternité i de la strate h a été rééchantillonnée.

Implémentation sous R de la technique de réplication

```
boot_test_mul <- with(plan_sondage,
  as.svrepdesign(plan_sondage,
    type = "bootstrap", replicate = r_boot))
```

plan_sondage : plan de sondage du volet biologique
 $r_{boot} = 1\ 000$ échantillons bootstrap

Étape 2 : nous estimons la valeur de notre estimateur pour la k^e réplication en utilisant le package « survey » (par exemple la fonction « svymean » pour estimation la moyenne). Le k^e jeu de poids ajustés a été utilisé lors de cette estimation.

Étape 3 : les étapes 1 et 2 ont été répétées 1 000 fois.

À la fin de cette procédure, nous obtenons 1 000 estimations de notre estimateur (moyenne, quantile, etc.). Donc, la valeur de notre estimateur est égale à la moyenne des 1 000 estimations et son IC95% = [$P_{2.5}$ de la distribution des 1 000 estimations ; $P_{97.5}$ de la distribution des 1 000 estimations].

Annexe 3 : Description de la non-réponse du sous-échantillon et évaluation de la représentativité

1. Sous-échantillon de femmes enceintes sélectionnées pour la réalisation des dosages dans le sang du cordon

- Non-réponse des maternités (totale et partielle)

Parmi les 211 maternités sollicitées pour participer au volet biologique de la cohorte Elfe, 147 (69,7%) ont réalisé au moins un prélèvement de sang de cordon au moment de l'accouchement. La comparaison des caractéristiques des 64 maternités n'ayant réalisé aucun prélèvement de sang de cordon (soit un taux de non-réponse totale de 30,3%) avec celles des 211 sollicitées, montre que les taux de non-réponse totale diffèrent selon la région et le statut de la commune de la maternité, son niveau de médicalisation et le nombre d'accouchements réalisés par an (cf. tableau ci-dessous).

Par ailleurs, les taux de participation des 147 maternités ayant réalisé au moins un prélèvement de sang de cordon à chacune des 3 vagues d'inclusion s'élèvent à 88,4%, 90,5% et 91,8% (soit un taux de non-réponse partielle⁷² des maternités d'environ 10% pour chaque vague).

Il existait donc un biais potentiel lié à la non-réponse des maternités pour le recueil de sang de cordon, mais ce biais a pu être limité en prenant en compte les caractéristiques des maternités non-participantes et participantes au recueil de sang de cordon lors du calcul des pondérations.

I TABLEAU 53 I

Caractéristiques des maternités sollicitées pour le volet biologique et des maternités non-participantes au recueil de sang du cordon

Variables caractérisant les maternités		Maternités sollicitées pour le volet biologique (effectif)	Maternités n'ayant réalisé aucun prélèvement de sang du cordon (non réponse totale)	Taux de non-réponse (%)	p
Total		211	64	30,3%	
Région en 5 modalités	<i>IdF-Picardie-Centre</i>	61	30	49,2%	<0,0001
	<i>Nord-Est</i>	53	3	5,7%	
	<i>Nord-Ouest</i>	34	10	29,4%	
	<i>Sud-Est</i>	38	17	44,7%	
	<i>Sud-Ouest</i>	25	4	16,0%	
Niveau de médicalisation	<i>NIV1</i>	73	23	31,5%	0,20
	<i>NIV2</i>	104	35	33,7%	
	<i>NIV3</i>	34	6	17,6%	
Statut juridique	<i>Privé lucratif</i>	49	20	40,8%	0,17
	<i>Privé non lucratif</i>	19	6	31,6%	
	<i>Public</i>	143	38	26,6%	
Taille de la maternité (nombre d'accouchements par an)	<i>moins de 700</i>	12	2	16,7%	0,22
	<i>de 700 à 1009</i>	31	7	22,6%	
	<i>1010 à 1421</i>	39	12	30,8%	
	<i>1422 à 2196</i>	62	16	25,8%	
Statut de la commune	<i>2197 ou +</i>	67	27	40,3%	<0,0001
	<i>Banlieue</i>	67	36	53,7%	
	<i>Ville isolée</i>	7	1	14,3%	
	<i>Ville-centre</i>	137	27	19,7%	

⁷² La non-réponse partielle des maternités est définie par la non-participation des maternités à certaines vagues

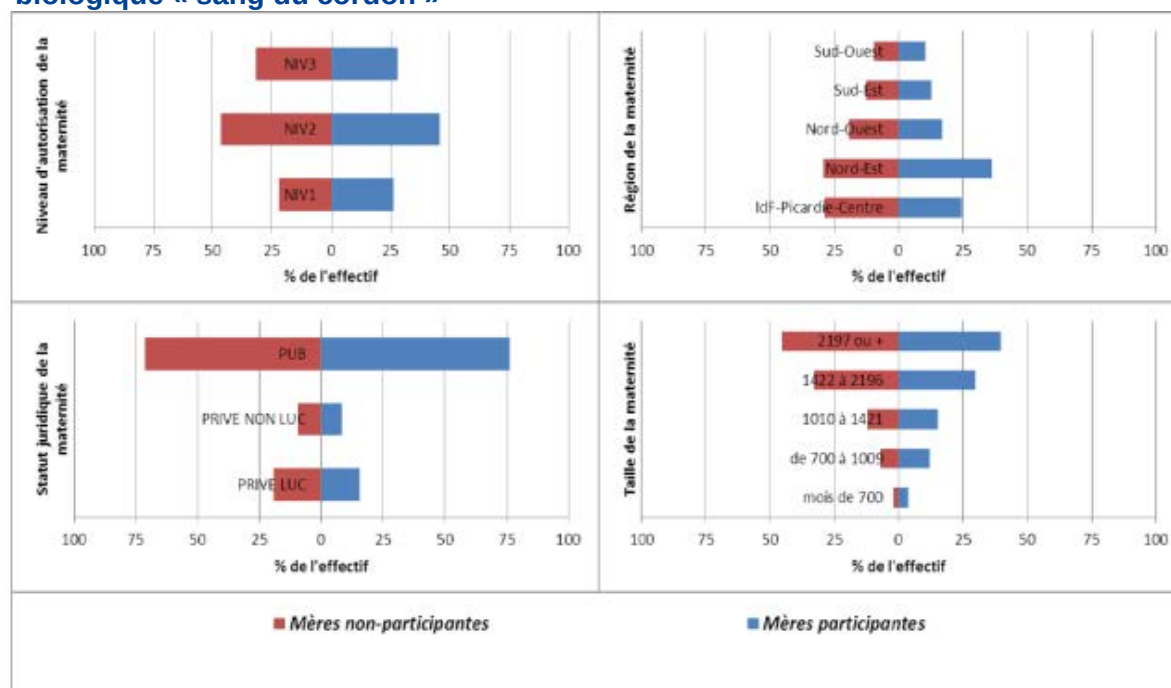
I TABLEAU 53 (suite) I

Caractéristiques des maternités sollicitées pour le volet biologique et des maternités non-participantes au recueil de sang du cordon

Variables caractérisant les maternités		Maternités sollicitées pour le volet biologique (effectif)	Maternités n'ayant réalisé aucun prélèvement de sang du cordon (non réponse totale)	Taux de non-réponse (%)	p
Pourcentage de surface agricole ⁷³	<= 9,6 %	44	15	19,7%	<0,002
	] 9,6 % - 20,9 %]	41	11	26,8%	
	] 20,9 - 30,9 %]	76	25	56,8%	
	> 30,9 %	50	13	26,0%	
Nombre de sites Polluant ⁷⁴	<= 21 sites	34	6	17,6%	0,003
	[22 - 47] sites	51	30	48,4%	
	[48 - 109] sites	64	16	25,0%	
	> 109 sites	62	12	23,5%	

I FIGURE 2 I

Comparaison des caractéristiques des maternités d'accouchement entre l'échantillon des femmes enceintes participantes et non-participantes au volet biologique « sang du cordon »



⁷³ Données issues de la base Corine land cover (CLC 2006) <http://www.developpement-durable.gouv.fr/Corine-Land-Cover.html> et du Registre parcellaire graphique agricole (RPG 2010)

<http://www.geoportail.gouv.fr/donnees?thematique=Agriculture&type=thematique>

⁷⁴ Données du Registre français des émissions polluantes (iREP 2010)

<http://www.pollutionsindustrielles.ecologie.gouv.fr/IREP/index.php>

- Non-réponse totale des femmes enceintes⁷⁵

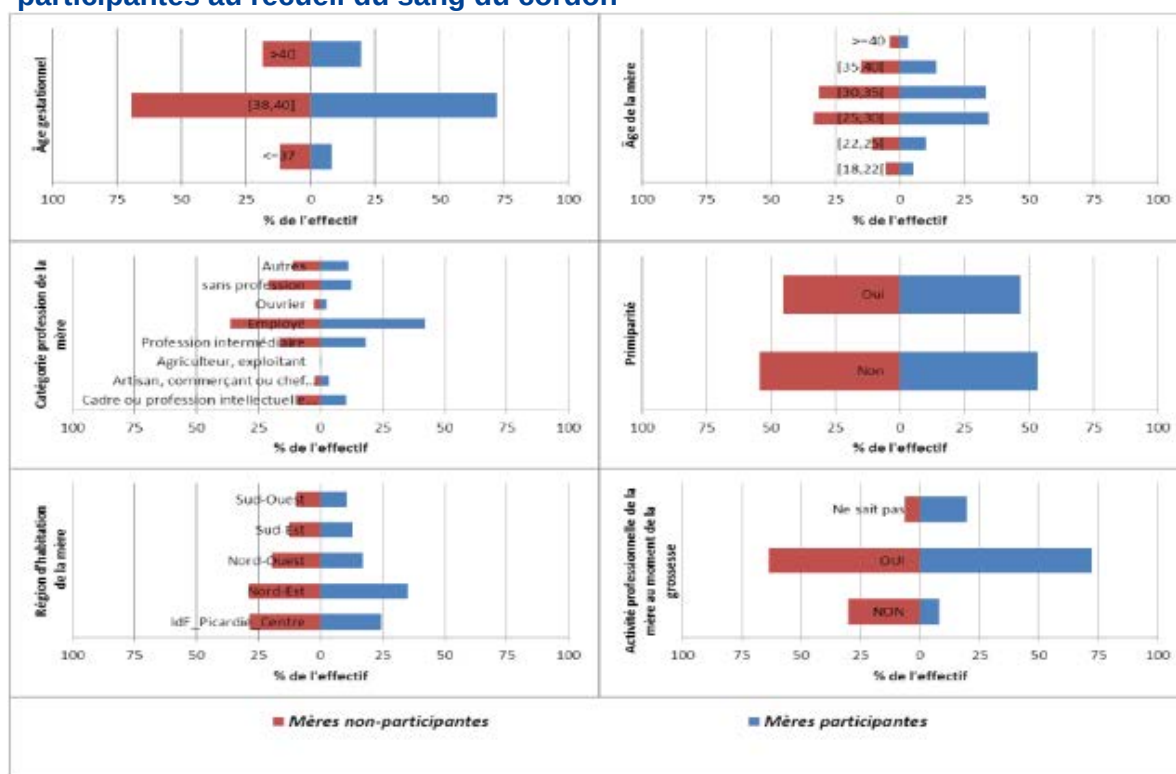
Parmi les 14 179 mères ayant accouché dans l'une des 147 maternités participantes, au cours des 3 vagues d'inclusion du volet biologique, seulement 3 688 (26 %) mères ont donné leur consentement pour la conservation et l'utilisation du prélèvement de sang de cordon.

L'analyse comparative des caractéristiques des mères et de leurs maternités d'accouchement, montre qu'il existe des différences de répartition pour les variables étudiées entre l'échantillon des mères participantes et non-participantes au volet biologique « sang du cordon » (cf. figure ci-dessous).

L'influence des différences identifiées (profession de la mère, activité au moment de la grossesse, région de la maternité d'accouchement) sur les résultats finaux a néanmoins pu être limitée en utilisant ces variables lors de la correction de la non-réponse.

I FIGURE 3 I

Comparaison des caractéristiques des femmes enceintes participantes et non-participantes au recueil du sang du cordon



- Exclusion de femmes enceintes

Parmi les 3 688 mères pour lesquelles un prélèvement de sang de cordon était disponible en biothèque, 1 050 ont été initialement exclues pour le tirage au sort des 2 000 sujets du sous-échantillon « sang du cordon », en raison de quantité de matrice disponible en biothèque insuffisante.

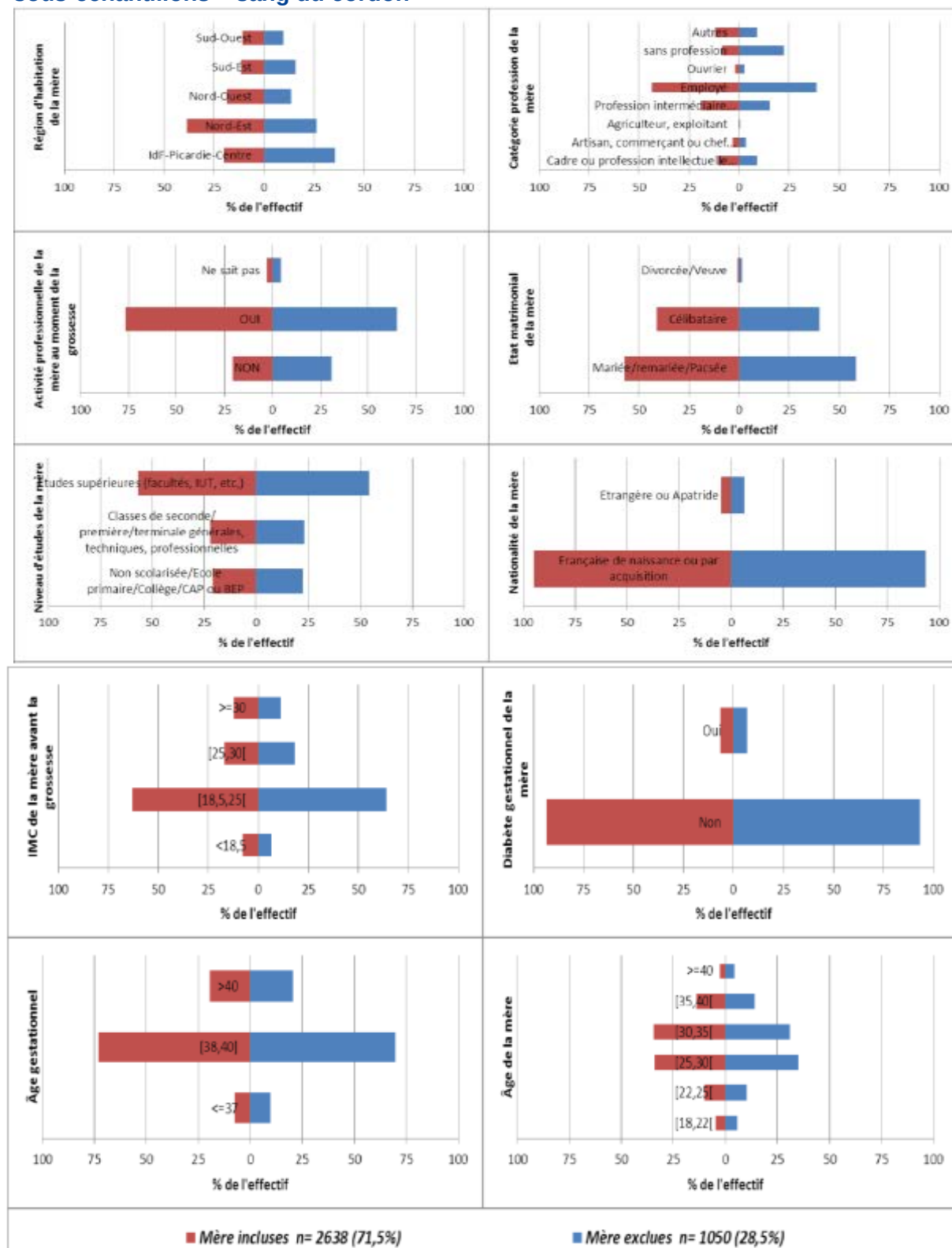
⁷⁵ La non-réponse totale des mères est définie par l'absence d'échantillon d'urine disponible en biothèque

Parmi les 2 000 mères tirées au sort, 30 ont été exclues suite au constat d'anomalies de volumétrie et d'identification, lors de la sortie des échantillons de biothèque et de leur envoi au laboratoire de dosage.

L'analyse comparative des caractéristiques des mères incluses et exclues du sous-échantillon « sang du cordon », montre que l'exclusion des mères ne semble pas entraîner de déformation majeure de ce sous-échantillon (cf. figures ci-dessous). Les différences identifiées (région d'habitation de la mère, profession de la mère) étaient limitées et ont pu être corrigées par la pondération et le redressement de l'échantillon.

I FIGURE 4 I

Comparaison des caractéristiques géographique et socio-économiques des femmes enceintes entre l'échantillon des femmes enceintes incluses et exclues du tirage des sous-échantillons « sang du cordon »



Le processus de calcul des pondérations décrit dans la partie méthode (cf.2.5.1) a été appliqué pour le calcul des jeux de poids du sous-échantillon « sang du cordon ».

Une comparaison sur quelques variables d'intérêt, entre les distributions pondérées et celles connues pour la population cible a été réalisée spécifiquement pour le sous-échantillon « sang du cordon ». Sur la base des informations disponibles, ces analyses montraient qu'après correction de la non-réponse (au niveau maternité et au niveau mère), les distributions des caractéristiques des femmes enceintes sélectionnées dans ce sous-échantillon s'approchaient de la distribution des caractéristiques disponibles pour la population cible (Enquête nationale périnatale 2010 et Etat civil 2011).

2. Sous-échantillon de femmes enceintes sélectionnées pour la réalisation des dosages dans les cheveux

- Non-réponse des maternités (totale et partielle)

Parmi les 211 maternités sollicitées pour participer au volet biologique de la cohorte Elfe, et en particulier pour participer au recueil de cheveux, 56 maternités n'ont réalisé aucun prélèvement de cheveux au cours des 3 vagues d'inclusion avec prélèvements biologiques en maternité. Autrement dit, seulement 155 maternités, soit 73,5% des maternités du volet biologique Elfe, ont participé au recueil des cheveux de la mère au moment de l'accouchement.

Le tableau ci-dessous montre que les taux de non-réponse variaient significativement pour les variables telles que la région de la maternité et le statut de la commune. Les taux de non-réponse sont ainsi plus élevés pour les maternités localisées dans les deux groupes de régions Sud-Est et Ile-de-France-Picardie-Centre ainsi que pour les maternités rattachées à des communes de banlieue. Les taux de non-réponse étaient également plus élevés pour les maternités dont le niveau de médicalisation est de 2 et les maternités privées à but lucratif. Enfin, le taux de non-réponse des maternités de petites tailles est moins élevé que celui des maternités de grandes et moyennes tailles.

Il peut donc exister un biais lié à la non-réponse totale des maternités pour le recueil des cheveux, mais ce biais a néanmoins pu être limité en prenant en compte les caractéristiques des maternités non-participantes et participantes au recueil de cheveux lors du calcul des pondérations.

I TABLEAU 54 I

Caractéristiques des maternités sollicitées pour le volet biologique et des maternités non-participantes au recueil des cheveux

Variables caractérisant les maternités		Maternités sollicitées pour le volet biologique (effectif)	Maternités n'ayant réalisé aucun prélèvement de cheveux (non réponse totale)	Taux de non-réponse (%)	p
Total		211	56	26,5%	
Région en 5 modalités	<i>IdF-Picardie-Centre</i>	61	24	39,3%	<0,0001
	<i>Nord-Est</i>	53	3	5,7%	
	<i>Nord-Ouest</i>	34	8	23,5%	
	<i>Sud-Est</i>	38	16	42,1%	
	<i>Sud-Ouest</i>	25	5	20,0%	
Niveau de médicalisation	<i>NIV1</i>	73	20	27,4%	0,09
	<i>NIV2</i>	104	32	30,8%	
	<i>NIV3</i>	34	4	11,8%	
Statut juridique	<i>Privé lucratif</i>	49	19	38,8%	0,08
	<i>Privé non lucratif</i>	19	4	21,1%	
	<i>Public</i>	143	33	23,1%	
Taille de la maternité (nombre d'accouchements par an)	<i>moins de 700</i>	12	2	16,7%	0,85
	<i>de 700 à 1009</i>	31	7	22,6%	
	<i>1010 à 1421</i>	39	12	30,8%	
	<i>1422 à 2196</i>	62	16	25,8%	
	<i>2197 ou +</i>	67	19	28,4%	
Statut de la commune	<i>Banlieue</i>	67	31	46,3%	<0,0001
	<i>Ville isolée</i>	7	1	14,3%	
	<i>Ville-centre</i>	137	24	17,5%	
Pourcentage de surface agricole⁷⁶	<i><= 9,6 %</i>	44	18	40,9%	0,10
	<i>] 9,6 % - 20,9 %]</i>	41	10	24,4%	
	<i>] 20,9 - 30,9 %]</i>	76	16	21,1%	
	<i>> 30,9 %</i>	50	12	24,0%	
Nombre de sites Polluant⁷⁷	<i><= 21 sites</i>	34	6	17,6%	0,13
	<i>[22 - 47] sites</i>	51	13	25,5%	
	<i>[48 - 109] sites</i>	64	14	21,9%	
	<i>> 109 sites</i>	62	23	37,1%	

⁷⁶ Données issues de la base Corine land cover (CLC 2006) <http://www.developpement-durable.gouv.fr/Corine-Land-Cover.html> et du Registre parcellaire graphique agricole (RPG 2010)

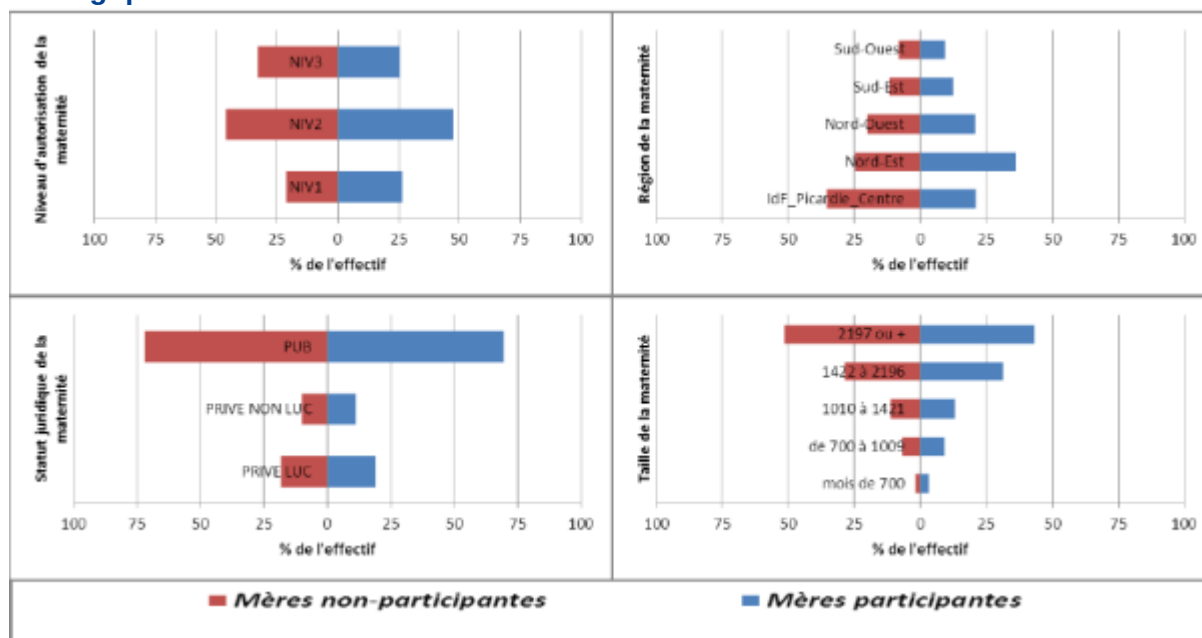
<http://www.geoportail.gouv.fr/donnees?thematique=Agriculture&type=thematique>

⁷⁷ Données du Registre français des émissions polluantes (iREP 2010)

<http://www.pollutionsindustrielles.ecologie.gouv.fr/IREP/index.php>

I FIGURE 5 I

Comparaison des caractéristiques des maternités d'accouchement entre l'échantillon des femmes enceintes participantes et non-participantes au volet biologique « cheveux »



- Non-réponse totale des femmes enceintes⁷⁸

15 779 mères ont accouché au cours des vagues d'inclusion 2, 3 et 4, dans l'une des 155 maternités ayant accepté de participer au recueil de cheveux. Parmi elles, seulement 5 154 mères ont accepté de donner une mèche de cheveux en maternité, ce qui correspond à un taux de non-réponse totale des mères au recueil de cheveux de 67 %.

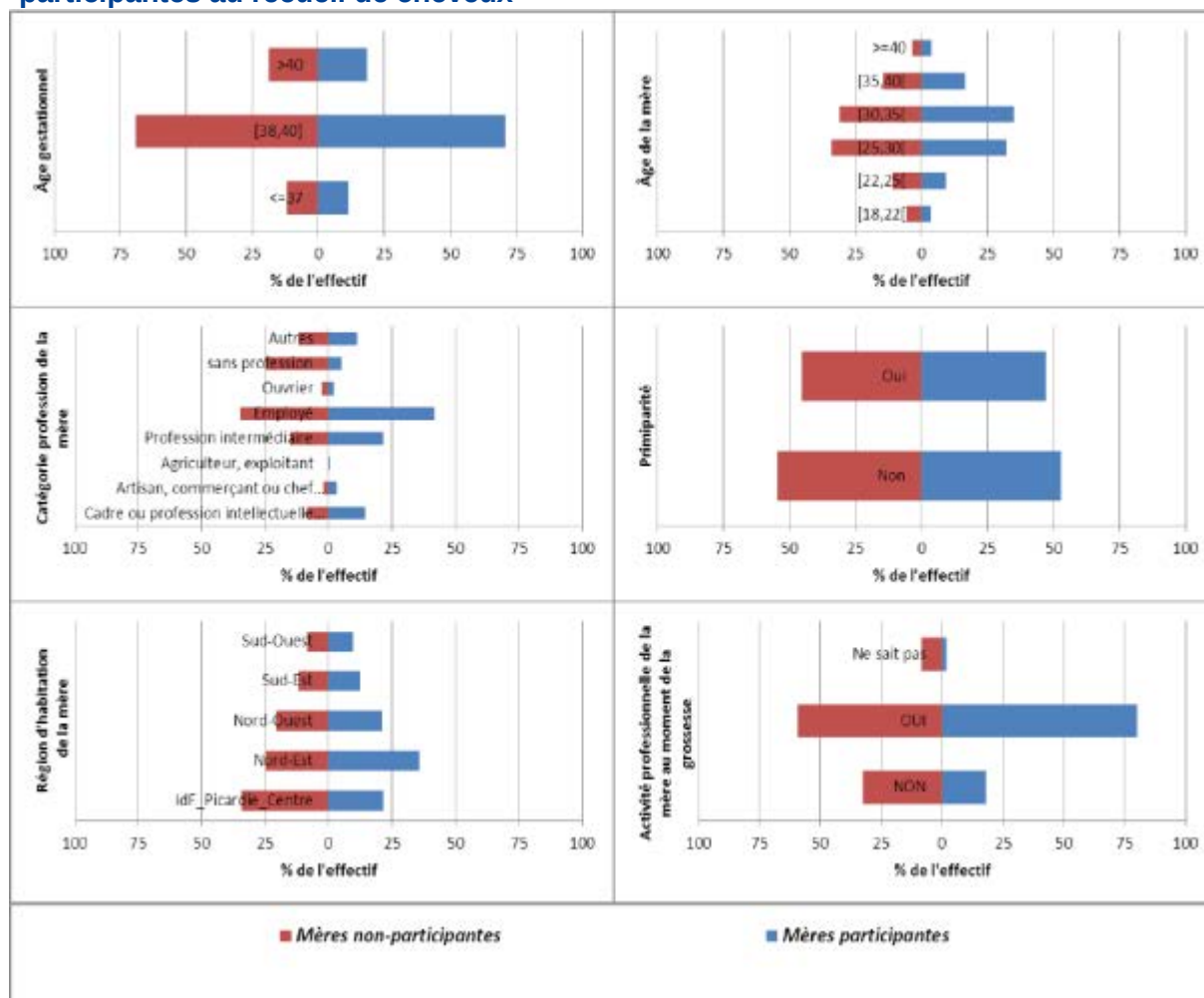
L'analyse comparative des caractéristiques des mères et de leurs maternités d'accouchement, montre qu'il existe des différences de répartition pour les variables étudiées entre l'échantillon des mères participantes et non-participantes au volet biologique « cheveux » (cf. figure ci-dessous).

L'influence des différences identifiées (profession de la mère, activité au moment de la grossesse, région de la maternité d'accouchement) sur les résultats finaux a néanmoins pu être limitée en utilisant ces variables lors de la correction de la non-réponse.

⁷⁸ La non-réponse totale des mères est définie par l'absence d'échantillon d'urine disponible en biothèque

I FIGURE 6 I

Comparaison des caractéristiques des femmes enceintes participantes et non-participantes au recueil de cheveux



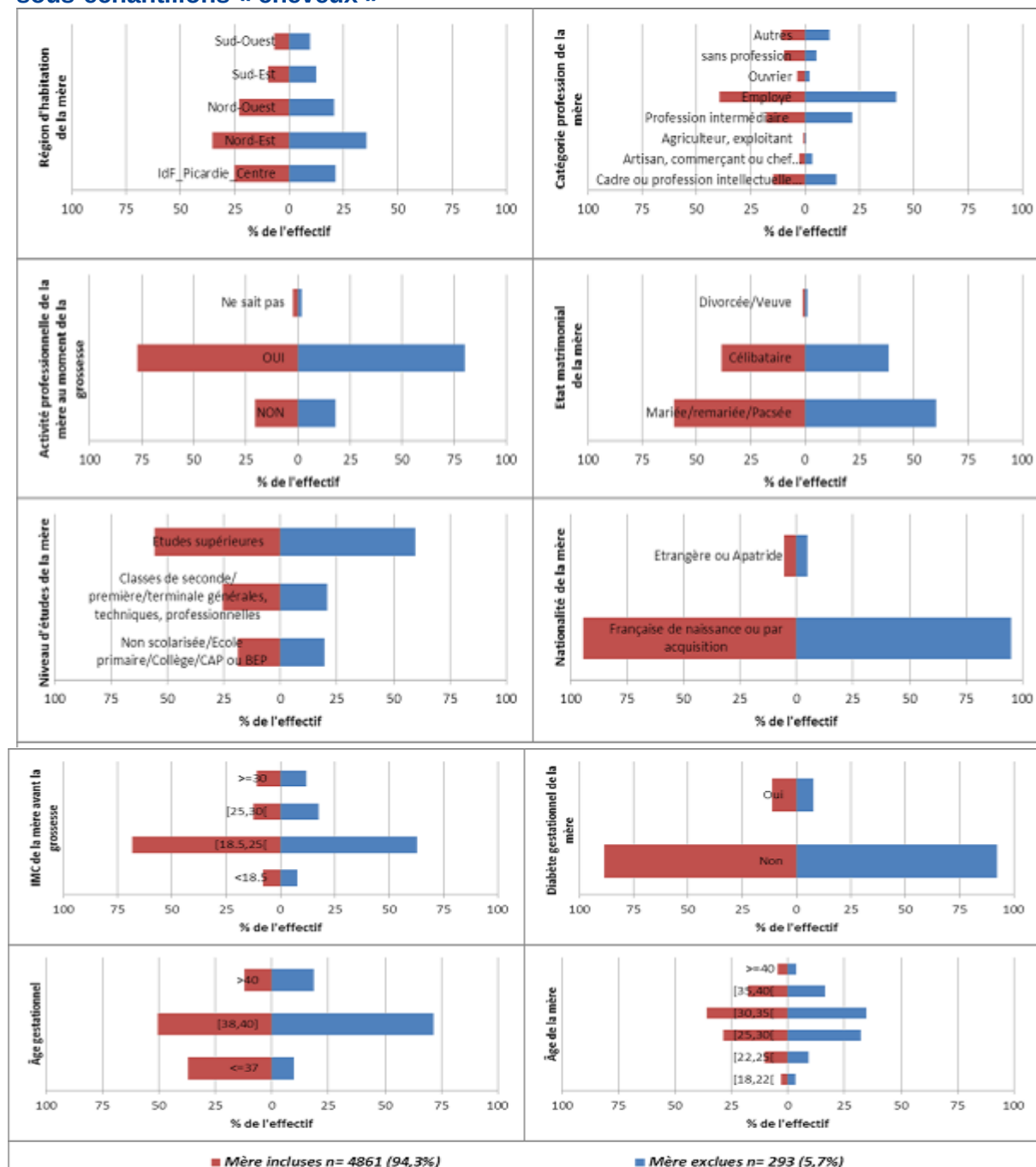
- Exclusion de femmes enceintes

Parmi les 5 154 mères pour lesquelles un prélèvement de cheveux est disponible en biothèque, 293 (5,7%) ont été exclues du tirage pour la constitution du sous-échantillon « cheveux », car la quantité de matrice disponible en biothèque était insuffisante pour ces sujets. Autrement dit, 4 861 mères, soit 94,3% des mères avec prélèvement de cheveux, étaient éligibles pour le tirage au sort des 2 000 sujets pour lesquels le dosage du mercure dans les cheveux sera réalisé dans le cadre du volet.

L'analyse comparative des caractéristiques des mères incluses et exclues du sous-échantillon « cheveux », montre que l'exclusion des mères ne semble pas entraîner de déformation majeure de ce sous-échantillon (cf. figures ci-dessous). Les différences identifiées (région d'habitation de la mère, profession de la mère) étaient limitées et ont pu être corrigées par la pondération et le redressement de l'échantillon.

I FIGURE 7 I

Comparaison des caractéristiques géographique et socio-économiques des femmes enceintes entre l'échantillon des femmes enceintes incluses et exclues du tirage des sous-échantillons « cheveux »



Le processus de calcul des pondérations décrit dans la partie méthode (cf.2.5.1) a été appliqué pour le calcul des jeux de poids du sous-échantillon « cheveux ».

Une comparaison sur quelques variables d'intérêt, entre les distributions pondérées et celles connues pour la population cible a été réalisée spécifiquement pour le sous-échantillon « cheveux ». Sur la base des informations disponibles, ces analyses montraient qu'après correction de la non-réponse (au niveau maternité et au niveau mère), les distributions des caractéristiques des femmes enceintes sélectionnées dans ce sous-échantillon s'approchaient de la distribution des caractéristiques disponibles pour la population cible (Enquête nationale périnatale 2010 et Etat civil 2011).

3. Sous-échantillon de femmes enceintes sélectionnées pour la réalisation des dosages urinaires

La qualité du sous-échantillon de sujets sélectionnés pour la réalisation des dosages urinaires a été présentée dans le Tome 1 du volet périnatal.

La conclusion montrait que sur la base des informations disponibles, les distributions des caractéristiques des femmes enceintes sélectionnées dans ce sous-échantillon s'approchaient de la distribution des caractéristiques disponibles pour la population cible (Enquête nationale périnatale 2010 et Etat civil 2011) après correction de la non-réponse (au niveau maternité et au niveau mère).

Annexe 4 : Procédure de recherche des déterminants

La procédure suivante a été utilisée pour sélectionner les variables potentiellement liées aux niveaux d'imprégnation par les métabolites de phtalates :

- Dans un premier temps, une liste de variables explicatives et d'ajustement à analyser a été établie au vu des données de la littérature. Les variables testées pour chacun des biomarqueurs sont listées ci-dessous.
- Parmi ces variables, certaines ont été sélectionnées *a priori* afin d'être forcées dans le modèle, compte tenu de leur influence connue sur l'imprégnation par le biomarqueur étudié.
- Chacune des variables explicatives sélectionnées mais non « forcées » ont ensuite été introduites une à une dans le premier modèle. Seules les variables améliorant le critère d'information d'Akaike (AIC) ont été conservées.

L'ensemble des variables sélectionnées aux étapes précédentes était inclus dans le modèle final.

a. Antimoine

Variables testées dans le modèle

Variables d'ajustement

Revenu mensuel du foyer

Niveau d'étude de la mère

Concentration urinaire de créatinine

Âge de la mère

IMC

Variables explicatives

Consommation d'eau en bouteille

Consommation d'eau de robinet

Fréquence de consommation de céréales et fruits à coque

Fréquence de consommation de pain

Fréquence de consommation de viandes (viandes blanches et rouges)

Fréquence de consommation d'abats

Fréquence de consommation de charcuterie

Fréquence de consommation d'œufs

Fréquence de consommation de poisson

Fréquence de consommation de coquillages et crustacés

Fréquence de consommation de pomme de terre

Fréquence de consommation de féculents (riz, pâtes, semoule)

Fréquence de consommation de fruits et légumes

Fréquence de consommation de légumes secs

Fréquence de consommation de produits chocolatés

Fréquence de consommation de produits laitiers (lait, crème, fromage blanc et fromages)

Consommation de café

Consommation de thé

Consommation d'alcool

Statut tabagique de la mère

b. Arsenic

Variables testées dans le modèle

Variables d'ajustement

Revenu mensuel du foyer

Niveau d'étude de la mère

Concentration urinaire de créatinine

Age de la mère

IMC

Variables explicatives

Consommation d'eau en bouteille

Fréquence de consommation de poisson

Fréquence de consommation de coquillages et crustacés

Consommation de vin pendant la grossesse connue

Consommation de bière pendant la grossesse

Consommation de cidre pendant la grossesse

Statut tabagique de la mère

Présence d'arbres ou potager au domicile

Nombre de site potentiellement polluant à l'arsenic à proximité de la commune de résidence

c. Cadmium

Variables testées dans le modèle

Variables d'ajustement

Revenu mensuel du foyer

Niveau d'étude de la mère

Concentration urinaire de créatinine

Age de la mère

IMC

Variables explicatives

Fréquence de consommation des légumes racines

Fréquence de consommation du pain

Consommation de l'eau en bouteille

Consommation de l'eau de robinet

Fréquence de la consommation du chocolat

Fréquence de la consommation des pommes de terre

Fréquence de consommation du poisson

Fréquence de consommation des champignons

Fréquence de consommation des abats

Fréquence de consommation de coquillages et crustacés

Fréquence de consommation de céréales

Présence d'arbres ou potager au domicile

Nombre de sites polluant au cadmium à proximité de la commune de résidence

L'âge gestationnel

Statut tabagique de la mère

d. Chrome

Variables testées dans le modèle

Variables d'ajustement

Revenu mensuel du foyer

Niveau d'étude de la mère

Concentration urinaire de créatinine

Age de la mère

IMC

Variables explicatives

Fréquence de consommation des produits carnés

Consommation de l'eau en bouteille

Consommation de l'eau de robinet

Fréquence de la consommation de produits laitiers et de fromages

Fréquence de consommation des aliments riches en acides gras saturés

Fréquence de consommation du pain,

Fréquence de consommation des légumes et fruits

Fréquence de consommation du poisson

Fréquence de consommation de légumes secs

Fréquence de consommation des abats

Fréquence de consommation de coquillages et crustacés

Fréquence de consommation de céréales et fruits à coques

Fréquence de consommation de chocolat

Consommation d'alcool

Présence d'arbres ou potager dans le jardin

Statut tabagique de la mère

e. Cobalt

Variables testées dans le modèle

Variables d'ajustement

Revenu mensuel du foyer

Niveau d'étude de la mère

Concentration urinaire de créatinine

Age de la mère

IMC

Variables explicatives

Consommation d'eau en bouteille

Consommation d'eau de robinet

Fréquence de consommation de céréales et fruits à coque

Fréquence de consommation de pain

Fréquence de consommation de viandes (viandes blanches et rouges)

Fréquence de consommation d'abats

Fréquence de consommation de charcuterie

Fréquence de consommation d'œufs

Fréquence de consommation de poisson

Fréquence de consommation de coquillages et crustacés

Fréquence de consommation de fruits et légumes

Fréquence de consommation de légumes secs

Fréquence de consommation de produits chocolatés

Fréquence de consommation de produits laitiers (lait, crème, fromage blanc)

Fréquence de consommation de fromages

Fréquence de consommation d'aliments riches en acides gras saturés (beurre, mayonnaise, etc.)

Consommation de café

Consommation de thé

Consommation d'alcool

Présence d'arbres ou potager dans le jardin

Statut tabagique de la mère

f. Étain

Variables testées dans le modèle

Variables d'ajustement

Revenu mensuel du foyer

Niveau d'étude de la mère

Concentration urinaire de créatinine

Age de la mère

IMC

Variables explicatives

Consommation d'eau en bouteille

Consommation d'eau de robinet

Fréquence de consommation d'aliments conservés en boîtes de conserve

Fréquence de consommation de féculents et produits céréaliers (pâtes, riz, semoule, pain, céréales)

Fréquence de consommation de produits carnés (viandes, abats, charcuterie, œufs)

Fréquence de consommation de poisson

Fréquence de consommation de coquillages et crustacés

Fréquence de consommation de fruits et légumes

Fréquence de consommation de légumes secs

Fréquence de consommation de produits laitiers (lait, crème, fromage blanc)

Fréquence de consommation de fromages

Consommation d'alcool

Statut tabagique de la mère

g. Mercure

Variables testées dans le modèle

Variables d'ajustement

Revenu mensuel du foyer

Niveau d'étude de la mère

Concentration urinaire de créatinine

Age de la mère

IMC

Prise de poids pendant la grossesse

Variation de poids de la mère au cours de l'année précédant la grossesse

Nombre de grossesses antérieures

Statut marital

Variables explicatives

Fréquence de consommation de poisson

Fréquence de consommation de coquillages et crustacés

Fréquence de consommation de produits chocolatés (barres chocolatées, chocolat en poudre, pâte à tartiner, chocolat)

Statut tabagique de la mère

Utilisation de produits de traitement des cheveux (coloration, décoloration, etc.)

Pays de naissance de la mère

Densité de la commune

Nombre de site potentiellement polluant au mercure à proximité de la commune de résidence

h. Nickel

Variables testées dans le modèle

Variables d'ajustement

Revenu mensuel du foyer

Niveau d'étude de la mère

Concentration urinaire de créatinine

Age de la mère

IMC

Variables explicatives

Consommation d'eau en bouteille

Consommation d'eau de robinet

Fréquence de consommation de féculents et produits céréaliers (pâtes, riz, semoule, pain, céréales)

Fréquence de consommation de produits carnés (viandes, charcuteries, abats, œufs)

Fréquence de consommation de poisson

Fréquence de consommation de coquillages et crustacés

Fréquence de consommation de fruits et légumes

Fréquence de consommation de légumes secs

Fréquence de consommation de produits laitiers (lait, fromage, crème, fromage blanc)

Consommation de café

Consommation de thé

Consommation d'alcool

Présence d'arbres ou potager dans le jardin

Présence de sites industriels potentiellement exposant au nickel à proximité du lieu de résidence

Statut tabagique de la mère

i. Plomb

Variables testées dans le modèle

Variables d'ajustement

Revenu mensuel du foyer

Niveau d'étude de la mère

Age de la mère

IMC

Nombre de grossesses antérieures

Nombre de personnes dans le foyer

Age gestationnel

Variables explicatives

Consommation d'eau en bouteille

Consommation d'eau de robinet

Fréquence de consommation de pain (y compris biscottes, etc.)

Fréquence de consommation de poisson

Fréquence de consommation de coquillages et crustacés

Fréquence de consommation de légumes

Fréquence de consommation de produits chocolatés

Fréquence de consommation de produits laitiers (lait, fromage, crème, fromage blanc)

Consommation de boissons non alcoolisées

Consommation d'alcool

Utilisation de cosmétiques traditionnels (khôl)

Utilisation de plats traditionnels (plats à tajine, vaisselle en céramique)

Ancienneté du logement (construction avant 1949)

Réalisation de travaux sur des canalisations au plomb desservant le logement pendant la grossesse

Statut tabagique de la mère

Pays de naissance de la mère

Présence d'arbres ou potager dans le jardin

Présence de sites industriels potentiellement exposant au plomb à proximité du lieu de résidence

Densité de population dans la commune de résidence

j. Vanadium

Variables testées dans le modèle

Variables d'ajustement

Revenu mensuel du foyer

Niveau d'étude de la mère

Concentration urinaire de créatinine

Age de la mère

IMC

Variables explicatives

Fréquence de consommation des viandes (blanches et rouges)

Fréquence de consommation des œufs

Consommation d'eau en bouteille

Consommation d'eau du robinet

Fréquence de la consommation de féculents (riz/pâtes/semoules)

Fréquence de la consommation de pain

Fréquence de consommation des aliments riches en acides gras saturé

Fréquence de consommation des légumes et fruits

Fréquence de consommation du poisson

Fréquence de consommation de légumes secs

Fréquence de consommation des abats

Fréquence de consommation de coquillages et crustacés

Fréquence de consommation de céréales et fruits à coques

Consommation de produits laitiers et fromages

Consommation de l'alcool

Statut tabagique de la mère
