

Etude INDEX

Etude d'imprégnation de la population aux polluants
atmosphériques de la zone industrialo-portuaire de
Fos-sur-Mer

Rapport d'étude

2018

Auteurs du rapport

Sylvaine Goix, Marine Periot, Khaled Douib : Institut Ecocitoyen pour la Connaissance des Pollutions (IECP)

Relecture

Jacques Gardon (IRD)

Promoteur

Philippe Chamaret (IECP)

Investigateurs

- Investigatrice principale : Sylvaine Goix (IECP) ;
- Médecins investigateurs : Philippe Lemerer (médecin généraliste à Istres) et Gisèle Henry (médecin généraliste à Fos-sur-Mer).

Comité scientifique

Marie-Mierre Etienne (AgroParisTech), Jacques Gardon (IRD)

Comité de pilotage

Muriel Andrieu Semmel (ARS), Gisèle Henry (Médecin généraliste Fos-sur-Mer), Philippe Lemerer (médecin généraliste Istres), Laurence Pascal (SPF), Daniel Moutet (ADPLGF), Pierre Verger (ORS PACA), Pierre-Henri Villard (IMBE)

Appui au rendu des résultats individuels

Bastien Domange (ApHM), Muriel Andrieu Semmel (ARS), Laurence Pascal (SPF), Philippe Malfait (SPF), Marie-Christine Savail (ARS), Laurent Chevallier (CHU Montpellier)

Recrutements des volontaires

Coordination : Sylvaine Goix (IECP)
Stéphanie Téna, Marine Periot (IECP)

Laboratoire d'Analyses

- Prélèvements, prétraitements, analyses biochimiques et envois : Brigitte Berrod (Analysbio, Fos-sur-Mer) ; Jean-Pierre Fayon (Unibio, Saint-Martin-de-Crau) ;
- Analyse des métaux, HAP et benzène : Renaud Persoons (Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU Grenoble) ;
- Analyse des PCB, dioxines et furanes : Philippe Marchand (Laberca, Nantes).

Analyses environnementales

Coordination : Julien Dron (IECP)
Gautier Revenko, Aude Ratier, Annabelle Austruy, Charles-Enzo Dauphin (IECP)

Communication

Coordination : Véronique Granier (IECP)
Jocelyne Urban, Gautier Revenko (IECP)

Gestion administrative et financière

Jocelyne Urban

Financements

Institut Ecocitoyen pour la Connaissance des Pollutions

Remerciements

Nous remercions avant tout les populations de Fos-sur-Mer, Saint-Martin-de-Crau et Mouriès pour le très bon accueil que nous avons reçu lors du recrutement téléphonique ainsi que le grand nombre de personnes qui se sont déclarées intéressées par cette étude. Nous remercions également les trois municipalités pour nous avoir facilité la gestion de la campagne de recrutement, avoir mis à notre disposition des lieux d’affichage, des lieux de prélèvements pour les mesures environnementales, avoir participé aux communiqués de presse. Nous remercions l’ensemble des médecins généralistes des 3 villes qui ont tous accepté de rendre leurs résultats individuels aux volontaires.

Résumé

Suite à de nombreuses interrogations sur l'exposition de la population riveraine de la zone industrialoportuaire (ZIP) de Fos aux polluants émis par les industries, l'Institut Écocitoyen pour la Connaissance des Pollutions (IECP) a réalisé une étude d'imprégnation de la population de Fos-sur-Mer aux principaux polluants émis dans la zone. L'objectif de l'étude était de déterminer les niveaux d'imprégnation des habitants de la ville, de les comparer à une zone témoin (Saint-Martin-de-Crau/Mouriès) et d'étudier les facteurs d'exposition à ces polluants.

Méthode

Il s'agit d'une étude multicentrique se déroulant dans une zone exposée (Fos-sur-Mer) et une zone témoin (Saint-Martin-de-Crau). La zone témoin, située à 20 km de la zone exposée, comportait un nombre d'habitant similaire, un trafic routier similaire, mais était située à plus de 15 km de toute source d'émission industrielle de l'un des polluants analysés dans l'étude. Une étude de la qualité de l'air a été réalisée en parallèle (concentrations en polluants atmosphériques et bioaccumulation dans les lichens) afin de définir les niveaux d'exposition des 2 populations.

Les polluants recherchés étaient les métaux (As inorganique et As total, Cd, Cr, Co, Hg, Ni, Pb, Sb, V), les hydrocarbures aromatiques polycycliques (naphtalène, benzo[a]pyrène et pyrène), le benzène, les PCB (12 PCB dioxin-like, dits "PCB-DL" et 6 PCB non dioxin-like dits "PCB-NDL"), et 17 dioxines/furanes considérées comme ayant une toxicité importante. Les métaux (à l'exception du plomb), le benzène et les HAP ont été mesurés dans les urines, le plomb dans le sang, et les PCB et dioxines dans le sérum. Des métabolites ont été mesurés pour les HAP (1-OHP pour le pyrène, 3-OH-BaP pour le benzo[a]pyrène et 1- et 2-OH-naphtols pour le naphtalène) ainsi que pour le benzène (S-PMA).

Les critères d'inclusion étaient d'avoir entre 30 et 65 ans, d'habiter dans la zone (témoin ou exposée) depuis au moins 3 ans et d'y exercer son activité principale. Les principaux critères d'exclusion étaient de travailler ou d'avoir travaillé dans les 10 dernières années dans le secteur industriel, d'être enceinte au allaitante, ou d'avoir allaité ou eu un enfant lors de la dernière année, d'être fumeur ou d'être un ancien fumeur ayant arrêté depuis moins d'un an.

Le protocole d'étude a été validé par un comité de pilotage avant d'être soumis aux différents comités éthiques. L'étude disposait ainsi des autorisations de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS), du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Méditerranée II et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

L'étude de terrain s'est déroulée de septembre à novembre 2016 et a été mise en œuvre et coordonnée par l'IECP. Le recrutement a été effectué par appels téléphoniques, à partir des listes électorales fournies par les municipalités et des coordonnées téléphoniques issues d'annuaires en ligne. Le questionnaire téléphonique permettait de sélectionner les individus correspondant à l'ensemble des critères d'inclusion et d'exclusion. Sur l'ensemble des individus joints (1751 personnes), 7,8 % (138 personnes) ont finalement été recrutés après vérification de leur possibilité de participer à l'étude (correspondance aux critères d'inclusion et d'exclusion). Suite au recrutement téléphonique, un formulaire de consentement et une notice d'information étaient envoyés aux participants. Après réception du formulaire de consentement, un questionnaire en face à face a été réalisé au domicile de la personne par l'investigatrice principale et une enquêtrice médicale de l'IECP. À cette occasion, les pots de prélèvements d'urines étaient remis au volontaire et un rendez-vous était pris avec le laboratoire d'analyse médicale

de la ville concernée partenaire de l'étude pour réaliser les prélèvements sanguins. Les échantillons ont été ensuite acheminés aux laboratoires d'analyses spécialisés, le Laberca pour les analyses de PCB et dioxines/furanes, et le CHU de Grenoble pour les autres polluants.

L'étude a porté sur 138 individus (80 en zone exposée et 58 en zone témoin) inclus à partir d'un sondage aléatoire stratifié par site, par sexe et par catégorie d'âge (30-39, 40-49, et 50-65 ans). Parmi les participations retenues, 138 étaient exploitables pour les PCB/dioxines/furanes, 135 pour le benzène et les métaux à l'exception du mercure (126), 127 pour le 1-OHP, 131 pour le 1-OH-naphtol, 133 pour le 2-OH-naphtol et 134 pour le 3-OH-BaP.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R. L'analyse descriptive a été effectuée à l'aide de quantiles et de la moyenne géométrique du fait de la distribution log-normale de la plupart des biomarqueurs. La distribution des imprégnations en polluants a été comparées avec les données de la littérature. La recherche des facteurs d'exposition a été réalisée avec des régressions linéaires multiples pour les biomarqueurs avec peu de données censurées (<15 %), avec des modèles de régressions linéaires multiples pour données censurées de type Tobit pour les biomarqueurs ayant un niveau plus élevé de données censurées (entre 15 et 30 %) et à l'aide de régressions logistiques pour les biomarqueurs ayant plus de 50 % de données censurées. Dans un premier temps, les facteurs de variation et de confusion ont été entrés dans le modèle (caractéristiques personnelles physiologiques, sociales, alimentaires, loisirs, habitat...). Une sélection de ces facteurs a été réalisée par sélection bidirectionnelle basée sur le critère de l'AIC. Les facteurs en lien avec la zone d'exposition (consommation de produits locaux, zone d'exposition...) ont ensuite été rentrés dans le modèle obtenu précédemment avant une nouvelle sélection bidirectionnelle. Le modèle final obtenu a été validé après analyse de sensibilité et analyse des résidus.

Population

L'échantillon d'étude avait une moyenne d'âge de 47,6 ans et était composée de 55,8 % de femmes. Les deux populations (exposée et témoin) étaient comparables sur l'ensemble de leurs critères socio-démographiques à l'exception de l'habitat en zone rurale qui ne concernait que les habitants de la zone témoin du fait de l'urbanisme particulier de la zone exposée. Des différences étaient notées sur la consommation de produits alimentaires locaux, les volontaires de la zone témoin pratiquant plus la culture du potager, et les volontaires de la zone exposée consommant plus de produits de la mer locaux (principalement issus du Golfe de Fos).

Niveaux d'imprégnation de l'échantillon d'étude

Les niveaux d'imprégnations bruts (non ajustés sur les facteurs de confusion et de variation) n'étaient pas statistiquement différents entre les deux zones, quel que soit le biomarqueur considéré). La comparaison avec les niveaux d'imprégnation de la population française s'est révélée difficile compte tenu de l'absence de données récentes, la dernière étude nationale d'imprégnation datant de 2007–2008 (étude nationale nutrition santé, ENNS) et la prochaine n'ayant pas encore publié ses résultats (prévu en 2018–2019, étude ESTEBAN). Les niveaux d'imprégnation relevés dans l'étude INDEX étaient pour la plupart largement inférieurs à ceux relevés dans l'étude ENNS de 2007–2008.

Facteurs de confusion et de variation

Facteurs physiologiques

Les facteurs physiologiques expliquaient une part importante de la variabilité des imprégnations en biomarqueurs. Les principaux facteurs biologiques étaient ceux retrouvés dans d'autres études, à savoir : la fonction rénale (explorée par le taux de créatinine), l'âge pour les polluants cumulatifs (PCB, dioxines/furanes, et certains métaux), le sexe du fait de différences métaboliques entre hommes et femmes, le stock de fer (qui influait sur les concentrations en métaux). Les polluants lipophiles (PCB, dioxines/furanes) étaient particulièrement affectés par la corpulence, la variation de poids récente ou encore la parité et la durée d'allaitement cumulée. Le fait d'être un ancien fumeur avait un effet protecteur sur les polluants organiques.

Facteurs alimentaires

L'alimentation est la principale voie d'exposition de la majeure partie des polluants recherchés dans cette étude. La consommation de certains aliments expliquait une part importante de la variabilité des imprégnations. Ainsi, les concentrations en polluants lipophiles, comme les PCB et les dioxines, étaient fortement influencées par la consommation de gibier ou de produits de la mer. La consommation récente de produits de la mer augmentait l'imprégnation en As inorganique. La consommation de volaille était associée à une augmentation de l'imprégnation en Sb tandis que les autres viandes augmentaient les concentrations en Cd, Co et Ni. L'eau de boisson n'a été trouvée associée à aucune imprégnation en polluant alors que la consommation fréquente de vin augmentait les plombémies. La plupart des facteurs alimentaires retrouvés dans l'étude INDEX avaient déjà été documentés dans d'autres études.

Autres facteurs de variation (habitat, loisirs...)

D'autres facteurs d'exposition non liés aux émissions industrielles pouvaient influencer les imprégnations. Il s'agit d'habitudes de vie, de loisirs ou de facteurs en lien avec l'habitat. La plupart des associations avaient déjà été documentées dans d'autres études. Ainsi, la pratique de la chasse augmentait les plombémies, l'utilisation de peinture augmentait l'imprégnation en cobalt, la manipulation de bois traité exposait à certains métaux ou HAP. Les facteurs en lien avec le trafic routier (intensité du trafic dans les 200 m autour de l'habitation, temps hebdomadaire passé en voiture étaient associés à une augmentation de l'imprégnation en vanadium. L'exposition aux fumées (barbecue, utilisation de la cheminée avant le prélèvement, présence d'un chauffage au bois) augmentaient les imprégnations en certains métaux, HAP et PCB. L'utilisation de pesticides (produits chimiques dans le jardin, moyens de protections chimiques contre les moustiques) étaient associés à une augmentation des imprégnations en Pb, V, HAP, dioxines/furanes. Le fait d'habiter un logement construit avant 1948 augmentait les concentrations urinaires en antimoine et mercure.

Facteurs d'exposition associés à la zone d'étude

Exposition par inhalation

Une fois ajustées sur les autres facteurs de variation et de confusion, les imprégnations en plomb, en deux furanes heptachlorés et en benzène (uniquement chez les individus les plus âgés) étaient significativement plus élevées dans la zone exposée que dans la zone témoin. Si le benzène et les furanes les plus lourdes étaient significativement plus concentrées dans l'atmosphère de la zone exposée que dans la zone témoin, ce n'était pas le cas du plomb. Pourtant, l'imprégnation des lichens, utilisés comme bioaccumulateurs de la qualité de l'air pendant la durée de l'étude, était significativement plus élevée dans la zone exposée. Une hypothèse a été proposée pour expliquer ce phénomène : le plomb pourrait être présent sous forme de particules ultrafines, plus biodisponible mais avec une faible masse, ce qui expliquerait pourquoi on retrouve ce plomb dans les organismes de la zone exposée (humains, lichens) mais que les particules atmosphériques ne soient pas plus concentrées en terme de masse. Par

ailleurs, les femmes de la zone témoin avaient une imprégnation en 1-OH-naphthol plus élevée que celles de la zone exposée alors qu'il n'y avait pas de différences entre les hommes des 2 zones.

Consommation de produits de la mer locaux

La consommation de produits de la mer locaux, majoritairement en provenance du Golfe de Fos avait une influence sur les imprégnations en polluants. Ainsi, une consommation fréquente de produits de la mer locaux (poissons et/ou fruits de mer) était associée à une augmentation de l'imprégnation en PCB, dioxines/furanes, mercure et chrome. Ces résultats étaient cohérents avec une pollution en PCB historique du Rhône qui est susceptible de polluer le Golfe de Fos, et avec des contaminations en mercure et en chrome relevées dans de précédentes études de l'IECP sur le milieu marin et attribués à des rejets industriels.

Paradoxalement, la consommation de produits de la mer locaux avait un effet protecteur sur les imprégnations en cobalt, cadmium et arsenic inorganique. Ce résultat souligne l'ampleur mondiale des contaminations des produits de la mer, avec des contaminants différents qui sont dépendants du contexte environnemental local.

Consommation des légumes du jardin

La consommation de légumes du jardin en zone exposée était associée à une augmentation de l'imprégnation en cadmium, alors qu'elle était assimilée à une diminution de l'imprégnation en cadmium dans la zone témoin par rapport aux consommateurs de légumes du commerce. Au final, la différence entre les deux zones était significative. Ce résultat est cohérent avec de précédentes études de l'IECP sur les sols et les végétaux qui montraient une bioaccessibilité totale du cadmium dans les salades, associé à des concentrations plus élevées dans ces mêmes végétaux à Fos-sur-Mer que dans le reste du territoire.

Pratique du jardinage

La pratique du jardinage était associée à une augmentation de l'imprégnation en PCB-DL en zone exposée alors qu'elle avait un effet protecteur en zone témoin. Ce résultat est cohérent avec une étude de l'IECP montrant que les sols de Fos-sur-Mer sont plus concentrés en PCB-DL que les sols d'autres communes du département.

Consommation d'œufs et de volailles autoproduites

Les concentrations urinaires en 2-OH-naphthol et l'imprégnation en PCB-DL étaient plus élevées chez les autoconsommateurs d'œufs de la zone exposée que chez ceux de la zone témoin. L'imprégnation en PCB-NDL était plus élevée chez les autoconsommateurs de volailles de la zone exposée. L'autoconsommation de volailles et d'œufs était significative en interaction avec la zone d'exposition pour le cobalt et le vanadium. Pour le cobalt, l'autoconsommation de volailles était associée à une augmentation de l'imprégnation en zone exposée, alors que l'autoconsommation d'œufs était associée à une augmentation de l'imprégnation en zone témoin. L'inverse était observé pour le vanadium. Tous ces résultats sont difficiles à interpréter et restent à considérer avec précaution du fait du faible effectif d'autoconsommateurs d'œufs et de volailles malgré la significativité des résultats.

Conclusion

La majeure partie de l'imprégnation en polluant était expliquée par des facteurs de variation et de confusion classiques dans ce type d'études. Les concentrations en biomarqueurs n'étaient jamais supérieures aux niveaux nationaux, mais ces derniers dataient de 10 ans (2006-2007) et il est probable que de nouvelles données nationales soient également inférieures à celles de 2006-2007. En moyenne, les imprégnations en polluants de l'échantillon d'étude étaient largement inférieures aux seuils sanitaires quand ils existaient.

L'étude INDEX a montré une surimprégnation de la population de Fos-sur-Mer en certains polluants. Des comportements particuliers (jardinage, consommation de légumes du jardin et de produits de la mer locaux notamment) étaient également associés à une augmentation de l'imprégnation en polluants dans la zone exposée du fait de l'utilisation d'un environnement lui-même contaminé par les activités industrielles.

Ce rapport permet finalement de mieux comprendre le devenir des polluants depuis l'environnement jusqu'à l'humain dans le contexte particulier de la plus grande zone industrielle d'Europe et a pour ambition d'être un outil d'aide à la décision pour les services de l'état et les industriels.

Table des matières

Table des figures	xiii
Liste des abréviations	xvi
I Introduction	1
I.1 Contexte	3
I.1.1 Contexte industriel et portuaire	3
I.1.2 Contexte environnemental	5
I.1.3 Contexte social	8
I.1.4 Contexte sanitaire	8
I.2 Objectifs de l'étude	9
II Matériel et méthode	11
II.1 Protocole de l'étude de bioimprégnation INDEX	13
II.1.1 Zone d'étude	13
II.1.2 Population d'étude	14
II.1.3 Principales étapes de l'étude	16
II.1.4 Biomarqueurs	20
II.1.5 Analyses statistiques	24
II.1.6 Éthique et confidentialité	28
II.2 Protocole de suivi de la qualité de l'air	29
II.2.1 Lichens	29
II.2.2 Prélèvements atmosphériques	32
II.2.3 Analyses statistiques	35
III Description de la population de l'étude	37
III.1 Participation	39
III.1.1 Nombre de participants lors des différentes phases d'inclusion.	39
III.1.2 Difficultés rencontrées lors du recrutement	41
III.2 Caractéristiques de la population	43
III.2.1 Caractéristiques socio-démographiques	43
III.2.2 Description des indicateurs d'exposition par voie alimentaire	44
III.2.3 Exposition à des combustions	50

IV	Résultats et discussions par substances : les métaux	53
IV.1	Antimoine (Sb)	55
IV.1.1	Contexte	56
IV.1.2	Description des concentrations urinaires en antimoine dans l'échantillon d'étude	58
IV.1.3	Étude des facteurs d'exposition	59
IV.1.4	Discussion	63
IV.2	Arsenic (As)	67
IV.2.1	Contexte	68
IV.2.2	Description des concentrations urinaires en arsenic dans l'échantillon d'étude.	70
IV.2.3	Étude des facteurs d'exposition	72
IV.2.4	Discussion	73
IV.3	Cadmium (Cd)	77
IV.3.1	Contexte	78
IV.3.2	Description des cadmiuries dans l'échantillon d'étude	80
IV.3.3	Étude des facteurs d'exposition	81
IV.3.4	Discussion	84
IV.4	Chrome (Cr)	89
IV.4.1	Contexte	90
IV.4.2	Description des concentrations urinaires en chrome dans l'échantillon d'étude	92
IV.4.3	Étude des facteurs d'exposition	93
IV.4.4	Discussion	94
IV.5	Cobalt (Co)	97
IV.5.1	Contexte	98
IV.5.2	Description des concentrations urinaires en cobalt dans l'échantillon d'étude	100
IV.5.3	Étude des facteurs d'exposition	101
IV.5.4	Discussion	104
IV.6	Mercure (Hg)	107
IV.6.1	Contexte	108
IV.6.2	Description des concentrations urinaires en mercure dans l'échantillon d'étude	109
IV.6.3	Étude des facteurs d'exposition	110
IV.6.4	Discussion	112
IV.7	Nickel (Ni)	115
IV.7.1	Contexte	116
IV.7.2	Description des concentrations urinaires en nickel dans l'échantillon d'étude	118
IV.7.3	Étude des facteurs d'exposition	119
IV.7.4	Discussion	122
IV.8	Plomb (Pb)	127
IV.8.1	Contexte	128
IV.8.2	Description des plombémies dans l'échantillon d'étude	130
IV.8.3	Étude des facteurs d'exposition	131
IV.8.4	Discussion	134
IV.9	Vanadium (V)	139
IV.9.1	Contexte	140
IV.9.2	Description des concentrations urinaires en vanadium dans l'échantillon d'étude	142
IV.9.3	Étude des facteurs d'exposition	143

IV.9.4	Discussion	145
V	Résultats et discussions par substances : les composés organiques volatils et semi-volatils	149
V.1	Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)	151
V.1.1	Contexte	151
V.2	Naphtalène	155
V.2.1	Description des concentrations urinaires en naphthols 1 et 2 dans l'échantillon d'étude 157	
V.2.2	Étude des facteurs d'exposition	158
V.2.3	Discussion	162
V.3	Pyrène	167
V.3.1	Description des concentrations urinaires en hydroxypyrene dans l'échantillon d'étude 168	
V.3.2	Discussion	169
V.4	Benzoapyrène	171
V.4.1	Description des concentrations urinaires en hydroxypyrene dans l'échantillon d'étude 172	
V.5	Benzène	173
V.5.1	Contexte	174
V.5.2	Description des concentrations urinaires en benzène dans l'échantillon d'étude . . .	175
V.5.3	Étude des facteurs d'exposition	177
V.5.4	Discussion	179
VI	Résultats et discussions par substances : les composés organochlorés	181
VI.1	Polychlorobiphényles non dioxin-like (PCB-NDL)	183
VI.1.1	Contexte	184
VI.1.2	Description des concentrations sériques en PCB-NDL dans l'échantillon d'étude . .	187
VI.1.3	Étude des facteurs d'exposition	190
VI.1.4	Discussion	194
VI.2	Polychlorobiphényles dioxin-like (PCB-DL)	199
VI.2.1	Contexte	200
VI.2.2	Description des concentrations sériques en PCB-DL dans l'échantillon d'étude . . .	202
VI.2.3	Étude des facteurs d'exposition	203
VI.2.4	Discussion	208
VI.3	Dioxines et furanes (PCDD/F)	213
VI.3.1	Contexte	214
VI.3.2	Description des concentrations sériques en PCDD/F dans l'échantillon d'étude. . .	217
VI.3.3	Étude des facteurs d'exposition	219
VI.3.4	Discussion	222

VII	Conclusions et perspectives	227
VIII	Bibliographie	233
	Bibliographie	235
IX	Annexes	247
	Annexes	249
	Notice d'information	249
	Formulaire de consentement	251
	Questionnaire en face à face	253
	Autoquestionnaire	273
	Schémas d'inclusion en zone exposée	275
	Schémas d'inclusion en zone témoin	277

Table des figures

I.1.1	Carte de la zone industrialo-portuaire de Fos, adaptée de Grand Port Maritime de Marseille (GPPM, 2016)	3
I.1.2	Localisation des populations exposées à des dépassements - effets sans seuil cumulés par inhalation (AirPaca, 2018)	6
I.1.3	Nombre de particules (gammas 0,01 - 1 [Pleaseinsertintopreamble]m), masse de PM ₁₀ et niveaux de SO ₂ à Fos/Carabins ainsi que niveaux de SO ₂ à Miramas (Dron et al., 2017a).	7
II.1.1	Zones d'influences schématisées des principaux émetteurs industriels sur les communes des Bouches-du-Rhône	13
II.1.2	Schéma récapitulatif du déroulement de l'étude INDEX	16
II.1.3	Principales routes utilisées pour la catégorisation des individus en fonction de la distance de leur habitat avec une route à fort trafic routier	27
II.2.1	Localisation des 15 sites d'études.	30
III.1.1	Schéma d'inclusion des volontaires dans l'étude INDEX	40
IV.1.1	Concentrations en Sb dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016) .	57
IV.1.2	Concentrations en Sb dans les PM _{2,5} prélevées lors de la campagne INDEX (2016) et boxplots représentant les vitesses de vent pour les périodes de chaque prélèvement	58
IV.1.3	Distribution en antimoine urinaire dans l'échantillon d'étude	59
IV.1.4	Concentrations urinaires en Sb en µg/g de créatinine (non ajustées) en fonction de la date de prélèvement. R ² = 0,11 (p<0,0001)..	65
IV.2.1	Concentrations en As dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016) .	69
IV.2.2	Concentrations en As dans les PM _{2,5} prélevées lors de la campagne INDEX (2016) et boxplots représentant les vitesses de vent pour les périodes de chaque prélèvement	70
IV.2.3	Distribution des concentrations urinaires en arsenic total et inorganique dans l'échantillon d'étude	71
IV.3.1	Concentrations en Cd dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016). .	79
IV.3.2	Concentrations en Cd dans les PM _{2,5} prélevées lors de la campagne INDEX (2016) et boxplots représentant les vitesses de vent pour les périodes de chaque prélèvement	80
IV.3.3	Distribution des cadmiuries dans l'échantillon d'étude	81
IV.4.1	Concentrations en Cr dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016) .	91
IV.4.2	Concentrations en Cr dans les PM _{2,5} prélevées lors de la campagne INDEX (2016) et boxplots représentant les vitesses de vent pour les périodes de chaque prélèvement	92
IV.4.3	Distribution du chrome urinaire dans l'échantillon d'étude	93

IV.5.1	Concentrations en Co dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016) .	99
IV.5.2	Concentrations en Co dans les PM _{2,5} prélevées lors de la campagne INDEX (2016) et boxplots représentant les vitesses de vent pour les périodes de chaque prélèvement	100
IV.5.3	Distribution du cobalt urinaire dans l'échantillon d'étude	101
IV.6.1	Distribution en mercure urinaire dans l'échantillon d'étude	110
IV.7.1	Concentrations en Ni dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016) .	117
IV.7.2	Concentrations en Ni dans les PM _{2,5} prélevées lors de la campagne INDEX (2016) et boxplots représentant les vitesses de vent pour les périodes de chaque prélèvement	118
IV.7.3	Distribution du nickel urinaire dans l'échantillon d'étude	119
IV.7.4	Concentrations urinaires brutes en nickel en fonction de la date de prélèvement . .	124
IV.8.1	Concentrations en Pb dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016) .	129
IV.8.2	Concentrations en Pb dans les PM _{2,5} prélevées lors de la campagne INDEX (2016) et boxplots représentant les vitesses de vent pour les périodes de chaque prélèvement	129
IV.8.3	Distribution des plombémies dans l'échantillon d'étude	130
IV.8.4	Évolution des plombémies dans la population adulte américaine entre 1999 et 2014, étude NHANES (CDC, 2017).	135
IV.9.1	Concentrations en vanadium dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016)	141
IV.9.2	Concentrations en vanadium dans les PM _{2,5} prélevées lors de la campagne INDEX (2016) et boxplots représentant les vitesses de vent pour les périodes de chaque prélèvement	142
IV.9.3	Distribution en vanadium urinaire dans l'échantillon d'étude	143
V.1.1	Somme des concentrations en HAP dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016)	152
V.1.2	Moyenne des concentrations en HAP dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016) par zone. Les barres d'erreurs représentent les écarts-types sur la moyenne.	153
V.1.3	Concentrations en pyrène et en benzo[a]pyrène dans les PM _{2,5} prélevées lors de la campagne INDEX (2016) et boxplots représentant les vitesses de vent pour les périodes de chaque prélèvement	154
V.2.1	Distribution des 1-OH-naphtol et des 2-OH-naphtol dans l'échantillon d'étude (avec retrait de deux valeurs extrêmes pour le 1-OH-naphtol)	158
V.3.1	Distributions des concentrations en hydroxypyrene dans l'échantillon d'étude (avec retrait des trois outliers)	168
V.5.1	Concentrations atmosphériques en benzène relevées par les capteurs passifs lors de la campagne INDEX (2016) et boxplots représentant les vitesses de vent pour les périodes de chaque prélèvement	175
V.5.2	Concentrations en S-PMA dans l'échantillon d'étude	177
V.5.3	Concentrations brutes en S-PMA par tranches d'âge dans la zone exposée	180
VI.1.1	Somme des concentrations en PCB indicateurs (non dioxin-like) dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016)	186
VI.1.2	Distributions en PCB totaux et congénères en ng/g MG dans l'échantillon d'étude .	189

VI.2.1	Somme des concentrations en PCB-DL dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016)	201
VI.2.2	Distribution des PCB-DL (pg TEQ/g MG) dans l'échantillon d'étude	203
VI.3.1	PCDD/PCDF exprimés en TEQ dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016)	215
VI.3.2	Concentrations en PCDD et en PCDF dans les PM _{2,5} prélevées lors de la campagne INDEX (2016) et boxplots représentant les vitesses de vent pour les périodes de chaque prélèvement	216
VI.3.3	Concentrations atmosphériques en PCDD et en PCDF dans la phase gazeuse et la phase particulaire prélevées lors de la campagne INDEX (2016) présentés par zone .	217
1	Schéma d'inclusion des volontaires dans l'étude INDEX en zone exposée	276
2	Schéma d'inclusion des volontaires dans l'étude INDEX en zone témoin	278

Liste des sigles et abréviations

ARS	Agence Régionale de Santé
CDC	compteur de particules à condensation
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
Cire	Cellule interrégionale d'épidémiologie
Cofrac	Comité français d'accréditation
CSP	Catégorie socioprofessionnelle
DMA	Analyseur différentiel par mobilité électrique
ENNS	Etude nationale nutrition santé
ET	Ecart-type
GPMM	Grand port maritime de Marseille
HAP	Hydrocarbures aromatiques polycycliques
IC	Intervalle de confiance
IECP	Institut Ecocitoyen pour la Connaissance des Pollutions
IMC	Indice de masse corporelle
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
IREP	Registre des émissions polluantes
LOD	Limite de détection
LOQ	Limite de quantification
Nhanes	National Health And Nutrition Examination Survey
OR	Odd Ratio (rapports de cotes)
P25, P50, P75, P90, P95	Percentile 25, 50 (médiane), 75, 90, 95
PCB	Polychlorobiphényles
PM	Particules en suspension (Particulate Matter)
SMPS	Scanning mobility particle sizer
SPF	Santé Publique France
TEF	Facteurs d'équivalents toxiques
TEQ	Équivalents toxiques
ZIP	Zone industrialo-portuaire

Première partie

Introduction

Chapitre I.1

Contexte

I.1.1 Contexte industriel et portuaire

Les territoires des pourtours de l'Étang de Berre et du Golfe de Fos situés dans le département des Bouches-du-Rhône, connaissent depuis plus de quarante ans les effets de l'une des plus importantes zones industrielles d'Europe. La ville de Fos-sur-Mer est située au contact de la Zone Industriolo-Portuaire (ZIP), mais également à proximité des complexes pétrochimiques de Lavera, la Mède, Berre-L'Étang, et se trouve sur un axe routier reliant l'Italie et l'Espagne.

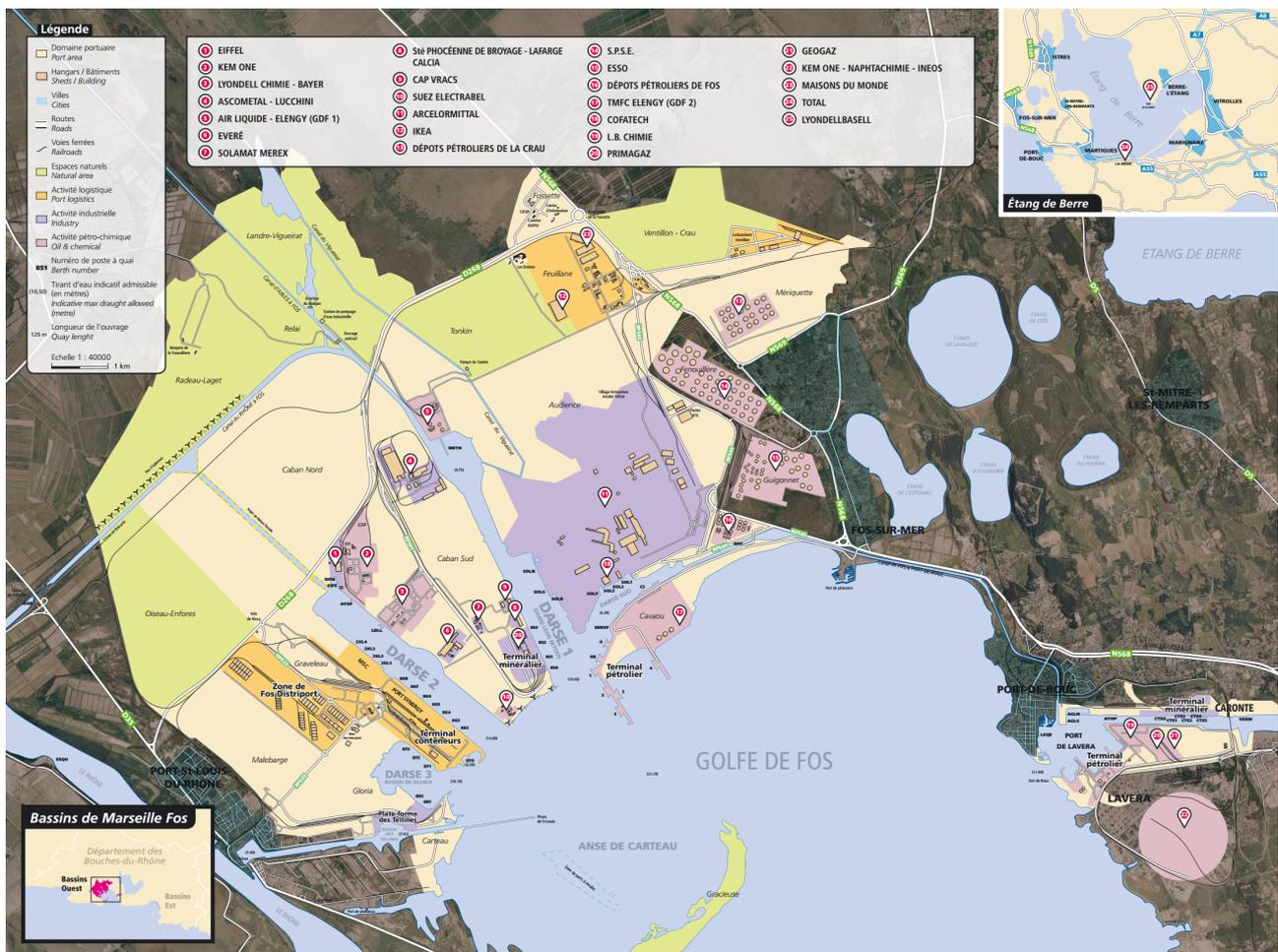


Figure I.1.1 – Carte de la zone industrialo-portuaire de Fos, adaptée de Grand Port Maritime de Marseille (GPPM, 2016)

Cette ZIP, située entre Port-Saint-Louis-du-Rhône et Fos-sur-Mer, a été construite à la fin des années 1960 à la faveur de projets d'aménagement et de développement économique, sans grande considération pour les impacts environnementaux et sanitaires pouvant en émaner (Paillard et al.,

1981; Daumalin and Gramaglia, 2016). Elle occupe depuis le début des années 1970 près de 10 000 ha et comporte à la fois de nombreuses industries pétrochimiques, métallurgiques, de raffineries, terminaux méthaniers, de traitement de déchets et de logistique. À titre d'exemple, plus de 25 % de l'acier français est produit dans la ZIP de Fos.

Les activités portuaires gérées par le Grand Port Maritime de Marseille (GPMM), représentent un trafic classant Fos-sur-Mer comme étant le 2^e port de Méditerranée, avec 80,6 Mt de marchandises en 2017, dont 70 % de produits pétroliers et 15 % de produits pondéreux (charbons, minerais, ferrailles), les 15 % restant étant représentés par des produits chimiques et les marchandises en containers (Figure I.1.1).

À 8 km au Sud-Est de Fos-sur-Mer, se trouve le complexe industriel de Lavera basé à Martigues, qui regroupe une activité dédiée au raffinage du pétrole (4^e raffinerie de France en matière de capacité), associée à la pétrochimie et à la chimie du chlore. L'ensemble de ces deux zones – ZIP et Lavera – constitue l'un des plus importants sites industriels du sud de l'Europe.

Fos-sur-Mer subit donc l'influence d'un ensemble de sources combinées de polluants particuliers et gazeux qui fait la spécificité de ce type de territoire. Aux retombées économiques bénéfiques de ces 4 dernières décennies, se greffent aujourd'hui la question des risques sanitaires et environnementaux liés aux activités industrielles multiples. En effet, toutes ces activités participent à la contamination des sols (Austruy, 2016; Ciarlo, 2017) des eaux (Dron et al., 2016) et de l'air (Ratier, 2015; Sylvestre, 2016).

Le cumul des émissions atmosphériques issues de ces industries, représente une part significative de la production totale de polluants à l'échelle nationale. Selon les données de 2016 contenues dans le registre des émissions polluantes déclarées (IREP, 2017), les deux sites contribuent de manière significative aux émissions industrielles nationales. En effet à Fos-sur-Mer, 1 500 t de particules de taille inférieure à 10 μm (PM₁₀) ont été émises dans l'atmosphère en 2016 par les activités industrielles, soit 55,5 % des émissions nationales déclarées. Ces particules contiennent essentiellement des métaux, produits en premier lieu par les secteurs de la sidérurgie et le raffinage de pétrole. Parmi ces métaux, les émissions de la ZIP de Fos représentent jusqu'à 66 % des émissions nationales pour le cadmium par exemple. Concernant d'autres polluants connus pour leur grande toxicité, les émissions de dioxines/furanes et de Pb représentent respectivement 16,2 % et 28,2 % de la quantité émise à l'échelle nationale (Tableau I.1.1). Ces données sont issues des déclarations annuelles que les opérateurs industriels présentent aux services de l'État en charge de l'industrie et de l'environnement. Il s'agit d'émissions canalisées, auxquelles il convient d'ajouter les émissions diffuses et non comptabilisées.

Tableau I.1.1 – Taux d'émissions des différents types de polluants (IREP, 2017)

Substances	Fos-sur-Mer		Martigues		Part émissions nationales
	kg/an	%	kg/an	%	
PM10	1500000	55,5	0	0,0	55,5
Al	0,0	0,0	0	0,0	0,0
As	50,4	12,5	0	0,0	12,5
Cd	969	66,4	0	0,0	66,4
Co	46,4	1,7	120,5	4,4	6,1
Cr	717	20,5	0	0,0	20,5
Cu	5090	39,2	238	1,8	41
Hg	82,8	6,5	303,4	23,9	30,4
Ni	1594,2	8,3	3500,7	18,3	26,6
Pb	4690	28,2	0	0,0	28,2
Sb	80,7	11,3	0	0,0	11,3
V	101,3	0,9	5863,4	52,9	53,8
PCB	0	0,0	0	0,0	0,0
HAP	292	19,7	0	0,0	19,7
Benzène	27430	9,2	18320	6,1	15,3
Dioxines/Furanes (iTeq)	0,00178	16,2	0	0,0	16,2

Les polluants rejetés se répartissent sur un large spectre d'espèces chimiques et de phases physiques

différentes, susceptibles d'engendrer des associations et une réactivité inter-espèces, ainsi qu'un cumul des expositions polluantes pour l'homme et l'environnement local (Figure I.1.2).

I.1.2 Contexte environnemental

1) Surveillance et qualité de l'air

a) Suivi réglementaire

Le suivi réglementaire de la qualité de l'air dans la ville de Fos-sur-Mer ne montre pas ou peu de dépassements, que ce soit de seuils réglementaires ou d'objectifs de qualité. Ainsi, malgré le fait que les secteurs de l'industrie et de l'énergie représentent 79 % des émissions de dioxyde de soufre (SO_2) sur le territoire en 2015, les stations suivies à Fos-sur-Mer n'ont jamais dépassé les maximums horaires pour lesquels une information grand public est recommandée. De même pour les particules en suspension avec un diamètre inférieur à 10 micromètres (PM_{10}), en 2015 on comptait 3 jours de dépassement de $50 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ alors que la valeur limite pour la protection de la santé est de 35 jours de dépassement (AirPaca, 2016).

b) Cumul de polluants

Même si les seuils réglementaires y sont rarement dépassés, la population de Fos est soumise à un cumul de polluants. Ainsi, AirPaca a réalisé en 2016 l'étude Scenarii, qui visait, à partir des modélisations de concentrations dans l'air de polluants atmosphériques, à quantifier l'impact des pollutions sur la santé humaine par l'inhalation à l'aide d'indicateurs de risques. Cette étude montrait que les habitants de la ville de Fos-sur-Mer était soumis à des excès de risque individuels (ERI) supérieurs au seuil de conformité (10^{-5}) pour le benzène et le 1,3-butadiène. De plus, l'exposition au cumul de polluants a été examinée, en additionnant l'ensemble des ERI et a conduit à la mise en exergue de Fos-sur-Mer (et des autres villes proches des zones industrielles comme Lavéra, Figure I.1.2).

c) Particules ultrafines

Les émissions atmosphériques industrielles sont différentes des autres sources de pollutions, et la réglementation n'est pas forcément adaptée à ces pollutions spécifiques. Une étude de source réalisée sur la ZIP de Fos a montré que les particules submicroniques (PM_1) émises par le secteur sidérurgique était composé à 95 % de particules d'un diamètre inférieur à $0,1 \mu\text{m}$ (Sylvestre, 2016). L'institut écocitoyen pour la connaissances des pollutions (IECP), a également mis en évidence lors d'un suivi dans la zone urbaine de Fos-sur-mer entre 2011 et 2014, que les particules ayant un diamètre inférieur à $1 \mu\text{m}$ (PM_1), étaient composées en moyenne de 81 à 88 % de particules ultrafines, c'est à dire d'un diamètre inférieur à $0,1 \mu\text{m}$. Le nombre moyen de particules relevé dans la gamme $0,01\text{-}1\mu\text{m}$ pendant la première de ces campagnes campagne est de $12\ 000$ particules/ cm^3 d'air, avec plusieurs pics dépassant $100\ 000$ particules/ cm^3 (Dron et al., 2017a). Ces particules étant très fines, elles ont la particularité d'avoir une masse très faible, et ne sont donc pas forcément visibles lors de la pesée réglementaire des PM_{10} ou des $\text{PM}_{2,5}$. Ces épisodes coïncident généralement avec les pics de SO_2 , typiques des émissions industrielles, même si ces derniers sont relativement limités en intensité (Figure I.1.3).

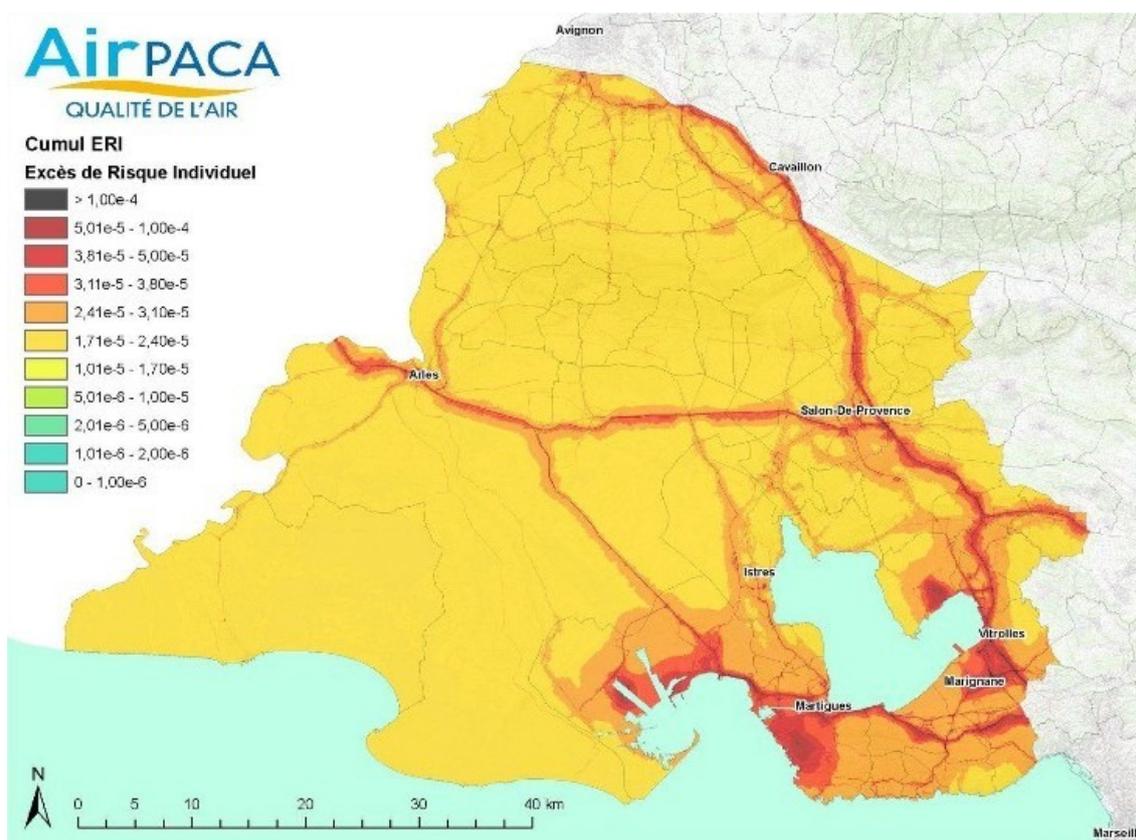


Figure I.1.2 – Localisation des populations exposées à des dépassements - effets sans seuil cumulés par inhalation (AirPaca, 2018)

d) Biosurveillance et qualité des lichens

Les lichens sont reconnus depuis de nombreuses années comme témoins de la qualité de l'air, grâce à leur capacité de bioaccumulation de la pollution atmosphérique (Nimis et al., 2002). En effet, les caractéristiques biologiques des lichens (leur absence de racines, de cuticules de protection et de système d'excrétion ainsi que leur activité quasi annuelle) les rendent fortement dépendant de l'atmosphère, les exposant aux polluants atmosphériques, mais au contraire peu ou pas dépendant des sols ou de leurs supports. L'IECP a pu mettre en évidence l'influence des activités industrielles sur une diminution de la diversité lichénique, et sur l'accumulation de métaux et d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) importante à proximité de la ZIP de Fos-sur-Mer (Ratier, 2015).

2) Contamination des sols et des végétaux

Les études de sol réalisées par l'IECP mettent en évidence des concentrations élevées en métaux et métalloïdes dans les sols à Fos-sur-Mer, notamment pour Cd, Pb et Zn (Austruy et al., 2016) mais aussi en polluants organiques type dioxines/furanes (PCDD/F) et hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). Cette pollution diffuse des sols est principalement causée par les émissions atmosphériques de la ZIP de Fos. Ces résultats mesurés dans le sol se répercutent dans les végétaux cultivés dans la ville de Fos (mais également dans la commune voisine de Port-Saint-Louis-du-Rhône) avec une accumulation préférentielle dans les racines (As, Co, Ni, Sb, V, HAP) ou dans des feuilles (Cd, Cr, Cu, Pb, Zn, PCDD-F et PCB). De plus, les concentrations mesurées dans les végétaux en furanes (PCDF) et en polychlorobiphényles (PCB) sont significativement corrélés avec la distance à la ZIP. Cependant, les concentrations mesurées dans les légumes cultivés ne dépassent pas les limites réglementaires pour la consommation. Les doses journalières d'exposition indiquent un risque faible pour la santé humaine en cas d'ingestion de végétaux contaminés, le risque étant plus élevé en cas d'ingestion de sol (Austruy, 2016). Toutefois, le pourcentage de la dose journalière admissible attendu pour la consommation de salades est dépassée pour le Cd, Co, Pb et V sur la commune de Fos-sur-Mer. Ainsi, l'étude de

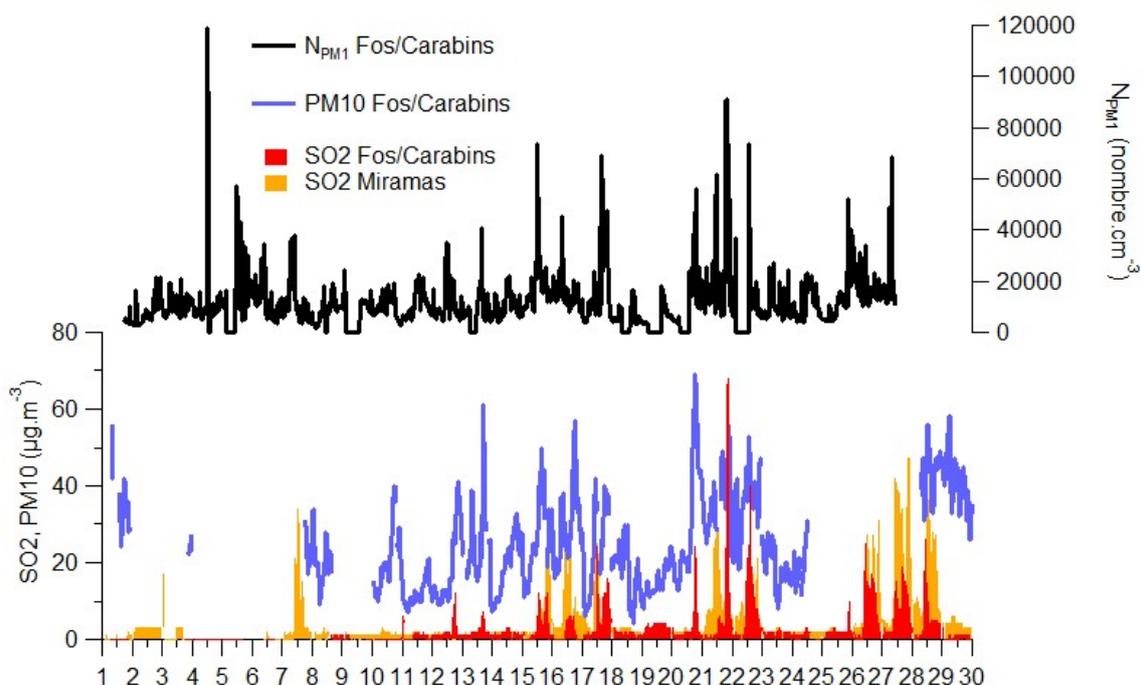


Figure I.1.3 – Nombre de particules (gamme 0,01 - 1 μm), masse de PM_{10} et niveaux de SO_2 à Fos/Carabins ainsi que niveaux de SO_2 à Miramas (Dron et al., 2017a)

l'accumulation et du transfert des polluants métalliques et organiques dans l'environnement dans ces zones fortement impactées par les activités humaines est un enjeu crucial pour déterminer les voies d'exposition pour l'homme.

3) Contamination du milieu marin

Il existe très peu de données sur la contamination du Golfe de Fos, qui est pourtant le premier port commercial français abritant une zone industrielle d'envergure internationale portée sur l'industrie lourde. L'IECP a réalisé une étude permettant d'évaluer globalement la contamination du Golfe de Fos aux polluants chimiques par l'utilisation du poisson *Conger conger* comme bioindicateur. Cette étude a révélé que les poissons du Golfe de Fos représentaient une part importante des doses journalières admissibles en PCB, Hg et As. Si les fortes concentrations relevées en As et Hg ont été attribuées aux activités pétrochimiques car localisées proches de rejets industriels, la contamination en PCB aurait plutôt pour origine les apports du Rhône en PCB (activités industrielles de la vallée du Rhône) qui se jette près du Golfe de Fos (Dron et al., 2017b). Le milieu marin est également affecté par les rejets chlorés utilisés par les industries pour lutter contre l'encrassement biologique. Cette pratique conduit à la formation de sous produits de chloration halogénés, avec notamment de fortes concentrations en bromoforme mises en évidence par une étude menée par l'IECP (Boudjellaba et al., 2016).

I.1.3 Contexte social

La ZIP de Fos-sur-Mer a fait l'objet d'importantes controverses depuis le début de sa construction. Les créations d'emplois et de richesses sont allées de pair avec la multiplication des nuisances et des risques. Si le choc pétrolier de 1973 a momentanément stoppé la croissance industrielle et les critiques, une relance récente des activités énergétiques et logistiques dans les années 2000, complétée par l'installation d'un incinérateur d'ordures ménagères, a donné lieu à un important regain des protestations (Osadtchy, 2015). En effet, dans les villes de Fos-sur-Mer et Port-Saint-Louis-du-Rhône, des milliers d'habitants et de travailleurs évoluent autour d'une vingtaine d'usines classées Seveso. Le cumul des pollutions, objet de préoccupation sociale, y est également devenu un objet de recherche à part entière, avec la création de l'IECP, association née en 2011 des pressions des riverains et de l'engagement de certains élus locaux dans le domaine.

I.1.4 Contexte sanitaire

Au cours de ces dernières années, de nombreuses études font part des relations entre l'exposition aux particules et la surmortalité, diverses pathologies notamment pulmonaires et cardiovasculaires (Dab et al., 2001), ou encore le diabète (Wang et al., 2014), l'implication dans les maladies allergiques (Khafaie et al., 2016). Parmi les 3000 enfants résidant sur les pourtours de l'étang de Berre, l'étude épidémiologique Panoxy-Berre a établi un lien entre l'excès de symptômes bronchiques et oto-rhino-laryngologiques (ORL) et l'augmentation des niveaux moyens journaliers de SO₂ (OREP, 1996). Une autre étude a indiqué, chez les riverains de l'Étang de Berre de communes exposées au SO₂ par rapport à un niveau de référence, un excès d'hospitalisations pour infarctus du myocarde (+26 % à +54 %) et pour leucémies aiguës (+150 % pour les hommes) (Pascal-Bensa et al., 2012). Une étude menée par l'Observatoire Régional de la Santé (ORS Paca) a permis de mettre en évidence une forte vulnérabilité sociale de la population vivant à Port-Saint-Louis-du-Rhône, une surmortalité par rapport aux Bouches-du-Rhône de 77 % pour les pathologies de l'appareil respiratoire, de 32 % par cancers (62 % par cancer du poumon chez les hommes). Plus récemment, l'étude de recherche participative EPSEAL (Allen et al., 2017) conduite auprès des habitants de Fos-sur-Mer et Port-Saint-Louis-du-Rhône a montré une élévation par rapport à la moyenne nationale des prévalences d'asthme (+58 %), de cancers (+75 % tous sexes confondus et +168 % pour les femmes) et de diabète (+105 % pour le type 1 et +93 % pour le type 2). De nombreuses affections chroniques de type respiratoire, dermatologique ou ophtalmologique ont été déclarées par les habitants lors de cette étude. Ces études semblent montrer qu'il existe un effet des émissions industrielles sur la santé, mais ne permettent pas de déterminer quels sont les polluants responsables de ces effets. L'étude de biomarqueurs d'exposition des principaux polluants atmosphériques de la zone chez les habitants devrait permettre de déterminer si la population vivant à proximité de la ZIP est surexposée aux polluants, et si oui, à quels polluants et en quelles quantités.

Chapitre I.2

Objectifs de l'étude

Suite aux nombreuses interrogations de la population de Fos-sur-Mer, l'Institut Ecocitoyen pour la Connaissance des Pollutions (IECP) a donc réalisé le programme de recherche INDEX (Goix et al., 2017). Cette étude consiste à i) **étudier les niveaux d'imprégnation aux polluants anthropiques** de la population de Fos-sur-Mer afin d'identifier une éventuelle sur-imprégnation par rapport à un groupe témoin non exposé aux pollutions industrielles (population de St-Martin-de-Crau/Mouriès), et ii) **identifier les facteurs** influençant les concentrations sanguines et urinaires en polluants mesurés sur chaque individu tout en tenant compte des facteurs de confusion et de variation potentiels.

Il s'agit d'une étape fondamentale dans la connaissance des impacts des pollutions sur l'homme et les résultats de cette étude serviront de base à la mise en route d'actions concrètes en matière de prévention de la santé publique.

Dans le cadre de l'étude INDEX, plus de 50 biomarqueurs (métaux, dioxines/furanes, HAP, benzène et PCB) ont été analysés dans le sang et les urines des 138 volontaires recrutés (58 en zone témoin et 80 en zone exposée). Les biomarqueurs mesurés dans cette étude correspondent aux principales substances chimiques émises par les sites industriels de la ZIP, par la circulation routière, le trafic maritime et les activités humaines (chauffage au bois etc. Ces polluants ont été mesurés dans l'environnement proche des installations par différentes études scientifiques Ratier (2015); Dron et al. (2017a); Lubonis (2017). La liste des substances recherchées se fonde également sur l'Étude Nationale Nutrition Santé (Fréry et al., 2011, 2013), afin de disposer d'un maximum de valeurs de référence concernant l'imprégnation de la population française. Des analyses biologiques sont réalisées en parallèle (NFS, glycémie, vitamines...), afin de renseigner l'état des principales fonctions (hépatiques, ou rénales), ou encore de mettre en évidence d'éventuelles perturbations (métaboliques, inflammatoires...).

Cette étude porte sur l'imprégnation de la population exposée (Fos-sur-Mer) et non exposée (St-Martin-de-Crau/Mouriès) en métaux et polluants organiques, elle n'a pas été construite pour évaluer les effets sanitaires de la population étudiée, et ne prétend pas répondre à cet objectif.

Deuxième partie

Matériel et méthode

Chapitre II.1

Protocole de l'étude de bioimprégnation INDEX

II.1.1 Zone d'étude

La zone exposée est définie par le territoire communal de Fos-sur-Mer (Figure II.1.1), plus largement décrite dans l'introduction. La commune de Saint-Martin-de-Crau a été choisie comme zone non exposée en raison des critères suivants :

- situation à plus de 15 km de tout établissement inscrit au sein de l'IREP (IREP, 2017) en raison de leurs émissions en métaux lourds, HAP, PCB, dioxines/furanes, COVNM et/ou poussières totales,
- appartenance au même bassin géographique que Fos-sur-Mer (plaine de la Crau),
- nombre d'habitants dans le même ordre de grandeur (13385 contre 15857 à Fos-sur-Mer en 2014), impliquant une urbanisation du même type,
- proximité d'un axe autoroutier important (A54) et d'une zone logistique de grande ampleur entraînant un trafic routier similaire à celui de Fos (voitures et poids-lourds),
- étude bénéficiant du soutien de la municipalité, ce qui a facilité la communication lors des phases de recrutement des populations.

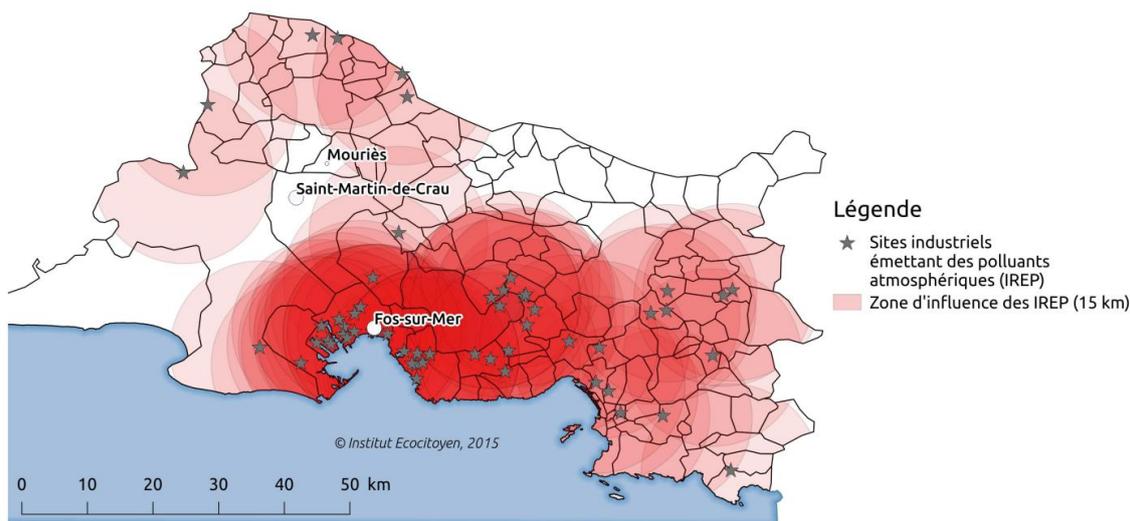


Figure II.1.1 – Zones d'influences schématisées des principaux émetteurs industriels sur les communes des Bouches-du-Rhône

Le village de Mouriès, situé à 10 km au nord-est de Saint-Martin-de-Crau, a été choisi comme complémentaire à la zone non exposée en raison du faible réservoir de volontaires lors des projections de plan de sondage.

II.1.2 Population d'étude

1) Critères d'inclusion

Seuls les adultes de 30 à 65 ans ont été enquêtés. L'inclusion de personnes âgées de plus de 30 ans favorise une population plus stable et homogène ayant un certain niveau d'imprégnation puisque certains polluants, comme les dioxines ou le plomb, se bioaccumulent et augmentent avec l'âge. La limite supérieure à 65 ans permet de diminuer le nombre de volontaires atteints d'affections liées à l'âge, comme les maladies cardiovasculaires ou le diabète. Le temps minimal de résidence est de 3 ans quelle que soit la zone considérée, afin d'harmoniser les conditions de recrutement. Cette durée permet qu'un minimum d'accumulation ait pu se produire pour les polluants bioaccumulateurs. Finalement, l'activité principale (travail, étude, retraite, gestion du foyer ou autre) devait être exercée dans la zone d'habitation.

Le groupe exposé comprend donc des personnes âgées de 30 à 65 ans résidant de manière permanente depuis plus de 3 ans à Fos-sur-Mer et exerçant leur activité principale actuellement sur cette commune. Le groupe non-exposé comprend les personnes âgées de 30 à 65 ans résidant de manière permanente depuis plus de 3 ans en zone non-exposée et exerçant leur activité principale actuellement sur ce type de zone.

2) Critères d'exclusion

Afin de s'assurer que les biomarqueurs mesurés correspondent bien à une exposition de proximité, la population d'étude a été définie en fonction de critères limitant l'influence du milieu professionnel et de certains paramètres sur l'exposition générale aux substances recherchées. Les critères excluant la participation d'un individu sont les suivants :

- les personnes ayant travaillé dans les dix dernières années au sein d'entreprises émettrices de composés mesurés dans le cadre de cette étude, et figurant à ce titre au sein de l'IREP,
- les fumeurs et anciens fumeurs (ayant arrêté de consommer du tabac depuis moins d'un an), compte tenu de l'influence du tabac par rapport à une exposition environnementale sur les concentrations internes de certains biomarqueurs et ceci jusqu'à un an après l'arrêt,
- les femmes enceintes au moment des prélèvements sanguins et urinaires ou ayant allaité dans l'année précédant le prélèvement. De nombreux polluants sont en effet lipophiles, comme les dioxines, et se concentrent dans le lait maternel,
- les personnes présentant une inaptitude à subir les prélèvements,
- les personnes ne pouvant répondre au questionnaire,
- les personnes refusant la transmission des résultats de l'étude à leur médecin traitant,
- les personnes privées de liberté (L.1121-6 du code de la santé publique), les personnes hors d'état de consentir (L1121-8 du code de la santé publique) et les personnes non affiliées à un régime de sécurité sociale.

Au vu du nombre de polluants considérés dans cette étude, il a été choisi de ne pas exclure les exposés professionnels "classiques" afin de conserver un nombre d'individus suffisant pour les analyses statistiques. Seuls les individus travaillant ou ayant travaillé dans les 10 dernières années dans le secteur industriel ont été exclus de l'étude. Pour tous les polluants, les activités professionnelles étant à la source d'une exposition ont été listées (d'après le site de l'INRS) et ont mené à l'éventuelle catégorisation des individus en exposés professionnels en fonction du polluant d'intérêt.

3) Nombre de sujets nécessaires

Il est primordial de calculer un nombre de sujets nécessaires afin d'assurer à l'étude une puissance statistique suffisante et de mettre en évidence une différence. Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été établi sur une analyse univariée à partir d'une étude belge sur l'imprégnation en dioxines des riverains d'incinérateurs et de la sidérurgie (Fierens et al., 2005). Le calcul de puissance statistique se fonde donc sur les concentrations en PCB, dans cette étude, pour déterminer l'effectif minimal nécessaire à une analyse dotée d'une puissance statistique de 80%. La différence attendue entre la population exposée et la population témoin de notre étude, si elle est la même que dans l'étude de Fierens et al. (2005) serait de 3,8 $\mu\text{g/L}$ avec des moyennes de 10.8 $\mu\text{g/L}$ pour le groupe exposé et 7.0 $\mu\text{g/L}$ pour le groupe témoin (écart-type : 7.3 et 4.1 $\mu\text{g/L}$ respectivement), ce qui correspond à la taille d'effet suivante :

$$d = \frac{(\mu - \mu_0)}{\sigma}$$

où $(\mu - \mu_0)$ représente l'écart attendu (3.8 $\mu\text{g/L}$) et σ l'écart-type relatif à la distribution de la population (7.3 $\mu\text{g/L}$). La taille d'effet attendu ici est donc de 0.52, ce qui est considéré comme une taille d'effet moyen tels que décrits par Cohen (1988). L'effectif minimal nécessaire pour caractériser un tel écart, issu d'un test-t sur la moyenne à 5% de risque et 80 % de puissance, est de 59 personnes par groupe de population. Ce test est réalisé avec la fonction `pwr.t2n.test()` du package « pwr » (logiciel R). Les différences de niveau d'imprégnation attendues entre personnes exposées et non-exposées ont donc conduit à préconiser un échantillon minimal de 120 personnes réparties en deux populations : 60 personnes résidant et travaillant en zone dite « exposée » et 60 personnes résidant et travaillant en zone dite « non exposée ». En outre, les critères d'inclusion et d'exclusion appliqués aux participants à l'étude devraient amener à des populations homogènes, ce qui conduit à diminuer la variance et à augmenter la puissance statistique.

4) Plan d'échantillonnage

La population d'étude a été sélectionnée par un **sondage aléatoire stratifié** par site, par sexe et par catégorie d'âge (30-39 ans, 40-49 ans et 50-65 ans). La base de sondage qui a permis le tirage au sort a été constituée à partir des listes électorales de chaque zone (obtenues auprès des mairies), sur lesquelles figuraient le nom, le prénom, la date de naissance et l'âge des individus. Les numéros de téléphone de tous les individus présents sur la base de sondage ont été cherchés dans différents annuaires téléphoniques (annuaires papiers, sites internet). Un tirage au sort a ensuite été réalisé au sein de chaque strate ainsi constituée. Cette méthode de recrutement présente deux biais de sélection :

1. certaines personnes ne figurent dans aucun annuaire, particulièrement chez les plus jeunes,
2. les personnes de nationalité étrangères mais résidents permanents ne figurent pas sur les listes électorales.

Compte tenu du faible effectif de la population de l'étude et des critères d'exclusion importants (non-fumeurs, pas de travail dans le secteur industriel...), il a été choisi de ne pas redresser les résultats en considérant les poids de sondage. La non prise en compte des poids et du plan de sondage ne permet pas aux résultats de fournir des résultats standardisés représentatifs de la population générale de Fos-sur-Mer et Saint-Martin-de-Crau. Néanmoins, cette méthode permet de comparer l'échantillon de la zone exposée avec celui de la zone témoin et d'identifier les facteurs d'exposition principaux, ce qui est l'objectif de l'étude.

II.1.3 Principales étapes de l'étude

La Figure II.1.2 synthétise le déroulement de l'étude.

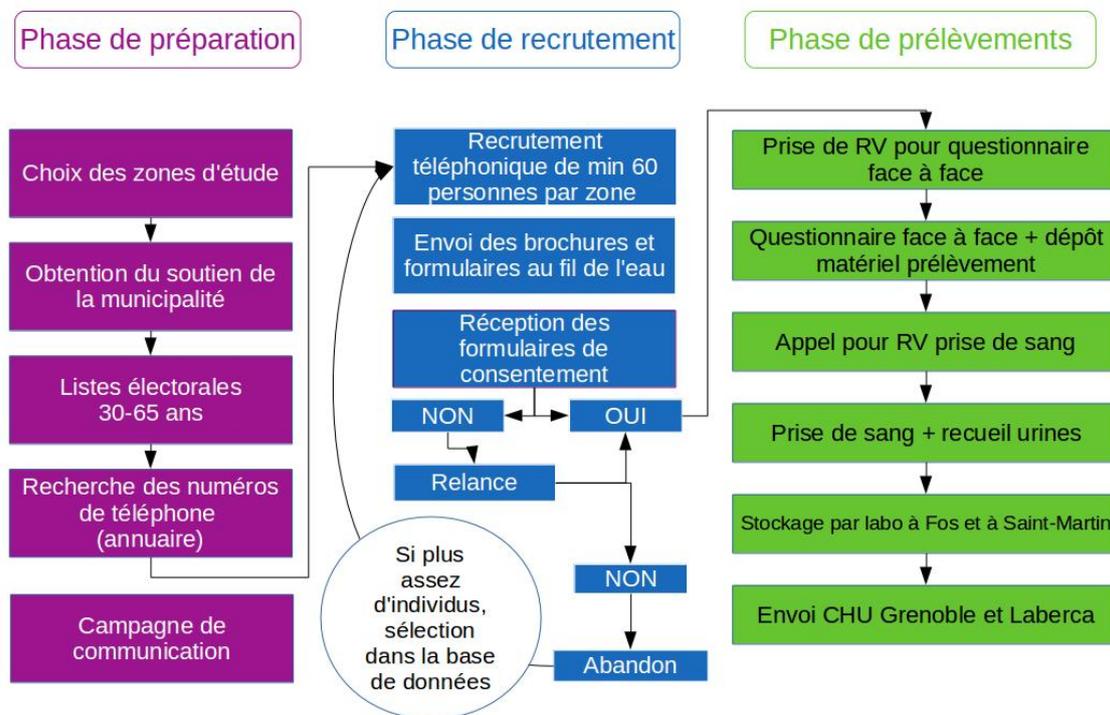


Figure II.1.2 – Schéma récapitulatif du déroulement de l'étude INDEX

1) Information

a) Information des élus.

Les élus des communes sélectionnées ont été rencontrés en amont de la campagne. L'étude leur a été présentée lors de réunion en présence des élus à la santé, à l'environnement et/ou du maire. Cette étape a été primordiale afin que les élus soutiennent cette étude et nous permettent d'accéder aux moyens de communication communaux lors de la campagne de communication grand public (panneaux d'affichage, bulletin d'information communal).

b) Information de la population.

Communication recrutement participants

En lien étroit avec la méthodologie de recrutement de l'étude (via appels téléphoniques sur lignes fixes), il a été mis en place une vaste campagne de communication avec pour objectif d'informer largement la population de l'importance de répondre au questionnaire par téléphone. Cette campagne de communication a reposé sur 4 axes majeurs :

- Affichage : une série d'affiches a été réalisée mettant en avant 4 visages identifiés par les populations locales (responsables associatifs, acteurs de la vie de la commune), respectant la parité et la tranche d'âge choisie dans le protocole. Les affiches reprenaient en outre, en plus du nom de l'étude, la première phrase prononcée lors des recrutements téléphoniques. Une trentaine d'affiches « DECAUD » ont été mises en place pendant près de 6 semaines avant le lancement du processus de recrutement. Elles ont été accompagnées d'un affichage A3 : dans les

lieux publics et l'ensemble du réseau santé (salles d'attente de professionnels de santé, pharmacies, laboratoires d'analyses...). -Plaquettes de présentation : 8000 fascicules ont été distribués. Ils présentaient l'étude, son fonctionnement, le processus de recrutement, les grandes lignes méthodologiques ainsi que la nature des résultats attendus.

- Presse et médias : une conférence de presse a été organisée à Fos-sur-Mer quelques jours avant le lancement de la campagne de recrutement téléphonique. Elle a rassemblé les maires des communes concernées, certains membres du comité de pilotage. Radios et télévisions nationales ont couvert le sujet, ainsi que de très nombreux organes de presse régionale et nationale.
- Communication institutionnelle : des articles et dossiers ont été réalisés sur les supports de communication municipaux des villes concernés (internet / papier).
- Le site internet de l'IECP a présenté en page d'accueil durant toute la période de recrutement un dossier détaillé consacré à l'étude.

Communication restitution des résultats

Les résultats de l'étude Index ont été prioritairement présentés aux populations des communes concernées.

- Réunions publiques : 2 réunions publiques ont été organisées dans les zones concernées : les résultats y ont été présentés et des échanges ont eu lieu avec la salle afin que chacun puisse interroger le comité de pilotage.
- Presse et médias : une conférence de presse a été mise en place avant la première réunion publique. Elle a donné lieu à une couverture importante des médias nationaux et régionaux.
- Plaquette : une plaquette de présentation des résultats a été distribuée à la population.
- Le site internet de l'IECP a présenté les résultats détaillés de l'étude ainsi que la possibilité de télécharger le rapport final.

c) Information des médecins.

L'ensemble des médecins généralistes des zones étudiées (12 en zone exposée et 16 en zone témoin) ont reçu personnellement l'investigatrice principale de l'étude. Lors de ce rendez-vous, l'étude a été présentée et un protocole complet de l'étude leur a été adressé. Il a été demandé à chaque médecin généraliste s'il acceptait de rendre les résultats individuels des biomarqueurs à ses patients s'ils étaient volontaires dans l'étude. Tous les médecins rencontrés ont accepté. Un guide toxicologique à l'usage des médecins, destiné à les aider dans l'interprétation des résultats individuels, a été rédigé par l'Institut Ecocitoyen et validé par le comité de pilotage ainsi que par un médecin du centre anti-poison de Marseille.

2) Recrutement

L'inclusion a été réalisée par téléphone avec un court questionnaire permettant de déterminer l'éligibilité de l'individu (individus répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion). Le protocole utilisé impliquait des appels par salves de 100 individus au sein de chaque strates. A la fin des 100 premiers appels, une nouvelle salve d'appels était lancée sur les 100 premiers individus, suivie d'une première salve d'appels sur les 100 individus suivants, et ainsi de suite. Au 4ème appel sans réponse, un message était laissé sur le répondeur de tous les individus, les invitant à contacter l'IECP après une présentation succincte de l'étude. Les appels ont été effectués du 5 septembre 2016 au 10 novembre 2016, du lundi au vendredi, de 12h30 à 20h30 par 2 enquêtrices médicales formées à la présentation de l'étude par l'investigatrice principale et la chargée de communication de l'IECP.

A la fin de cet entretien téléphonique, en cas d'éligibilité et d'intérêt de l'individu pour l'étude, la notice d'information et le formulaire de consentement (cf. Annexes) ont été envoyés au volontaire, et un rendez-vous a été fixé avec l'une des enquêtrices afin de procéder au questionnaire en face à face permettant de recueillir l'ensemble des données nécessaires aux analyses statistiques.

3) Enquête en face à face à domicile

Le questionnaire en face à face se déroulait sur le lieu choisit par le volontaire, majoritairement au domicile de celui-ci. Cette visite permettait de réaliser un questionnaire, d'une durée d'une heure environ, visant à recueillir les informations suivantes :

- caractéristiques physiologiques : âge, sexe, poids, taille, variations de poids au cours des 6 derniers mois, statut tabagique (non fumeur ou ex-fumeur) et estimation de la consommation tabagique pour les ex-fumeurs, parité et allaitement pour les femmes ;
- caractéristiques sociodémographiques : catégorie socioprofessionnelle, situation professionnelle, historique des professions, possibilités d'expositions professionnelles ;
- facteurs environnementaux généraux d'exposition : urbanisation de la zone d'habitation, date de construction du logement, pratiques de jardinage (autoconsommation, fertilisation avec des cendres, utilisation de pesticides...), exposition à des combustions (type de chauffage, fréquences et types de grillades, systèmes d'extraction d'air, utilisation d'une hotte...), loisirs pouvant exposer à des polluants (mécanique, chasse, jardinage, utilisation de bois traités...), temps passé dans le véhicule par semaine, port d'implants, de prothèses, d'amalgames dentaires, traitements médicamenteux réguliers ;
- habitudes alimentaires : fréquence de consommation de différents types d'aliments (légumes, fruits, céréales, volaille, autre types de viandes, produits laitiers, œufs, gibiers, champignons, abats, poissons, fruits de mer...), provenance des aliments (agriculture biologique, agriculture locale), fréquence d'autoconsommation de fruits/légumes/œufs.

Le questionnaire complet est disponible en (cf. Annexes). Les fréquences sont pour la plupart décrites en 4 catégories : "jamais" (correspondant à moins d'une fois par mois), "mensuel" (moins d'une fois par semaine), "hebdo" (au moins une fois par semaine) et "quotidien" (tous les jours ou presque). Ces catégories ont souvent été recatégorisées (par exemple : "jamais-mensuel" et "hebdo-quotidien") dans les analyses statistiques afin d'obtenir un nombre d'individus suffisant par catégorie.

Lors du questionnaire face à face, l'enquêtrice remettait au participant un sac hermétiquement fermé contenant les flacons de prélèvement d'urine anonymisés ainsi qu'un auto-questionnaire (cf. Annexes). Celui-ci contenait des questions relatives aux traitements médicamenteux éventuellement suivis par le participant ainsi que la consommation de poissons et fruits de mer dans les 72 heures précédant le prélèvement pouvant influencer le métabolisme ou l'exposition aux polluants. A la fin de la visite, un rendez-vous était pris pour les prélèvements sanguins et urinaires avec le laboratoire d'analyses médicales de la zone ou une infirmière libérale partenaire de l'étude.

4) Prélèvements et traitement des échantillons

Un protocole détaillé a été remis aux laboratoires d'analyses médicales et infirmières libérales partenaires de l'étude concernant les prélèvements sanguins et urinaires et leurs modalités de conservation. Le prélèvement sanguin a été réalisé par ponction veineuse d'environ 50ml (Tableau II.1.1), chez le sujet à jeun depuis au moins 12 heures, dans des tubes à vide prévus à cet effet. Le jour du prélèvement, les participants ont remis au préleveur médical les deux flacons d'urine permettant de doser les métaux, HAP et benzène dans les urines, réalisé le matin même et conservé à 4°C.

Les analyses de biochimie classiques ont été réalisées directement dans les laboratoires d'analyses médicales via leurs techniques d'analyses de routine accréditées COFRAC.

Les échantillons de serum destinés à analyser les PCB/dioxines/furanes ont été obtenus après décantation, centrifugation, recueil du surnageant et aliquotage selon le protocole transmis par le laboratoire réalisant les analyses, le Laberca, à Nantes.

L'ensemble des échantillons ont ensuite été stockés congelés (entre -18°C et -20°C) à l'exception du tube réservé à l'analyse du sang (+2°C à +8°C). Les échantillons destinés aux métaux/benzène/HAP, au mercure et au plomb ont ensuite été envoyés une fois par semaine, tous les lundis au CHU de Grenoble (Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale) par un transporteur spé-

Tableau II.1.1 – Volumes et tubes nécessaires pour chaque prélèvement

Analyse	Matrice	Type de tube	Volume minimal
ALT/AST/créat/vit D/CRP/ferritine	sang	tube sec AVEC gel (rouge)	4 mL
vit E	sang	tube sec AVEC gel (rouge)	4 mL
PCB/dioxines/furanes	sang	tube sec SANS gel (rouge)	27 mL
glycémie	sang	tube fluorure de sodium (gris)	4 mL
NFS	sang	tube EDTA (violet)	4 mL
folates érythrocytaires	sang	tube EDTA (violet)	4 mL
plomb	sang	tube héparinate de lithium (vert)	4 mL
métaux/HAP/benzène	urine	flacon jaune	80 mL
mercure	urine	flacon rouge avec conservateur	30 mL

cialisé respectant les conditions de maintien au froid durant le transport afin d'y être analysés. Les échantillons à destination du Laberca (PCB/dioxines/furanes) ont été envoyés en deux fois (i.e. une fois par mois) par transporteur spécialisé.

5) Restitution des résultats individuels

Chaque participant ayant été jusqu'à l'étape du prélèvement sanguin et urinaire a reçu ses résultats individuels en métaux, HAP et benzène par courrier postal envoyé par l'IECP. Les comptes-rendus d'analyses, rédigés par le CHU de Grenoble, contenaient les valeurs de référence en population générale et les valeurs guides professionnelles. Un courrier explicatif était joint aux résultats, expliquant ces différentes valeurs. Les comptes-rendus d'analyses étaient également transmis au médecin traitant déclaré par le volontaire, conformément à l'information mentionnée dans le consentement éclairé signé par chaque volontaire. Les résultats des analyses en PCB et dioxines/furanes étaient, eux, envoyés uniquement au médecin traitant compte tenu des difficultés d'interprétation de ces polluants encore marginalement mesurés.

Pour les individus ayant des concentrations élevées en polluants (supérieures aux valeurs guides professionnelles), l'IECP a réuni un comité d'experts, comprenant des épidémiologistes, des membres de Santé Publique France, de l'ARS, les médecins investigateurs, ainsi qu'un médecin toxicologue du centre anti-poison. Les résultats ont été analysés au cas par cas. Il a été conseillé à certains volontaires de refaire des analyses médicales de vérification. Le médecin traitant a été averti et inclus dans la prise en charge préconisée par le comité d'experts (réduction des expositions alimentaires ou domestiques, consultation de spécialistes). Les analyses médicales de vérification ont été prises en charge financièrement par l'ARS.

II.1.4 Biomarqueurs

1) Choix des biomarqueurs

Tableau II.1.2 – Méthode, matrices d'analyses, limites de quantification des biomarqueurs étudiés dans l'étude INDEX

Polluant	Biomarqueur	Matrice	Méthode	1/2 vie(s)
Métaux	Al	urine	ICP-MS	7h, qq semaines, plusieurs mois/ans
	As total	urine	ICP-MS	2-6j
	AsI+MMA+DMA	urine	SAA-HG	2-6j
	Cd	urine	ICP-MS	100j, 10-40 ans
	Cr	urine	ICP-MS	4.5-7h, 15-30j, 4 ans
	Co	urine	ICP-MS	20h, 40-60h, 10-78j, 1 an
	Hg inorganique	urine	SAA-CV	12-90j
	Ni	urine	ICP-MS	1-2j, plusieurs mois
	Pb	sang	ICP-MS	30min, 30j, 10 ans
	Sb	urine	ICP-MS	qq jours, 95h
V	urine	ICP-MS	15-20h, 40-50j	
Benzène	S-PMA	urine	LC-MS-MS	9-13h
HAP	1-naphtol	urine	GC-MS	4h
	2-naphtol	urine	GC-MS	4h
	1-OHP	urine	HPLC-Fluo	5h,22h,17j
	3-OHBaP	urine	HPLC-Fluo	9h
PCDD/F	PCDD/F ¹	sérum	HRGC/SMHR	7-8 ans
PCB	PCB ²	sérum	HRGC/SMHR	15j, 1-11 ans

¹ La liste complète des dioxines/furanes analysées est présentée dans le tableau II.1.3

² La liste complète des PCB analysés est présentée dans le tableau II.1.3

Les biomarqueurs utilisés dans l'étude INDEX sont récapitulés dans le Tableau II.1.2. Ils correspondent aux principales substances chimiques émises par les sites industriels de la ZIP de Fos, par la circulation routière, le trafic maritime et les activités urbaines (chauffage au bois...), ainsi que les substances mesurées dans l'environnement proche des installations lors des différentes études conduites par AIRPACA et l'IECP. Une restriction a été faite à l'existence de valeurs de comparaison dans la littérature (étude ENNS, études internationales). Quand plusieurs biomarqueurs existaient pour un même polluant, une préférence a été accordée à celui qui reflétait au mieux l'exposition chronique (temps de demi-vie les plus longs).

Pour les PCB, PCDD et PCDF, qui présentent de nombreux congénères, des indicateurs sont couramment utilisés. Pour les PCB-NDL, nous utiliserons les concentrations en PCB totaux dans les lipides sériques. Il s'agit de la somme des concentrations individuelles de chacun des congénères PCB 138, PCB 153 et PCB 180 rapportés à la matière grasse, multipliée par un facteur d'équivalence de 1,7. Ce facteur d'équivalence était celui utilisé dans l'étude slovaque PCB-Risk et repris dans l'étude française sur l'imprégnation en PCB des pêcheurs (ANSES, 2011b). Le choix de cet indicateur a été dicté par l'existence de valeurs d'imprégnation critiques proposées par l'ANSES pour les PCB totaux (Afssa, 2010) et de la vérification de la pertinence de cet indicateur dans de précédentes études (ANSES, 2011b). Pour les PCB-DL, nous utiliserons la somme des concentrations en PCB-DL exprimées en équivalent toxique (TEQ) dans les lipides sériques (pg TEQ₂₀₀₅/g MG) dont les valeurs se trouvent dans le tableau II.1.4. L'équivalent toxique de chaque congénère est exprimé en multipliant sa concentration par son facteur de toxicité (TEF), qui permet de pondérer la concentration de chaque congénère par son "efficacité toxique". Les TEF utilisés sont ceux définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2005 (Van den Berg et al., 2006). De la même manière, les PCDD/F seront exprimés en pg TEQ₂₀₀₅/g MG.

En plus de ces substances, des analyses biologiques (ALT, AST, glycémie, créatinine, vitamine D et vitamine E, ferritine, folate érythrocytaire, NFS, CRP) ont été réalisées. Celles-ci permettent d'ex-

plorer l'état des fonctions hématopoïétiques, hépatiques et rénales, de mettre en évidence d'éventuelles perturbations métaboliques, inflammatoires ou de croissance et de minéralisation osseuse.

Tableau II.1.3 – *Liste des congénères de PCDD, PCDF et PCB analysés dans l'étude INDEX*

PCDD	PCDF	PCB-DL	PCB-NDL
2.3.7.8-TCDD	2.3.7.8-TCDF	PCB 77	PCB 28
1.2.3.7.8-PeCDD	1.2.3.7.8-PeCDF	PCB 81	PCB 52
1.2.3.4.7.8-HxCDD	2.3.4.7.8-PeCDF	PCB 126	PCB 101
1.2.3.6.7.8-HxCDD	1.2.3.4.7.8-HxCDF	PCB 169	PCB 138
1.2.3.7.8.9-HxCDD	1.2.3.6.7.8-HxCDF	PCB 105	PCB 153
1.2.3.4.6.7.8-HpCDD	1.2.3.7.8.9-HxCDF	PCB 114	PCB 180
OCDD	2.3.4.6.7.8-HxCDF	PCB 118	
	1.2.3.4.6.7.8-HpCDF	PCB 123	
	1.2.3.4.7.8.9-HpCDF	PCB 156	
	OCDF	PCB 157	
		PCB 167	
		PCB 189	

Tableau II.1.4 – *Facteurs d'Équivalent Toxique proposés par l'OMS (2005) pour les mammifères, humains compris.*

	Isomère ou groupe homologue (numéro IUPAC pour les isomères de PCB)	TEF (OMS 2005)
PCDD	2.3.7.8-TCDD	1
	1.2.3.7.8-PeCDD	1
	1.2.3.4.7.8-HxCDD	0,1
	1.2.3.6.7.8-HxCDD	0,1
	1.2.3.7.8.9-HxCDD	0,1
	1.2.3.4.6.7.8-HpCDD	0,01
	OCDD	0,0003
PCDF	2.3.7.8-TCDF	0,1
	1.2.3.7.8-PeCDF	0,03
	2.3.4.7.8-PeCDF	0,3
	1.2.3.4.7.8-HxCDF	0,1
	1.2.3.6.7.8-HxCDF	0,1
	1.2.3.7.8.9-HxCDF	0,1
	2.3.4.6.7.8-HxCDF	0,1
	1.2.3.4.6.7.8-HpCDF	0,01
	1.2.3.4.7.8.9-HpCDF	0,01
	OCDF	0,0003
PCB (non ortho)	3,3',4,4'-TCB(77)	0,0001
	3,3',4',5'-TCB(81)	0,0003
	3,3',4,4',5'-PeCB(126)	0,1
	3,3',4,4',5,5'-HxCB(169)	0,03
PCB (mono-ortho)	2,3,3',4,4'-PeCB(105)	0,00003
	2,3,4,4',5'-PeCB(114)	0,00003
	2,3',4,4',5'-PeCB(118)	0,00003
	2',3,4,4',5'-PeCB(123)	0,00003
	2,3,3',4,4',5'-HxCB(156)	0,00003
	2,3,3',4,4',5'-HxCB(157)	0,00003
	2,3',4,4',5,5'-HxCB(167)	0,00003
	2,3,3',4,4',5,5'-HpCB(189)	0,00003

2) Analyse des biomarqueurs

Certains biomarqueurs ont été normalisés à la créatinine. La créatinine a été analysée au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale du CHU de Grenoble par la méthode enzymatique (SIEMENS VISTA).

a) Analyse de l'arsenic inorganique urinaire

Dosage. L'arsenic inorganique urinaire et ses dérivés méthylés (ASI+MMA+DMA) ont été analysés au laboratoire Toxilabo à Nantes par spectrophotométrie d'absorption atomique - génération d'hydrures (SAA-HG).

Performance analytique. Le seuil de quantification analytique est de 5 $\mu\text{g/L}$.

Contrôle qualité. Le laboratoire participe au contrôle de qualité du Centre de Toxicologie (Québec/Canada) et est accrédité COFRAC selon les exigences de la norme NF-EN-ISO-15189 pour ce dosage.

b) Analyse du mercure inorganique urinaire

Dosage. Le mercure urinaire a été analysé au Laboratoire de biologie médicale du CEA de Grenoble par spectrophotométrie d'absorption atomique - vapeur froide (SAA-CV).

Performance analytique. Le seuil de quantification analytique est de 0.5 $\mu\text{g/L}$.

Contrôle qualité. Le laboratoire participe au contrôle de qualité du Centre de Toxicologie (Québec/Canada) et est accrédité COFRAC selon les exigences de la norme NF-EN-ISO-15189 pour ce dosage.

c) Analyse des autres métaux

Dosage. Les analyses des autres métaux urinaires (As total, Al, Cd, Co, Cr, Ni, Pb, Sb, V) et le Pb sanguin ont été réalisées par spectrométrie par torche à plasma (ICP-MS Thermo Scientific X Series 2) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale du CHU de Grenoble. Le rhodium a été utilisé comme standard interne pour corriger les effets de matrice.

Performance analytique. Les seuils de quantifications analytiques pour ces métaux sont :

- Al : 2.7 $\mu\text{g/L}$
- As total : 3.02 $\mu\text{g/L}$
- Cd : 0.1 $\mu\text{g/L}$
- Co : 0.19 $\mu\text{g/L}$
- Cr : 0.39 $\mu\text{g/L}$
- Ni : 1.16 $\mu\text{g/L}$
- Pb : 6 $\mu\text{g/L}$
- V : 0.19 $\mu\text{g/L}$

Contrôle qualité. Le laboratoire participe mensuellement à un programme d'Évaluation Externe de la Qualité (EEQ) OELM-SFBC pour l'As total, Al, Cd, Cr, Co, Ni, Pb, Sb et V ; 2 fois par an au programme EQS G-EQUAS Germany pour le Cr, le Co et le Ni ; 3 fois par an au programme EEQ organisé par l'ANSM pour les plombémies.

d) Analyse du S-PMA

Dosage. Les analyses d'acide S-phénylmercapturique urinaire (S-PMA) ont été réalisées au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale du CHU de Grenoble par HPLC (chaîne DIONEX U3000) avec détection par spectrométrie de masse (ABSCIEX API 4000) en mode tandem (LC-MS-MS). Un standard interne de S-PMA deutéré a été utilisé pour corriger des effets de matrice.

Performance analytique. Le seuil de quantification analytique est de $0.06 \mu\text{g/L}$.

Contrôle qualité. Des contrôles qualité internes ont été effectués avec le standard ClinCheck Urine controls for Occupational Medicine. Le laboratoire participe 2 fois par an à l'EEQ G-EQUAS Germany pour le S-PMA.

e) Analyse des métabolites de HAP

Dosage. Les analyses de 1-hydroxypyrene (1-OHP) et de 3-hydroxybenzo(a)pyrene (3-OHBP) ont été effectuées au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale du CHU de Grenoble par HPLC (Waters Model 2695) avec détection fluorimétrique (Waters 2475). Les analyses de 1- et 2-naphtols ont été réalisées au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale du CHU de Grenoble par chromatographe en phase gazeuse (Agilent 6890N) avec détection par spectrométrie de masse (Agilent 5975C, GC-MS).

Performance analytique. Les seuils de quantification analytique sont :

- 1-OHP : $0.02 \mu\text{g/L}$
- 3-OHBP : $0.0001 \mu\text{g/L}$
- 1-naphtol : $0.10 \mu\text{g/L}$
- 2-naphtol : $0.25 \mu\text{g/L}$

Contrôle qualité. Des contrôles qualité internes ont été effectués avec le standard ClinCheck Urine controls for phenolic compounds pour les 1- et 2-naphtols à chaque série d'analyse. Le laboratoire participe 2 fois par an à l'EEQ G-EQUAS Germany pour le 1-OHP et les 1- et 2-naphtols. Le laboratoire est accrédité COFRAC selon les exigences de la norme NF-EN-ISO-15189 pour le dosage du 1-OHP.

f) Analyse des PCB et dioxines/furanes

Dosage. L'analyse des PCB et dioxines/furanes (PCDDF) a été réalisée par le LABERCA (Nantes) par chromatographie en phase gazeuse (Agilent 7890A équipé d'une colonne capillaire DB-5MS) couplée à la spectrométrie de masse haute résolution (Jeol JMS 800D, GC-HR-MS) avec dilution isotopique.

Performance analytique. Les seuils de quantification analytique, qui tiennent compte du taux de matière grasse, sont propres à chaque individu. Les limites de quantification les plus hautes dépendent du nombre d'atomes de chlore pour les PCDDF et du type de PCB :

- PCDDF à 4 et 5 atomes de chlore : <0.002 pg/mL
- PCDDF à 6 atomes de chlore : <0.004 pg/mL
- PCDDF à 7 et 8 atomes de chlore : <0.02 pg/mL
- PCB-DL : <0.01 pg/mL
- PCB-NDL : <0.05 pg/mL

Contrôle qualité. Le laboratoire est le laboratoire national de référence et est accrédité COFRAC selon les exigences de la norme NF EN ISO/CEI 17025 pour l'analyse de ces composés.

II.1.5 Analyses statistiques

1) Description des données

La distribution des données a été représentée par des histogrammes dont l'ordonnée exprime le pourcentage d'individus inclus dans l'étude et l'abscisse l'imprégnation en polluant. Les données ont ensuite été décrites de manière détaillée sous forme de moyenne géométriques avec leur intervalle de confiance à 95%, valeurs minimum et maximum, médiane et percentiles (75^e et 95^e). Les moyennes arithmétiques et leur intervalle de confiance à 95% ont été données à titre indicatif pour des comparaisons ultérieures à d'autres études. En effet, celles-ci sont moins appropriées que les moyennes géométriques car trop influencées par les valeurs extrêmes compte tenu de la distribution log-normale de la plupart des concentrations en biomarqueurs. La description détaillée des données a été effectuée pour l'ensemble de l'échantillon ainsi que pour chacune des 2 zones.

Les autres données (caractéristiques physiologiques, socio-démographiques ou habitudes de vie), présentées sous forme de variables qualitatives, ont été décrites sous forme d'effectif et de pourcentage dans chaque classe.

L'ensemble de la description des données n'est pas représentatif de la population des 2 zones compte-tenu du non redressement des échantillons, mais seulement de l'échantillon de la population de l'étude.

2) Comparaison des données biologiques et des caractéristiques individuelles entre les deux zones

Les principales caractéristiques (physiologiques, socio-démographiques, socio-économiques, alimentaires, d'habitat) de la population exposée ont été comparées à celles de la zone témoin afin d'identifier si la distribution des facteurs influençant l'imprégnation différait entre les deux zones. Les différences ont été testées à l'aide du test du Khi-2 pour les variables qualitatives et du test de Student pour les variables quantitatives après log-transformation si nécessaire.

Les niveaux d'imprégnation en polluants (normalisés à la créatinine pour les métaux mesurés dans l'urine), ont été comparés entre la zone exposée et la zone témoin à l'aide de tests de Student de comparaison de moyennes sur les données log-transformées lorsque le niveau de censure le permettait (cf § II.1.5.4). Dans le cas contraire, des tests de comparaison de proportions (test du Khi-2) ont été utilisés.

Tous les tests statistiques ont été interprétés avec un seuil de significativité de 0.05.

3) Déterminants et modélisation de l'imprégnation

Pour tester la forme des relations entre l'imprégnation en polluant et les variables explicatives étudiées, un modèle de régression linéaire multivarié a été utilisé. La plupart des concentrations en biomarqueurs variant linéairement avec l'âge et la créatinine de manière très significative, les modèles linéaires ont été considérés comme les plus adaptés pour cette étude. Les concentrations en biomarqueur étaient exprimées en logarithme afin de satisfaire aux conditions de normalité et d'hétéroscédasticité des résidus, la distribution des imprégnations étant asymétriques. Pour les biomarqueurs mesurés dans les urines, les concentrations étaient exprimées par g de créatinine, comme expliqué dans le § II.1.5.5.

Les facteurs de variation et de confusion pour chaque biomarqueur étudié ont été identifiés d'après les données de la littérature scientifique disponible. Ces facteurs correspondent aux variables socio-démographiques, physiologiques, ainsi que celles traduisant l'exposition non liée aux spécificités de la zone (alimentaires, loisirs, habitat exposition professionnelle, temps passé dans un véhicule...) adaptées à chaque substance.

Les facteurs d'exposition liés à la spécificité de la zone d'étude et testés dans les modèles sont : la zone d'étude, l'autoconsommation d'aliments en interaction avec la zone d'étude, la fréquence de consommation des différents produits de la mer en interaction avec leur lieu de pêche, la proximité avec les routes principales. La zone d'habitation a également été testée en interaction avec les principales variables explicatives quand cela était pertinent (avec l'âge ou le sexe par exemple).

Le modèle final pour chaque biomarqueur a été construit de la manière suivante :

1. sélection des facteurs de confusion et de variation non liés aux spécificités de la zone d'étude pour chaque substance ;
2. construction du meilleur modèle intermédiaire contenant les facteurs de confusion et de variation. Ce modèle a été construit en utilisant une approche de sélection pas à pas bidirectionnelle (à la fois "backward" et "forward") basée sur le critère de l'AIC. À cette étape, l'âge, le sexe et la CSP sont forcés dans le modèle ;
3. introduction dans le modèle intermédiaire des facteurs d'exposition spécifiques au site et des interactions avec les variables du modèle intermédiaire ;
4. construction du meilleur modèle final en utilisant une approche de sélection pas à pas bidirectionnelle basée sur le critère de l'AIC. À cette étape, la zone est forcée dans le modèle en tant que variable d'intérêt.

Les variables statistiquement significatives (à l'exception de celles forcées dans le modèle) ont été conservées dans le modèle final, avec un seuil de significativité de 0,05. Les facteurs d'exposition ayant un seuil de significativité compris entre 0,05 et 0,10 ont été conservés dans le modèle afin de discuter d'éventuelles tendances. La colinéarité entre les variables explicatives a été étudiée à travers la corrélation entre les variables explicatives, la matrice de corrélation entre les paramètres du modèle estimé ainsi que par le facteur d'inflation de la variance (VIF). Si le VIF est supérieur à 4, alors la variable concernée est écartée du modèle ou recodée pour obtenir un VIF satisfaisant.

Une analyse des résidus a été réalisée pour chaque modèle final, permettant de vérifier la normalité et l'homoscédasticité des résidus, l'absence de corrélation entre les résidus et les valeurs modélisées et l'impact de chaque individu sur le modèle en calculant leur distance de Cook. De plus, une analyse de sensibilité a été conduite pour chaque biomarqueur afin d'évaluer la robustesse des résultats. Pour cela, les individus correspondant respectivement au 1^{er} et au 99^e percentiles ont été successivement exclus du modèle.

Les résultats des modèles sont exprimés sous forme de moyennes géométriques ajustées des concentrations en biomarqueurs pour chaque classe des variables qualitatives explicatives. Ces moyennes ajustées correspondent aux valeurs prédites issues des modèles de régression calculées avec ajustement sur les autres variables présentes dans le modèle. Pour les variables explicatives quantitatives, les résultats sont présentés sous forme de pourcentage d'augmentation des concentrations de biomarqueurs et leur intervalle de confiance à 95%.

La contribution de chaque variable explicative retenue dans le modèle final à l'explication de la variance totale du modèle a été calculée sous forme d'un coefficient de détermination (R^2). Celui-ci

correspond à la différence entre le R^2 ajusté du modèle complet avec le R^2 ajusté du modèle sans cette variable.

4) Traitement des données censurées

Les données contenant des valeurs non quantifiées ("censurées à gauche") sont traitées différemment selon le pourcentage de valeurs censurées et l'analyse réalisée. Pour l'analyse descriptive, les valeurs inférieures à la limite de quantification (LOQ) ont été substituées par la LOQ/2, conformément aux recommandations sur les données présentant une distribution log-normale (Hornung and Reed, 1990). Cette méthode génère un biais d'autant plus important que le pourcentage de valeurs censurées est élevé. Les moyennes (géométrique ou arithmétique) des données descriptives sont donc à considérer prudemment quand le niveau de censure est haut.

Dans les modèles de régression, la méthode de substitution peut être utilisée jusqu'à un certain niveau de censure. Pour les variables comprenant beaucoup de données censurées, il est possible d'utiliser deux modèles (Helsel, 1990; Lubin et al., 2004) :

- la régression Tobit : ce modèle paramétrique permet de prendre en compte les données censurées à gauche quand celles-ci sont inférieures à la limite de détection ;
- la régression logistique : lorsque le taux de censure est trop important, le modèle logistique est utilisé en complément du modèle Tobit. La variable dépendante numérique est alors transformée en variable catégorielle en utilisant un seuil proche du dernier quartile afin d'obtenir un effectif suffisant.

Baccarelli et al. (2005), préconise d'utiliser les modèles de régression linéaire avec substitution pour des données comprenant moins de 15 % de valeurs censurées. Une analyse restrospective des données de l'étude sur les incinérateurs d'ordures ménagères (Fréry et al., 2009) a montré que les analyses descriptives et les analyses multivariées menées avec la méthode de la substitution (LOQ/2) étaient similaires à celles menées avec un modèle Tobit pour un taux de censure inférieur à 30 %. Nous avons donc choisi dans notre étude d'utiliser les différents modèles en fonction du taux de censure :

- taux de censure inférieur à 15 % : modèle linéaire multivarié avec substitution ;
- taux de censure compris entre 15 % et 30 % : modèle linéaire multivarié avec substitution et vérification des variables explicatives significatives avec un modèle Tobit ;
- taux de censure compris entre 30 % et 50 % : modèle Tobit ;
- taux de censure supérieur à 50 % : modèle Tobit et vérification des variables explicatives significatives obtenues avec un modèle logistique.

Pour les analyses de PCB et dioxines/furanes, les seuils de quantification étaient propres à chaque participant puisqu'ils tenaient compte du taux de matière grasse.

5) Prise en compte de de la concentration des urines

Un unique échantillon d'urine a été collecté par chaque individu sur les premières urines du matin. Il existe des variations de dilution ou concentration des urines qui peuvent varier d'un individu à l'autre et influent sur les concentrations en biomarqueurs d'exposition. Une normalisation des biomarqueurs à la créatinine est couramment utilisée pour s'affranchir de cet effet. Dans ce cas, la concentration en biomarqueur est donc exprimée en $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine plutôt qu'en $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ d'urine.

Il existe néanmoins des variabilités inter- et intra- individuelles de la créatinine, sans relation avec la concentration des urines, qui peuvent entraîner des erreurs d'interprétation des résultats. Ces variations peuvent être liées à des facteurs comme la masse musculaire, à l'IMC, à l'âge ou encore le sexe (Barr et al., 2005). Il existe également des variations intra-individuelles au cours du temps (Scott and Hurley, 1968).

Ainsi, l'utilisation d'une variable dépendante (concentration en biomarqueurs) normalisée à la créatinine dans les modèles de régression peut entraîner une relation entre une variable explicative

significative avec la créatinine plutôt qu'avec l'analyte lui-même. Une solution courante est d'utiliser comme variable dépendante la concentration en biomarqueurs exprimée par litre d'urine et d'introduire la créatinine comme variable explicative dans le modèle (Barr et al., 2005). Cette méthode a été appliquée dans la présente étude, avec la créatinine log transformée comme variable explicative. La significativité des covariables du modèle est ainsi moins dépendante de l'effet de la concentration en créatinine. Dans la partie de description des données, les histogrammes de distribution ont été tracés sur la concentration en biomarqueur non normalisée tandis que la description des concentrations en biomarqueurs ont été effectuées sur les concentrations normalisées à la créatinine pour des raisons de comparabilité avec les autres études.

6) Construction d'un indicateur de distances aux principales routes

Des tampons de 100, 200 et 500m autour des principales routes ont été construits. L'intersection de la géolocalisation du domicile des volontaires de l'étude avec ces tampons a permis de les catégoriser en fonction de la distance de leur habitat avec une route à fort trafic routier. Les routes choisies sont les autoroutes et nationales, ainsi que les principales routes de jonction à fort trafic qui traversent les deux villes (Figure II.1.3).

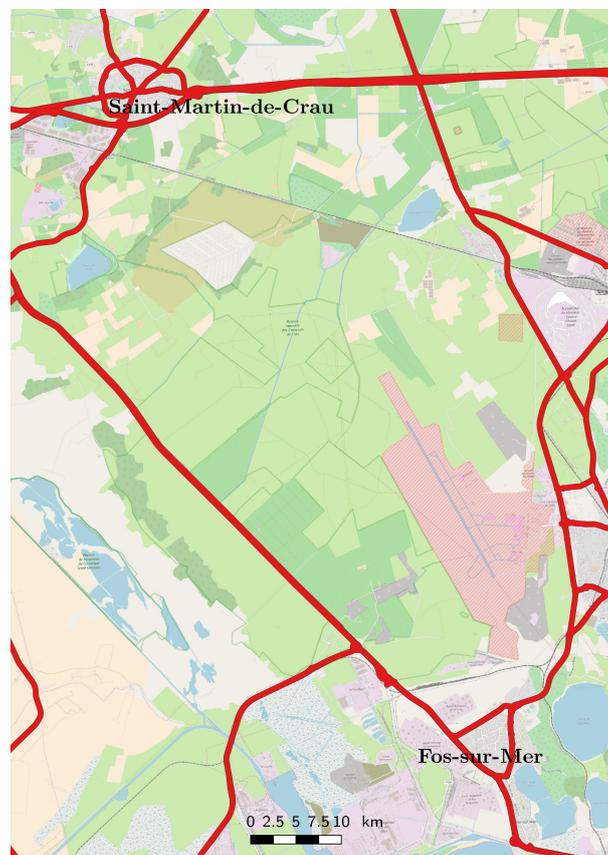


Figure II.1.3 – Principales routes utilisées pour la catégorisation des individus en fonction de la distance de leur habitat avec une route à fort trafic routier

7) Logiciels utilisés

L'ensemble des analyses statistiques et des graphiques a été réalisé avec le logiciel R version 3.4.2 (R Core Team, 2017) et son interface graphique RStudio version 1.0.153. Les moyennes géométriques et leur intervalle de confiance ont été obtenues avec le package DescTools et les modèles Tobit à l'aide de la fonction vglm du package VGAM. Le facteur d'inflation de la variance a été calculé sur chaque modèle avec la fonction vif du package car. Les histogrammes ont été réalisés avec le package MASS. Les moyennes ajustées aux variables explicatives du modèle ont été calculées avec la fonction emmeans du package emmeans (option weights="proportional"). Les cartes et la catégorisation des individus en fonction de la distance aux principales routes ont été réalisées avec le logiciel QGIS 2.18. Seules les moyennes ajustées des modèles "Tobit" ont été calculées avec le logiciel Stata.

II.1.6 Éthique et confidentialité

1) Validation du protocole par les comités éthiques

L'autorisation n°2013-A01727-38 a été obtenue le 28 avril 2014 auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour un essai clinique ne portant pas sur un produit de santé (essai-HPS) et prorogé en 2016.

L'avis favorable sur le protocole n°13.727bis a été obtenu auprès du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) le 16 avril 2014.

L'avis favorable sur l'ensemble du protocole (et des documents d'information) n°214 R07 MS2 a été obtenu auprès du Comité de protection des Personnes Sud-Méditerranée II le 8 janvier 2016.

L'autorisation n°914464 a été obtenue le 13 juillet 2016 auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) pour un traitement automatisé d'informations nominatives.

2) Préservation de l'anonymat

Chaque individu inclus dans l'étude s'est vu attribuer lors du recrutement téléphonique un numéro unique d'identification anonyme. Ce numéro, composé d'une combinaison de 3 lettres, 3 chiffres et 3 lettres, généré par un algorithme aléatoire, figurait sur l'ensemble des prélèvements et des questionnaires. La référence unique permettant de lier un numéro d'anonymat à l'identité d'un sujet a été conservée au sein d'un fichier non duplicable, disponible sur un système déconnecté de tout réseau.

3) Consentement éclairé

Conformément au protocole validé par les différentes instances éthiques, les personnes incluses dans l'étude ont reçu par courrier postal une notice d'information. Cette notice décrivait le contexte, les objectifs et le déroulement de l'étude, les incidents pouvant survenir lors de ce prélèvement, les modalités de communication des résultats, les droits du volontaire (notamment concernant le possibilité de retrait de l'étude à tout moment). Il figurait également les dispositions prises quant à la confidentialité des données à caractère personnel, leur traitement automatisé, le droit d'opposition à l'informatisation des données et les droits d'accès aux données et à leur rectification. Un formulaire de consentement était associé à cette lettre, accompagné d'une enveloppe pré-affranchie par l'IECP pour son renvoi. La lecture des droits du volontaire était faite oralement en préambule au questionnaire de manière systématique. Les formulaires de consentement sont conservés à l'IECP dans un coffre fort dont la combinaison est détenue par l'investigatrice principale conformément aux préconisations de la CNIL.

Chapitre II.2

Protocole de suivi de la qualité de l'air

La mesure de la qualité de l'air pendant la campagne de bioimprégnation humaine INDEX a été réalisée suivant deux axes :

- un suivi spatial avec l'analyse des polluants dans des lichens (bioaccumulateurs) prélevés dans les deux zones d'étude à la fin de la campagne INDEX ;
- un suivi temporel avec l'analyse des polluants particulaires et gazeux sur la totalité de la période d'échantillonnage.

II.2.1 Lichens

1) Généralités sur les lichens

Les caractéristiques biologiques des lichens (absence de racines, absence de cuticules de protection, absence d'un système d'excrétion et activité quasi annuelle) ont pour conséquence de rendre leur teneur en polluants dépendante de la composition chimique de l'atmosphère et non pas de celle des sols ou de leurs supports. Les lichens sont donc utilisés comme témoins de la qualité de l'air depuis une vingtaine d'années par des chercheurs puis des bureaux d'études employant diverses méthodologies. Le mécanisme de bioaccumulation des polluants dans les lichens le mieux compris *a priori* concerne les métaux, les autres étant encore mal connus. Les particules atmosphériques sont directement déposées sur le thalle du lichen. Les particules contenant des métaux, souvent insolubles, sont piégées et s'accumulent à l'intérieur de la matrice biologique, au niveau de la médulle centrale. Certains processus de désorption peuvent diminuer la bioaccumulation (par exemple un lessivage, ou une diminution des concentrations atmosphériques). Il en résulte un équilibre entre les concentrations atmosphériques et lichéniques. La période d'intégration des polluants atmosphériques dans les lichens à l'heure actuelle n'est pas connue avec précision, mais a été estimée entre quelques semaines et quelques mois (Nimis et al., 2002).

Les résultats des concentrations en polluants dans les lichens sont présentés sous forme de carte et discutés dans la partie contexte environnemental pour chaque polluant.

2) Échantillonnage

Les lichens ont été prélevés les 24/10/2016 et 26/10/2016, soit à la fin de la période de prélèvement de l'étude INDEX. Les stations de prélèvements (Figure II.2.1 et Tableau II.2.1) sont principalement localisées à Fos-sur-Mer (n=5) et Saint-Martin-de-Crau (n=4). Afin de discuter de l'influence de l'urbanisation sur les lichens de Saint-Martin-de-Crau, 3 lichens ont également été prélevés en milieu rural dans les Alpilles. Les 3 derniers lichens sont situés sur des stations de référence pour l'IECP, déjà prélevés dans des études antérieures (Dron et al., 2016; Ratier et al., 2018). Ces 3 stations de références sont situées à Grans (village, peu d'influences industrielles), à Tonkin (au Nord de la ZIP) et à Port-Saint-Louis -du-Rhône, au sud-ouest de la ZIP.

Sur chaque station de prélèvement, un échantillon composite, constitué de thalles entiers de *Xanthoria parietina* provenant de 5 à 10 arbres de différentes espèces (principalement des peupliers, des

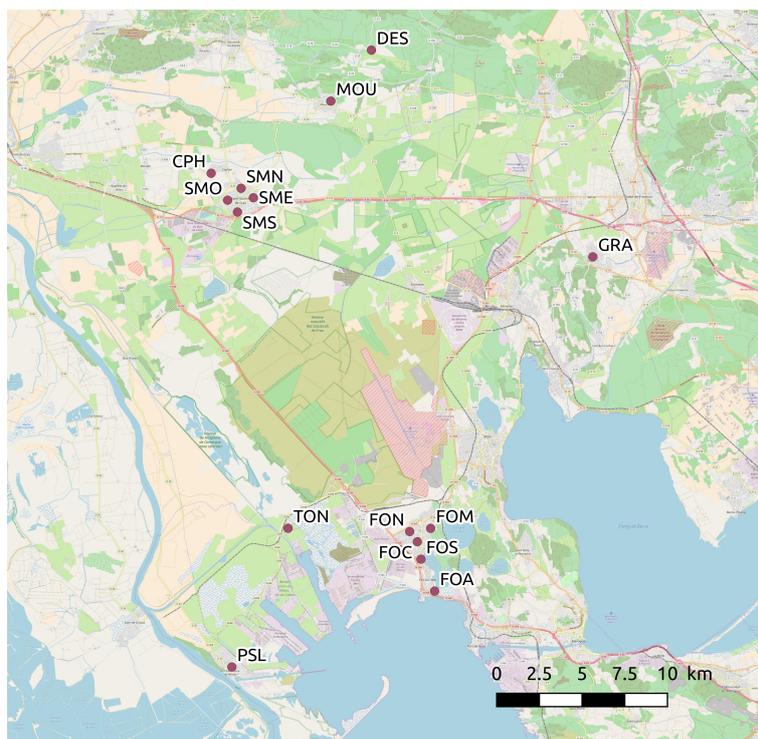


Figure II.2.1 – Localisation des 15 sites d'études

frênes, des tamaris et des chênes verts) a été collecté. Les lichens ont été prélevés sur des arbres à au moins 1m de hauteur pour s'affranchir de l'influence du sol et sur des branches verticales ou sur le tronc (limitant ainsi les dépôts atmosphériques) à l'aide de couteaux en céramique et de gants de protection pour éviter toute contamination. L'ensemble des orientations du tronc ou de la branche sont échantillonnées afin que le prélèvement soit représentatif de la qualité de l'air globale sur le site. Préalablement, les lichens sont rincés à l'eau ultra pure permettant d'éliminer d'éventuels dépôts et de les séparer facilement du support. À chaque station, 10 à 20 g de lichens sont récoltés puis stockés dans des flacons en HDPE, et immédiatement pesés puis conservés à 4°C en attente de leur préparation.

3) Préparation des échantillons

Au laboratoire, les échantillons de lichens sont d'abord triés avec une pince en plastique et un couteau en céramique afin de retirer délicatement les poussières, les débris de végétaux, les espèces non souhaitées et les restes d'écorces. Aucun lavage n'est réalisé pour éviter de lessiver certains polluants (Bergamaschi et al., 2007). Un minimum de 8 g d'échantillons sont ainsi triés pour chaque station, puis stockés à -40°C pendant au moins 24 h.

Les échantillons sont ensuite lyophilisés à -55°C et 0,035 mbar pendant 72 h dans un lyophilisateur (Christ-Alpha 1-4 LD). La lyophilisation est préférée au séchage à l'étuve afin de limiter la volatilisation de certains polluants pouvant être occasionnée par le séchage à l'étuve par exemple.

Les lichens sont ensuite broyés par un broyeur à billes (capsules et billes en zirconium, Retsch MM 400) durant 2 min à une fréquence de 25 Hz afin d'obtenir une poudre ultra fine et homogène. Entre chaque échantillon, les capsules et billes sont lavées à l'aide de plusieurs solvants dans l'ordre suivant : eau ultra pure puis à HCl 7%, eau ultra pure, acétone et eau ultra pure, avant d'être placées dans l'étuve pendant 1 h 30 à 40°C.

Le poids des échantillons est mesuré à chaque étape. Après le broyage, l'échantillon est récupéré dans des flacons en polyéthylène préalablement étiquetés, puis stockés à -30°C en attendant les analyses chimiques.

Tableau II.2.1 – *Coordonnées géographiques des stations de prélèvement de lichens*

Catégorie	Code	Name	Latitude	Longitude
Fos	FOA	Fos-Arènes	43.4322	4.9504
	FOS	Fos-Saladelle	43.4491	4.9405
	FOM	Fos-Mazet	43.4654	4.9475
	FON	Fos-Nord	43.4637	4.9324
	FOC	Fos-Carabins	43.4583	4.9380
Saint-Martin-de-Crau	SMS	Saint-Martin-Sud	43.6324	4.8080
	SME	Saint-Martin-Est	43.6400	4.8195
	SMN	Saint-Martin-Nord	43.6449	4.8106
	SMO	Saint-Martin-Ouest	43.6387	4.8009
Rural-Alpilles	DES	Destet	43.7178	4.9048
	MOU	Mouriès	43.6909	4.8755
	CPH	Caphan	43.6529	4.7890
Références IECP	TON	Tonkin	43.4654	4.8446
	PSL	Port-Saint-Louis	43.3920	4.8040
	GRA	Grans	43.6088	5.0647

4) Analyses chimiques

a) Métaux et métalloïdes

Au total, 18 métaux et métalloïdes (Ag, Al, As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, Mn, Mo, Ni, Pb, Sb, Sn, Tl, V et Zn) ont été analysés au Laboratoire d'Analyses Chimiques de la Faculté de Pharmacie de la Timone à Marseille, selon une méthode adaptée de [Sarrazin et al. \(2006\)](#). Environ 300 mg d'échantillons secs sont mis en solution dans un mélange d'acide nitrique à 65 % (7,5 mL) et d'acide chlorhydrique à 37 % (2,5 mL). La minéralisation est réalisée à l'aide d'un système micro-ondes (Ethos advanced μ -wave labstation) pendant 20 min à 180°C. L'échantillon est ensuite dilué 5 fois dans de l'eau ultrapure et analysé par ICP-MS (spectrométrie de masse, détection par plasma induit par couplage). Le mercure a été minéralisé différemment des autres éléments : environ 300 mg d'échantillons secs sont mis en solution dans de l'acide nitrique 65 % (5 mL) et une solution d'or (100 μ L) afin de créer un complexe Hg-Au permettant d'éviter toute perte de mercure. Cette solution est laissée au repos pendant 72 h à température ambiante avant d'être analysée par ICP-MS.

b) HAP

L'analyse des HAP a porté sur les 16 composés définis comme prioritaires par l'agence américaine de l'environnement (USEPA), au Laboratoire d'Analyses Chimiques de la Faculté de Pharmacie de La Timone à Marseille, selon une méthode adaptée de [Sarrazin et al. \(2006\)](#). Les échantillons sont extraits à l'acétone dans une cuve à ultrasons, et de l'eau ultrapure est ensuite ajoutée jusqu'à obtenir un mélange acétone/eau à 40 % (v/v). Cet extrait est purifié sur une micro-colonne C-18 et filtré sur filtre teflon 0.45 μ m. Les HAP sont ensuite élués avec de l'acétone et du méthanol. L'extrait purifié est alors analysé par GC/MS (Shimadzu QP 2010) équipée d'une colonne Phenomenex Zebron ZB50. La quantification est réalisée en mode "single ion monitoring" (SIM) et le programme de température du chromatographe est maintenu 1 min à 100°C, puis augmente à 10°C/min jusqu'à 240°C, puis à 1,5°C/min jusqu'à 280°C où il est maintenu pendant 30 min, soit une durée totale de 71 min. Des étalons et des blancs sont analysés régulièrement pour s'assurer de la qualité des résultats. Chaque échantillon est extrait et analysé en duplicat, afin d'évaluer l'incertitude sur la mesure.

c) PCB

Au total, 42 congénères de PCB ont été analysés par le Laboratoire d'Analyses Chimiques de la Faculté de Pharmacie de La Timone à Marseille, selon une méthode adaptée de [Wafu et al. \(2006\)](#). Les échantillons sont extraits sur système Soxhlet avec de l'hexane à 45°C pendant un minimum 16 h. La solution obtenue est concentrée puis purifiée par décantation avec 5 mL d'acide sulfurique. La phase acide est écartée et l'opération renouvelée autant que nécessaire. La phase organique ainsi obtenue est filtrée sur du sulfate de sodium anhydre et concentrée à 2 mL sous flux d'azote. La fraction A est obtenue après passage sur une colonne remplie d'alumine (activée à 200°C pendant 2 h) en goutte à goutte et élution par de l'hexane. La fraction B est obtenue après concentration à 1 mL, passage sur une colonne remplie de silice activée (600°C pendant 4 h) et élution par de l'hexane. La fraction A est analysée par chromatographie en phase gazeuse (GC, modèle HP 6890) couplée à un détecteur à capture d'électrons (ECD) après ajout d'étalons internes Mirex et OCN. Le chromatographe est équipé d'une colonne DB5 (J&W). Le programme de température passe de 60 à 160°C à une vitesse de 10°C.min⁻¹, puis à 280°C à une vitesse de 2°C.min⁻¹. Cette température est maintenue pendant 10 min, portant la durée totale d'analyse à 80 min. La fraction B est analysée par GC couplée à un spectromètre de masse (GC-MS, Agilent Technologies 6890N) équipé d'une colonne DB5 (J&W). Le programme de température démarre à 50°C pendant 1 min, passe de 50 à 100°C à une vitesse de 25°C.min⁻¹, puis de 100 à 280° à une vitesse de 5°C.min⁻¹. Cette température est maintenue pendant 10 min portant la durée totale d'analyse à 51 min. Le détecteur MS balaye les masses allant de m/z 50 à 550. Un échantillon de référence est analysé afin de contrôler la conformité des résultats obtenus lors de ces analyses. Un duplicat de chaque échantillon est réalisé (extraction + analyse).

d) Dioxines/furanes

L'analyse des PCDD/PCDF a été effectuée sur les 17 congénères de dioxines (PCDD) et furanes (PCDF) de la liste établie par l'OMS au Laboratoire départemental de la Drôme. L'analyse a été réalisée suivant la méthode du LABERCA (LABERCA/DGAI/DPCB-al.1.02). Celle-ci est basée sur un traitement au cuivre (pour enlever le soufre), l'ajout de traceurs 13 C pour la quantification et l'acidification des échantillons de lichens. Après ajout des standards internes, une purification sur cartouche est réalisée (Florisil : séparation des PCDD/PCDF et PCB ; charbon-célite 18 % : séparation des congénères de dioxines et furanes). Par la suite, les échantillons sont analysés en GC-HRMS (chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse haute résolution). Les dioxines et furanes sont séparés sur une colonne apolaire (RTX – PCB 40m x 0.18 mm x 0.18 µm) avec de l'hélium comme gaz vecteur, à 1 mL.min⁻¹. Un volume de 2 µL est injecté à 300°C en mode splitless. Le programme de température du chromatogramme est séparé en 3 étapes : à l'état initial la température est de 140°C puis augmente jusqu'à 210°C dans un premier temps ; elle atteint le second palier à 250°C, jusqu'à atteindre 310°C. La détection est réalisée par un spectromètre de masse à haute résolution (HRMS) à double focalisation (Jeol 800D).

II.2.2 Prélèvements atmosphériques

Les particules atmosphériques ont été collectées dans les 2 sites d'études, durant la durée de recrutement de la population de l'étude. Les analyses chimiques ont été réalisées sur les PM_{2.5}, qui représentent les particules atmosphériques d'un diamètre inférieur à 2.5 µm.

Les concentrations en polluants dans l'atmosphère (particulaires ou gazeux) sont présentés sous forme de graphique et discutés dans la partie contexte environnemental pour chaque polluant. Les graphiques comparent les concentrations obtenues dans les 2 zones d'étude et leur évolution au long de la campagne d'échantillonnage.

1) Échantillonnage

a) Particules PM_{2.5}

Les particules atmosphériques PM_{2.5} ont été recueillies quotidiennement sur des filtres en fibre quartz (PallFlex) préalablement calcinés pendant 5 h à 500 °C, sur chacun des deux sites à l'aide de deux préleveurs HVS DA-80 (Digitel). Le débit de prélèvement est fixé à 30 m³.h⁻¹, et il est corrigé avec la température et la pression atmosphérique. Le changement de filtre est effectué de manière automatisée à 01h00 TU. Les filtres prélevés sont ensuite enveloppés dans du papier aluminium et congelés à -40 °C.

Les filtres ont été fractionnés à l'aide un poinçon en acier inoxydable (diamètre 3,55 cm) puis placés dans des boites en PS, envoyées au laboratoire départemental de la Drôme. Afin de limiter les analyses inférieures à la limite de détection, les filtres sont regroupés par semaines d'échantillonnage, soit 7 filtres extraits par analyse.

Un total de 7 filtres blancs par station a également été constitué par des filtres ayant séjourné dans les DA-80 au fur et à mesure de la campagne, et subissant les mêmes manipulations que les échantillons de PM_{2.5}.

b) Composés organiques semi-volatils (fraction gazeuse)

La fraction gazeuse des composés semi-volatils (HAP, PCB, PCDD/F) a été piégée sur des préleveurs passifs TE-200-PAS (Tisch) équipés d'un disque (diamètre 13,97 cm, épaisseur 1,27 cm) de mousse en polyuréthane (PUF, TE-1014, Tisch). Ils ont été exposés pendant toute la durée de la campagne INDEX, soit au total 97 jours. Pour calculer la concentration atmosphérique à partir de la quantité de composés retrouvés sur la mousse PUF, il est nécessaire d'estimer un "débit" d'échantillonnage. La quantité d'air qui est mise au contact de la mousse PUF varie cependant très fortement avec les conditions météo (température, humidité, vent). Elles ont aussi un impact considérable sur l'efficacité d'adsorption des composés, tout comme leur concentration, ou la présence d'autres espèces gazeuses et de particules (Marçais, 2017). Étant donné la longue durée d'exposition de ces échantillonneurs passifs qui couvre des conditions d'exposition et de météo très variées, la littérature scientifique n'a d'autre choix que de proposer un débit approximatif moyen. Il sera donc considéré ici un débit d'air au contact de la mousse PUF de 4 m³.j⁻¹, habituellement choisi pour ce type de prélèvement (Tuduri et al., 2006). Suite à la phase d'exposition, elles ont été conservées à -40°C dans des boites de pétri en PS, puis envoyées au laboratoire départemental de La Drôme pour analyse des PCB, PCDD/F et HAP selon le même protocole que celui employé pour les filtres PM_{2.5}. Les HAP subissent la même extraction que PCB et PCDD/F, mais sont analysés par GC/MS. Une mousse PUF non exposée a été utilisée comme blanc, préparée de la même façon que les mousses exposées.

c) Composés organiques volatils

L'échantillonnage des composés organiques volatils s'est porté uniquement sur les composés de type "hydrocarbures", excluant donc les composés oxygénés comme les aldéhydes, les cétones... Il a été réalisé au moyen de cartouches Radiello145® (Sigma-Aldrich), chacune étant exposée sur une période de 15 jours. Une fois l'exposition terminée, les cartouches sont récupérées et retournées dans un délai de 72 h au laboratoire départemental de La Drôme dans une enveloppe réfrigérée. Celui-ci procède alors à l'analyse des COV par la chromatographie en phase gazeuse, couplée à la spectrométrie de masse avec une désorption thermique automatique (ATD-GC/MS). Les concentrations atmosphériques sont alors recalculées à l'aide de coefficients de diffusion indiqués par le fournisseur (Dauphin, 2016).

2) Analyses en ligne

a) Taille et nombre de particules ultrafines

La mesure du nombre et de la taille des particules est assurée par un compteur de particules à condensation (CPC) équipé d'une colonne permettant de séparer les particules selon la taille (analyseur différentiel par mobilité électrique, DMA). L'ensemble est nommé SMPS (Scanning mobility particle sizer). L'appareil utilisé à Fos-sur-Mer, placé dans la station de Fos-Carabins avec le matériel d'AirPACA, est un modèle SMPS+C 5403 (Grimm, Allemagne) équipé d'une longue colonne DMA de type "Vienna". Il permet la mesure du nombre de particules selon 45 classes de tailles entre 10 et 1 100 nm avec un pas de temps de 7 min pour le total. L'air est échantillonné au moyen d'un tuyau en polypropylène de 4,8 mm de diamètre connecté à une tête de prélèvement gaz protégée des intempéries par un chapeau en inox. L'appareil utilisé à Saint-Martin-de-Crau est un modèle SMPS+C 5416 (Grimm) fonctionnant dans les mêmes conditions, et installé dans la station mobile de l'IECP (SMOCCA). Les deux appareils ont été intercomparés avant la campagne avec des résultats satisfaisants (différence < 15% en moyenne, en tenant compte des lignes de prélèvements). Le butanol utilisé est le même dans les 2 stations, avec une pureté > 99,5% (Acros Organics).

b) Météorologie

La station mobile de l'IECP (SMOCCA) située à Saint-Martin-de-Crau est équipée d'un capteur météo WXT 520 (Vaisala) qui mesure la vitesse et la direction du vent par ultrasons (pas de temps 1 min). Les deux sites ont été également équipés de capteurs de température, humidité et pression avec une mesure toutes les 30 min (RHT50, Extech Instruments). D'autre part, l'IECP a accès aux données météorologiques de la station MétéoFrance d'Istres (convention DIRSE/REC/16/02/0), utilisées pour les données de vent à Fos-sur-Mer notamment.

3) Analyses chimiques

a) Métaux

Les analyses métaux ont été réalisées par le laboratoire départemental de La Drôme. La minéralisation est réalisée avec de l'acide chlorhydrique à l'aide d'un bain ultrasons. Pour le dosage du mercure, une étape de digestion est réalisée selon la méthode de réduction par chlorure d'étain sans enrichissement. L'analyse du mercure est ensuite effectuée par fluorescence atomique/vapeur froide appliquée selon la norme NF EN ISO 17852, pour lequel l'étalonnage a été réalisé lors de la validation de la méthode selon la norme NF T 90-210. Les autres métaux sont analysés simultanément et par deux modes de détection : spectrométrie d'émission atomique (norme NF EN ISO 11885) et spectrométrie de masse (norme NF EN ISO 17294-2), ce qui assure une double validation des résultats. L'utilisation de l'ICP/MS permet d'atteindre des limites de quantification plus basses que l'ICP/AES. L'analyse peut se faire selon deux modes : le mode « normal » pour les éléments non interférés et le mode « CCT (chambre de collision/réaction) » pour les éléments interférés comme le chrome ou l'arsenic. L'étalonnage de la méthode a été réalisé lors de la validation selon la norme NF T 90-210. Pour l'analyse par ICP/MS, des traceurs (étalons internes) sont ajoutés aux échantillons afin de s'assurer de la bonne réponse de l'appareil, les tolérances se situant entre 70 et 130 % de rendement.

b) HAP

Les analyses de HAP et de traceurs organiques ont été réalisées au Laboratoire Chimie et Environnement de Aix-Marseille Université (Lubonis, 2017). Les filtres sont dopés avec des étalons internes afin de vérifier le bon déroulement des étapes d'extraction et de préparation des échantillons, D50-tétracosane pour les composés apolaires (HAP, alcanes) et D6-cholestérol pour les composés polaires (sucres anhydres, méthoxyphénols, stérols, acides gras). Les filtres sont extraits avec un système ASE (Accelerated Solvent Extraction, Dionex ASE 350 Thermo Scientific) à 100 °C et 100 bar pendant 15 min par un mélange de dichlorométhane : acétone (1 :1, v :v). Les extraits sont ensuite re-concentrés au Turbovap (Turbovap II, Biotage) sous flux de N₂ à 40 °C jusqu'à atteindre un volume final de 500 µL. Une fraction de 100 µL est directement injectée et analysée en GC/MS pour la détermination des composés apolaires (ThermoScientific Trace et spectromètre de masse triple-quadrupôle Thermo TSQ Quantum XLS) en mode "single ion monitoring" (SIM). L'analyse des composés polaires est réalisée par GC/MS après dérivatisation. Une seconde fraction (50 µL) est donc mise à réagir avec du BSTFA pendant 90 min à 70 °C. Elle est ensuite analysée par GC/MS (ThermoScientific Trace et spectromètre de masse à trappe d'ion Thermo Polaris Q) en mode SIM.

c) PCB et dioxines/furanes

Les PCB et PCDD/F ont été mesurés par le laboratoire départemental de La Drôme. L'extraction est effectuée par "extraction à hautes température et pression" (ASE, Dionex 350) par un mélange dichlorométhane/acétone (50/50. Un mélange contenant les étalons internes et traceurs est ajouté pour contrôler l'extraction ASE. Deux cycles d'extraction de 5 min sont effectués à 100°C et 120 bars. L'extrait obtenu est concentré avec un système de centrifugation sous vide (GENEVAC EZ2) qui réduit fortement la perte des composés volatils. L'extrait est concentré à 10 mL et est purifié sur du cuivre pour supprimer le soufre. Un aliquote de 5 mL est prélevé et à nouveau concentré jusqu'à 1 mL. Une partie est injectée en GC/ECD pour l'analyse des PCB. Une autre est purifiée sur des colonnes de silice et de florisil, puis analysée par GC/HRMS pour la détermination des PCDD/F suivant le même protocole que les lichens.

II.2.3 Analyses statistiques

Les analyses statistiques visent à déceler une différence entre la zone témoin et la zone exposée dans l'imprégnation des lichens et dans les concentrations atmosphériques. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 3.4.2 (R Core Team, 2017) et de son interface graphique RStudio version 1.0.153.

Pour chaque polluant, la comparaison entre les lichens prélevés dans la zone témoin (N=7) et les lichens prélevés dans la zone exposée (N=5) ont été réalisées à l'aide d'un test de Wilcoxon. Ce test non paramétrique est adapté aux petits effectifs. Toutefois, le nombre de lichens prélevés en zone exposée est en dessous du minimum préconisé pour ce test (N=6). Les différences statistiques décelées sont donc à prendre avec précaution.

Dans les prélèvements atmosphériques, pour chaque polluant, nous disposons de données correspondant à des pools de filtres (ou de mousses) sur une même période dans les 2 zones (N=12 dans chaque zone). Nous avons donc réalisé les comparaisons statistiques à l'aide de tests non paramétriques (adaptés aux petits effectifs et aux données ne suivant pas une loi de distribution normale) appariés.

Troisième partie

Description de la population de l'étude

Chapitre III.1

Participation

Ce chapitre présente les différentes phases d'inclusion des individus de l'étude INDEX (Figure III.1.1). Dans un premier temps, sont exposés le nombre de participants à l'étude lors des différentes phases d'inclusion. Dans un second temps, la présentation des difficultés rencontrées lors du recrutement selon la zone d'étude, le sexe et les classes d'âge des individus.

III.1.1 Nombre de participants lors des différentes phases d'inclusion

La base initiale créée à partir des listes électorales comprenait 14807 individus. Des numéros de téléphone ont été trouvés pour 8709 d'entre eux. Lors du filtre téléphonique, au total 4516 individus (entre 30-65 ans) ont été contactés, avec 1751 répondants dont 842 en zone exposée et 909 en zone témoin. Parmi ces 1751 individus, 759 ont refusé de participer à l'étude, 827 se sont déclarés intéressés mais ne répondaient pas aux critères d'inclusion et d'exclusion et 165 se sont déclarés intéressés et ont été inclus dans l'étude. Parmi ces 165 individus inclus, 145 ont réalisé le questionnaire "face à face". Au final, 138 ont subi un prélèvement sanguin et urinaire et constituent la cohorte INDEX, avec 80 individus en zone exposée et 58 en zone témoin (Annexe IX, Tableaux III.1.1 et III.1.2).

Tableau III.1.1 – Répartition de l'échantillon de l'étude INDEX par zone, sexe et classes d'âge

	Zone exposée (N=80)		Zone témoin (N=58)		Total (N=138)
	Homme	Femme	Homme	Femme	
	N	N	N	N	N
Âge					
30 - 39 ans	7	14	6	7	34
40 - 49 ans	12	16	9	11	48
50 - 65 ans	15	16	12	13	56

Toutes zones

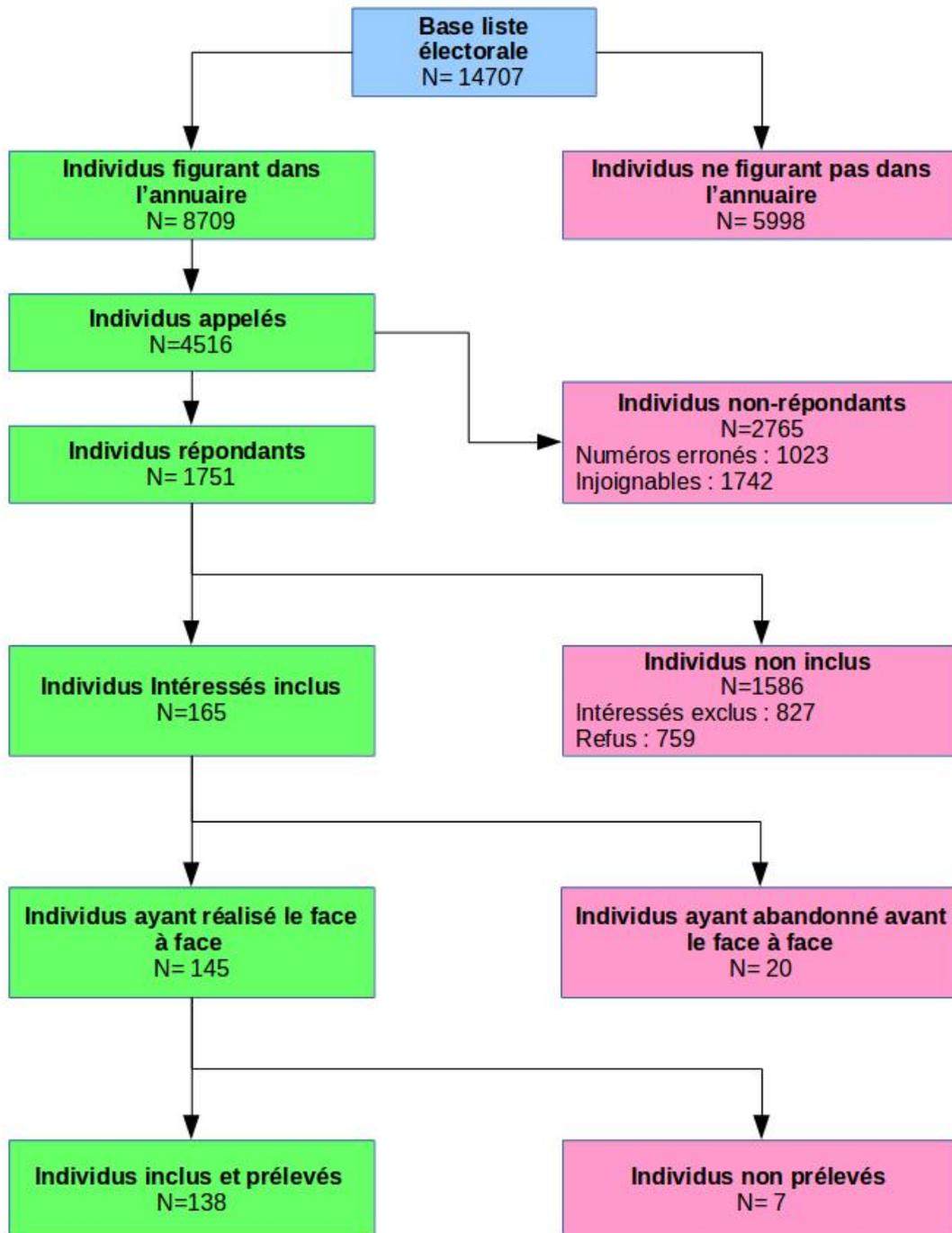


Figure III.1.1 – Schéma d'inclusion des volontaires dans l'étude INDEX

III.1.2 Difficultés rencontrées lors du recrutement

Seuls 59,2 % des individus de 30 à 65 ans présents sur les listes électorales possédaient un numéro de téléphone indiqué dans les principaux annuaires téléphoniques. Ce numéro de téléphone était erroné pour 1023 individus sur les 4516 individus appelés (soit 22,6 % des appelés). Ces taux évoluent avec les tranches d'âges, atteignant 53,5 % de numéros de téléphone dans l'annuaire et 26,7 % de numéros erronés pour la classe d'âge 30-39 ans. L'étape de collecte des coordonnées téléphoniques a donc été particulièrement limitante pour la conduite de l'étude. Le recrutement de volontaires par appel téléphonique paraît de moins en moins adapté pour ce type de recherches à une époque où de plus en plus de personnes refusent la publication de leurs données personnelles dans le domaine public.

Le taux de refus de la population d'étude représente 43,3 % du nombre total de répondants, avec un refus de participation des foyers situés en zone témoin 1,2 fois plus important que pour les foyers situés en zone exposée (46,5 % contre 39,9 %). Cette différence, classique dans ce genre d'études (Fréry et al., 2009), est probablement due à l'éloignement géographique de la zone industrielle et portuaire, les habitants de la zone témoin se sentant de ce fait moins concernés par les contaminations liées aux pollutions industrielles.

Par la suite, 47,2 % des individus contactés et intéressés par l'étude ont été exclus, ceux-ci ne répondant pas aux critères d'inclusion (49,4 % en zone exposée et 45,2 % en zone témoin). Les hommes ont été plus difficiles à recruter que les femmes. En effet, les hommes intéressés étaient plus souvent exclus (89 % des intéressés exclus contre 71 % chez les femmes), à cause du tabagisme, du travail en zone industrielle ou hors de la zone d'habitation. Pour les hommes de la classe d'âge 30-39 ans, l'intégralité des individus pour lesquels un numéro de téléphone était disponible ont été appelés dans un souci d'homogénéité de l'échantillon au sein des différentes strates. Malgré cela, seuls 6 hommes âgés de 30 à 39 ans dans la zone témoin et 7 dans la zone exposée ont pu être recrutés.

Concernant les classes d'âges, les plus jeunes (30-39 ans) ont été les plus difficiles à recruter, malgré un taux de refus plus faible que dans les autres tranches d'âge (33,9 % contre respectivement 48,1 % et 48,6 % dans les tranches d'âge 40-49 et 50-65 ans). Les deux facteurs contribuant à la difficulté de recrutement sur cette classe d'âge étaient les faibles taux de présence dans l'annuaire et le faible taux d'éligibilité. En effet, ceux qui étaient intéressés correspondaient rarement aux critères d'inclusions (89 %). Ce pourcentage monte à 94 % des intéressés non inclus chez les jeunes hommes, principalement à cause du tabagisme, du travail en zone industrielle ou hors de la zone d'habitation.

Les individus de la classe d'âge la plus âgée (50-65 ans), malgré des taux de refus élevés (48,6 %), ont été les plus faciles à recruter. Les individus de cette tranche d'âge étaient les plus facilement joignables, grâce à des numéros de téléphone plus fréquemment présents dans l'annuaire (seuls 36,0 % sans numéros de téléphone, contre 46,5 % chez les 30-39 ans) et un taux de réponse élevé (43 % de répondants lors des appels).

Les motifs de refus évoqués par les individus répondants étaient principalement le manque d'intérêt pour l'étude, le fait d'être malade, la peur des prises de sang, le manque de temps et la peur des résultats.

Tableau III.1.2 – *Bilan du recrutement par zone d'exposition*

	Total		Zone exposée		Zone témoin		p-value
	N	% appelés	N	% appelés	N	% appelés	
appelés	4516		2362		2154		
injoignables	1023	38,6	961	40,7	781	36,3	0,22
numéro erroné	1742	22,7	559	23,7	464	21,5	
refus	827	16,8	336	14,2	423	19,6	
intéressés non inclus	759	18,3	416	17,6	411	19,1	
intéressés inclus-abandon	27	0,60	10	0,42	17	0,79	
intéressés inclus-prélevés	138	3,06	80	3,39	58	2,69	

Chapitre III.2

Caractéristiques de la population

Ce chapitre présente la description de l'échantillon de l'étude INDEX selon les caractéristiques socio-démographiques, socio-économiques, physiologiques et alimentaires. Les résultats sont présentés ci-dessous avec l'effectif, le pourcentage et la p-value testant une éventuelle différence des distributions des catégories entre les 2 zones.

III.2.1 Caractéristiques socio-démographiques

L'âge moyen de l'échantillon de l'étude est de 47,6 ans. Il y a 55,8 % de femmes et 44,2 % d'hommes dans l'ensemble de la population, avec une répartition hommes/femmes similaire dans les deux zones (p-value=0,764, Tableau III.2.1). La sur-représentation des femmes peut être expliquée par la difficulté de recruter des hommes correspondant aux critères d'exclusion « non fumeur » et « ne travaillant pas dans le secteur industriel ». Les personnes de la zone exposée vivent plus fréquemment en zone urbaine (97,5 % des exposés) que dans la zone témoin (81 % des témoins, p=0,002). En effet, Saint-Martin-de-Crau et Mouriès sont des communes beaucoup plus agricoles que Fos-sur-Mer. Le caractère rural des zones témoins est inévitable car directement lié à la nécessité de sélectionner des localisations éloignées de toute source d'émission industrielle.

Les catégories socio-professionnelles les plus représentées sont les employés (42,7 %), les autres inactifs comprenant les retraités, les femmes/hommes au foyer et les invalides (25,4 %) puis les cadres et professions intellectuelles (14,5 %). Les artisans, commerçants, chefs d'entreprises, les professions intermédiaires et les agriculteurs représentent, quant à eux, près de 17,4 % de l'échantillon de l'étude. Les individus ayant travaillé dans le secteur industriel il y a plus de 10 ans représentent 11,6 % de la population. Il n'y a pas de différences significatives entre les deux zones sur les critères socio-économiques de l'échantillon de l'étude.

La corpulence et la fluctuation du poids sont des facteurs physiologiques qui influencent les concentrations en biomarqueurs (Fréry et al., 2011, 2013, 2009), notamment pour les polluants lipophiles. La corpulence a été caractérisée par l'indice de masse corporelle ($IMC = \text{poids} / (\text{taille}^2)$) et présentée selon les classes définies au niveau international (WHO, 1995). Dans cette étude, 47,1 % des individus ont une corpulence normale, tandis que près de 52 % sont en surpoids ou obèses. En revanche, il y a très peu d'individus maigres (< 1 %). Ces corpulences sont en accord avec les résultats récents de l'étude Esteban (2014-2016) au niveau national, qui font état d'une proportion de 56,7 % des hommes entre 40 et 54 ans en surpoids ou obésité et 49,7 % pour les femmes de la même classe d'âge (Esen, 2017). Parmi les individus inclus, 18,8 % indiquent avoir perdu du poids dans les 6 derniers mois (22,5 % en zone exposée, 13,8 % en zone témoin) et 15,2 % en avoir pris (18,7 % en zone exposée, 10,3 % en zone témoin). La corpulence et les fluctuations de poids de l'échantillon de l'étude ne sont pas statistiquement différentes entre les 2 zones.

Les ex-fumeurs (individus ayant arrêté de fumer depuis plus d'un an) et les non fumeurs (personnes n'ayant jamais fumé), représentent respectivement 35,5 % et 64,5 % de l'échantillon d'étude. Le tabagisme passif (le fait d'inhaler involontairement de la fumée dégagée par la combustion de cigarettes ou rejetée par un ou plusieurs fumeurs) concerne 34,1 % des individus. Les caractéristiques de l'échantillon de l'étude liées au tabac ne sont pas statistiquement différentes entre les 2 zones.

Tableau III.2.1 – *Caractéristiques sociales, démographiques, économiques et physiologiques de l'échantillon de l'étude INDEX*

	Total (N=138)		Zone exposée (N=80)		Zone témoin (N=58)		p-values
	N	%	N	%	N	%	
Sexe							
Homme	61	46,5	34	42,5	27	46,6	0,764
Femme	77	55,8	46	57,5	31	53,4	
Âge							
30 - 39 ans	34	24,6	21	26,3	13	22,4	0,835
40 - 49 ans	48	34,8	28	35,0	20	34,5	
50 - 65 ans	56	40,6	31	38,7	25	43,1	
Indices de Masse Corporelle							
Maigre (IMC \leq 18,5)	1	0,7	0	0,0	1	1,70	0,534
Normal (18,5 \leq IMC < 25)	65	47,1	37	46,2	28	48,3	
Surpoids (25 \leq IMC < 30)	55	39,9	34	42,5	21	36,2	
Obésité (IMC \geq 30)	16	11,6	9	11,3	7	12,1	
Non communiqué	1	0,70	0	0,0	1	1,70	
Fluctuation du poids les 6 derniers mois							
Stable	91	65,9	47	58,8	44	75,9	0,110
Perte	26	18,8	18	22,5	8	13,8	
Gain	21	15,2	15	18,7	6	10,3	
Statut tabagique							
Ex-Fumeur	49	35,5	30	37,5	19	32,8	0,693
Non Fumeur	89	64,5	50	62,5	39	67,2	
Tabagisme passif							
Oui	47	34,1	29	36,2	18	31,0	0,648
Non	91	65,9	51	63,8	40	69,0	
Catégories socio-professionnelles							
Agriculteurs	2	1,50	0	0,0	2	3,4	0,151
Artisans, commerçants, chefs d'entreprise	12	8,70	4	5,00	8	13,8	
Cadres et professions intellectuelles	20	14,5	11	13,7	9	15,5	
Professions intermédiaires	10	7,20	8	10,0	2	3,50	
Employés	59	42,7	36	45,0	23	39,7	
Inactifs	35	25,4	21	26,3	14	24,1	
Situation professionnelle							
Actifs	103	74,6	59	73,8	44	75,9	0,140
Chômeurs	5	4,30	1	1,30	4	6,90	
Femmes/Hommes au foyer	12	8,00	10	12,5	2	3,50	
Invalides	3	2,20	1	1,20	2	3,50	
Retraités	15	10,9	9	11,3	6	10,3	
Ancien travail en zone industrielle							
Jamais	122	88,4	68	85,0	54	93,1	0,231
Il y a plus de 10 ans	16	11,6	12	15,0	4	6,90	

III.2.2 Description des indicateurs d'exposition par voie alimentaire

1) Consommation des produits de la pêche

Les produits de la mer possèdent des qualités nutritionnelles essentielles, notamment grâce à leur richesse en oméga 3, mais aussi en minéraux comme le phosphore, en oligoéléments, comme l'iode, le zinc, le cuivre, le sélénium et le fluor, ou encore en vitamines A, D, E et certaines du groupe B

indispensables à la santé. Cependant, ces aliments peuvent également être contaminés par des polluants de l'environnement comme les dioxines, les PCB ou les métaux lourds, qui peuvent avoir des effets néfastes sur la santé en cas de surexposition (ANSES, 2006).

Tableau III.2.2 – Fréquence consommation des produits de la pêche de l'échantillon de l'étude INDEX

	Total (N=138)		Zone exposée (N=80)		Zone témoin (N=58)		p-values
	N	%	N	%	N	%	
Consommation poissons de la mer							
Jamais	15	10,9	11	13,8	4	6,90	0,239
Mensuel	49	35,5	28	35,0	21	36,2	
Hebdo	71	51,4	38	47,5	33	56,9	
Quotidien	3	2,20	3	3,70	0	0,0	
Consommation fruits de mer							
Jamais	62	44,9	32	40,0	30	51,7	0,312
Mensuel	63	45,7	40	50,0	23	39,7	
Hebdo	12	8,70	8	10,0	4	6,90	
Quotidien	1	0,70	0	0,0	1	1,70	
Consommation poissons eau douce							
Jamais	116	84,1	71	88,8	45	77,6	0,267
Mensuel	17	12,3	7	8,70	10	17,2	
Hebdo	4	2,90	2	2,50	2	3,50	
Quotidien	1	0,70	0	0,0	1	1,70	
Autres produits de la mer							
Jamais	129	93,5	73	91,3	56	96,6	0,482
Mensuel	6	4,30	5	6,30	1	1,70	
Hebdo	2	1,50	1	1,20	1	1,70	
Quotidien	1	0,70	1	1,20	0	0,0	

Les poissons de mer sont les produits de pêche les plus fréquemment consommés, avec 53,6 % de la population en consommant au moins une fois par semaine (catégories "hebdo" et "quotidien"), tandis que la même fréquence de consommation de fruits de mer, poisson d'eau douce et d'autres produits de la mer ne représente respectivement que 8,70 %, 2,9 % et 1,50 %. Il est impossible de comparer ces données aux données nationales recueillies dans l'étude ENNS (Fréry et al., 2011) étant donné que les indicateurs de fréquence utilisés ne sont pas les mêmes. Il n'y a pas de différence significative sur la fréquence de consommation des produits de pêche entre les 2 zones (Tableau III.2.2).

2) Consommation d'aliments d'origine animale

La consommation d'aliments d'origine animale constitue un apport important en lipides. Les lipides sont les principaux contributeurs de l'exposition aux dioxines/furanes et PCB, de part leurs propriétés lipophiles entraînant leur bioaccumulation le long de la chaîne alimentaire (INSERM, 2000). Ainsi, les aliments comme la viande, les oeufs et les produits laitiers peuvent constituer une source importante de ces substances chimiques pour le consommateur (InVS, 2008b).

Dans cette étude, les viandes, volailles et les œufs sont consommés au moins une fois par semaine par respectivement 68,2 %, 68,8 % et 72,5 % de l'échantillon (Tableau III.2.3). La consommation des abats et du gibier, souvent liée à une augmentation de l'imprégnation en polluants (Fréry et al., 2011, 2013), était étudiée sur le mois précédant le prélèvement. Dans l'échantillon de l'étude, seuls 5,10 % des individus avaient consommé plusieurs fois des abats dans le mois précédant le prélèvement et 1,50 % du gibier. Les produits laitiers sont les aliments les plus consommés avec un taux de 81,9 % de la population d'étude qui les consomme quotidiennement.

Tableau III.2.3 – Fréquence de consommation d'aliments d'origine animale de l'échantillon de l'étude INDEX

	Total (n=138)		Zone exposée (n=80)		Zone témoin (n=58)		p-values
	N	%	N	%	N	%	
Viandes							
Jamais	7	5,00	4	5,00	3	5,20	0,07
Mensuel	9	6,50	9	11,3	0	0,0	
Hebdo	94	68,2	51	63,7	43	74,1	
Quotidien	28	20,3	16	20,0	12	20,7	
Volailles							
Jamais	5	3,6	3	3,70	2	3,40	0,315
Mensuel	26	18,8	14	17,5	12	20,7	
Hebdo	95	68,8	53	66,3	42	72,4	
Quotidien	12	8,70	10	12,5	2	3,50	
Oeufs							
Jamais	3	2,20	0	0,0	3	5,20	0,201
Mensuel	33	23,9	21	26,2	12	20,7	
Hebdo	100	72,5	58	72,5	42	72,4	
Quotidien	2	1,40	1	1,30	1	1,70	
Produits laitiers							
Jamais	4	2,90	1	1,30	3	5,20	0,131
Mensuel	1	0,70	0	0,0	1	1,70	
Hebdo	20	14,5	15	18,7	5	8,60	
Quotidien	113	81,9	64	80,0	49	84,5	
Abats (dans le mois précédent le prélèvement)							
Jamais	101	73,2	63	78,8	38	65,5	0,219
Une fois	30	21,7	14	17,5	16	27,6	
Plus d'une fois	7	5,10	3	3,70	4	6,90	
Gibier (dans le mois précédent le prélèvement)							
Jamais	126	91,3	71	88,7	55	94,8	0,336
Une fois	10	7,20	7	8,80	3	5,20	
Plus d'une fois	2	1,50	2	2,50	0	0,0	

3) Consommation d'aliments d'origine végétale

Les aliments d'origine végétale (légumes, fruits, céréales) peuvent contenir des polluants de l'environnement, issus d'une pollution du sol et/ou de l'air au contact duquel ils poussent. La fréquence de consommation de ces aliments peut être à l'origine d'une faible élévation de certains biomarqueurs, notamment certains métaux (Fréry et al., 2011).

Dans l'échantillon de l'étude INDEX, 81,2 % des individus déclaraient manger tous les jours ou presque des légumes, 77,5 % des fruits et 60 % des céréales (pain, riz, céréales...). Il n'y a pas de différences significatives sur la fréquence de consommation de ces produits entre les 2 zones pour l'échantillon de l'étude (Tableau III.2.4).

Tableau III.2.4 – *Fréquence de consommation d'aliments d'origine végétale de l'échantillon de l'étude INDEX*

	Total (n=138)		Zone exposée (n=80)		Zone témoin (n=58)		p-values
	N	%	N	%	N	%	
Légumes							
Jamais	0	0	0	0	0	0	1
Mensuel	0	0	0	0	0	0	
Hebdo	26	18,8	15	18,8	11	19,0	
Quotidien	112	81,2	65	81,2	47	81,0	
Fruits et jus de fruits							
Jamais	3	2,20	2	2,50	1	1,70	0,666
Mensuel	6	4,30	4	5,00	2	3,40	
Hebdo	22	15,9	15	18,7	7	12,1	
Quotidien	107	77,5	59	73,8	48	82,8	
Céréales							
Jamais	2	1,40	2	2,50	0	0,0	0,238
Mensuel	2	1,50	0	0,0	2	3,40	
Hebdo	51	37,0	30	37,5	21	36,2	
Quotidien	83	60,1	48	60,0	35	60,3	

4) Origine des aliments consommés (local, autoconsommation, agriculture biologique)

La consommation des produits de mer locaux (issus du Golfe de Fos et/ou de l'étang de Berre) est statistiquement différente entre les 2 zones ($p=0,02$, Tableau III.2.5). Dans l'échantillon de l'étude, 26,3 % en consommaient fréquemment dans la zone exposée contre 10,0 % dans la zone témoin, La situation géographique des 2 zones peut expliquer cette différence, la zone témoin étant située à une vingtaine de km de la côte.

La fréquence de consommation de gibier chassé localement et de végétaux (champignons, pissenlits, asperges sauvages...) cueillis localement n'est pas significativement différente entre les 2 zones (respectivement $p=0,450$ et $p=0,154$).

Les individus de l'échantillon de l'étude habitant en zone témoin consomment plus fréquemment des produits issus de producteurs locaux que ceux de la zone exposée ($p=0,004$). La proportion d'individus déclarant consommer "toujours ou presque toujours" des produits de producteurs locaux s'élève à 44,8 % en zone témoin contre 23,8 % en zone exposée. Cette différence peut être expliquée par la situation de la zone témoin en zone agricole (maraîchage, culture de fruits, élevage).

Dans l'échantillon de l'étude, 14,5 % des individus déclarent consommer "toujours ou presque toujours" des aliments issus de l'agriculture biologique (d'origine végétale ou animale), sans différence significative entre les deux zones ($p=0,532$).

La fréquence d'autoconsommation (tous aliments confondus) est significativement plus importante en zone témoin avec 46,5 % des individus qui en consomment parfois ou toujours contre 33,7 % de consommateurs en zone exposée ($p=0,006$), ce qui est cohérent avec le caractère plus rural de la zone témoin. Les individus de la zone témoin sont particulièrement plus nombreux à déclarer consommer "toujours ou presque toujours" des produits du jardin (15,5 % contre 1,20 % dans la zone exposée).

La possession d'un potager concerne une proportion un peu plus faible d'individus que l'autoconsommation. La question posée sur l'autoconsommation était la suivante : "Consommez-vous des produits provenant de votre jardin ou de celui d'un proche situé dans le même quartier?". Certains individus consommaient donc parfois ou toujours des légumes du jardin ayant poussé dans leur quartier sans posséder eux-même un potager. Les détails sur l'utilisation du potager sont présentés dans le Tableau III.2.6.

Tableau III.2.5 – Fréquence de consommation de produits en fonction de leur origine pour l'échantillon de l'étude INDEX

	Total (N=138)		Zone exposée (N=80)		Zone témoin (N=58)		p-values
	N	%	N	%	N	%	
Consommation produits de mer pêchés localement							
Jamais	57	41,2	26	32,5	31	53,5	0,02
Parfois	53	38,4	33	41,3	20	34,5	
Fréquent par période	19	13,8	14	17,5	5	8,60	
Fréquent toute période	9	6,50	7	8,80	2	3,40	
Consommation de gibier chassé localement							
Jamais	89	64,5	49	61,2	40	69,0	0,450
Parfois	40	29,0	24	30,0	16	27,6	
Fréquent par période	7	5,10	6	7,50	1	1,70	
Fréquent toute période	2	1,40	1	1,30	1	1,70	
Consommation de végétaux cueillis localement							
Jamais	77	55,9	40	50,0	37	63,8	0,154
Parfois	31	22,5	23	28,8	8	13,8	
Fréquent par période	27	19,6	16	20,0	11	19,0	
Fréquent toute période	3	2,20	1	1,20	2	3,40	
Consommation de produits issus de producteurs locaux (tous types d'aliments)							
Jamais	31	22,5	25	31,2	6	10,3	0,004
Parfois	62	44,9	36	45,0	26	44,8	
Toujours	45	32,6	19	23,8	26	44,8	
Consommation de produits issus de l'agriculture biologique (tous types d'aliments)							
Jamais	52	37,7	33	41,3	19	32,8	0,532
Parfois	66	47,2	37	46,2	29	50,0	
Toujours	20	14,5	10	12,5	10	17,2	
Consommation de produits du jardin (tous types d'aliments)							
Jamais	84	60,9	53	66,3	31	53,4	0,006
Parfois	44	31,9	26	32,5	18	31,0	
Toujours	10	7,20	1	1,20	9	15,5	

L'autoconsommation concerne essentiellement les légumes (40,6 % des individus de l'échantillon en consomment parfois ou toujours), puis les fruits (34,8 %) et les œufs (21,8 %). L'autoconsommation de volailles, d'autre viandes et de céréales ne concerne que très peu d'individus et ne pourra donc pas être exploitée dans la présente étude. L'autoconsommation de légumes et d'œufs est plus importante dans la zone témoin que dans la zone exposée (respectivement $p=0,038$ et $p=0,031$). Les pratiques de jardinage ne sont pas différentes entre les 2 zones, avec les pratiques de fertilisation avec des cendres et l'utilisation de pesticides, engrais et/ou herbicides chimiques similaires (respectivement $p=0,797$ et $p=1$).

5) Consommation de différents types de boisson

La consommation d'eau et de boissons alcoolisées a été étudiée en tant que sources d'exposition possible, à différents types de polluants. La bière, le vin et l'alcool fort sont consommés hebdomadairement par respectivement 27,6 %, 27,3 % et 13 % des individus de l'échantillon de l'étude et quotidiennement par respectivement 3,60 %, 12,3 % et 13,0 % des individus. Il n'y a pas de différences significatives sur les fréquences de consommation d'alcool entre les 2 zones. La consommation d'alcool est néanmoins statistiquement différente entre les hommes et les femmes ($p=1,3 \times 10^{-6}$), les hommes en consommant plus fréquemment.

L'eau du robinet est le type d'eau le plus consommé avec 46,4 %, l'eau en bouteille représente 30,4 % et une consommation mixte robinet/bouteille 23,2 %. Le taux de consommation d'eau du robinet (de

Tableau III.2.6 – Fréquence de consommation des différents aliments du jardin et caractéristiques du potager utilisé pour l'échantillon de l'étude INDEX

	Total (N=138)		Zone exposée (N=80)		Zone témoin (N=58)		p-values
	N	%	N	%	N	%	
Culture d'un potager							
Non	91	66,9	55	70,5	36	62,1	0,395
Oui	45	33,1	23	29,5	22	37,9	
Consommation de légumes du jardin							
Jamais	82	59,4	54	67,5	28	48,3	0,038
Parfois	46	33,3	23	28,8	23	39,6	
Toujours	10	7,30	3	3,70	7	12,1	
Consommation de fruits du jardin							
Jamais	90	65,2	58	72,5	32	55,2	0,065
Parfois	41	29,7	20	25,0	21	36,2	
Toujours	7	5,10	2	2,50	5	8,60	
Consommation d'œufs du jardin							
Jamais	108	78,2	66	82,5	42	72,4	0,031
Parfois	15	10,9	10	12,5	5	8,60	
Toujours	15	10,9	4	5,00	11	19,0	
Fertilisation du potager avec des cendres							
Non	119	86,2	70	87,5	49	84,5	0,797
Oui	19	13,8	10	12,5	9	15,5	
Utilisation de produits chimiques							
Non	90	65,2	52	65,0	38	65,5	1
Oui	48	34,8	28	35,0	20	34,5	

manière exclusive ou mixte) est de 69,6 % dans l'échantillon de l'étude. Ces résultats sont comparables au niveau national, où la consommation quotidienne d'eau du robinet s'élève à 66 % et à 74 % dans le quart sud-est de la France (C.I.Eau/TNS-Sofres, 2016). Il n'y a pas de différence significative entre les 2 zones sur le type d'eau consommé (p=0,587).

Tableau III.2.7 – Type d'eau consommée et fréquence consommation d'alcool de l'échantillon de l'étude INDEX

	Total (N=138)		Zone exposée (N=80)		Zone témoin (N=58)		p-values
	N	%	N	%	N	%	
Eau							
Eau du robinet	64	46,4	35	43,8	29	50,0	0,587
Eau en bouteille	42	30,4	24	30,0	18	31,0	
Mixte (robinet/bouteille)	32	23,2	21	26,2	11	19,0	
Bières							
Jamais	69	50,0	39	48,8	30	51,7	0,857
Mensuel	26	18,8	17	21,2	9	15,5	
Hebdo	38	27,6	21	26,2	17	29,3	
Quotidien	5	3,60	3	3,80	2	3,50	
Vin							
Jamais	50	36,2	28	35,0	22	37,9	0,700
Mensuel	33	23,9	20	25,0	13	22,4	
Hebdo	38	27,3	24	30,0	14	24,1	
Quotidien	17	12,3	8	10,0	9	15,6	
Alcool fort							
Jamais	93	67,4	55	68,8	38	65,5	0,763
Mensuel	27	19,6	16	20,0	11	19,0	
Hebdo	18	13,0	9	11,2	9	15,5	

III.2.3 Exposition à des combustions

L'exposition à des combustions peut être à l'origine d'une élévation de l'imprégnation en dioxines, HAP et autres polluants. Le Tableau III.2.8 détaille la pratique de brûlage de déchets verts, la fréquence annuelle de grillades (barbecue, plancha), l'exposition à un incendie dans l'année précédant le prélèvement, le type de chauffage utilisé et l'utilisation d'un chauffage à combustion (poêle, cheminée) dans les semaines précédant le prélèvement.

Aucune des sources d'exposition aux combustions répertoriées ne sont statistiquement différentes entre les 2 zones. Seuls 17 % des individus de l'échantillon déclaraient brûler des déchets verts au moins occasionnellement. Il est possible que ce nombre soit sous-estimé du fait de l'interdiction et de la verbalisation de ce type d'action, Néanmoins, la surveillance de la zone en raison du risque d'incendies limite les possibilités de ce type de comportement.

La fréquence annuelle de consommation de grillades est élevée avec 25,4 % des individus en déclarant au moins 35 dans l'année. Ces grillades sont essentiellement concentrées sur la période estivale. Les moyens de cuissons les plus répandus, associés à ces grillades, sont la plancha (45,7 % des individus) et le barbecue à charbon (43,5 %). Les autres moyens de cuisson le sont moins : barbecue à gaz (18,8 %), barbecue électrique (8,00 %) et pierrade (5,80 %).

L'utilisation d'un chauffage à combustion de bois concerne 38,4 % des individus. La majorité de ces types de chauffage sont des cheminées fermées (23,2 % des individus), des poêles (10,1 %) et des cheminées ouvertes (4,35 %). La moitié des individus de l'échantillon, possédant ce type de chauffage, l'utilisent de manière quotidienne pendant la saison froide. La période d'échantillonnage s'étant étirée de mi-septembre à mi-novembre, 8 individus recrutés lors du dernier mois avaient déjà utilisé au moins une fois leur poêle ou cheminée avant le prélèvement.

Tableau III.2.8 – Expositions à des combustions dans l'échantillon de l'étude INDEX

	Total (N=138)		Zone exposée (N=80)		Zone témoin (N=58)		p-values
	N	%	N	%	N	%	
Fréquence de brûlage de déchets verts							
Jamais	121	87,7	72	90,0	49	84,5	0,620
Occasionnel	15	10,9	7	8,8	8	13,8	
Hebdomadaire	2	1,4	1	1,2	1	1,7	
Fréquence annuelle de consommation de grillade							
0-4	36	26,1	19	23,8	17	29,3	0,797
4-10	18	13,0	10	12,5	8	13,8	
10-35	49	35,5	31	38,8	18	31,0	
>35	35	25,4	20	25,0	15	25,9	
Exposition à un incendie dans les 5 dernières années							
Non	120	87,0	68	85,0	52	89,7	0,585
Oui	18	13,0	12	15,0	6	10,3	
Utilisation d'un chauffage à combustion (poêle, cheminée)							
Non	85	61,6	50	62,5	35	60,3	0,937
Oui	53	38,4	30	37,5	23	39,7	
Fréquence d'utilisation du chauffage à combustion de bois durant la saison froide							
Jamais	86	62,3	50	62,5	36	62,1	0,571
Occasionnel	12	8,7	9	11,2	3	5,2	
Mensuel	1	0,7	1	1,2	0	0,0	
Hebdo	13	9,4	7	8,8	6	10,3	
Quotidien	26	18,8	13	16,2	13	22,4	
Utilisation du chauffage à combustion de bois avant le prélèvement							
Non	130	94,2	75	93,8	55	94,8	1
Oui	8	5,80	5	6,20	3	5,20	

Quatrième partie

Résultats et discussions par substances : les métaux

Chapitre IV.1

Antimoine (Sb)

Synthèse

Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none">– Biomarqueur : antimoine urinaire en $\mu\text{g/g}$ de créatinine. Demi-vie : élimination biphasique en quelques jours et 95 heures.– $N = 135$.– 22,2 % de données censurées.– Modèle de régression linéaire multiple pour données censurées (Tobit).– Concentrations dans l'échantillon d'étude : moyenne géométrique = $0,067 \mu\text{g/g}$ de créatinine ; $P95 = 0,18 \mu\text{g/g}$ de créatinine.
Qualité de l'air	<ul style="list-style-type: none">– Dans l'atmosphère, les $\text{PM}_{2,5}$ ont une concentration moyenne en antimoine de $0,53 \pm 0,26 \text{ ng.m}^{-3}$ en zone exposée, contre $0,49 \pm 0,2 \text{ ng.m}^{-3}$ en zone témoin. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 zones.– Les concentrations en antimoine dans les lichens sont plus hétérogènes en zone exposée qu'en zone témoin (respectivement $1,00 \pm 0,86 \text{ mg/kg}^{-1}$ contre $0,44 \pm 0,13 \text{ mg/kg}^{-1}$). Il n'y a pas de différence significative entre les 2 zones.
Facteurs individuels	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en antimoine associée au taux de créatinine, de vitamine D et à la durée d'allaitement cumulée.– Diminution de l'imprégnation en antimoine associée à la date de prélèvement.
Facteurs alimentaires	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en antimoine associée à la consommation de produits laitiers et de volailles, ainsi que l'autoconsommation de volailles (quelle que soit la zone).– Diminution de l'imprégnation en antimoine associée à la consommation régulière de champignons et de poissons de mer.
Facteurs de variation (habitat, loisirs...)	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en antimoine associée au fait d'habiter une logement construit avant 1948, à l'usinage et manipulation de bois traités.
Facteurs d'exposition (associés à la zone d'étude)	<ul style="list-style-type: none">– Diminution de l'imprégnation en antimoine associée à la pratique du jardinage en zone témoin.

IV.1.1 Contexte

1) Informations sur l'antimoine

a) Généralités

L'antimoine est un élément que l'on retrouve naturellement en faible concentration dans la croûte terrestre (0,2 mg/kg). L'antimoine est obtenu comme sous produit de fabrication des minerais de plomb et de zinc. Il est rarement employé seul, mais plutôt en alliage avec le plomb, l'étain et le cuivre. Il est utilisé en alliage dans la fabrication de nombreux objets, comme les plaques de plomb pour batteries, les plombs de chasse, les piles thermo-électriques, les plaquettes de freins, ou comme substance ignifuge pour textile, pesticide anti-limace, insecticide ou émétique. Il est également utilisé comme catalyseur dans la fabrication de certains plastiques. Les sources d'émission de l'antimoine dans l'environnement peuvent être naturelles (particules de sol transportées par le vent, volcans, aérosols marins, feux de forêts, sources biogéniques) ou anthropiques (industrie des métaux non ferreux, combustion du charbon et des ordures) (INERIS, 2007).

b) Causes d'exposition

Les principales causes d'exposition en Sb pour la population générale sont (Fréry et al., 2011; ATSDR, 2017) :

- L'alimentation : cause principale d'exposition (céréales, pommes de terre, viandes, fruits, eau). Il est présent dans les eaux minérales en bouteille (probablement à cause d'une contamination par le plastique des bouteilles).
- L'environnement : peut être trouvé dans l'air à côté d'industries comme les fonderies, les centrales à charbon ou les incinérateurs.
- L'exposition professionnelle : travailleurs dans la métallurgie, dans les industries des matières plastiques, des colles et peintures et textile, des céramiques, verres et émaux, industrie chimique, fabrication de feux d'artifice, de lubrifiants pour plaquettes de freins et embrayages à disques.

c) Effets sanitaires

Les effets sanitaires concernent essentiellement les exposés professionnels : irritation au niveau ORL, pulmonaire et digestif pouvant conduire à une pneumoconiose ou à de l'eczéma. Des symptômes gastro-intestinaux ont été relevés en cas d'ingestion. Des effets neurologiques (neuropathies périphériques ou optiques), hématologiques (leucopénie, agranulocytose), hépatiques et des troubles cardio-vasculaires (myocardie, hypertension, arythmie...) ont également été rapportés. Les cancers bronchopulmonaires sont suspectés mais non avérés. Le trioxyde d'antimoine a été classé dans le groupe 2B des substances peut-être cancérigènes par le CIRC (ATSDR, 2008; INRS, 2010; Fréry et al., 2011).

Les niveaux urinaires d'antimoine reflètent une exposition récente (demi-vie de quelques jours).

2) Pollution atmosphérique locale

En 2016, sur la commune de Fos-sur-Mer, seules les entreprises Arcelor Mittal (sidérurgie) et la raffinerie Esso déclaraient émettre de l'antimoine (respectivement 59,5 et 21,2 kg/an, (IREP, 2017)). Les émissions se font uniquement dans le milieu atmosphérique. Dans la zone témoin, aucune industrie ne déclarait émettre ce polluant.

Dans la zone exposée, les concentrations en Sb dans les lichens étaient très variables (Figure IV.1.1), avec une moyenne de $1,00 \pm 0,86$ mg/kg (n=5), et un maximum de 2,38 mg/kg observé dans le quartier de Fos Arènes. Dans la zone témoin, les concentrations en Sb étaient beaucoup plus homogènes, avec une moyenne de $0,44 \pm 0,13$ mg/kg (n=7) et étaient similaires entre les zones rurales et l'urbanisation de Saint-Martin-de-Crau (p=0,5). Malgré la présence des 2 valeurs les plus élevées dans la zone exposée,

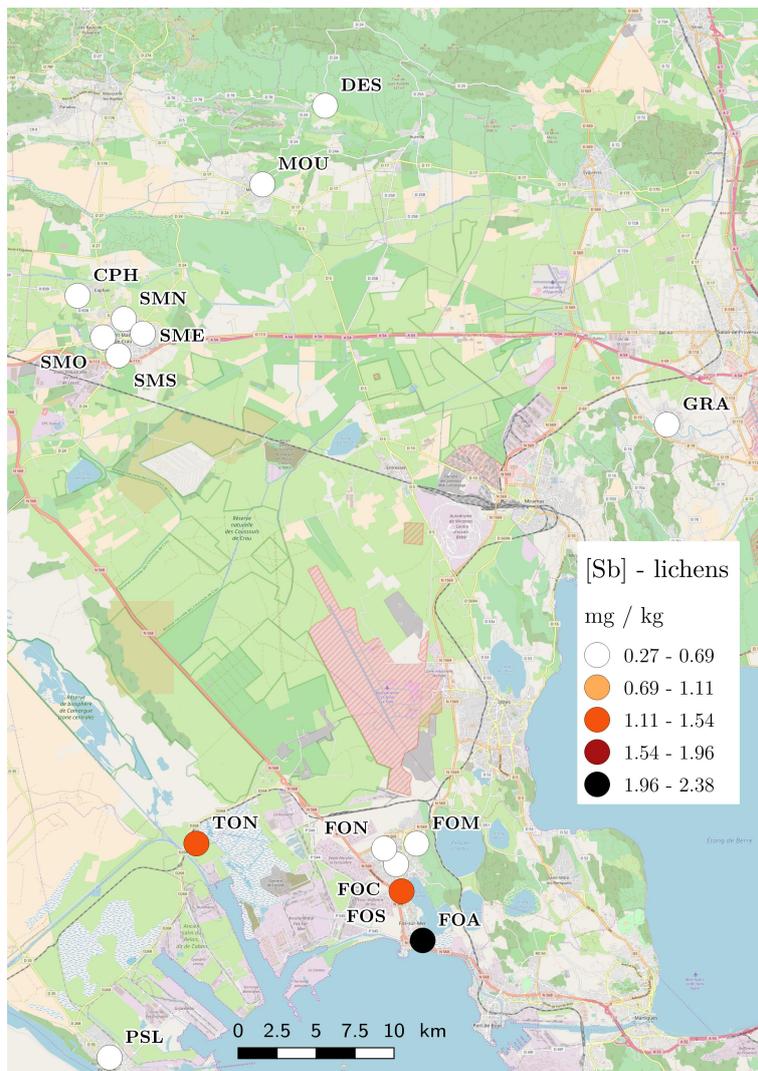


Figure IV.1.1 – Concentrations en Sb dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016)

les niveaux de concentrations en Sb dans les lichens n'étaient pas significativement plus élevés dans la zone exposée que dans la zone témoin ($p=0,13$).

Dans les $PM_{2,5}$ de la zone exposée (Figure IV.1.2), les concentrations en Sb varient de 0,24 à 1,24 $ng.m^{-3}$ avec une moyenne de $0,53 \pm 0,26 ng.m^{-3}$. Dans la zone témoin, les concentrations en Sb varient de 0,25 à 0,84 $ng.m^{-3}$ avec une moyenne de $0,49 \pm 0,2 ng.m^{-3}$. Sur l'ensemble de la période de prélèvement, les concentrations en Sb ne sont pas significativement plus élevées dans la zone exposée que dans la zone témoin, malgré un pic de concentration dans la zone exposée la semaine caractérisée par les vents les plus faibles de la période d'échantillonnage.

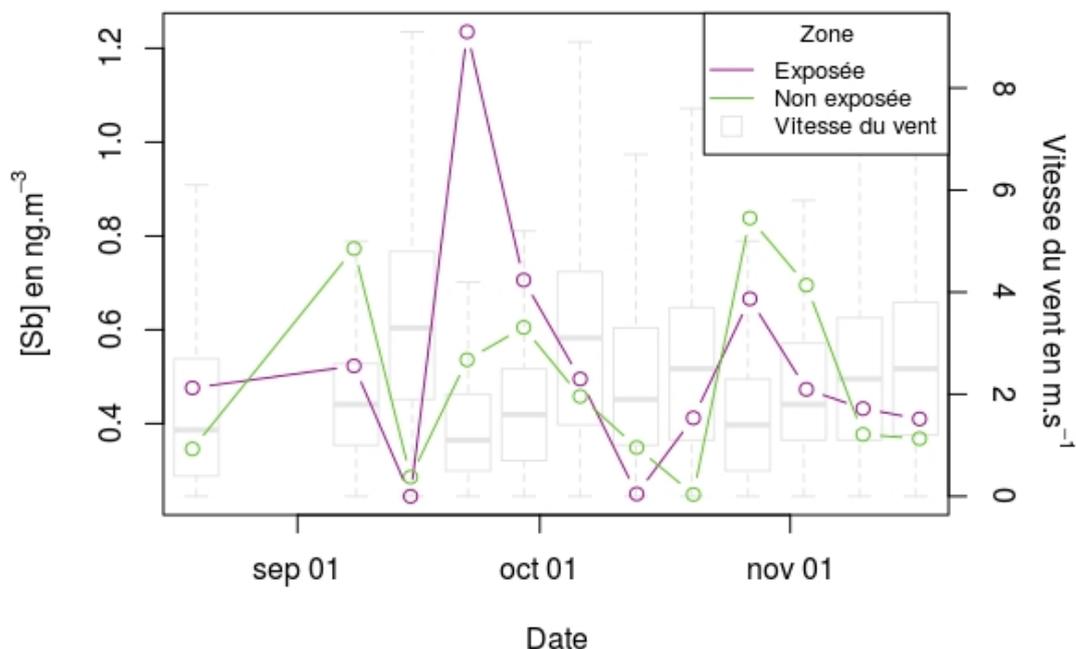


Figure IV.1.2 – Concentrations en Sb dans les $PM_{2,5}$ prélevées lors de la campagne INDEX (2016) et boxplots représentant les vitesses de vent pour les périodes de chaque prélèvement

IV.1.2 Description des concentrations urinaires en antimoine dans l'échantillon d'étude

Les statistiques descriptives des concentrations en antimoine sont présentées en fonction de la zone d'exposition dans le Tableau IV.1.1. La moyenne géométrique des concentrations urinaires en antimoine est de $0,067 \mu\text{g/g}$ de créatinine [0,061–0,074] sur l'ensemble de l'échantillon d'étude. La valeur maximale est de $0,39 \mu\text{g/g}$ de créatinine et 30 valeurs (22,2 %) sont inférieures à la limite de quantification (la LOQ/2 a été substituée à toutes ces valeurs dans toute l'analyse).

Il n'y a pas de différence significative entre les moyennes géométriques brutes de la zone exposée et de la zone témoin ($p=0,75$). L'étude des facteurs de confusion et de variation qui suit permet de vérifier si une différence n'apparaît pas après ajustement sur ces facteurs. Trois prélèvements étant non conformes pour le dosage de l'antimoine, l'étude porte sur 135 individus.

Tableau IV.1.1 – Concentrations urinaires en antimoine dans l'échantillon d'étude en fonction de la zone d'exposition (Concentrations brutes exprimées en $\mu\text{g/g}$ de créatinine)

	N	<LOQ	Moyenne arith.	Moyenne géom.	Percentiles					p
			MA [IC ₉₅ %]	MG [IC ₉₅ %]	P50	P75	P95	Min	Max	
Total	135	30	0,081 [0,071–0,091]	0,067 [0,061–0,074]	0,06	0,10	0,18	0,02	0,39	
Zone exposée	78	14	0,080 [0,066–0,094]	0,067 [0,059–0,076]	0,06	0,09	0,17	0,02	0,39	0,75
Zone témoin	57	16	0,082 [0,068–0,097]	0,069 [0,058–0,081]	0,07	0,10	0,19	0,02	0,26	

MA : moyenne arithmétique MG : moyenne géométrique IC : intervalle de confiance <LOQ : Limite de quantification

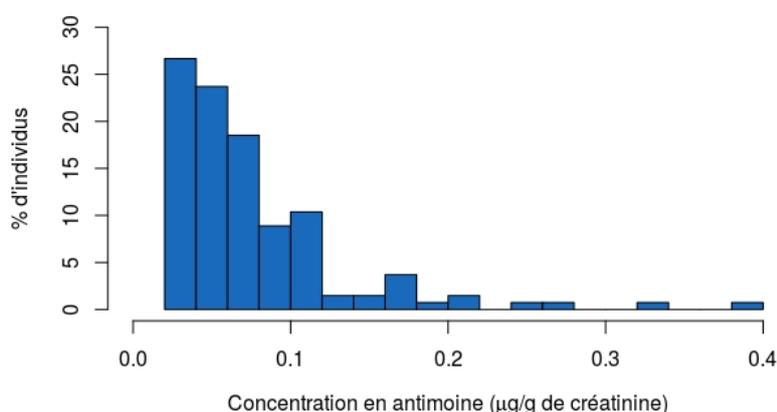


Figure IV.1.3 – *Distribution en antimoine urinaire dans l'échantillon d'étude*

IV.1.3 Étude des facteurs d'exposition

Conformément au protocole, compte tenu du taux de valeurs censurées, deux modèles ont été réalisés : un modèle de régression linéaire multiple (RLM), et un modèle de régression linéaire multiple pour données censurées (Tobit). Les deux modèles menant à des résultats similaires, les résultats du modèle RLM ont été choisis car ils permettent d'évaluer la contribution des variables et la variance totale expliquée du modèle.

Les résultats présentés ci-dessous sont ceux issus du modèle final (RLM) contenant l'ensemble des facteurs de variation et de confusion, ainsi que les facteurs associés à la zone d'exposition. Ce modèle expliquait de manière significative 58,9 % de la variabilité des concentrations en antimoine (R^2 ajusté, $p < 2,2 \cdot 10^{-16}$). Les variables explicatives conservées dans le modèle final étaient, par ordre décroissant de contribution : le taux de créatinine, la date de prélèvement, l'usinage et la manipulation de bois traités, le taux de vitamine D, la pratique du jardinage en fonction de la zone d'exposition, la fréquence d'autoconsommation de volailles, la consommation de produits laitiers, de poissons de mer, la date de construction du logement, la consommation de champignons, de volailles et la zone d'habitation.

1) Facteurs de variation et de confusion (non associés à la zone d'exposition)

Dans un premier temps, les caractéristiques personnelles ou habitudes de vie associées aux variations de l'imprégnation en antimoine ont été identifiées, afin de tenir compte de leur influence et ainsi d'isoler le rôle propre des facteurs de risques associés à l'environnement de la zone industrielle et portuaire. Les concentrations en antimoine ajustées sur les facteurs des modèles finaux sont présentées dans le Tableau IV.1.2 pour les variables qualitatives, et les pourcentages de variation sont présentés dans le Tableau IV.1.3 pour les variables quantitatives. Les facteurs de variation et de confusion expliquaient, à eux seuls, 56,0 % de la variabilité de l'antimoine.

L'âge et le sexe n'étaient pas significatifs dans le modèle. Le **taux de créatinine** était la variable qui influençait le plus significativement ($p < 0,0001$) le modèle en expliquant 27,8 % de la variation des concentrations urinaires en antimoine. Une augmentation du taux de créatinine de 0,1 g/L était liée à une augmentation de 4,10 [3,00–5,20] % des concentrations en antimoine. La **date de prélèvement** était également un facteur de variation très significatif ($p < 0,0001$) et expliquait 15,9 % de l'imprégnation en antimoine. Un individu de l'échantillon d'étude prélevé le lendemain d'un autre individu voyait son imprégnation en antimoine baisser de 1,15 %.

La concentration sanguine en **vitamine D** expliquait 2,47 % de la variabilité des concentrations ($p = 0,002$). Pour chaque augmentation du taux individuel de vitamine D de 1 ng/mL, l'imprégnation en antimoine augmentait linéairement de 1,50% [0,53%–2,48%].

Tableau IV.1.2 – Moyennes géométriques des concentrations en antimoine en $\mu\text{g/g}$ de créatinine ajustées sur les facteurs du modèle final (facteurs qualitatifs)

Facteurs	Moyenne géom. ajustées ¹	IC _{95%}	p
Date de construction du logement			
1948 et -	0,10	[0,07–0,13]	
1949 à aujourd’hui	0,06	[0,06–0,07]	0,011
Usinage et manipulation de bois traités			
< Mensuel*	0,06	[0,06–0,07]	
≥ Mensuel	0,17	[0,10–0,27]	0,0002
Consommation de champignons dans le mois			
Jamais-mensuel	0,07	[0,06–0,07]	
Hebdo-quotidien	0,06	[0,05–0,07]	0,048
Fréquence de consommation de produits laitiers			
Jamais-mensuel	0,04	[0,03–0,06]	
Hebdo-quotidien	0,07	[0,06–0,07]	0,030
Fréquence de consommation de volailles			
Jamais-mensuel	0,06	[0,05–0,07]	
Hebdo-quotidien	0,07	[0,06–0,07]	0,036
Fréquence autoconsommation de volailles			
Jamais	0,06	[0,06–0,07]	
Parfois-toujours	0,09	[0,07–0,12]	0,016
Fréquence consommation poissons de mer			
Jamais-mensuel	0,07	[0,07–0,08]	
Hebdo-quotidien	0,06	[0,05–0,07]	0,020

¹Facteurs d’ajustement : Taux de créatinine et de vitamine D, date de prélèvement, date de construction du logement, usinage et manipulation du bois, consommation de champignons, de produits laitiers, de volaille, et de poissons de mer, autoconsommation de volailles, pratique du jardinage en fonction de la zone d’exposition et zone d’exposition.

La **date de construction du logement** était significative dans le modèle ($p=0,011$) et expliquait 1,37 % de la variabilité des concentrations en antimoine. Les individus habitant un logement construit avant 1949 avaient une imprégnation en antimoine (moyenne géométrique ajustée) plus élevée que ceux habitant un logement plus récent (0,10 [0,07–0,13] $\mu\text{g/g}$ de créatinine contre 0,06 [0,06–0,07] $\mu\text{g/g}$ de créatinine respectivement).

L’**usinage et la manipulation de bois traités** influençait significativement le modèle d’imprégnations en antimoine et expliquait 5,69 % de la variabilité totale du modèle. Les individus manipulant régulièrement du bois traité avaient une imprégnation en antimoine (moyenne géométrique ajustée) trois fois plus élevée (0,17[0,10–0,27] $\mu\text{g/g}$ de créatinine) que ceux ne le pratiquant pas ou peu (0,06 [0,06–0,07] $\mu\text{g/g}$ de créatinine, $p=0,0002$).

Deux aliments avaient un effet protecteur sur les imprégnations en antimoine : les champignons et le poisson de mer. La **consommation de champignons** dans le mois précédant le prélèvement était associée à une diminution significative ($p=0,048$) de l’imprégnation en antimoine et expliquait 1,21 % de la variabilité totale du modèle. Les individus ayant consommé au moins une fois des champignons durant le mois avaient une imprégnation en antimoine (moyenne géométrique ajustée) de 0,06 [0,05–0,07] $\mu\text{g/g}$ de créatinine contre 0,07 [0,06–0,07] $\mu\text{g/g}$ de créatinine pour les individus n’en ayant pas consommé. La **consommation de poissons de mer** était associée à une diminution significative ($p=0,020$) de l’imprégnation en antimoine et expliquait 1,70 % de la variabilité totale du modèle. Les individus consommant au moins une fois par semaine du poisson de mer avaient une moyenne géométrique ajustée en antimoine de 0,06 [0,05–0,07] $\mu\text{g/g}$ de créatinine contre 0,07 [0,07–0,08] $\mu\text{g/g}$ de créatinine pour les individus n’en consommant pas ou moins souvent.

Deux aliments étaient liés à une augmentation des imprégnations en antimoine : les produits

Tableau IV.1.3 – Pourcentage de variation de l'antimoine urinaire (en $\mu\text{g/L}$) ajusté¹ sur les facteurs du modèle final (facteurs quantitatifs)

Facteurs	Augmentation	% de variation	IC _{95%}	p
Taux de créatinine				
	0,1 g/L	4,10 %	[3,00–5,20]	
	0,5 g/L	22,2 %	[15,9–28,9]	<0,0001
Taux de vitamine D				
	1 ng/mL	1,50 %	[0,53–2,48]	
	5 ng/mL	7,74 %	[2,68–13,1]	0,002
Date de prélèvement				
	1 jour	-1,15 %	[-1,57– -0,73]	
	5 jours	-5,62 %	[-7,60– -3,60]	<0,0001

¹Facteurs d'ajustement : Taux de créatinine et de vitamine D, date de prélèvement, date de construction du logement, usinage et manipulation du bois, consommation de champignons, de produits laitiers, de volailles, et de poissons de mer, autoconsommation de volailles, pratique du jardinage en fonction de la zone d'exposition et zone d'exposition.

laitiers et la volaille. La fréquence de **consommation de produits laitiers** était associée à une variation significative de l'imprégnation en antimoine ($p=0,030$) qui expliquait 1,79 % de la variabilité du modèle. Les individus consommant des produits laitiers au moins une fois par semaine avaient une moyenne géométrique ajustée en antimoine plus élevée (0,07 [0,06–0,07] $\mu\text{g/g}$ de créatinine) que les individus en consommant moins souvent ou jamais (0,04 [0,03–0,06] $\mu\text{g/g}$ de créatinine). La fréquence de **consommation de volailles** était associée à une variation significative de l'imprégnation en antimoine ($p=0,036$) qui expliquait 1,04 % de la variabilité du modèle. Les individus consommant de la volaille au moins une fois par semaine avaient une moyenne géométrique ajustée en antimoine plus élevée (0,07 [0,06–0,07] $\mu\text{g/g}$ de créatinine) que les individus en consommant moins souvent ou jamais (0,06 [0,05–0,07] $\mu\text{g/g}$ de créatinine). Par ailleurs, l'**autoconsommation de volailles** avait également un effet significatif ($p=0,016$) sur l'imprégnation en antimoine et expliquait 1,83 % de la variabilité du modèle, quelle que soit la zone d'exposition. Ainsi, les individus à qui il arrivait de consommer de la volaille provenant de leur zone d'habitation avaient une moyenne géométrique ajustée plus élevée (0,09 [0,07–0,12] $\mu\text{g/g}$ de créatinine) que celle des individus ne consommant jamais ce type de volaille (0,06 [0,06–0,07] $\mu\text{g/g}$ de créatinine).

2) Facteurs de variation spécifiques aux femmes

Le modèle final a été appliqué sur les femmes de l'échantillon d'étude, en ajoutant le nombre d'enfants et la durée d'allaitement cumulée. La variabilité expliquée par le modèle diminuait légèrement (57,9 %) par rapport au modèle sur la totalité de l'échantillon d'étude. Le nombre d'enfants n'étant pas significatif ($p=0,32$) seul l'effet **durée d'allaitement cumulée** est présenté dans le Tableau IV.1.4. Celui-ci expliquait 7,93 % de la variabilité de l'antimoine chez les femmes ($p=0,0002$). Chaque mois d'allaitement supplémentaire était associé à une augmentation de l'imprégnation en antimoine de 1,49 [0,73–2,26] %.

Tableau IV.1.4 – *Pourcentage de variation des concentrations en antimoine (en $\mu\text{g/g}$ de créatinine) pour les facteurs spécifiques aux femmes ajusté sur les facteurs de leurs modèles finaux (facteurs quantitatifs)*

Facteurs	Antimoine ($\mu\text{g/g}$ créatinine)		
	Augmentation	% de variation ¹ [IC _{95%}]	p
Durée d'allaitement cumulée			
	1 mois	1,49 % [0,73–2,26]	0,0002
	10 mois	16,0 % [7,59–25,0]	

¹Facteurs d'ajustement : Taux de créatinine et de vitamine D, date de prélèvement, date de construction du logement, usinage et manipulation du bois, consommation de champignons, de produits laitiers, de volailles, et de poissons de mer, autoconsommation de volailles, pratique du jardinage en fonction de la zone d'exposition et zone d'exposition.

3) Facteurs d'exposition associés à la zone d'étude

La **zone d'exposition** seule n'influçait pas les concentrations en antimoine ($p=0,88$, Tableau IV.1.5). Par contre, l'interaction entre la pratique du jardinage et la zone d'exposition était significative ($p=0,012$) et expliquait 2,01 % de la variabilité des concentrations urinaires en antimoine. Une fois ajustées sur la pratique du jardinage, les moyennes géométriques des concentrations urinaires en antimoine n'étaient pas significativement différentes entre les deux zones d'exposition ($p=0,88$).

Les moyennes géométriques ajustées des concentrations en antimoine des individus pratiquant le jardinage en zone exposée (0,07 [0,06–0,08] $\mu\text{g/g}$ de créatinine) étaient plus élevées que ceux de la zone témoin (0,06 [0,05–0,07] $\mu\text{g/g}$ de créatinine), mais la différence n'était pas significative ($p=0,11$). La pratique du jardinage en zone témoin avait un effet protecteur sur les concentrations urinaires en antimoine ($p=0,019$), alors qu'en zone exposée, la tendance était inverse mais non significative ($p=0,28$). Au final, chez les individus ne pratiquant pas le jardinage, ceux de la zone témoin avaient une imprégnation en antimoine significativement plus élevée que ceux de la zone exposée.

Tableau IV.1.5 – *Moyennes géométriques ajustées¹ des concentrations en antimoine (en $\mu\text{g/g}$ de créatinine) sur les facteurs de leurs modèles finaux (facteurs qualitatifs) selon la zone d'étude*

Facteurs	Total	Zone exposée	Zone témoin	p
Zone d'exposition				
		0,07 [0,06–0,07]	0,07 [0,06–0,07]	0,88
Pratique du jardinage				
Non	0,07 [0,06–0,08]	0,06 [0,05–0,07]	0,08 [0,07–0,10]	0,050
Oui	0,07 [0,06–0,07]	0,07 [0,06–0,08]	0,06 [0,05–0,07]	0,11

¹Facteurs d'ajustement : Taux de créatinine et de vitamine D, date de prélèvement, date de construction du logement, usinage et manipulation du bois, consommation de champignons, de produits laitiers, de volailles, et de poissons de mer, autoconsommation de volailles, pratique du jardinage en fonction de la zone d'exposition et zone d'exposition.

4) Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité a été effectuée sur le modèle final des concentrations en antimoine en excluant les individus présentant les concentrations extrêmes (99^e percentile). L'analyse de sensibilité ne révélait pas de changement majeur dans les significativités des différentes variables, bien que les p-values étaient toutes légèrement plus élevées.

IV.1.4 Discussion

1) Comparaisons nationales et internationales de l'imprégnation en antimoine

L'étude ENNS (Fréry et al., 2011) a permis de mesurer l'imprégnation en antimoine moyen de la population française de 0,07 $\mu\text{g/g}$ de créatinine pour des prélèvements réalisés en 2006-2007 (0,074 $\mu\text{g/g}$ de créatinine pour la tranche d'âge 40-49 ans). La population de notre étude présentait une concentration similaire de 0,07 $\mu\text{g/g}$ de créatinine (0,063 $\mu\text{g/g}$ de créatinine pour la tranche d'âge 40-49 ans). Aux États-Unis, on observe une diminution des concentrations urinaires en antimoine de 60 % entre 2001 et 2014 dans la population d'étude de l'étude NHANES (CDC, 2017) pour atteindre à partir de 2006 des concentrations similaires à celles des études françaises et européennes sur les mêmes périodes. L'étude récente réalisée sur les femmes enceintes françaises en 2011 (Dereumeaux et al., 2017) montre des concentrations urinaires moyennes en antimoine inférieures à celles de notre étude. Les résultats de l'étude de biosurveillance ESTEBAN, nous permettra d'avoir une comparaison des concentrations en métaux plus actuelles en France en 2018-2019.

Tableau IV.1.6 – Moyennes géométriques de l'antimoine urinaire en $\mu\text{g/g}$ de créatinine au niveau national et international

Pays	Année de collecte	Effectif	Contexte	MG	Référence
France	2006-2007	1991	H/F, 18-74 ans	0,07	Fréry et al. (2011)
France	2008-2010	1910	H/F, 20-59 ans	0,06	Nisse et al. (2017)
France	2011	990	F, 18-44 ans, enceintes	0,05	Dereumeaux et al. (2016)
États-Unis	2001-2002	1559	H/F, > 20 ans	0,12	CDC (2017)
États-Unis	2013-2014	1810	H/F, > 20 ans	0,05	CDC (2017)
France	2016	135	H/F, 30-65 ans, exp/témoïn	0,07	Cette étude

MG : moyenne géométrique

2) Facteurs influençant l'imprégnation en antimoine indépendamment de la zone d'étude

Le taux de **créatinine** était le principal facteur explicatif des concentrations urinaires d'antimoine dans l'échantillon d'étude. Celle-ci permet de prendre en compte la diurèse, qui influe directement sur le dosage de l'antimoine urinaire par des phénomènes de dilution/concentrations. L'augmentation des métabolites urinaires associée au taux de créatinine est retrouvée dans toutes les études de biomonitoring humain.

Des corrélations positives entre les biomarqueurs de métaux et le taux sanguin en vitamine D ont déjà été remarquées dans plusieurs études. En effet, de fortes concentrations en vitamine D augmenteraient l'absorption des métaux (Schwalfenberg and Gemus, 2015). Dans l'étude INDEX, le **taux de vitamine D** était associé à une augmentation de l'imprégnation en plomb et en nickel. Toutefois, c'est la première fois à notre connaissance que la vitamine D est associée à une augmentation de l'imprégnation en antimoine. Ceci pourrait tout simplement être lié au fait que l'antimoine est rarement analysé dans les études de biomonitoring humain.

Dans notre étude, l'imprégnation en antimoine ne variait linéairement ni avec le **sexe**, ni avec l'**âge**. Dans l'étude ENNS, une relation non linéaire entre les concentrations urinaires en antimoine et l'âge est observée, les jeunes adultes étant plus imprégnés que les adultes plus âgés (Fréry et al.,

2011). L'absence de différence significative entre sexes avait également été notée dans l'étude ENNS. Pourtant, dans notre étude, la **durée d'allaitement cumulée** était associée à une augmentation de l'imprégnation en antimoine. Cette relation n'est pas liée à l'âge de la mère, l'interaction sexe/âge n'étant pas significative dans le modèle final. Elle pourrait plutôt être mise en relation avec une déficience osseuse en calcium, la durée d'allaitement cumulé étant un facteur de risque de l'ostéoporose (Hwang et al., 2016). L'antimoine trivalent pouvant se substituer au calcium tétravalent. En effet, l'antimoine est en partie stocké dans les os (Tylenda and Fowler, 2007) et l'ostéoporose pourrait donc perturber son métabolisme. Cette relation entre augmentation de l'imprégnation et durée cumulée d'allaitement a été également retrouvée pour le plomb, autre métal ayant la particularité de s'accumuler dans les tissus osseux.

L'usinage et la manipulation de bois traités (au moins une fois par mois), augmentait significativement l'imprégnation en antimoine. Le trioxyde d'antimoine est utilisé comme traitement du bois pour ses propriétés de retardateur de flammes (ATSDR, 2017). Toutefois, le faible effectif d'individus ayant cette activité de manière au moins mensuelle (N=3) mène à considérer avec précaution cette association, bien que l'analyse de sensibilité ait montré que cette variable était toujours significative (p=0,015) sans les valeurs extrêmes d'imprégnation.

Les individus habitant dans un logement construit après 1949 avaient une imprégnation en antimoine plus faible que ceux habitant un logement construit avant 1948. La significativité de la **date de construction du logement** est indicatrice de changement de pratiques dans l'élaboration des matériaux. Aucune donnée de la littérature scientifique ne vient appuyer ce résultat à ce jour, mais peu d'études de biosurveillance ont analysé l'antimoine urinaire.

Deux aliments avaient un effet protecteur sur l'imprégnation en antimoine : les **champignons** et le **poisson de mer** (quelle que soit son origine). Il n'existe pas à notre connaissance dans la littérature de données permettant de mettre en avant des effets sur le métabolisme de l'antimoine de ces aliments. Cet effet protecteur pourrait donc plutôt cacher une différence d'exposition alimentaire. Ainsi, les individus consommant champignon et poisson de mer ont peut-être une alimentation comprenant moins d'aliments riches en antimoine.

Deux aliments étaient liés à une élévation de l'imprégnation en antimoine dans l'échantillon de l'étude : la volaille et les produits laitiers. D'après l'étude sur l'alimentation totale française (EAT2), les aliments les plus concentrés en antimoine sont les sucres et dérivés, le chocolat, les pâtisseries et gâteaux. Chez les adultes, les principaux contributeurs de l'exposition à l'antimoine sont les boissons chaudes autres que le café ainsi que les sucres et dérivés (ANSES, 2011a). Toutefois, dans notre étude, ces produits ne figuraient pas dans le questionnaire relatif à l'alimentation.

La consommation de **produits laitiers** dans notre étude était associée à une élévation de l'imprégnation en antimoine. Les produits laitiers, et notamment les fromages, sont particulièrement riches en antimoine et constituent une des principales voies d'exposition alimentaire d'après les rares études existantes (Koreňovská, 2006; Cheung Chung et al., 2008). Toutefois, les produits laitiers n'avaient pas été liés à l'imprégnation en antimoine de la population générale française dans l'étude ENNS (Fréry et al., 2011).

La consommation de **volailles** dans notre étude était associée à une élévation de l'imprégnation en antimoine. Dans l'étude ENNS sur la population générale française, la consommation de viande rouge, de volailles et d'œufs est associée à l'imprégnation en antimoine mais n'explique qu'une faible part de la variabilité de cet élément (Fréry et al., 2013). Dans une étude coréenne, les concentrations en antimoine dans cette catégorie d'aliments conduisait Cheung Chung et al. (2008) à les considérer comme l'une des principales voies d'exposition alimentaire.

Le mode d'élevage des volailles consommées semble lié à l'importance de l'élévation de l'imprégnation en antimoine. Ainsi, les individus consommant des **volailles autoproduites** (et donc élevées au sol), ont une imprégnation plus élevée que les personnes consommant des volailles du commerce (tout type d'élevage) et ce, quelle que soit la zone d'exposition. L'imprégnation en antimoine des volailles serait ainsi supérieure chez les volailles de plein air, sans doute du fait de leur exposition via l'ingestion de sol à l'antimoine géogénique.

La **date de prélèvement** est associée de manière très significative (p<0,0001) à l'imprégnation en antimoine. Ainsi, les individus prélevés à la fin de la campagne ont une concentration urinaire en

antimoine plus faible que ceux prélevés au début de la campagne, malgré le faible laps de temps (2,5 mois) écoulé entre le début et la fin de l'étude (Figure IV.1.4). Les concentrations en antimoine relevées dans les $PM_{2,5}$ ne montraient pourtant pas de tendance à la diminution au cours du temps (Figure IV.1.2). L'interaction entre la date de prélèvement et la zone d'exposition n'était pas significative, ce qui est cohérent avec l'absence de différence entre les concentrations atmosphériques en antimoine des 2 zones. À défaut d'une surexposition, l'élimination de l'antimoine pourrait être ralentie lors de cette période. En effet, certaines substances ont des effets additifs, potentialisateurs ou antagonistes. Il n'est donc pas exclu que la surexposition à certains polluants durant la période hivernale perturbe le métabolisme de l'antimoine. La diminution de l'imprégnation avec la date de prélèvement était également observée dans la présente étude pour le nickel et le mercure, alors qu'une augmentation de l'imprégnation était observée pour le cobalt et le vanadium.

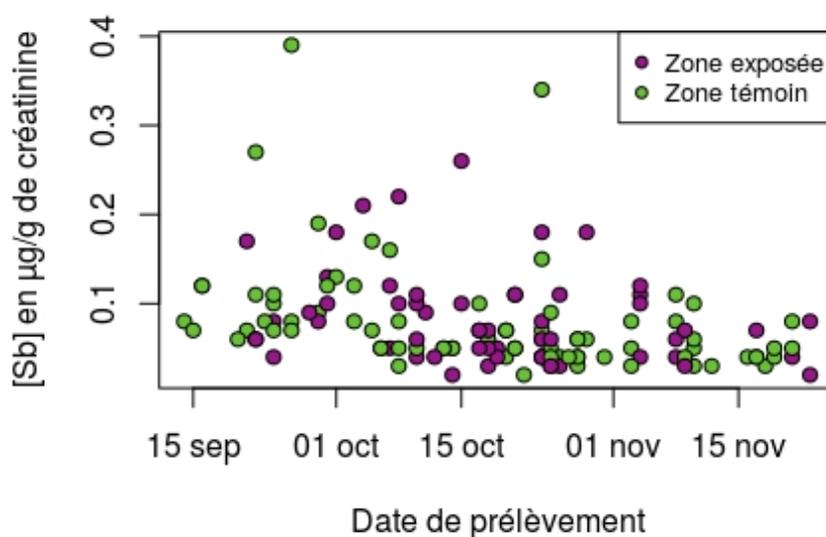


Figure IV.1.4 – Concentrations urinaires en Sb en $\mu\text{g/g}$ de créatinine (non ajustées) en fonction de la date de prélèvement. $R^2 = 0,11$ ($p < 0,0001$).

3) Facteurs influençant l'imprégnation en antimoine associés à la zone d'étude

a) Exposition par seule inhalation

La zone d'exposition seule n'avait pas d'influence sur les imprégnations en antimoine. L'antimoine est un élément ayant une demi-vie très faible, de l'ordre de quelques jours. L'imprégnation mesurée par la concentration urinaire en antimoine reflète donc une exposition récente. Or, les concentrations dans l'air relevées durant la période de prélèvement de l'étude INDEX ne montrent pas de différence significative entre les deux zones, à l'instar des prélèvements de lichens, témoins de quelques mois d'exposition. Comme la **date de prélèvement** est associée aux imprégnations, il n'est donc pas exclu qu'une partie de l'exposition se fasse par l'inhalation, mais celle-ci serait de toute manière similaire dans la zone témoin et la zone exposée.

b) Exposition par la pratique du jardinage

La pratique du jardinage a un effet protecteur sur l'imprégnation en antimoine en zone témoin, alors qu'il a tendance à élever les concentrations urinaire en antimoine (bien que de manière non significative) dans la zone exposée. Il est probable que l'effet protecteur du jardinage en zone témoin soit plus lié à un mode de vie différent des individus pratiquant le jardinage. En effet, certaines voies d'exposition à l'antimoine n'ont pas été étudiées dans l'étude INDEX, par exemple la contamination des aliments par les plastiques alimentaires (Dereumeaux et al., 2017).

Cet effet protecteur ne serait pas visible chez les individus de la zone exposée du fait de l'exposition simultanée à l'ingestion de sols contaminés lors de la pratique du jardinage. En effet, les sols de Fos-sur-Mer ont été analysés dans le cadre d'une étude de l'IECP sur les transferts atmosphère/sol/plante (Austruy, 2016). Ils montraient des concentrations en antimoine largement plus élevées que dans d'autres communes du département non industrielles (Istres, Miramas, Grans/Cornillon). Nous n'avons pas de données sur la zone témoin de notre étude, mais il n'y a pas de source d'antimoine atmosphérique à proximité, et il est donc peu probable que les sols soient particulièrement contaminés.

Finalement, l'étude de l'IECP sur les transferts atmosphère/sols/plante montrait qu'il y avait très peu de transfert sols/plante de l'antimoine et que les salades cultivées à Fos-sur-Mer n'étaient pas contaminées par ce polluant (Austruy, 2016). Ceci expliquerait pourquoi l'autoconsommation de légumes en zone exposée n'est pas associée à une élévation de l'imprégnation en antimoine.

Chapitre IV.2

Arsenic (As)

Synthèse

Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none">– Biomarqueurs : arsenic inorganique urinaire et arsenic total urinaire en $\mu\text{g/g}$ de créatinine. Demi-vie : 70 % des composés inorganiques absorbés sont éliminés rapidement dans les urines (50 % dans les 2 jours, 90 % en 6 jours) ; pour l'arsenic total, la demi-vie varie de 2 à 6 jours selon les composés.– N = 135.– 62,2 % de données censurées.– Modèle de régression logistique (glm) (sur arsenic inorganique seulement).– Concentrations urinaires dans l'échantillon d'étude : moyenne géométrique = $3,58 \mu\text{g/g}$ de créatinine ; P95 = $11,7 \mu\text{g/g}$ de créatinine pour l'arsenic inorganique et moyenne géométrique = $9,40 \mu\text{g/g}$ de créatinine ; P95 = $77,8 \mu\text{g/g}$ de créatinine pour l'arsenic total.
Qualité de l'air	<ul style="list-style-type: none">– Dans l'atmosphère, les $\text{PM}_{2,5}$ ont une concentration moyenne en arsenic de $0,46 \pm 0,19 \text{ ng.m}^{-3}$ en zone exposée, contre $0,36 \pm 0,10 \text{ ng.m}^{-3}$ en zone témoin. Les concentrations en arsenic sont significativement plus élevées en zone exposée.– Les concentrations en arsenic dans les lichens sont plus hétérogènes en zone exposée qu'en zone témoin (respectivement $1,50 \pm 1,19 \text{ mg/kg}^{-1}$ contre $0,83 \pm 0,31 \text{ mg/kg}^{-1}$). Il n'y a pas de différence significative entre les 2 zones.
Facteurs individuels	<ul style="list-style-type: none">– L'augmentation du taux de créatinine de 1 g/L augmente risque d'avoir une imprégnation en arsenic inorganique $> \text{à } 2,50 \mu\text{g/L}$.
Facteurs alimentaires	<ul style="list-style-type: none">– La consommation de produits marins dans les 72h avant le prélèvement augmente risque d'avoir une imprégnation en arsenic inorganique $> \text{à } 2,50 \mu\text{g/L}$.
Facteurs de variation (habitat, loisirs...)	<ul style="list-style-type: none">– Les retraités ont plus de risque d'avoir une imprégnation en arsenic inorganique $> \text{à } 2,50 \mu\text{g/L}$ que les inactifs et les actifs, alors que l'âge n'est pas significatif dans le modèle.
Facteurs d'exposition (associés à la zone d'étude)	<ul style="list-style-type: none">– La consommation de produits de mer locaux entraîne moins de risque d'avoir une imprégnation en arsenic inorganique $> \text{à } 2,50 \mu\text{g/L}$ que les individus consommant du poisson ayant une autre origine.

IV.2.1 Contexte

1) Informations sur l'arsenic

a) Généralités

L'arsenic est un élément naturel faiblement concentré dans la croûte terrestre (1,5 mg/kg). Il se retrouve sous forme minérale dans les roches, le sol, les sédiments, l'eau et l'air. Il est utilisé comme biocide, traitement de bois, en alliage dans les batteries électriques, les plombs de chasse, en pigments de peinture, en semi-conducteur, en décolorant dans l'industrie du verre... Les sources naturelles d'émission atmosphérique sont l'activité volcanique et les feux de forêts tandis que l'érosion des roches, le lessivage des sols et les précipitations entraînent un transfert de l'arsenic vers les compartiments aquatiques et atmosphériques. Les principales sources anthropiques sont la production d'arsenic, la combustion de produits fossiles (charbon, pétrole, huile), l'utilisation industrielle et agricole d'arsenic (INERIS, 2010a).

b) Causes d'exposition

Les principales causes d'exposition à l'arsenic pour la population générale sont (Fréry et al., 2011; ATSDR, 2007a) :

- L'alimentation : cause principale d'exposition (essentiellement poissons et crustacés, riz, jus de fruits, fruits, viandes, légumes, bière, vin, céréales). L'eau courante peut également être contaminée dans certaines régions (Miquel and Revol, 2003).
- Les bois traités : contact dermique, inhalation de poussières ou de fumées.
- La consommation de tabac augmente l'exposition en arsenic.
- L'environnement : en vivant dans des régions où les roches ont une teneur en arsenic à l'état naturel exceptionnellement élevée, ou à proximité d'industrie métallurgique.
- L'exposition professionnelle : travailleurs dans la métallurgie, dans la fabrication ou utilisation de biocides, industrie des colorants, du cuir, synthèse de produits pharmaceutiques et vétérinaires, verres et émaux, électronique.

c) Effets sanitaires

L'arsenic est un élément très toxique sous forme inorganique. Les poissons et les crustacés accumulent l'arsenic, mais sous une forme organique non toxique (Sabbioni et al., 1991). Les effets sanitaires ont pour la plupart été documentés dans des populations exposées à des eaux de consommation fortement contaminées (par exemple au Bangladesh) ou chez des travailleurs exposés. L'exposition chronique à l'arsenic est à l'origine de lésions cutanées de type hyperpigmentation et hyperkératose, rarement spécifiques, et de cancers cutanés (de type baso ou spino-cellulaire). L'exposition chronique à l'arsenic (par ingestion) est également à l'origine d'une augmentation du risque de certains autres cancers, notamment du foie, des voies urinaires, des poumons, et d'autres pathologies chroniques, notamment cardiovasculaires (hypertension artérielle), métaboliques (diabète) et neurologiques (neuropathie périphérique). L'arsenic et ses composés inorganiques ont été classés dans le groupe 1 des substances cancérigènes par le CIRC (ATSDR, 2007a; INRS, 2010; Fréry et al., 2011).

2) Pollution atmosphérique locale

En 2016, sur la commune de Fos-sur-Mer, seule l'entreprise Arcelor Mittal (sidérurgie) déclarait émettre de l'As dans l'atmosphère (50,4 kg/an). La raffinerie Esso déclarait émettre dans le milieu aquatique 59,5 kg/an d'As (IREP, 2017). Dans la zone témoin, aucune industrie ne déclare émettre ce polluant.

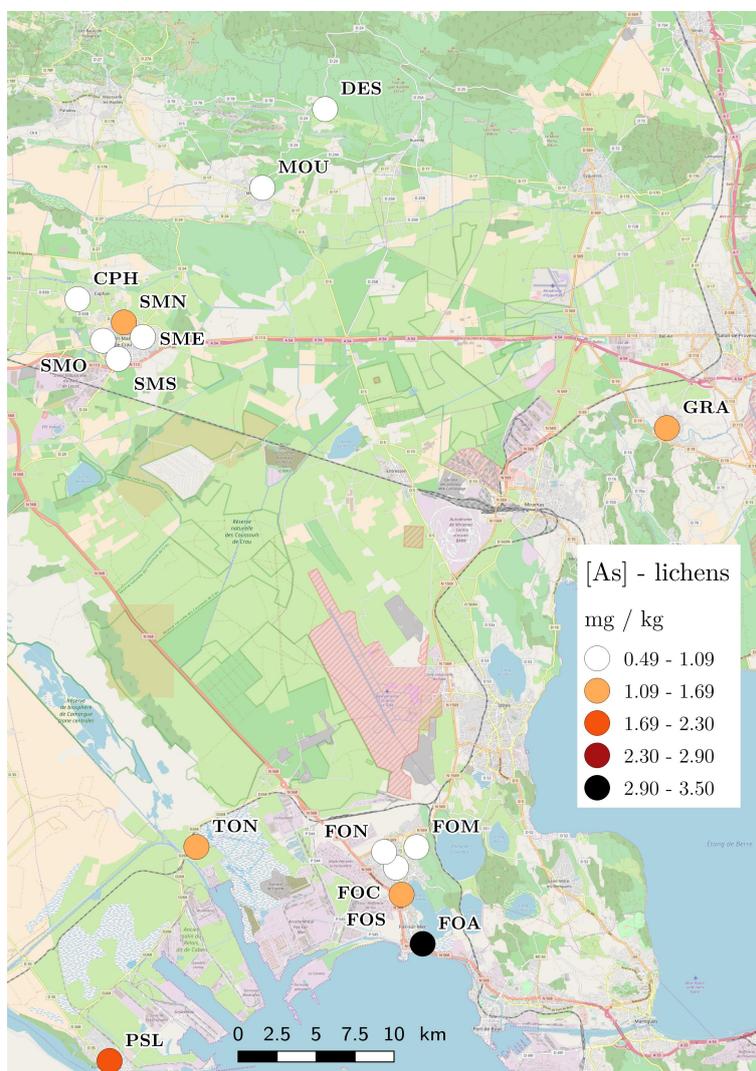


Figure IV.2.1 – Concentrations en As dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016)

Dans la zone exposée, les concentrations en As dans les lichens sont très variables (Figure IV.2.1), avec une moyenne de $1,50 \pm 1,19$ mg/kg⁻¹ (n=5), et un maximum de 3,50 mg/kg observé dans le quartier de Fos Arènes. Dans la zone témoin, les concentrations en As sont plus homogènes, avec une moyenne de $0,83 \pm 0,31$ mg/kg⁻¹ (n=7) et sont similaires entre les zones rurales et l'urbanisation de Saint-Martin-de-Crau (p=0,63). Malgré la présence des 2 valeurs les plus élevées dans la zone exposée, les niveaux de concentrations dans les lichens de la zone exposée ne sont pas significativement plus élevés que dans la zone témoin (p=0,19).

Dans les PM_{2,5} de la zone exposée (Figure IV.2.2), les concentrations en As varient de 0,20 à 0,77 ng.m⁻³ avec une moyenne de $0,46 \pm 0,19$ ng.m⁻³. Dans la zone témoin, les concentrations en As varient de 0,19 à 0,50 ng.m⁻³ avec une moyenne de $0,36 \pm 0,10$ ng.m⁻³. Sur l'ensemble de la période de prélèvement, les concentrations en As sont significativement plus élevées dans la zone exposée que dans la zone témoin (p=0,035).

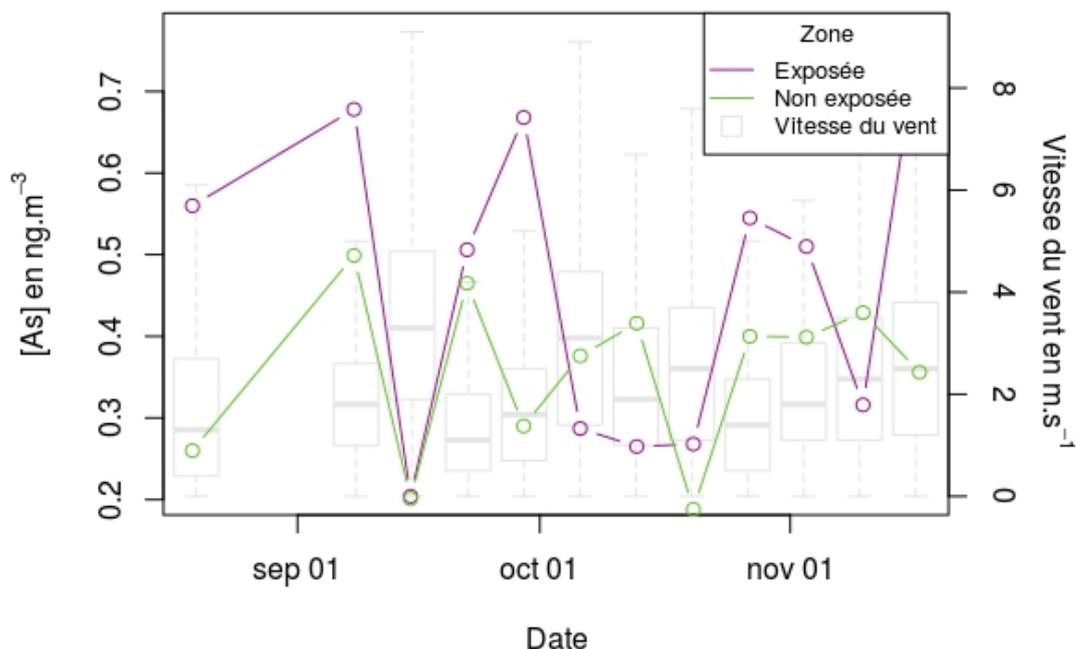


Figure IV.2.2 – Concentrations en As dans les $PM_{2.5}$ prélevées lors de la campagne INDEX (2016) et boxplots représentant les vitesses de vent pour les périodes de chaque prélèvement

IV.2.2 Description des concentrations urinaires en arsenic dans l'échantillon d'étude

Les statistiques descriptives des concentrations urinaires en arsenic total et inorganique sont présentées en fonction de la zone d'exposition dans le Tableau IV.2.1. La moyenne géométrique des concentrations urinaires en arsenic total est de $9,40 \mu\text{g/g}$ de créatinine [7,77–11,3] sur l'ensemble de l'échantillon d'étude. La valeur maximale est de $335 \mu\text{g/g}$ de créatinine et 18 valeurs (13,3 %) sont inférieures à la limite de quantification (la LOQ/2 a été substituée à toutes ces valeurs dans toute l'analyse).

La moyenne géométrique des concentrations urinaires en arsenic inorganique était de $3,58 \mu\text{g/g}$ de créatinine [3,16–4,05] sur l'ensemble de l'échantillon d'étude. La valeur maximale était de $74,9 \mu\text{g/g}$ de créatinine et 84 valeurs (62,2 %) étaient inférieures à la limite de quantification (la LOQ/2 a été substituée à toutes ces valeurs dans toute l'analyse descriptive).

Il n'y avait pas de différences significatives entre les moyennes géométriques brutes de la zone exposée et de la zone témoin pour les deux types d'arsenic (respectivement $p=0,29$ et $p=0,94$ pour l'arsenic total et l'arsenic inorganique). L'étude des facteurs de confusion et de variation qui suit permet de vérifier si une différence n'apparaît pas après ajustement sur ces facteurs. Du fait de 3 prélèvements non conformes pour le dosage de l'arsenic, l'analyse porte sur 135 individus.

Le seuil pour la valeur guide professionnelle pour l'arsenic inorganique urinaire est de $25 \mu\text{g/g}$ de créatinine. Dans l'étude INDEX, 3 individus dépassaient ce seuil. Il s'agissait d'un homme et d'une femme de la zone exposée, et d'un homme de la zone témoin. Ils appartenaient aux catégories d'âge 40-49 ans pour la femme et 50-65 ans pour les deux hommes. Les deux individus de la zone exposée avaient consommé du poisson dans les 72h précédant les analyses, ce qui pouvait expliquer la concentration urinaire élevée en arsenic inorganique. Ces 3 individus ont bénéficié d'une nouvelle analyse pour confirmer (ou non) ces résultats, pris en charge par l'ARS, et ont été suivis par les médecins investigateurs de l'étude.

Tableau IV.2.1 – Concentrations urinaires en arsenic total et inorganique dans l'échantillon d'étude en fonction de la zone d'exposition (concentrations brutes exprimées en $\mu\text{g/g}$ de créatinine)

	N	<LOQ	Moyenne arith.	Moyenne géom.	Percentiles					p
			MA [IC ₉₅ %]	MG [IC ₉₅ %]	P50	P75	P95	Min	Max	
<i>As total</i>										
Total	135	18	20,1 [12,9–27,3]	9,40 [7,77–11,3]	8,07	16,9	77,8	0,86	335	
Zone exposée	78	9	21,6 [11,6–31,7]	10,2 [7,96–13,1]	8,93	18,4	77,8	0,86	335	0,29
Zone témoin	57	9	18,0 [7,71–28,2]	8,33 [6,24–11,1]	7,13	15,4	48,4	0,91	255	
<i>As inorganique</i>										
Total	135	84	5,13 [3,78–6,48]	3,58 [3,16–4,05]	3,47	5,07	11,7	0,88	74,9	
Zone exposée	78	46	5,27 [3,19–7,35]	3,56 [3,03–4,20]	3,35	4,91	0,82	0,88	74,9	0,94
Zone témoin	57	38	4,94 [3,40–3,48]	3,60 [2,96–4,37]	3,52	5,10	13,3	1,00	40,7	

MA : moyenne arithmétique MG : moyenne géométrique IC : intervalle de confiance LOQ : Limite de quantification

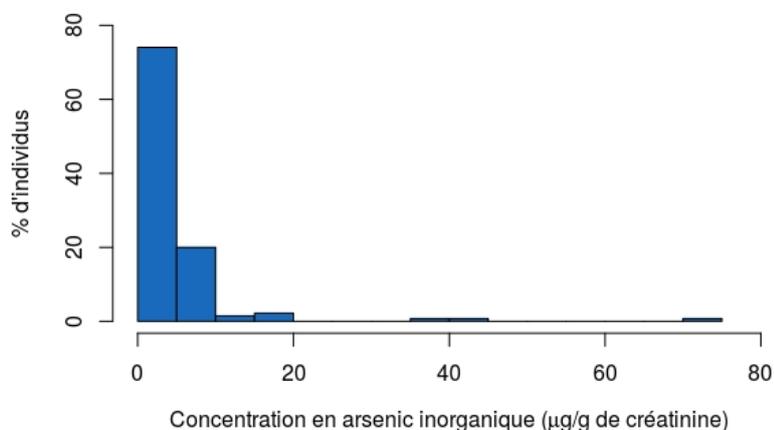
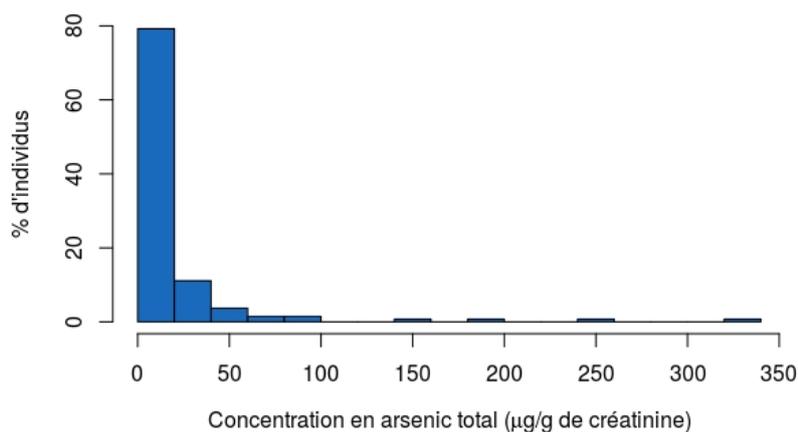


Figure IV.2.3 – Distribution des concentrations urinaires en arsenic total et inorganique dans l'échantillon d'étude

IV.2.3 Étude des facteurs d'exposition

L'arsenic est émis par les industries sous sa forme inorganique alors que 90 % de l'arsenic organique provient de l'alimentation. La recherche des facteurs d'exposition a donc été réalisée sur les concentrations en arsenic inorganique.

Compte-tenu du pourcentage de données en arsenic inorganique inférieures à la limite de détection (62,2 %) et conformément à notre protocole d'étude, l'analyse des facteurs d'exposition a été réalisée au moyen d'une régression logistique. Le seuil choisi pour cette régression était de 2,50 µg/L d'arsenic inorganique urinaire, soit le seuil de quantification analytique qui répartit la population en deux groupes de 84 (<2,50 µg/L) et 51 personnes (>2,50 µg/L). Ainsi, les résultats qui sont présentés par la suite sont exprimés en "odds ratio" (OR) également appelés "rapport de côtes". Ils peuvent être considérés comme un proxy du risque relatif des individus appartenant à une catégorie d'avoir une concentration urinaire en arsenic inorganique détectable par rapport aux individus d'une autre catégorie. Afin d'éviter toute instabilité du modèle, les interactions n'ont pas été entrées dans le modèle car elles conduisent à des catégories avec des effectifs trop petits.

1) Facteurs de variation et de confusion (non associés à la zone d'étude)

Les facteurs de variation et de confusion associés à des concentrations urinaires en arsenic inorganique > à 2,50 µg/L sont présentés dans le Tableau IV.2.2.

Tableau IV.2.2 – *Facteurs de risque individuels non liés au site d'exposition des concentrations urinaires en arsenic inorganique supérieures à 2,50 µg/L des individus de l'échantillon de l'étude INDEX*

Facteur	OR	IC ₉₅	p
Taux de créatinine	7,59	[3,51–18,7]	<0,0001
Situation professionnelle			
Actifs	ref		
Inactifs	0,16	[0,02–0,78]	0,036
Retraités	3,37	[0,87–13,8]	0,080
Consommation produits marins dans les 72h			
Non	ref		
Oui	15,7	[3,86–81,7]	0,0003

OR : Odds Ratio

Facteurs d'ajustement : Situation professionnelle, consommation de produits marins dans les 72h, consommation produits de mer locaux et zone d'exposition.

Le **taux de créatinine** augmentait le risque d'avoir une concentration urinaire en arsenic inorganique > à 0,25 µg/L (OR = 7,59 [3,51–18,7], p<0,0001).

La **situation professionnelle** était significative dans le modèle (p=0,018). Ainsi, les inactifs avaient moins de risque d'avoir une concentration urinaire en arsenic inorganique > à 2,50 µg/L que les actifs ou les retraités (OR = 0,16 [0,02–0,78], p=0,036).

Le risque d'avoir une concentration urinaire en arsenic inorganique > à 2,50 µg/L était plus élevé pour **les individus ayant consommé des produits marins 72h avant le prélèvement urinaire** (OR = 15,7 [3,86–81,7], p=0,0003).

2) Facteurs de variation spécifiques aux femmes

Compte-tenu du faible effectif d'individus et du type de modèle (régression logistique), nous n'avons pas pu réaliser le modèle spécifique aux femmes. Toutefois, dans le modèle contenant l'ensemble de l'échantillon de l'étude, le sexe n'était pas un facteur significatif.

3) Facteurs d'exposition associés à la zone d'étude

Les facteurs d'exposition associés à des concentrations urinaires en arsenic inorganique $>$ à 2,50 $\mu\text{g}/\text{L}$ sont présentés dans le Tableau IV.2.3.

Tableau IV.2.3 – Facteurs de risque individuels liés au site d'exposition des concentrations urinaires en arsenic inorganique supérieures à 2,50 $\mu\text{g}/\text{L}$ des individus de l'échantillon de l'étude INDEX

Facteur	OR	IC ₉₅	p
Zone d'exposition			
Zone témoin	ref		
Zone exposée	1,39	[0,56–3,48]	0,48
Consommation produits de la mer locaux			
Non	ref		
Oui	0,27	[0,07–0,90]	0,044

OR : Odds Ratio

Facteurs d'ajustement : Situation professionnelle, consommation de produits marin dans les 72h, consommation produits de la mer locaux et zone d'exposition.

La **zone d'exposition** n'était pas significative dans le modèle ($p=0,47$) une fois ajustée sur les autres facteurs.

Les individus consommant fréquemment des **produits de la mer locaux** avaient moins de risque d'avoir une concentration urinaire en arsenic inorganique $>$ à 2,50 $\mu\text{g}/\text{L}$ que les individus en consommant du poisson ayant une autre origine (OR = 0,27 [0,07–0,90], $p=0,044$).

4) Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité a été effectuée sur le modèle final des concentrations en arsenic inorganique en excluant les individus présentant les concentrations extrêmes (99^e percentile). L'analyse de sensibilité ne révélait pas de changement majeur dans les significativités des différentes variables. Le modèle peut donc être considéré comme stable.

IV.2.4 Discussion

1) Comparaisons nationales et internationales de l'imprégnation en arsenic

La comparaison des concentrations urinaires en arsenic obtenues dans l'étude INDEX avec les données nationales et internationales est présentée dans le Tableau IV.2.4.

De manière générale, les imprégnations en arsenic total relevées dans notre étude étaient plus faibles que celles issues des autres études françaises, alors que les imprégnations en arsenic inorganique étaient dans le même ordre de grandeur. Dans l'étude ENNS 2006–2007, la moyenne géométrique de l'arsenic total pour la tranche d'âge 40–59 ans est de 13,2 $\mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine tandis que pour la même tranche d'âge nous obtenions 8,30 $\mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine. Pour l'arsenic inorganique, l'étude ENNS rapportait une moyenne géométrique pour la tranche d'âge 40–59 ans de 3,64 $\mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine (Fréry et al., 2011) tandis que pour la même tranche d'âge nous obtenions 3,25 $\mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine. Mais les valeurs datant de 2006–2007, l'étude ESTEBAN, à paraître en 2018–2019, nous permettra d'avoir une comparaison des concentrations en métaux plus actuelle en France. En effet, aux États-unis, l'étude NHANES montre que l'imprégnation en arsenic n'est pas stable au cours du temps. Une augmentation de l'arsenic total

et de l'arsenic inorganique urinaire est observée entre 2003 et 2010, puis une diminution à partir de 2011 dans la population générale américaine (CDC, 2017).

Tableau IV.2.4 – Moyennes géométriques de l'arsenic urinaire en $\mu\text{g/g}$ de créatinine au niveau national et international

Pays	Année de collecte	Effectif	Contexte	MG	Référence
<i>Arsenic total</i>					
France	2006-2007	1515	H/F, 18-74 ans	11,9	Fréry et al. (2011)
France	2008-2010	1910	H/F, 20-59 ans	16,1	Nisse et al. (2017)
France	2011	990	F, 18-44 ans, enceintes	15,1	Dereumeaux et al. (2016)
États-Unis	2003-2004	1542	H/F, > 20 ans	8,64	CDC (2017)
États-Unis	2009-2010	1459	H/F, > 20 ans	10,8	CDC (2017)
États-Unis	2013-2014	1808	H/F, > 20 ans	7,58	CDC (2017)
France	2016	135	H/F, 30-65 ans, exp/témoin	9,40	Cette étude
<i>Arsenic inorganique</i>					
France	2007	214	H/F, > 18 ans	4,5	Fillol et al. (2010)
France	2006-2007	1500	H/F, 18-74 ans	3,75	Fréry et al. (2011)
États-Unis	2003-2004	1548	H/F, > 20 ans	6,67	CDC (2017)
États-Unis	2009-2010	2020	H/F, > 20 ans	7,06	CDC (2017)
États-Unis	2013-2014	1806	H/F, > 20 ans	5,51	CDC (2017)
France	2016	135	H/F, 30-65 ans, exp/témoin	3,58	Cette étude

MG : moyenne géométrique

2) Facteurs influençant l'imprégnation en arsenic inorganique indépendamment de la zone d'étude

Le taux de **créatinine** augmentait le risque d'avoir un niveau d'arsenic inorganique urinaire > à $0,25 \mu\text{g/L}$. La créatinine permet de prendre en compte la diurèse, qui influe directement sur le dosage de l'arsenic inorganique urinaire par des phénomènes de dilution/concentrations. L'augmentation des métabolites urinaires associée au taux de créatinine est retrouvée dans toutes les études de biosurveillance humaine.

La **situation professionnelle** était significativement associée à l'imprégnation en arsenic inorganique. Ainsi, les inactifs (retraités non compris) avaient une imprégnation plus faible que les actifs. Toutefois, cette association pourrait être due à la prépondérance des femmes dans cette catégorie. En effet, le sexe n'a pas été retenu dans le modèle final car sa p-value était de 0,06, soit juste au-dessus du seuil de significativité fixé pour les facteurs de confusion. Sa présence dans le modèle affectait la significativité de la situation professionnelle. Cette association n'avait toutefois pas été retrouvée dans l'étude ENNS sur la population générale française (Fréry et al., 2011). Il est tout de même possible que la puissance statistique limitée de notre modèle (modèle logistique du fait du nombre de données censurées) n'ait pas permis de mettre en évidence une association entre le sexe et l'imprégnation en arsenic inorganique.

La **consommation de produits marins dans les 72 heures précédant le prélèvement** élevait significativement le risque d'avoir une imprégnation en arsenic inorganique élevée. En effet, malgré la préconisation qui avait été donnée de ne pas consommer ce type de produit dans les 3 jours précédant le prélèvement, 18 personnes ont déclaré l'avoir fait dans l'autoquestionnaire rempli le jour du prélèvement. Les produits de la mer sont riches en dérivés organiques triméthylés de l'arsenic, principalement arsénobétaïne et arsénocholine, qui peuvent être partiellement déméthylés. Or, l'arsenic inorganique dosé dans la présente étude correspondait à la somme de l'arsenic inorganique (Asi) et de ses dérivés méthylés (MMA et DMA). Or, une consommation importante de produits de la mer peut augmenter les taux de ASI + MMA + DMA de plus de $10 \mu\text{g/g}$ de créatinine (INRS, 2010).

3) Facteurs influençant l'imprégnation en arsenic inorganique associés à la zone d'étude

a) Exposition par inhalation seule

La zone d'exposition n'était pas significative dans le modèle. Nous n'avons donc pas mis en évidence d'exposition de la population par inhalation seule.

b) Consommation de produits de la mer locaux

La consommation fréquente de produits de la mer locaux diminuait l'imprégnation en arsenic inorganique par rapport aux consommateurs de produits de la mer d'une autre origine. Cette association négative, qui a également été retrouvée pour le Cd (dans les fruits de mer) et pour le Co, est surprenant pour l'arsenic. En effet, l'arsenic avait été retrouvé en concentrations anormalement élevées dans les congrès analysés dans une étude sur le Golfe de Fos par l'IECP contrairement au Co et au Cd (Dron et al., 2017b). Toutefois, il n'existe pas, à notre connaissance, de données nationales en arsenic sur le littoral français comme cela existe pour certains métaux (comme le cadmium) afin de comparer une même espèce sur l'ensemble du littoral (Claisse et al., 2007).

Chapitre IV.3

Cadmium (Cd)

Synthèse

Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none">– Biomarqueur : cadmium urinaire en $\mu\text{g/g}$ de créatinine. Demi-vie : élimination en 100 jours et 10-40 ans.– $N = 135$.– 5,9 % de données censurées.– Modèle de régression linéaire multiple (lm).– Concentrations urinaires dans l'échantillon d'étude : moyenne géométrique = $0,23 \mu\text{g/g}$ de créatinine ; $P95 = 0,49 \mu\text{g/g}$ de créatinine.
Qualité de l'air	<ul style="list-style-type: none">– Dans l'atmosphère, les $\text{PM}_{2,5}$ ont une concentration moyenne en cadmium de $0,10 \pm 0,04 \text{ ng.m}^{-3}$ en zone exposée, contre $0,08 \pm 0,03 \text{ ng.m}^{-3}$ en zone témoin. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 zones.– Les lichens sont significativement plus concentrés en cadmium en zone exposée qu'en zone témoin (respectivement $0,23 \pm 0,23 \text{ mg.kg}^{-1}$ contre $0,10 \pm 0,08 \text{ mg.kg}^{-1}$).
Facteurs individuels	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en cadmium associée au taux de créatinine, à l'âge, au sexe (homme) et au nombre d'enfants.– Diminution de l'imprégnation en cadmium associée à l'IMC.
Facteurs alimentaires	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en cadmium associée à la consommation de produits locaux et la consommation de viandes (autres que la volaille).– Diminution de l'imprégnation en cadmium associée à la consommation de poissons de mer régulière.
Facteurs de variation (habitat, loisirs...)	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en cadmium associée à la fréquence de travaux de rénovation.– Diminution de l'imprégnation en cadmium associée à l'habitat en zone rurale.
Facteurs d'exposition (associés à la zone d'étude)	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en cadmium associée à l'autoconsommation de légumes en zone exposée.– Diminution de l'imprégnation en cadmium associée à la consommation de fruits de mer locaux par rapport aux fruits de mer ayant une autre provenance.

IV.3.1 Contexte

1) Informations sur le cadmium

a) Généralités

Le cadmium est un élément métallique naturel rare, présent dans la croûte terrestre (moins de 1 ppm), notamment associé à de l'oxygène ou du soufre dans certains minerais. Très peu sujet à la corrosion, il est utilisé dans les accumulateurs électriques, les pigments, les revêtements sur métaux ou encore comme stabilisant dans les matières plastiques. Les sources d'émission du cadmium dans l'environnement peuvent être naturelles (érosion, éruptions volcaniques, lessivage des sols) ou anthropiques (raffinage des métaux non ferreux, combustion du charbon et des produits pétroliers, incinérateurs d'ordures ménagères et métallurgie de l'acier)([INERIS, 2011](#)).

b) Causes d'exposition

Les principales causes d'exposition au Cd pour la population générale sont ([Fréry et al., 2011](#); [ATSDR, 2012a](#)) :

- L'alimentation : cause principale d'exposition (légumes feuillus, céréales, pommes de terre, viandes, fruits, eau). On le retrouve dans les eaux minérales en bouteille.
- La consommation de tabac augmente l'exposition en cadmium.
- L'environnement : peut être trouvé dans l'air à côté d'industries comme les fonderies, les centrales à charbon ou les incinérateurs.
- L'exposition professionnelle : travailleurs dans la métallurgie, dans les industries des matières plastiques, des colles, peintures et textiles, des céramiques, verres et émaux, industrie chimique, fabrication de feux d'artifice, de lubrifiants pour plaquettes de freins et embrayages à disques.

c) Effets sanitaires

Le cadmium et ses composés ont été classés dans le groupe 1 des substances cancérigènes par le CIRC et certains cancers (prostate, endomètre, sein) ont été associés à des expositions au cadmium par voie alimentaire en population générale. Le principal organe cible est le rein bien qu'en population générale, les concentrations critiques ne puissent être atteintes qu'après des expositions au cadmium importantes et cumulées sur plusieurs dizaines d'années. L'exposition chronique au cadmium peut entraîner l'apparition d'une néphropathie irréversible pouvant évoluer vers une insuffisance rénale. Des atteintes du squelette liées à une interférence avec le métabolisme du calcium sont également observées pour les expositions au cadmium aux concentrations les plus élevées. Une excrétion excessive du calcium est à l'origine d'ostéomalacie, d'ostéoporose, avec des douleurs osseuses intenses. D'autres effets ont été décrits, notamment des atteintes neurologiques ([ATSDR, 2012a](#); [INRS, 2010](#); [Fréry et al., 2011](#)).

2) Pollution atmosphérique locale

En 2016, sur la commune de Fos-sur-Mer, seule l'entreprise Arcelor Mittal (sidérurgie) déclarait émettre du Cd dans l'atmosphère (969 kg/an). Arcelor Mittal et l'entreprise Kem One (pétrochimie) déclaraient émettre dans le milieu aquatique respectivement 40,3 et 3,47 kg/an de Cd ([IREP, 2017](#)). Dans la zone témoin, aucune industrie ne déclare émettre ce polluant.

Dans la zone exposée, les concentrations en Cd dans les lichens sont très variables (Figure IV.3.1), avec une moyenne de $0,23 \pm 0,23$ mg.kg⁻¹ (n=5), et un maximum de 0,64 mg.kg⁻¹ observé dans le quartier de Fos Arènes. Dans la zone témoin, les concentrations en Cd sont plus homogènes, avec une moyenne de $0,10 \pm 0,08$ mg.kg⁻¹ (n=7) et sont similaires entre les zones rurales et l'urbanisation de Saint-Martin-de-Crau (p=0,21). Les niveaux de concentrations en Cd dans les lichens de la zone exposée sont significativement plus élevés que dans la zone témoin (p=0,017).

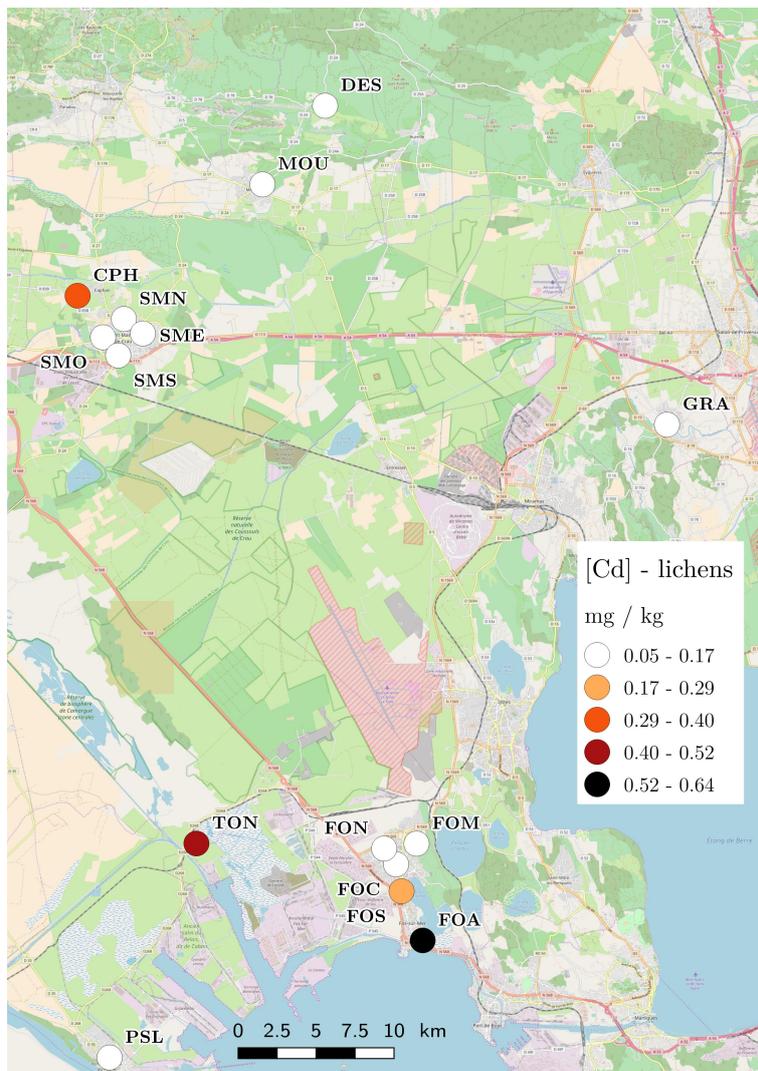


Figure IV.3.1 – Concentrations en Cd dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016)

Dans les $PM_{2,5}$ de la zone exposée (Figure IV.3.2), les concentrations en Cd varient de 0,04 à 0,18 $ng.m^{-3}$ avec une moyenne de $0,10 \pm 0,04$ $ng.m^{-3}$. Dans la zone témoin, les concentrations en Cd varient de 0,05 à 0,15 $ng.m^{-3}$ avec une moyenne de $0,08 \pm 0,03$ $ng.m^{-3}$. Sur l'ensemble de la période de prélèvement, les concentrations en Cd ne sont pas significativement plus élevées dans la zone exposée que dans la zone témoin bien que la p-value obtenue soit proche du seuil de risque de 5 % acceptable ($p=0,084$).

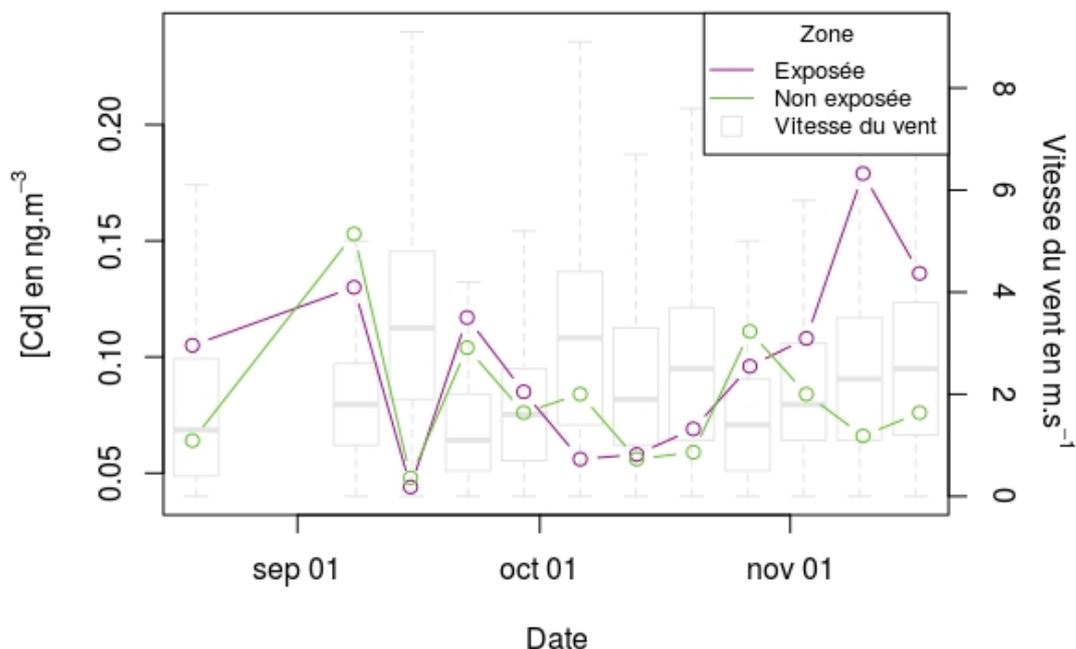


Figure IV.3.2 – Concentrations en Cd dans les $PM_{2,5}$ prélevées lors de la campagne INDEX (2016) et boxplots représentant les vitesses de vent pour les périodes de chaque prélèvement

IV.3.2 Description des cadmiuries dans l'échantillon d'étude

Les statistiques descriptives des cadmiuries sont présentées en fonction de la zone d'exposition dans le Tableau IV.3.1.

La moyenne géométrique des concentrations urinaires en cadmium est de $0,23 \mu\text{g/g}$ de créatinine [0,21–0,25] sur l'ensemble de l'échantillon d'étude. La valeur maximale est de $0,86 \mu\text{g/g}$ de créatinine et 8 valeurs (5,9 %) sont inférieures à la limite de quantification (la LOQ/2 a été substituée à toutes ces valeurs dans toute l'analyse). Aucun individu de l'étude ne dépasse le seuil de la valeur guide professionnelle de $5 \mu\text{g/g}$ de créatinine de cadmium recommandée pour la population exposée (valeur guide française), ni celle de $2 \mu\text{g/g}$ de créatinine à partir de laquelle l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) pour la prévention des maladies professionnelles et des accidents du travail préconise une surveillance de l'atteinte rénale en médecine du travail. Il n'y a pas de différence significative entre les moyennes géométriques brutes de la zone exposée et de la zone témoin ($p=0,94$). Du fait de 3 prélèvements non conformes, seuls 135 dosages ont été réalisés et inclus dans l'analyse.

Tableau IV.3.1 – Cadmiuries dans l'échantillon d'étude en fonction de la zone d'exposition (concentrations brutes exprimées en $\mu\text{g/g}$ de créatinine)

	N	<LOQ	Moyenne arith.	Moyenne géom.	Percentiles			Min	Max	p
			MA [IC _{95%}]	MG [IC _{95%}]	P50	P75	P95			
Total	135	8	0,22 [0,24–0,29]	0,23 [0,21–0,25]	0,22	0,34	0,49	0,07	0,86	
Zone exposée	78	4	0,26 [0,24–0,29]	0,23 [0,21–0,26]	0,22	0,33	0,46	0,09	0,79	0,94
Zone témoin	57	4	0,27 [0,23–0,32]	0,23 [0,20–0,27]	0,21	0,35	0,57	0,07	0,86	

MA : moyenne arithmétique MG : moyenne géométrique IC : intervalle de confiance <LOQ : Limite de quantification

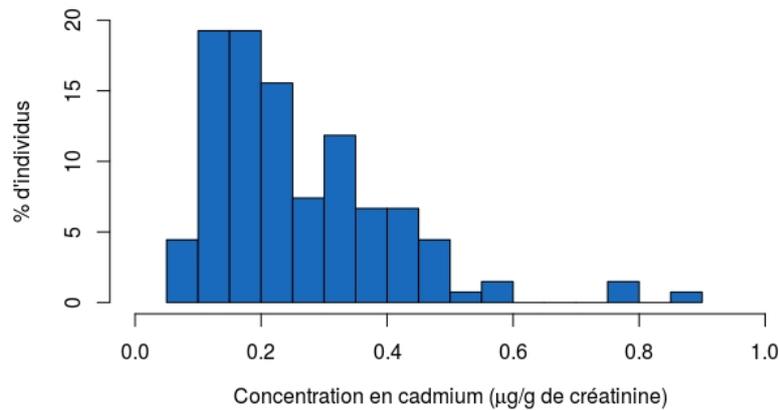


Figure IV.3.3 – Distribution des cadmiuries dans l'échantillon d'étude

IV.3.3 Étude des facteurs d'exposition

Les résultats présentés ci-dessous sont ceux issus des modèles finaux pour la cadmiurie, contenant l'ensemble des facteurs de variation et de confusion, ainsi que les facteurs associés à la zone d'exposition. Le modèle du cadmium explique de manière significative 68,9 % de la variabilité ($p < 2,2 \cdot 10^{-16}$). Les variables explicatives du modèle final sont l'âge, le sexe, la créatinine, fréquence travaux, l'IMC, l'habitat en zone rurale, la consommation de poisson de mer et viandes autres que volailles, la consommation de produit locaux, l'autoconsommation de légumes en interaction avec la zone d'exposition, la consommation de fruits de mer et leur origine, la zone d'exposition.

1) Facteurs de variation et de confusion (non associés à la zone d'étude)

Dans un premier temps, les caractéristiques personnelles ou habitudes de vie associées aux variations aux cadmiuries ont été identifiées, afin de tenir compte de leur influence et ainsi d'isoler le rôle propre des facteurs de risque associés à l'environnement de la zone industrielle et portuaire. Les cadmiuries ajustées sur les facteurs des modèles finaux sont présentées dans le Tableau IV.3.2 pour les variables qualitatives, et les pourcentages de variation sont présentés dans le Tableau IV.3.3 pour les variables quantitatives. Les facteurs de variation et de confusion expliquent à eux seuls 68.5 % de la variabilité du cadmium.

Le **taux de créatinine** était la variable qui influençait le plus significativement ($p < 0,0001$) les modèles en expliquant 48,4 % de la variation des cadmiuries. Une augmentation du taux de créatinine de 0,1 g/L était liée à une augmentation de la cadmiurie de 7,70 [6,59–8,83] %. L'**âge** était également un facteur de variation très significatif ($p < 0,0001$) et expliquait 4,95 % des cadmiuries. Une augmentation de 1 an d'âge était associée à une augmentation de la cadmiurie de 3,04 [2,30–3,79] %. Ainsi, les individus les plus jeunes (30 ans) avaient une moyenne géométrique ajustée de 0,14 [0,12–0,16] µg/g de créatinine contre 0,39 [0,34–0,45] µg/g de créatinine pour les individus les plus âgés (65 ans). Concernant la **corpulence** une augmentation de 1 kg/m² de l'IMC était associée à une diminution de -3,51 [-5,18– -1,81] % de la cadmiurie ($p < 0,0001$, explique 2,88 % de la variabilité). Le **sexe** des individus expliquait 2,02 % de la variabilité totale du modèle. Les femmes avaient une moyenne géométrique ajustée significativement supérieure ($p = 0,023$) à celle des hommes (respectivement 0,25 [0,23–0,28] et 0,21 [0,19–0,23] µg/g de créatinine).

La **fréquence des travaux de rénovation** influençait significativement le modèle des cadmiuries ($p = 0,004$). Ainsi, les individus effectuant souvent des travaux de rénovation avaient une cadmiurie plus élevée qui n'en faisaient jamais ou parfois, expliquant 1,71 % de la variabilité du modèle final. Les individus habitant en **zone rurale** avaient une cadmiurie significativement plus faible que les individus

Tableau IV.3.2 – Moyennes géométriques ajustées¹ des cadmiuries (en µg/g de créatinine) sur les facteurs de leurs modèles finaux (facteurs qualitatifs)

Facteurs	Moyenne géom. ajustées ¹	IC _{95%}	p
Sexe			
Hommes	0,21	[0,19–0,23]	
Femmes	0,25	[0,23–0,28]	0,023
Fréquence de travaux de rénovation			
Jamais-occasionnel-mensuel	0,23	[0,21–0,24]	
Hebdo-quotidien	0,38	[0,27–0,54]	0,004
Habitat en zone rurale			
Non	0,24	[0,22–0,26]	
Oui	0,15	[0,12–0,19]	0,0003
Consommation poissons de mer			
Jamais-mensuel	0,26	[0,23–0,29]	
Hebdo-quotidien	0,21	[0,20–0,23]	0,0035
Consommation viandes (autres que volailles)			
Jamais-mensuel	0,16	[0,12–0,20]	
Hebdo-quotidien	0,24	[0,23–0,26]	<0,0001
Consommation de produits locaux			
Jamais-parfois	0,21	[0,20–0,23]	
Toujours	0,27	[0,24–0,30]	0,0054

¹Facteurs d'ajustement : âge, sexe, créatinine, fréquence travaux rénovation, IMC, zone rurale, consommation de poissons de mer et viandes autres que volailles, de produits locaux, autoconsommation de légumes en interaction avec la zone d'exposition, origine des fruits de mer, zone d'exposition.

Tableau IV.3.3 – Pourcentage de variation de la cadmiurie (en µg/L) ajustée¹ sur les facteurs de leurs modèles finaux (facteurs quantitatifs)

Facteurs	Augmentation	% de variation	IC _{95%}	p
Âge				
	1 an	3,04 %	[2,30–3,79]	
	5 ans	16,2 %	[12,0–20,4]	<0,0001
Taux de créatinine				
	0,1 g/L	7,70 %	[6,59–8,83]	
	0,5 g/L	44,9 %	[37,6–52,7]	<0,0001
IMC				
	1 kg/m ²	-3,51 %	[-5,18– -1,81]	
	5 kg/m ²	-16,4 %	[-23,4– -8,76]	0,0003

¹Facteurs d'ajustement : âge, sexe, créatinine, fréquence travaux, IMC, zone rurale, consommation de poissons de mer et viandes autres que volailles, de produits locaux, autoconsommation de légumes en interaction avec la zone d'exposition, origine des fruits de mer, zone d'exposition.

habitant en zone urbaine (p=0,0003), expliquant 3,35 % de la variabilité totale du modèle malgré un faible effectif (N=11).

La **consommation de poissons de mer** était associée à une diminution significative (p=0,0035) de l'imprégnation en cadmium, et expliquait 1,10 % de la variabilité totale du modèle. La consommation de **fruits de mer** étant significative en interaction avec leur provenance, elle sera traitée dans le paragraphe sur les facteurs d'exposition associés à la zone d'étude. La **consommation de viandes autre que les volailles** expliquait 3,04 % de la variabilité (p=<0,0001) du modèle final. Les consommateurs fréquents de viande avaient une imprégnation en cadmium ajustée de 0,24 [0,23–0,26] µg/g de créatinine contre 0,16 [0,12–0,20] pour les consommateurs occasionnels. La consommation

fréquente (toujours ou presque) de **produits achetés localement** était associée à une augmentation significative des cadmiuries ($p=0,0054$) et expliquait 1,07 % du modèle final.

La fréquence d'**autoconsommation de légumes** n'était significative qu'en interaction avec la zone d'exposition. Elle sera donc traitée dans le paragraphe sur les facteurs d'exposition associés à la zone d'étude.

2) Facteurs de variation spécifiques aux femmes

Le modèle final a été appliqué sur les femmes de l'échantillon d'étude, en ajoutant le nombre d'enfants et la durée d'allaitement cumulée. Le sexe et l'exposition professionnelle au cadmium ont été retirés du modèle, aucune femme n'étant exposée professionnellement. La variabilité expliquée par le modèle diminuait légèrement (67,7 %) par rapport au modèle sur la totalité de l'échantillon d'étude. La durée d'allaitement cumulée n'étant pas significative ($p=0,52$) seul l'effet du **nombre d'enfants** est présenté dans le Tableau IV.3.4. Celui-ci expliquait 3,24 % de la variabilité des cadmiuries chez les femmes ($p=0,035$). Chaque enfant supplémentaire était associé à une augmentation de l'imprégnation en cadmium de 10,2 [7,18–20,6] %.

Tableau IV.3.4 – *Pourcentage de variation des cadmiuries (en $\mu\text{g/g}$ de créatinine) pour les facteurs spécifiques aux femmes ajustés¹ sur les facteurs de leurs modèles finaux (facteurs quantitatifs)*

Facteurs	Cadmiurie ($\mu\text{g/L}$)		
	Augmentation	% de variation [IC _{95%}]	p
Nombre d'enfants			
1 enfant	10,2 %	[7,18–20,6]	0,035
3 enfants	33,9 %	[2,17–75,4]	

¹Facteurs d'ajustement : âge, créatinine, nombre d'enfants, IMC, zone rurale, consommation de poissons de mer et viandes autres que volailles, de produits locaux, autoconsommation de légumes en interaction avec la zone d'exposition, origine des fruits de mer, zone d'exposition.

3) Facteurs d'exposition associés à la zone d'étude

La **zone d'exposition** seule n'influçait pas les cadmiuries dans le modèle final ($p=0,62$, Tableau IV.3.5). Après ajustement sur l'autoconsommation de légumes, la moyenne ajustée de la cadmiurie n'était pas significativement plus élevée dans la zone exposée que dans la zone témoin ($p=0,37$).

L'**interaction entre l'autoconsommation de légumes et la zone d'étude** était significative ($p=0,042$) et expliquait 0,88 % de la variabilité des cadmiuries. Les cadmiuries des autoconsommateurs de légumes avaient tendance à être plus élevées que celles non-autoconsommateurs en zone exposée ($p=0,14$), alors qu'en zone témoin, la tendance était inverse ($p=0,15$). Si les différences entre autoconsommateurs et non autoconsommateurs de chaque zone n'étaient pas significatives, cela conduisait à des cadmiuries significativement plus élevées ($p=0,032$) chez les autoconsommateurs de la zone exposée par rapport à ceux de la zone témoin.

La fréquence de **consommation de fruits de mer** était associée à une augmentation significative des cadmiuries de l'échantillon d'étude ($p=0,014$, 0,72 % de la variabilité du modèle expliquée). Les individus consommant régulièrement des fruits de mer (hebdo/quotidien), quelle que soit leur origine, avaient une moyenne géométrique ajustée en cadmium plus élevée que ceux en consommant rarement (jamais/mensuel) ($p=0,063$, respectivement 0,29 [0,23–0,36] et 0,23 [0,21–0,24] $\mu\text{g/g}$ créatinine). Cette association était toutefois différente selon l'**origine des fruits de mer** (Golfe de Fos/Étang de Berre ou non locale, $p=0,005$). Ainsi, les consommateurs réguliers de fruits de mer d'origine non locale avaient une cadmiurie ajustée significativement plus élevée que les consommateurs réguliers de fruits de mer locaux (+60 %, $p=0,003$). Cette interaction entre la fréquence de consommation de fruits de mer et leur provenance expliquait 1,89 % de la variabilité du modèle. La consommation fréquente de fruits de mer d'origine locale avait même un effet protecteur sur les cadmiuries ajustées ($p=0,046$).

Tableau IV.3.5 – Moyennes géométriques ajustées¹ des cadmiuries (en $\mu\text{g/g}$ de créatinine) sur les facteurs de leurs modèles finaux (facteurs qualitatifs) selon la zone d'étude

Facteurs	Total	Zone exposée	Zone témoin	p
Zone d'exposition				
		0,24 [0,22–0,27]	0,22 [0,20–0,25]	0,37
Autoconsommation de légumes				
Non	0,23 [0,21–0,25]	0,23 [0,20–0,26]	0,24 [0,21–0,29]	0,62
Oui	0,24 [0,21–0,26]	0,26 [0,22–0,30]	0,20 [0,18–0,24]	0,032

¹Facteurs d'ajustement : âge, sexe, créatinine, fréquence travaux, IMC, zone rurale, consommation de poissons de mer et viandes autres que volailles, de produits locaux, autoconsommation de légumes en interaction avec la zone d'exposition, origine des fruits de mer, zone d'exposition.

Tableau IV.3.6 – Moyennes géométriques ajustées¹ des cadmiuries (en $\mu\text{g/g}$ créatinine) sur les facteurs de leurs modèles finaux (facteurs qualitatifs) selon l'origine des fruits de mer consommés

Facteurs	Total	Origine locale	Origine non locale	p
Fréquence de consommation de fruits de mer				
Jamais-mensuel	0,23 [0,21–0,24]	0,23 [0,19–0,28]	0,23 [0,21–0,25]	0,94
Hebdo-quotidien	0,29 [0,23–0,36]	0,12 [0,07–0,21]	0,32 [0,25–0,41]	0,003

¹Facteurs d'ajustement : âge, sexe, créatinine, fréquence travaux, IMC, zone rurale, consommation de poissons de mer et viandes autres que volailles, de produits locaux, autoconsommation de légumes en interaction avec la zone d'exposition, origine des fruits de mer, zone d'exposition.

4) Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité a été effectuée sur le modèle final des cadmiuries en excluant les individus présentant les concentrations extrêmes (99^e percentile). L'analyse de sensibilité ne révélait pas de changement majeur dans les significativités des différentes variables, bien que les p-values étaient toutes légèrement plus élevées. Seule la fréquence de travaux dans l'habitat ancien passait de significatif (p=0,004) à non significatif (p=0,076).

IV.3.4 Discussion

1) Comparaisons nationales et internationales des cadmiuries

L'échantillon de notre étude présentait une concentration urinaire moyenne en cadmium de 0,23 $\mu\text{g/g}$ de créatinine. L'étude ENNS (Fréry et al., 2011) a permis de mesurer la cadmiurie moyenne de la population générale française de 0,29 $\mu\text{g/g}$ de créatinine pour des prélèvements réalisés en 2006-2007. Les cadmiuries moyennes rapportées par les différentes études dans le tableau IV.3.7 se situent en dessous du seuil de 2,5 $\mu\text{g/g}$ de créatinine recommandé par le JECFA ou de 2 $\mu\text{g/g}$ de créatinine recommandé par le CSTEE au niveau européen pour éviter des atteintes rénales. Dans l'étude ENNS 2006-2007, la moyenne géométrique des cadmiuries chez les non fumeurs pour la tranche d'âge 40-59 est de 0,31 $\mu\text{g/g}$ de créatinine tandis que pour la même tranche d'âge nous avons obtenu une cadmiurie moyenne de 0,23 $\mu\text{g/g}$ de créatinine dans l'échantillon d'étude INDEX. Mais les valeurs de l'étude ENNS datant de plus de 10 ans, l'étude ESTEBAN nous permettra d'avoir une comparaison des concentrations en métaux plus actuelle en France. En effet, aux États-unis, la diminution observée entre 2003 et 2014 dans la population d'étude de l'étude NHANES (CDC, 2017) était de 30 % traduisant une diminution que l'on peut supposer mondiale du fait des législations en vigueur sur les émissions de polluants.

Tableau IV.3.7 – Moyennes géométriques du cadmium urinaire en $\mu\text{g/g}$ de créatinine au niveau national et international

Pays	Année de collecte	Effectif	Contexte	MG	Référence
France	2006-2007	1939	H/F, 18–74 ans	0,29	Fréry et al. (2011)
France	2008-2010	1910	H/F, 20–59 ans	0,33	Nisse et al. (2017)
France	2011	990	F, 18–44 ans, enceintes	0,17	Dereumeaux et al. (2016)
États-Unis	2003-2004	1532	H/F, > 20 ans	0,27	CDC (2017)
États-Unis	2013-2014	1810	H/F, > 20 ans	0,18	CDC (2017)
France	2016	135	H/F, 30–65 ans, exp/témoin	0,23	Cette étude

MG : moyenne géométrique

2) Facteurs influençant les cadmiuries indépendamment de la zone d'étude

Le taux de **créatinine** était le principal facteur explicatif des cadmiuries dans l'échantillon d'étude. Celle-ci permet de prendre en compte la diurèse, qui influe directement sur le dosage du cadmium urinaire par des phénomènes de dilution/concentrations. L'augmentation des métabolites urinaires associée au taux de créatinine est retrouvée dans toutes les études de biomonitoring humain.

Le cadmium est faiblement éliminé après absorption par l'organisme, avec un temps de demi-vie dans le rein de 20 à 30 ans (INERIS, 2011). Il s'accumule donc au cours du temps et sa concentration urinaire augmente avec l'**âge**. Cette relation est observée dans toutes les études récentes de biosurveillance sur le cadmium, que ce soit en contexte particulier ou en population générale (InVS, 2008b; Fréry et al., 2011, 2009). Dans l'échantillon de l'étude INDEX, une augmentation de la cadmiurie de 16,1 % était observée tous les 5 ans. Cette augmentation était plus importante que celle de 6,8 % relevée dans l'étude sur les incinérateurs d'ordures ménagères (Fréry et al., 2009).

Dans l'échantillon d'étude, les cadmiuries varient en fonction du **sexe** et sont plus élevées chez les femmes que chez les hommes. Ce résultat est retrouvé dans de nombreuses études, françaises (InVS, 2008b; Fréry et al., 2011, 2009) ou américaines (CDC, 2017). Une augmentation de la cadmiurie chez les femmes a été reliée à un faible stock de fer corporel, indicateur basé sur la ferritine et les récepteurs de transferrine soluble (Gallagher et al., 2011), qui augmenterait la capacité d'absorption du cadmium. Ceci expliquerait pourquoi les femmes ont des cadmiuries plus élevées que les hommes, les femmes étant plus sujettes aux carences en fer que les hommes du fait des menstruations, grossesses et allaitements (Bothwell and Charlton, 1981). Néanmoins, dans notre étude, la ferritine, seul indicateur du stock de fer disponible, n'était pas significative dans le modèle final du cadmium. Toutefois, nous ne disposons pas du dosage des récepteurs de transferrine soluble. La parité, assimilée au nombre de grossesses, était par contre associée à la cadmiurie dans l'échantillon d'étude, chaque enfant augmentant de 10,2 % la cadmiurie dans le modèle spécifique aux femmes. La multiparité est également reliée à des carences en fer (Looker et al., 1997).

Une augmentation de la **corpulence**, mesurée par l'IMC, était associée à une diminution de la cadmiurie dans l'échantillon d'étude. Cette relation a récemment été observée dans l'étude sur les femmes enceintes françaises (Dereumeaux et al., 2017) alors qu'elle n'avait pas été observée dans l'étude ENNS sur la population générale française (Fréry et al., 2011), ni dans celle sur les incinérateurs (Fréry et al., 2009).

La résidence en **zone rurale** était associée à de faibles cadmiuries en comparaison avec les individus habitants en zone urbaine dans notre échantillon d'étude. Ces résultats sont en contradiction avec la littérature, qui montre des imprégnations en cadmium plus élevées chez les personnes habitant en campagne qu'en ville (Berglund et al., 2015). Dans notre étude, du fait de l'évolution urbaine de Fos-sur-Mer, aucun volontaire de la zone exposée n'habitait en milieu rural. Ce résultat est donc à considérer avec précaution.

Les individus réalisant des **travaux dans l'habitat ancien** au moins une fois par semaine avaient une cadmiurie plus élevée que les autres individus. Le ponçage et le décapage de vieilles peintures peuvent être à l'origine d'une surexposition au cadmium. Toutefois, cette variable n'était plus significative lors de l'étude de sensibilité, il convient donc de la considérer avec précaution.

La fréquence de consommation de **viandes** autres que la volaille était associée à une augmentation de la cadmiurie dans l'échantillon d'étude. Cette relation, très significative dans notre modèle ($<0,0001$), n'est pas retrouvée dans les autres études françaises. Le principal apport alimentaire en cadmium se fait par les légumes, céréales et les pommes de terre, en relation avec un important transfert sol/plante de ce métal très biodisponible, alors que les concentrations en cadmium dans les viandes (autres que les volailles) sont relativement faibles (ANSES, 2011a). Cette association pourrait donc refléter plutôt la non prise en compte d'une source d'exposition alimentaire commune et non caractérisée chez les consommateurs fréquents de viandes autres que les volailles.

La consommation fréquente de **poisson de mer** avait un effet protecteur sur les cadmiuries de l'échantillon d'étude. Cet effet protecteur du poisson de mer a déjà été remarqué dans plusieurs études françaises (Dereumeaux et al., 2017; InVS, 2008b). Une explication avancée serait la non-prise en compte d'une source d'exposition alimentaire commune chez les non-consommateurs de poissons, non caractérisée.

La consommation fréquente de **produits locaux** (végétaux ou animaux) est associée à une augmentation des cadmiuries. Compte-tenu du caractère très subjectif du terme "producteur local", ce facteur n'est pas associé à la zone d'exposition, mais plutôt au bassin géographique, s'étalant des Alpilles à la Méditerranée, en passant par la plaine de la Crau et la vallée de la Durance et ne peut donc pas être relié directement aux émissions industrielles.

3) Facteurs influençant les cadmiuries associés à la zone d'étude

a) Exposition par seule inhalation

Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre la zone d'exposition et l'imprégnation en cadmium. Il semble donc que l'exposition par la seule inhalation n'ait pas d'influence sur l'imprégnation en cadmium des habitants de la zone exposée malgré les concentrations de Cd dans les lichens plus élevées dans la zone exposée que dans la zone témoin durant la période d'étude. Ceci n'est pas surprenant compte tenu que l'exposition humaine au cadmium se fait essentiellement via l'alimentation (ATSDR, 2012a), d'une part, et que le cadmium est un élément cumulatif, d'autre part.

b) Consommation de fruits de mer locaux

La consommation fréquente de fruits de mer non locaux conduit à une élévation des cadmiuries par rapport aux consommateurs occasionnels, alors que la consommation fréquente de fruits de mer d'origine locale avait un effet protecteur sur les cadmiuries. Ceci pourrait être expliqué par la faible contamination en cadmium des eaux du Golfe de Fos en comparaison avec certaines régions productrices de fruits de mer. Ainsi, l'estuaire de la Gironde, qui produit une grande proportion des fruits de mer français, est impacté par les activités minières de Decazeville en amont (Larrose et al., 2010). Les fruits de mer (moules, huîtres) produits dans cette région subissent des contaminations en cadmium depuis plusieurs décennies (Jouanneau et al., 1990; Strady, 2010). Les données les plus récentes dans les fruits de mer du Golfe de Fos proviennent de 3 prélèvements de moules réalisés entre 2012 et 2015 (pools de 500 g) par une association locale, montrant des concentrations en cadmium inférieures aux moyennes nationales (ADPLGF, 2017). Malgré le faible nombre d'échantillons, ces résultats sont cohérents avec la surveillance réalisée par le réseau ROCCH sur l'ensemble des côtes françaises et montrant des concentrations médianes en cadmium dans les moules du Golfe de Fos inférieures aux médianes nationales sur la période 2003-2007 (Claisse et al., 2007).

c) Autoconsommation de légumes

L'interaction entre l'autoconsommation de légumes et la zone d'exposition entraîne des cadmiuries moyennes ajustées plus élevées chez les autoconsommateurs de la zone exposée que chez ceux de la zone témoin. Le cadmium est un élément particulièrement bioaccessible, que ce soit dans les sols (Denys et al., 2012) ou les végétaux (Xiong et al., 2014). Une étude sur les transferts de polluants sols/plantes/atmosphère, conduite par l'IECP dans plusieurs communes du département, montre que le cadmium est entièrement bioaccessible (100 %) dans les sols et les salades et présente des concentrations dans ces matrices significativement plus élevées dans la zone exposée que dans les autres communes (Grans/Cornillon, Miramas, Istres), à l'exception de la commune de Port-Saint-Louis-du-Rhône (Austry, 2016). Cette étude montre également une exposition foliaire en Cd importante des salades cultivées à Fos-sur-Mer et Port-Saint-Louis-du-Rhône, mettant en évidence l'impact des pollutions atmosphériques liées à la présence de la ZIP à proximité de ces 2 communes.

Chapitre IV.4

Chrome (Cr)

Synthèse

Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none">– Biomarqueur : chrome urinaire en $\mu\text{g/g}$ de créatinine. Demi-vie : élimination triphasique de 4,5-7 heures, 15-30 jours et 4 ans.– N = 135.– 68,1 % de données censurées.– Modèle de régression logistique (glm).– Concentrations dans l'échantillon d'étude : moyenne géométrique = 0,24 $\mu\text{g/g}$ de créatinine ; P95 = 0,70 $\mu\text{g/g}$ de créatinine.
Qualité de l'air	<ul style="list-style-type: none">– Dans l'atmosphère les $\text{PM}_{2,5}$ ont une concentration moyenne en chrome de $0,55 \pm 0,27 \text{ ng.m}^{-3}$ en zone exposée, contre $0,11 \pm 0,12 \text{ ng.m}^{-3}$ en zone témoin. Les concentrations en chrome sont significativement plus élevées en zone exposée.– Les lichens sont significativement plus concentrés en chrome en zone exposée qu'en zone témoin (respectivement $10,7 \pm 7,5 \text{ mg/kg-1}$ contre $5,3 \pm 0,8 \text{ mg/kg-1}$).
Facteurs individuels	– Néant
Facteurs alimentaires	– Néant
Facteurs de variation (habitat, loisirs...)	– Néant
Facteurs d'exposition (associés à la zone d'étude)	– La consommation de produits de la mer d'origine locale, que ce soit du poisson ou des fruits de mer, est associée à une augmentation du risque d'avoir une concentration urinaire en chrome supérieure à 0,39 $\mu\text{g/L}$.

IV.4.1 Contexte

1) Informations sur le chrome

a) Généralités

Le chrome est un élément métallique naturel, que l'on retrouve dans la croûte terrestre à hauteur de 400 mg/kg. Il est principalement utilisé dans le secteur de la sidérurgie (il entre dans la composition de l'acier inoxydable), des alliages de métaux (avec le fer, le nickel et le cobalt), de la chimie, du cuir, des bois traités, des colorants et pigments, du traitement de surface comme le chromage et des matériaux réfractaires. Les sources d'émission du chrome dans l'environnement peuvent être naturelles (érosion des sols et roches, éruptions volcaniques) ou anthropiques (traitement des surfaces, tannage du cuir, industrie textile, sidérurgie, combustion de gaz, de pétrole ou de charbon)([INERIS, 2015](#)).

b) Causes d'exposition

Les principales causes d'exposition au Cr pour la population générale sont ([Fréry et al., 2011](#); [ATSDR, 2012b](#)) :

- L'alimentation : chocolat, céréales (pain, biscottes), fromage, abats, charcuterie, sucre, condiments). Les ustensiles de cuisines contenant du chrome peuvent contaminer la nourriture. L'eau du robinet peut être contaminée par les tuyauteries et robinetteries.
- Le contact dermique avec des traitements de préservation de bois, ciment, textiles, cuirs tannés.
- La fumée de cigarette augmente l'exposition en chrome.
- Les prothèses chirurgicales peuvent libérer du chrome qui peuvent contaminer les liquides et tissus biologiques.
- L'environnement : peut être trouvé dans l'air à proximité d'industries comme les fonderies, les centrales à charbon ou les incinérateurs.
- L'exposition professionnelle : travailleurs dans la métallurgie, dans les industries des matières plastiques, des colles, peintures et textiles, des céramiques, verres et émaux, industrie chimique, fabrication de feux d'artifice, de lubrifiants pour plaquettes de freins et embrayages à disques.

c) Effets sanitaires

Les effets sanitaires ont pour la plupart été documentés chez des travailleurs exposés (usine de chromage). Le chrome sous forme de Cr^{III} joue un rôle essentiel pour l'organisme, alors que sous la forme de Cr^{VI}, il est connu pour son caractère cancérigène. Les pathologies liées à l'exposition prolongée aux dérivés minéraux du chrome sont essentiellement cutanées et respiratoires. Dans la population générale, le Cr^{VI} peut être à l'origine de dermatites d'irritation lors d'une exposition cutanée (via certains cuirs tannés ou vêtements teints de couleur jaune ou verte) ; il est sensibilisant et fréquemment responsable d'eczéma de contact. Le ciment est souvent à l'origine d'une sensibilisation au chrome. Chez les sujets sensibilisés au chrome, les objets de la vie courante, voire les traces contenues dans les aliments, peuvent provoquer des poussées. Lors d'une exposition aérienne (principalement professionnelle), des concentrations élevées de Cr^{VI} dans l'air peuvent causer une irritation nasale (voire des ulcérations et une perforation de la cloison nasale) ainsi que des maladies respiratoires chroniques irritatives ou allergiques (asthme, pharyngite, laryngite ou bronchite chronique). Les concentrations de chrome dans l'air capables de causer ces effets peuvent différer selon les types de composés de chrome, avec des effets se produisant à des concentrations plus faibles avec le Cr^{VI} qu'avec le Cr^{III}. Une altération de la qualité du sperme est également rapportée dans des groupes de travailleurs exposés au Cr^{VI}. L'exposition professionnelle à des fumées ou des aérosols de Cr^{VI} est associée à des excès de risque de cancer bronchopulmonaire, du nez et des sinus. Le CIRC a classé les dérivés du Cr^{VI} dans le groupe 1 des substances cancérigènes pour l'homme alors que le chrome métallique et le Cr^{III} sont dans le groupe 3 des substances inclassables ([ATSDR, 2012b](#); [INRS, 2010](#); [Fréry et al., 2011](#)).

2) Pollution atmosphérique locale

En 2016, sur la commune de Fos-sur-Mer, seules les entreprises Arcelor Mittal et Asco Industries (sidérurgie) déclaraient émettre du Cr (respectivement 592 et 125 kg/an, (IREP, 2017)). Les émissions se font uniquement dans le milieu atmosphérique. Dans la zone témoin, aucune industrie ne déclarait émettre ce polluant.

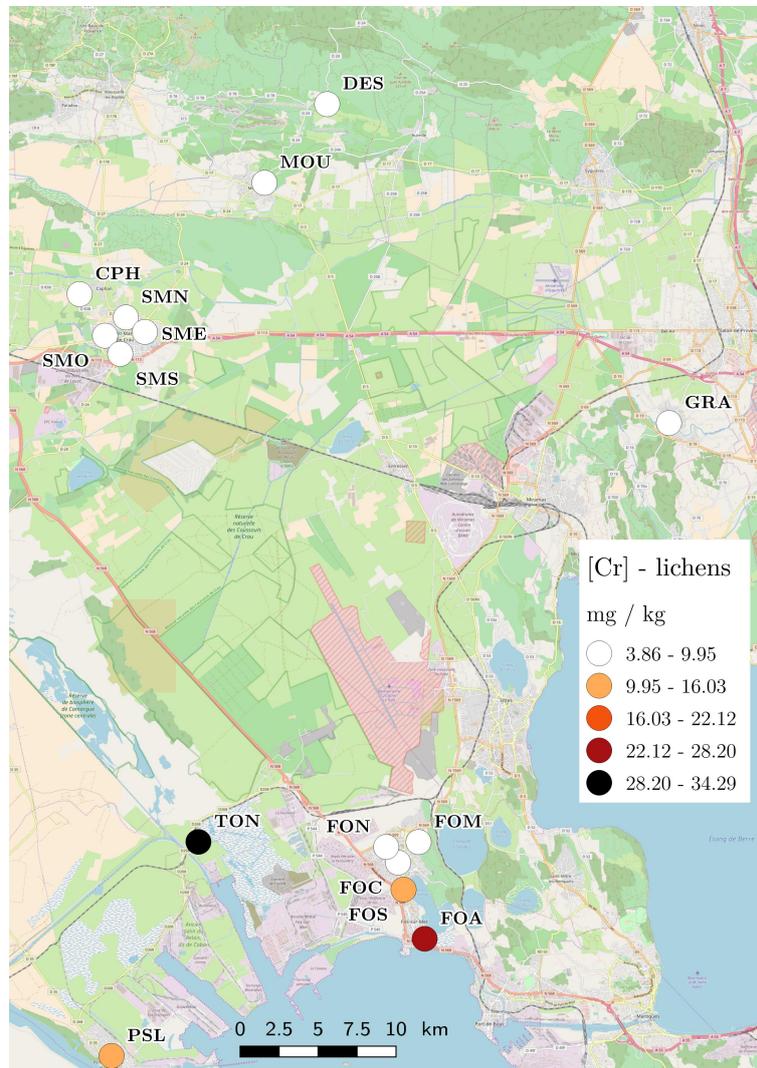


Figure IV.4.1 – Concentrations en Cr dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016)

Dans la zone exposée, les concentrations en Cr dans les lichens étaient très variables (Figure IV.4.1), avec une moyenne de $10,7 \pm 7,5$ mg/kg ($n=5$), et un maximum de 23,7 mg/kg observé dans le quartier de Fos Arènes. Dans la zone témoin, les concentrations en Cr sont plus homogènes, avec une moyenne de $5,3 \pm 0,8$ mg/kg ($n=7$) et étaient similaires entre les zones rurales et l'urbanisation de St-Martin-de-Crau ($p=0,86$). Les niveaux de concentrations en Cr dans les lichens de la zone exposée étaient significativement plus élevés que dans la zone témoin ($p=0,005$).

Dans les $PM_{2,5}$ de la zone exposée (Figure IV.4.2), les concentrations en Cr variaient de 0,00 à 1,00 $ng.m^{-3}$ avec une moyenne de $0,55 \pm 0,27$ $ng.m^{-3}$. Dans la zone témoin, les concentrations en Cr variaient de 0,00 à 0,42 $ng.m^{-3}$ avec une moyenne de $0,11 \pm 0,12$ $ng.m^{-3}$. Sur l'ensemble de la période de prélèvement, les concentrations en Cr dans les $PM_{2,5}$ étaient significativement plus élevées dans la zone exposée que dans la zone témoin ($p=0,002$).

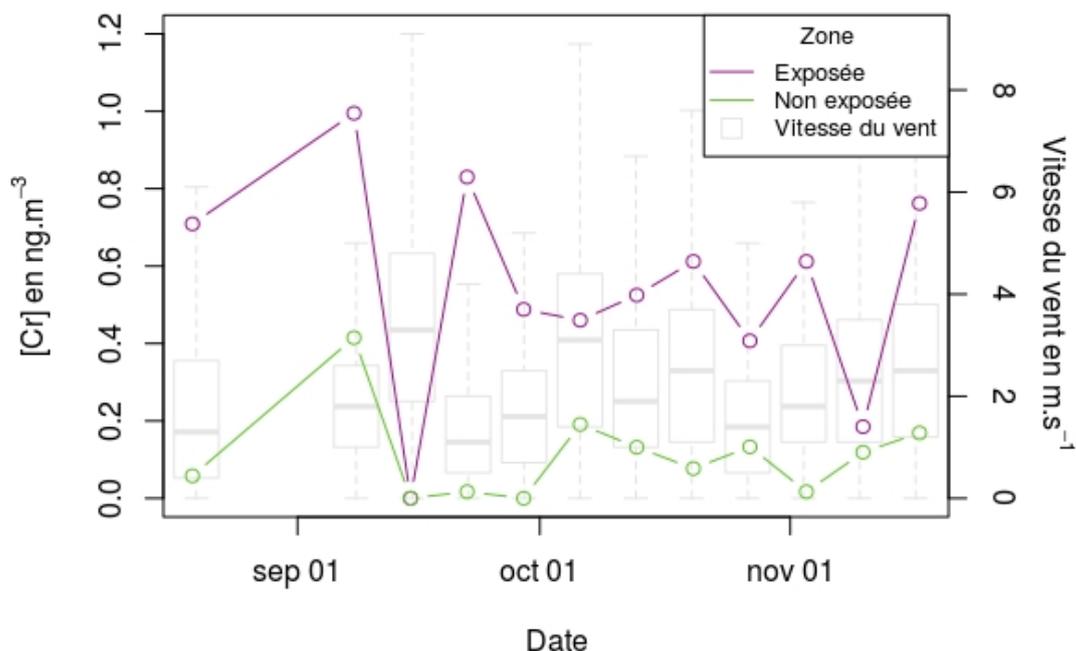


Figure IV.4.2 – Concentrations en Cr dans les $PM_{2,5}$ prélevées lors de la campagne INDEX (2016) et boxpLOTS représentant les vitesses de vent pour les périodes de chaque prélèvement

IV.4.2 Description des concentrations urinaires en chrome dans l'échantillon d'étude

Les statistiques descriptives des concentrations en chrome sont présentées en fonction de la zone d'exposition dans le Tableau IV.4.1.

La moyenne géométrique des concentrations urinaire du chrome était de $0,24 \mu\text{g/g}$ de créatinine [0,21–0,27] sur l'ensemble de l'échantillon d'étude. La valeur maximale était de $5,74 \mu\text{g/g}$ de créatinine et 92 valeurs (68,1 %) étaient inférieures à la limite de quantification (la LOQ/2 a été substituée à toutes ces valeurs dans l'analyse descriptive). Du fait de 3 prélèvements non conformes pour le dosage du chrome urinaire, l'analyse portait sur 135 échantillons. Un individu présentait une concentration urinaire en chrome particulièrement élevée ($5,74 \mu\text{g/g}$ de créatinine). Il s'agissait d'une femme de la tranche d'âge 40–49 ans de la zone témoin, ayant la particularité d'avoir une prothèse métallique implantée depuis plus de 30 ans.

Il n'y avait pas de différence significative entre les moyennes géométriques brutes de la zone exposée et de la zone témoin ($p=0,14$). L'étude des facteurs de confusion et de variation qui suit permet de vérifier si une différence liée à la zone d'exposition n'apparaît pas après ajustement sur ces facteurs.

Tableau IV.4.1 – Concentrations urinaires en chrome dans l'échantillon d'étude en fonction de la zone d'exposition (Concentrations brutes exprimées en $\mu\text{g/g}$ de créatinine)

	N	<LOQ	Moyenne arith.	Moyenne géom.	Percentiles			Min	Max	p
			MA [IC ₉₅ %]	MG [IC ₉₅ %]	P50	P75	P95			
Total	135	92	0,33 [0,29–0,42]	0,24 [0,21–0,27]	0,23	0,33	0,70	0,05	5,74	
Zone exposée	78	55	0,26 [0,22–0,30]	0,21 [0,19–0,25]	0,23	0,27	0,58	0,05	1,00	0,14
Zone témoin	57	37	0,42 [0,21–0,62]	0,26 [0,21–0,32]	0,24	0,36	0,90	0,08	5,74	

MA : moyenne arithmétique MG : moyenne géométrique IC : intervalle de confiance

LOQ : Limite de quantification

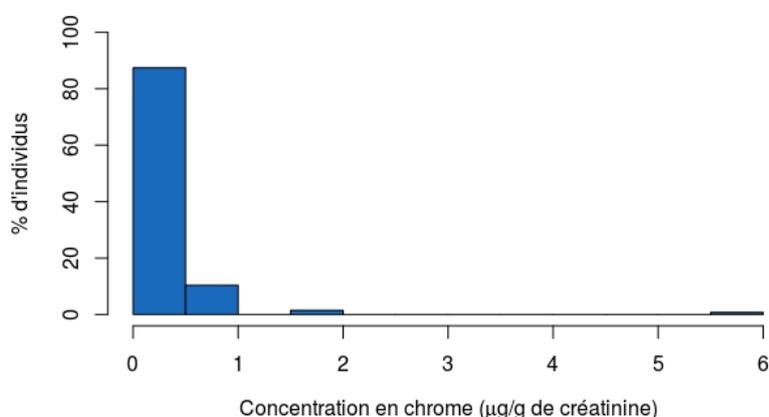


Figure IV.4.3 – Distribution du chrome urinaire dans l'échantillon d'étude

IV.4.3 Étude des facteurs d'exposition

Compte-tenu du pourcentage de concentrations urinaires en chrome inférieures à la limite de détection (68,1 %) et conformément à notre protocole d'étude, l'analyse des facteurs d'exposition a été réalisée au moyen d'une régression logistique. Le seuil choisi pour cette régression était de 0,39 µg/L de chrome urinaire, soit le seuil de quantification analytique qui répartit la population en deux groupes de 92 (<0,39 µg/L) et 43 personnes (>0,39 µg/L). Ainsi, les résultats qui sont présentés par la suite sont exprimés en "odds ratio" (OR) également appelés "rapport de côtes". Ils peuvent être considérés comme un proxy du risque relatif des individus appartenant à une catégorie d'avoir une concentration urinaire en chrome détectable par rapport aux individus d'une autre catégorie. Afin d'éviter toute instabilité du modèle, les interactions n'ont pas été entrées dans le modèle car elles conduisent à des catégories avec des effectifs trop petits.

1) Facteurs de variation et de confusion (non associés à la zone d'étude)

À l'exception de la créatinine, aucune facteur de variation ou de confusion n'était significatif. Le **taux de créatinine** augmentait le risque d'avoir une concentration en urinaire chrome > à 0,39 µg/L (OR = 3,33 [1,84-6,42], p=0,0001).

2) Facteurs de variation spécifiques aux femmes

Compte-tenu du faible effectif d'individus et du type de modèle (régression logistique), nous n'avons pas pu réaliser le modèle spécifique aux femmes. Toutefois, dans le modèle contenant l'ensemble de l'échantillon de l'étude, le sexe n'était pas un facteur significatif.

3) Facteurs d'exposition associés à la zone d'étude

Les facteurs d'exposition associés à des concentrations urinaires en chrome > à 0,39 µg/L sont présentés dans le Tableau IV.4.2.

Le fait de consommer des **produits de la mer d'origine locale**, que ce soit du poisson ou des fruits de mer, était associé à une augmentation du risque d'avoir une concentration urinaire en chrome supérieure à 0,39 µg/L (OR = 2,39 [0,89-6,47], p=0,083).

La **zone d'exposition** n'était pas significative dans le modèle (p=0,157) une fois ajustée sur les autres facteurs.

Tableau IV.4.2 – *Facteurs de risque individuels ajustés¹ liés au site d'exposition des concentrations urinaires en chrome supérieures à 0,39 µg/L des individus de l'échantillon de l'étude INDEX*

Facteur	OR	IC ₉₅	p
Zone d'exposition			
Zone témoin	ref		
Zone exposée	0,55	0,24–1,25	0,157
Consommation de produits de la mer locaux			
Non	ref		
Oui	2,39	0,89–6,47	0,083

OR : Odds Ratio

¹Facteurs d'ajustement : taux de créatinine, consommation de produits de la mer locaux et zone d'exposition.

4) Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité a été effectuée sur le modèle des concentrations urinaires en chrome en excluant les individus présentant les concentrations extrêmes (99^e percentile).

L'analyse de sensibilité ne révélait pas de changement dans les significativités des différentes variables, bien que les p-values étaient toutes légèrement plus élevées. Le modèle était donc considéré comme stable.

IV.4.4 Discussion

1) Comparaisons nationales et internationales de l'imprégnation en chrome

Du fait du faible effectif conjoint au fort taux de données inférieures à la limite de détection, les valeurs obtenues dans notre étude sont comparées aux données nationales et internationales au moyen de la moyenne géométrique et du 95^e percentile (P95) dans le Tableau IV.4.3.

Dans l'étude ENNS 2006-2007, la moyenne géométrique pour la tranche d'âge 40-59 est de 0,17 µg/g de créatinine (Fréry et al., 2011) tandis que pour la même tranche d'âge nous obtenons 0,24 µg/g de créatinine. La comparaison des P95 confirme les valeurs plus élevées de l'étude INDEX par rapport à l'étude ENNS (respectivement 0,70 et 0,54 µg/g de créatinine). Une autre étude française sur des prélèvements réalisés en 2008–2010 a révélé des concentrations deux fois plus élevées que l'étude ENNS dans le Nord de la France (Nisse et al., 2017). L'étude sur les femmes françaises enceintes sur des prélèvements de 2011 montre des taux près de 2 fois plus élevés que dans notre étude (Dereumeaux et al., 2017). Les concentrations élevées relevées dans cette étude ont été attribuées au métabolisme particulier de la femme enceinte.

L'étude ESTEBAN, qui devrait paraître en 2018, nous permettra d'avoir une comparaison des concentrations en métaux plus actuelle en France, les niveaux de concentration ayant pu évoluer au niveau national.

Aucun individu de l'étude ne dépassait le seuil de la valeur guide professionnelle française de 30 µg/g de créatinine recommandé . (INRS, 2010).

Tableau IV.4.3 – Moyennes géométriques et 95^e percentile du chrome urinaire en $\mu\text{g/g}$ de créatinine au niveau national et international

Pays	Année de collecte	Effectif	Contexte	MG	P95	Référence
France	2006-2007	1991	H/F, 18–74 ans	0,17	0,54	Fréry et al. (2011)
France	2008-2010	1910	H/F, 20–59 ans	0,33	1,80	Nisse et al. (2017)
France	2011	990	F, 18–44 ans, enceintes	0,41	2,71	Dereumeaux et al. (2016)
France	2016	135	H/F, 30–65 ans, exp/témoin	0,24	0,70	Cette étude

MG : moyenne géométrique

2) Facteurs influençant l'imprégnation en chrome indépendamment de la zone d'étude

Mise à part la créatinine, qui permet de prendre en compte les phénomènes de dilution/concentration des urines, aucun facteur de variation ou de confusion n'a été mis en évidence dans notre étude. Le modèle logistique utilisé du fait du nombre de données censurées, et le faible effectif de l'étude, ne permettaient pas d'obtenir une grande puissance statistique. Toutefois, dans l'étude récente portant sur les femmes enceintes françaises, Dereumeaux et al. (2017) ne sont parvenus à déterminer aucun facteur de variation ou de confusion non plus, alors que le dosage portait sur 990 femmes et que le chrome était détecté dans 96,6 % des échantillons, soit une puissance statistique largement supérieure à celle de notre étude.

3) Facteurs influençant l'imprégnation en chrome associés à la zone d'étude

a) Exposition par inhalation seule

Nous n'avons pas mis en évidence dans cette étude d'exposition par inhalation seule malgré les différences significatives relevées entre les deux zones dans les concentrations en chrome atmosphérique et dans les lichens. Toutefois, une différence de spéciation du chrome présent dans les deux zones pourrait expliquer cette différence. En effet, le Cr^{VI} est beaucoup moins excrété que le Cr^{III} (Langard and Costa, 2007). Ainsi, si le chrome émis dans la zone exposée était sous forme hexavalente, cela pourrait expliquer l'absence de différences de concentrations urinaires en chrome entre les deux zones. Ceci reste néanmoins une hypothèse et demande à être confirmé par des analyses de spéciation dans le milieu atmosphérique.

b) Consommation de produits de la mer d'origine locale

La consommation de produits de la mer locaux était associée à un risque d'avoir des concentrations urinaires en chrome détectables ($>$ à $0,39 \mu\text{g/L}$). Par contre, la fréquence de consommation de poissons et de fruits de mer, sans distinction de leur origine n'était pas significative dans le modèle. Nous nous n'avons pas pu tester l'interaction de la consommation de produits de la mer locaux avec la fréquence quantitative de consommation de produits de la mer quelle que soit leur origine car elle menait à des catégories à trop faible effectif pour un modèle logistique sur notre jeu de données. Les individus consommant des produits de la mer locaux sont donc répartis entre des consommateurs réguliers de poisson et fruits de mer (au moins une fois par semaine, $N=19$) et des consommateurs occasionnels (moins d'une fois par semaine, $N=9$).

Une étude de l'IECP sur la contamination du Golfe de Fos relevait des concentrations en chrome dans les congères particulièrement élevées à l'Ouest du Golfe de Fos, dont les sédiments sont par ailleurs contaminés en cet élément. Les spécimens les plus concentrés étant localisés au niveau des darses, l'une des sources possibles de cette contamination serait les rejets des activités sidérurgiques (Dron et al., 2017b).

Chapitre IV.5

Cobalt (Co)

Synthèse

Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none">– Biomarqueur : cobalt urinaire en $\mu\text{g/g}$ de créatinine. Demi-vie : pour les composés solubles elle est de 1 jour, et pour les composés insolubles elles sont de 40-60 heures, 10-78 jours et 1 an.– $N = 135$.– 32,6 % de données censurées.– Modèle de régression linéaire multiple pour données censurées (Tobit).– Concentrations dans l'échantillon d'étude : moyenne géométrique = $0,22 \mu\text{g/g}$ de créatinine ; $P95 = 1,12 \mu\text{g/g}$ de créatinine.
Qualité de l'air	<ul style="list-style-type: none">– Dans l'atmosphère les $\text{PM}_{2,5}$ ont une concentration moyenne en cobalt de $0,04 \pm 0,03 \text{ ng.m}^{-3}$ en zone exposée, contre $0,03 \pm 0,01 \text{ ng.m}^{-3}$ en zone témoin. Les concentrations en cobalt sont significativement plus élevées en zone exposée.– Les lichens de la zone exposée ont une concentration en cobalt de $0,84 \pm 0,51 \text{ mg/kg}^{-1}$ contre $0,55 \pm 0,08 \text{ mg/kg}^{-1}$ en zone témoin. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 zones.
Facteurs individuels	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en cobalt associée au taux de créatinine et à la date de prélèvement.– Diminution de l'imprégnation en cobalt associée au taux de ferritine.
Facteurs alimentaires	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en cobalt associée à la consommation régulière de viandes (autres que la volaille).
Facteurs de variation (habitat, loisirs...)	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en cobalt associée à l'utilisation de peinture.
Facteurs d'exposition (associés à la zone d'étude)	<ul style="list-style-type: none">– En zone exposée, l'autoconsommation de volailles est associée à une augmentation de l'imprégnation en cobalt, alors que l'autoconsommation d'œufs est associée à une diminution de l'imprégnation.– Diminution de l'imprégnation en cobalt associée à la consommation de poissons de mer d'origine locale.

IV.5.1 Contexte

1) Informations sur le cobalt

a) Généralités

Le cobalt est un élément métallique naturel, que l'on retrouve dans la croûte terrestre à hauteur de 20 mg/kg. Le cobalt entre dans la composition de nombreux alliages utilisés dans les industries électrique, aéronautique et automobile. Il est employé dans la fabrication d'aimants permanents, de métaux réfractaires, de pigments pour le verre et les céramiques, des peintures et des vernis, de fertilisants agricoles et d'additifs alimentaires pour animaux. Il est également utilisé comme catalyseur en chimie organique. Les sources d'émission du cobalt dans l'environnement peuvent être naturelles (érosion des sols et roches, éruptions volcaniques, feux de forêt) ou anthropiques (combustion d'énergies fossiles et de boues d'épuration, fertilisants phosphatés, centrales thermiques, incinérateurs, trafic routier, extraction minière et industrie du cobalt et de ses composés). Il est l'élément principal de la vitamine B12 (INERIS, 2006b).

b) Causes d'exposition

Les principales causes d'exposition au Co pour la population générale sont (Fréry et al., 2011; ATSDR, 2004) :

- Principalement l'alimentation : céréales et produits céréaliers, fruits, sucre et dérivés, chocolat, mollusques et crustacés, pâtes, viande (foie), poisson, volaille, lait, fromage, œufs, alcool.
- La supplémentation en vitamine B12.
- Les prothèses chirurgicales ou implants peuvent libérer du cobalt qui peut contaminer les liquides et tissus biologiques.
- La consommation de tabac augmente l'exposition en cobalt.
- Une radiothérapie consécutive à un cancer peut exposer en cobalt radioactif.
- L'environnement : peut être trouvé dans l'air à proximité d'industries liées au cobalt (extraction minière, fonderie), d'incinérateurs de déchets, de centrales thermiques.
- L'exposition professionnelle : principalement industrie métallurgique, utilisation de pigments dans l'industrie du verre et de la céramique, synthèse et conditionnement de sels de cobalt.

c) Effets sanitaires

Les effets sanitaires ont pour la plupart été documentés chez des travailleurs exposés. La plupart des dérivés inorganiques du cobalt sont irritants pour la peau et les muqueuses et sensibilisants. Les contacts cutanés répétés peuvent être responsables d'une dermatite d'irritation, d'urticaire ou d'eczéma de contact. L'exposition répétée aux oxydes ou aux sels de cobalt peuvent être à l'origine d'une irritation des voies respiratoires. Elle peut aussi induire une rhinite et un asthme allergiques. Dans le milieu professionnel, le cobalt est le principal responsable de l'alvéolite fibrosante due aux "métaux durs" (le cobalt est le liant des métaux frittés), le premier stade de la maladie étant un syndrome irritatif bronchique. Le cobalt est cardiotoxique et son absorption répétée peut aussi produire une hypothyroïdie et une hyperplasie thyroïdienne. Il n'y a pas de donnée publiée permettant l'évaluation d'effet sur la fertilité humaine. Le cobalt et ses composés sont classés dans le groupe 2B des substances peut-être cancérogènes pour l'espèce humaine par le CIRC (ATSDR, 2004; INRS, 2010; Fréry et al., 2011).

2) Pollution atmosphérique locale

En 2016, sur la commune de Fos-sur-Mer, seules les entreprises Arcelor Mittal (sidérurgie) et la raffinerie Esso déclaraient émettre du Co (respectivement 37,6 et 8,84 kg/an, (IREP, 2017)). Les émissions se font uniquement dans le milieu atmosphérique. Dans la zone témoin, aucune industrie ne déclare émettre ce polluant.

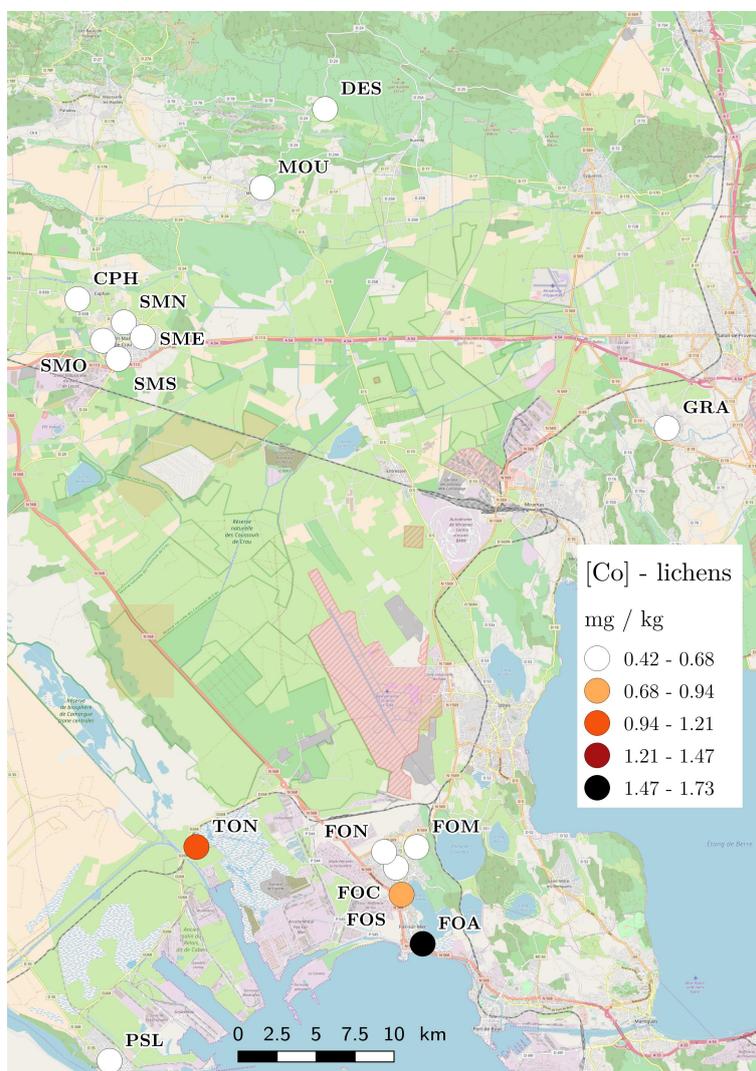


Figure IV.5.1 – Concentrations en Co dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016)

Dans la zone exposée, les concentrations en Co dans les lichens étaient très variables (Figure IV.5.1), avec une moyenne de $0,84 \pm 0,51$ mg/kg⁻¹ (n=5), et un maximum de 1,73 mg/kg observé dans le quartier de Fos Arènes. Dans la zone témoin, les concentrations en Co étaient plus homogènes, avec une moyenne de $0,55 \pm 0,08$ mg/kg⁻¹ (n=7) et étaient similaires entre les zones rurales et l'urbanisation de Saint-Martin-de-Crau (p=0,11). Les niveaux de concentrations en Co dans les lichens de la zone exposée n'étaient pas significativement plus élevés que dans la zone témoin (p=0,10) malgré une moyenne plus haute et la présence des 2 valeurs les plus élevées dans la zone exposée.

Dans les PM_{2,5} de la zone exposée (Figure IV.5.2), les concentrations en Co variaient de 0,02 à 0,11 ng.m⁻³ avec une moyenne de $0,04 \pm 0,03$ ng.m⁻³. Dans la zone témoin, les concentrations en Co variaient de 0,01 à 0,06 ng.m⁻³ avec une moyenne de $0,03 \pm 0,01$ ng.m⁻³. Sur l'ensemble de la période de prélèvement, les concentrations en Co dans les PM_{2,5} sont significativement plus élevées dans la zone exposée que dans la zone témoin (p=0,006).

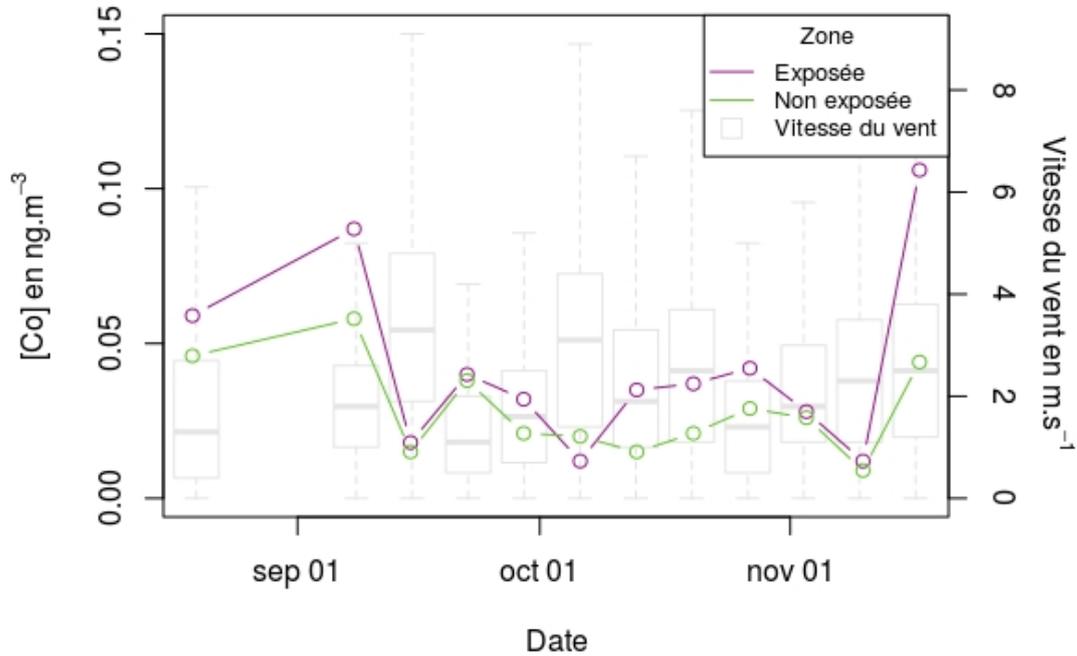


Figure IV.5.2 – Concentrations en Co dans les $PM_{2,5}$ prélevées lors de la campagne INDEX (2016) et boxplots représentant les vitesses de vent pour les périodes de chaque prélèvement

IV.5.2 Description des concentrations urinaires en cobalt dans l'échantillon d'étude

Les statistiques descriptives des concentrations en cobalt sont présentées en fonction de la zone d'exposition dans le Tableau IV.5.1.

La moyenne géométrique des concentrations urinaire du cobalt était de $0,22 \mu\text{g/g}$ de créatinine [0,19–0,26] sur l'ensemble de l'échantillon d'étude. La valeur maximale était de $4,51 \mu\text{g/g}$ de créatinine et 44 valeurs (32,6 %) étaient inférieures à la limite de quantification (la LOQ/2 a été substituée à toutes ces valeurs dans l'analyse descriptive). Du fait de 3 prélèvements non conformes pour le dosage du cobalt, l'analyse des données portait sur 135 individus. Il n'y avait pas de différence significative entre les moyennes géométriques brutes de la zone exposée et de la zone témoin ($p=0,21$). L'étude des facteurs de confusion et de variation qui suit permet de vérifier si une différence n'apparaît pas après ajustement sur ces facteurs.

Tableau IV.5.1 – Concentrations urinaires en cobalt dans l'échantillon d'étude en fonction de la zone d'exposition (Concentrations brutes exprimées en $\mu\text{g/g}$ de créatinine)

	N	<LOQ	Moyenne arith.	Moyenne géom.	Percentiles			Min	Max	p
			MA [IC ₉₅ %]	MG [IC ₉₅ %]	P50	P75	P95			
Total	135	44	0,36 [0,27–0,45]	0,22 [0,19–0,26]	0,19	0,33	1,12	0,04	4,51	
Zone exposée	78	29	0,35 [0,22–0,48]	0,21 [0,17–0,25]	0,17	0,29	1,11	0,04	4,51	0,21
Zone témoin	57	15	0,37 [0,25–0,48]	0,25 [0,20–0,31]	0,19	0,40	1,07	0,06	2,57	

MA : moyenne arithmétique MG : moyenne géométrique IC : intervalle de confiance
<LOQ : Limite de quantification

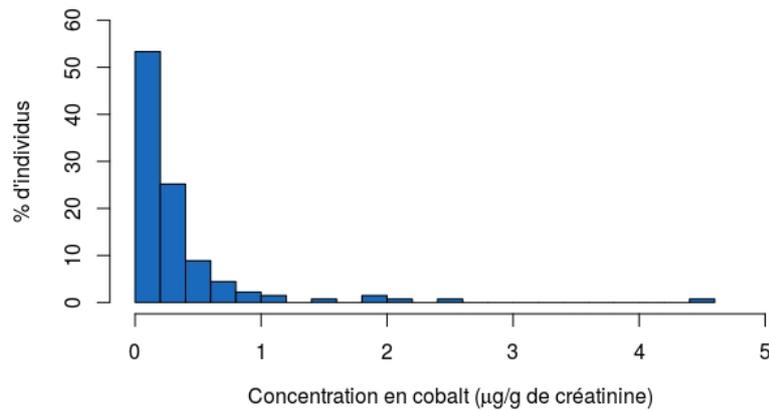


Figure IV.5.3 – Distribution du cobalt urinaire dans l'échantillon d'étude

IV.5.3 Étude des facteurs d'exposition

Les résultats présentés ci-dessous sont ceux issus du modèle final pour les concentrations en cobalt, contenant l'ensemble des facteurs de variation et de confusion, ainsi que les facteurs associés à la zone d'exposition. Du fait du nombre de données censurées élevées (32,6 %), et conformément au protocole de l'étude, le modèle était un modèle pour données censurées de type Tobit. L'analyse de sensibilité réalisée (ainsi que l'analyse des résidus) a mené à l'exclusion de l'individu présentant la valeur maximale d'imprégnation, car il conduisait à une instabilité du modèle.

Les variables explicatives étaient la créatinine, la ferritine, le jour de prélèvement, l'utilisation de peinture, la consommation de viandes (autres que la volaille), la fréquence de consommation de poissons de mer en interaction avec son origine, l'autoconsommation de volailles et d'œufs en fonction de la zone d'exposition.

1) Facteurs de variation et de confusion (non associés à la zone d'étude)

Dans un premier temps, les caractéristiques personnelles ou habitudes de vie associées aux variations du cobalt ont été identifiées, afin de tenir compte de leur influence et ainsi d'isoler le rôle propre des facteurs de risque associés à l'environnement de la zone industrielle et portuaire. Les concentrations urinaires moyennes en cobalt ajustées sur les facteurs des modèles finaux sont présentées dans le Tableau IV.5.2 pour les variables qualitatives, et les pourcentages de variation sont présentés dans le Tableau IV.5.3 pour les variables quantitatives.

Le **taux de créatinine** était la variable qui influençait le plus significativement ($p < 0,0001$) les variations de concentrations urinaires en cobalt. Une augmentation du taux de créatinine de 0,1 g/L était associée à une augmentation de cobalt urinaire de 5,27 [3,61–6,96] %.

Pour chaque augmentation du **taux de ferritine** de 10 ng/mL, la concentration en cobalt diminuait linéairement de 3,57 [-4,46– -2,68] %, $p = 0,001$). La **date de prélèvement** était significative dans le modèle ($p = 0,007$). Un individu de l'échantillon de l'étude prélevé le lendemain d'un autre individu voyait son imprégnation en cobalt augmenter de 0,89 [0,29–1,49] %.

L'**utilisation de peinture** dans les semaines précédant le prélèvement était significative dans le modèle ($p = 0,007$). Le fait d'utiliser de la peinture entraînait une augmentation de la concentration en cobalt avec une moyenne ajustée de 0,26 µg/g de créatinine [0,22–0,30] contre 0,19 µg/g de créatinine pour les individus n'en utilisant jamais.

La fréquence de consommation de **viandes** autres que la volaille était associée à une augmentation de l'imprégnation en cobalt dans l'échantillon d'étude ($p = 0,005$). Consommer de la viande au moins une fois par semaine doublait les moyennes géométriques ajustées en cobalt des individus par rapport aux consommateurs occasionnels.

Tableau IV.5.2 – Moyennes géométriques ajustées¹ des concentrations en cobalt (en µg/g de créatinine) sur les facteurs de leurs modèles finaux (facteurs qualitatifs)

Facteurs	Moyenne géom. ajustées	IC _{95%}	p
Utilisation peinture			
Non	0,19	[0,16-0,22]	0,007
Oui	0,26	[0,22-0,30]	
Consommation viandes (autres que volailles)			
Jamais-mensuel	0,13	[0,08-0,19]	0,005
Hebdo-quotidien	0,24	[0,21-0,27]	

¹Facteurs d'ajustement : créatinine, ferritine, date de prélèvement, utilisation de peinture, consommation de viandes autres que volailles, consommation poissons de mer en fonction de la localité, consommation de la fréquence d'autoconsommation de volailles et d'œufs, et la zone d'exposition.

Tableau IV.5.3 – Pourcentage de variation des concentrations en cobalt urinaire (en µg/L) ajustées¹ sur les facteurs du modèle final (facteurs quantitatifs)

Facteurs	Augmentation	% de variation	IC _{95%}	p ¹
Taux de créatinine				
	0,1 g/L	5,27 %	[3,61-6,96]	<0,0001
	0,5 g/L	29,3 %	[19,4-40,0]	
Ferritine				
	10 ng/mL	-3,57 %	[-4,46- -2,68]	<0,0001
	50 ng/mL	-16,6 %	[-20,4- -12,7]	
Date de prélèvement				
	1 jour	0,89 %	[0,29-1,49]	0,004
	5 jours	4,52 %	[1,44-7,70]	

¹Facteurs d'ajustement : créatinine, ferritine, date de prélèvement, utilisation de peinture, consommation de viandes autres que volailles, consommation poissons de mer en fonction de la localité, consommation de la fréquence d'autoconsommation de volailles et d'œufs, et la zone d'exposition.

La consommation de **poissons de mer** étant significative en interaction avec leur provenance, elle sera traitée dans le paragraphe sur les facteurs d'exposition associés à la zone d'étude. De même pour les variables d'**autoconsommation de volailles et d'œufs** qui n'étaient significatives qu'en interaction avec la zone d'exposition. Elles seront donc traitées dans le paragraphe sur les facteurs d'exposition associés à la zone d'étude.

2) Facteurs de variation spécifiques aux femmes

Le modèle final (ne contenant pas la variable **sexe**) a été appliqué sur les femmes de l'échantillon d'étude, en ajoutant le nombre d'enfants et la durée d'allaitement cumulé. Aucune de ces deux variables n'était significative (p=0,21 et p=0,31).

3) Facteurs d'exposition associés à la zone d'étude

La moyenne ajustée des concentrations urinaires en cobalt, une fois ajustée sur tous les autres facteurs du modèle, était comparable dans la zone témoin (0,24 [0,20–0,28] $\mu\text{g/g}$ de créatinine) et dans la zone exposée (0,20 [0,17–0,24] $\mu\text{g/g}$ de créatinine, $p=0,17$).

L'interaction entre l'autoconsommation de volailles et la zone d'étude était significative ($p=0,055$). Les autoconsommateurs de volailles réguliers avaient une moyenne géométrique ajustée en cobalt urinaire significativement plus élevée que les autoconsommateurs occasionnels, quelle que soit la zone. Les individus de la zone exposée qui consommaient fréquemment des volailles autoproduites augmentaient leur imprégnation en cobalt de manière significative ($p=0,040$) par rapport à ceux qui n'en consommaient peu ou pas. En zone témoin, l'autoconsommation de volaille n'avait pas d'impact sur les concentrations urinaires en cobalt ($p=0,791$). Du fait d'une différence significative entre les deux zones chez les individus ne consommant pas de volailles autoproduites ($p=0,093$), il n'y avait au final pas de différence significative entre les deux zones chez les autoconsommateurs de volaille fréquents, malgré une tendance marquée ($p=0,124$).

L'interaction entre l'autoconsommation d'œufs et la zone d'étude était significative ($p=0,07$) mais protectrice lorsqu'on habite en zone exposée. En effet, les autoconsommateurs d'œufs réguliers en zone exposée avaient une moyenne géométrique ajustée significativement plus faible ($p=0,049$) que les autoconsommateurs occasionnels : 0,05 [0,01–0,25] contre 0,24 [0,20–0,28] $\mu\text{g/g}$ de créatinine. Les individus de la zone témoin autoconsommant de manière régulière des œufs, avaient une imprégnation en cobalt significativement plus importante que les individus de la zone exposée ($p=0,058$).

Tableau IV.5.4 – Moyennes géométriques ajustées¹ des concentrations en cobalt (en $\mu\text{g/g}$ de créatinine) sur les facteurs de leurs modèles finaux (facteurs qualitatifs) selon la zone d'étude

Facteurs	Total	Zone exposée	Zone témoin	p
Zone d'exposition		0,20 [0,17–0,24]	0,24 [0,20–0,28]	0,17
Fréquence autoconsommation de volailles				
Jamais-mensuel	0,21 [0,19–0,24]	0,18 [0,15–0,23]	0,23 [0,20–0,25]	0,093
Hebdo-quotidien	0,47 [0,23–0,94]	0,67 [0,22–2,01]	0,25 [0,15–0,44]	0,124
Fréquence autoconsommation d'œufs				
Jamais-mensuel	0,23 [0,21–0,26]	0,24 [0,20–0,28]	0,24 [0,20–0,29]	0,966
Hebdo-quotidien	0,09 [0,04–0,23]	0,05 [0,01–0,25]	0,23 [0,15–0,35]	0,058

¹Facteurs d'ajustement : créatinine, ferritine, date de prélèvement, utilisation de peinture, consommation de viandes autres que volailles, consommation poissons de mer en fonction de la localité, consommation de la fréquence d'autoconsommation de volailles et d'œufs, et la zone d'exposition.

La fréquence de **consommation de poissons de mer** était associée à une diminution non significative des concentrations en cobalt urinaire ($p=0,166$). Mais la **provenance du poisson de mer** consommé était également significative dans le modèle. Ainsi, les consommateurs réguliers de poissons de mer d'origine non locale avaient une imprégnation en cobalt ajustée significativement plus élevée que les consommateurs réguliers de poissons de mer locaux (+35 %, $p=0,037$). La consommation fréquente de poissons de mer d'origine locale avait même un effet protecteur sur les concentration en cobalt ajustées mais non significatif ($p=0,172$).

Tableau IV.5.5 – Moyennes géométriques ajustées¹ des concentrations en cobalt (en $\mu\text{g/g}$ créatinine) sur les facteurs de leurs modèles finaux (facteurs qualitatifs) selon l'origine des poissons de mer consommés

Facteurs	Total	Origine locale	Origine non locale	p
Fréquence de consommation de poisson de mer				
Jamais-mensuel	0,23 [0,20–0,26]	0,24 [0,15–0,40]	0,21 [0,18–0,25]	0,591
Hebdo-quotidien	0,19 [0,14–0,27]	0,16 [0,10–0,24]	0,25 [0,21–0,29]	0,037

¹Facteurs d'ajustement : créatinine, ferritine, date de prélèvement, utilisation de peinture, consommation de viandes autres que volailles, consommation poissons de mer en fonction de la localité, consommation de la fréquence d'autoconsommation de volailles et d'œufs, et la zone d'exposition.

4) Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité a été effectuée sur les concentrations en cobalt en excluant les individus présentant les concentrations extrêmes (99^e percentile). Le premier modèle réalisé avec l'ensemble des individus de l'étude s'est révélé instable. Nous avons donc censuré à droite, l'individu avec la concentration la plus élevée en cobalt urinaire (4,54 $\mu\text{g/g}$ de créatinine) pour réaliser un deuxième modèle. Sur le deuxième modèle ainsi obtenu, l'analyse de sensibilité ne révélait pas de changement dans les significativités des différentes variables, bien que les p-values étaient toutes légèrement plus élevées. Ce deuxième modèle a donc été considéré comme étant stable.

IV.5.4 Discussion

1) Comparaisons nationales et internationales de l'imprégnation en cobalt

Aux États-unis, une augmentation de 30 % est observée entre 2003 et 2014 dans la population d'étude de l'étude NHANES (CDC, 2017). L'étude ENNS (Fréry et al., 2011) a permis de mesurer la concentration urinaire en cobalt moyenne de la population française de 0,21 $\mu\text{g/g}$ de créatinine pour des prélèvements réalisés en 2006-2007. La population de notre étude présentait une concentration urinaire de cobalt similaire (0,22 $\mu\text{g/g}$ de créatinine). Les valeurs sur la population générale française datant de 2006-2007, l'étude ESTEBAN nous permettra d'avoir une comparaison des concentrations en métaux plus actuelle en France. Les niveaux de concentrations chez la femme enceinte rapportées par l'étude (Dereumeaux et al., 2016) sont 5 fois plus élevés que dans l'étude ENNS. Une hypothèse était que le métabolisme du cobalt durant la grossesse était perturbé, notamment par les déficits en fer. Aucun individu de l'étude ne dépassait le seuil de la valeur guide professionnelle de 15 $\mu\text{g/g}$ de créatinine recommandé (valeur guide française).

Tableau IV.5.6 – Moyennes géométriques du cobalt urinaire en $\mu\text{g/g}$ de créatinine au niveau national et international

Pays	Année de collecte	Effectif	Contexte	MG	Référence
France	2006-2007	1991	H/F, 18–74 ans	0,21	Fréry et al. (2011)
France	2008-2010	1910	H/F, 20–59 ans	0,53	Nisse et al. (2017)
France	2011	990	F, 18–44 ans, enceintes	1,16	Dereumeaux et al. (2016)
États-Unis	2003-2004	1543	H/F, > 20 ans	0,29	CDC (2017)
États-Unis	2013-2014	1810	H/F, > 20 ans	0,43	CDC (2017)
France	2016	135	H/F, 30–65 ans, exp/témoin	0,22	Cette étude

MG : moyenne géométrique

2) Facteurs influençant l'imprégnation en cobalt indépendamment de la zone d'étude

Le taux de **créatinine** était le principal facteur explicatif des imprégnations en cobalt dans l'échantillon d'étude. Celle-ci permet de prendre en compte la diurèse, qui influe directement sur le dosage du cobalt urinaire par des phénomènes de dilution/concentrations. L'augmentation des métabolites urinaires associée au taux de créatinine est retrouvée dans toutes les études de biomonitoring humain.

La **ferritine** est un indicateur du stock de fer. Le stock de fer agit sur l'absorption de certains métaux. Ainsi, il a été montré que les individus ayant des carences en fer excrétaient plus de cobalt que les individus n'ayant pas de carences pour une même dose de cobalt ingérée par voie orale (Sorbie et al., 1971). Une absorption plus élevée du cobalt et son élimination urinaire plus faible chez les individus ayant un taux de ferritine élevé expliqueraient les diminutions de cobalt urinaires associées à l'élévation du taux de ferritine. Cette relation entre ferritine et cobalt urinaire n'a pas été observée dans les autres études françaises. Néanmoins, Fréry et al. (2011) constataient une augmentation significative de l'imprégnation en cobalt chez les femmes par rapport aux hommes. Dans notre étude, le sexe n'est pas un facteur de confusion significatif. Toutefois, si l'on supprime la ferritine du modèle, le sexe devenait significatif, avec la même tendance que dans l'étude de Fréry et al. (2011). Il est donc possible que la relation observée dans l'étude ENNS soit due, en réalité, aux taux de ferritine significativement plus bas chez les femmes que chez les hommes ($p=2.10^{-8}$ dans notre étude) du fait de la spécificité du métabolisme du fer chez ces dernières. Le nickel, métal de transition proche du cobalt et du fer, montrait par ailleurs une association similaire avec la ferritine.

L'**utilisation de peinture** était associée à une augmentation de l'imprégnation en cobalt. Le cobalt étant couramment utilisé comme pigment dans les peintures, ce résultat est prévisible bien qu'il n'ait pas été mis en évidence dans les précédentes études d'imprégnation françaises. Il a toutefois été mis en évidence une surimprégnation en cobalt chez les travailleurs exposés aux peintures (Prescott et al., 1992).

Dans notre étude, la **consommation de viandes (autre que la volaille)** au moins une fois par semaine était associée à une augmentation de l'imprégnation en cobalt. Dans l'étude ENNS portant sur la population générale française, les produits laitiers étaient associés à une augmentation de l'imprégnation en cobalt alors que la consommation de viande n'était pas significative (Fréry et al., 2011). L'étude sur l'alimentation totale française relevait que les principaux apports alimentaires étaient liés à la consommation de café et de chocolat (ANSES, 2011a), aliments sur lesquels nous n'avons pas d'informations de consommation dans notre étude.

La **date de prélèvement** était associée de manière significative ($p=0,004$) à l'imprégnation en cobalt. Ainsi, les individus prélevés à la fin de la campagne ont une concentration urinaire en cobalt plus élevée que ceux prélevés au début de la campagne, malgré le faible laps de temps écoulé entre le début et la fin de l'étude (2,5 mois). Les concentrations en cobalt relevées dans les $PM_{2,5}$ ne montraient pourtant pas de tendance à l'augmentation au cours du temps (Figure IV.1.2). À défaut d'une surexposition, l'élimination du cobalt pourrait être accélérée lors de cette période.

3) Facteurs influençant l'imprégnation en cobalt associés à la zone d'étude

a) Exposition par inhalation seule

Nous n'avons pas mis en évidence d'exposition par inhalation dans cette étude, malgré les différences significatives relevées entre les deux zones dans les concentrations atmosphériques en cobalt au long de la campagne de prélèvement.

b) Autoconsommation d'œufs et de volailles

En zone témoin, l'autoconsommation d'œufs et de volailles n'entraînait aucune différence significative. Par contre, en zone exposée, l'autoconsommation de volailles était associée à une augmentation de l'imprégnation en cobalt, alors que l'autoconsommation d'œufs était associée à une diminution de l'imprégnation en cobalt. Le facteur d'inflation de la variance a été exploré mais n'a révélé aucune colinéarité potentielle entre ces deux variables. Il est curieux de remarquer que le phénomène inverse avait été remarqué pour le vanadium, en zone exposée également. Ceci avait été attribué à une potentielle différence de spéciation entre le vanadium émis en zone témoin et en zone exposée. Nous pouvons également noter que ces 2 métaux, cobalt et vanadium, étaient les seuls métaux pour lesquels une augmentation avec la date de prélèvement avait été notée, alors que les concentrations atmosphériques ne semblaient pas augmenter au cours de la campagne de prélèvement. Nous ne disposons pas au moment de la rédaction du présent rapport d'éléments de réponse sur ce qui semble perturber le métabolisme de ces deux métaux et rend les facteurs d'exposition difficiles à interpréter.

c) Consommation de poissons de la mer d'origine locale

La consommation de poissons de mer d'origine locale avait un effet protecteur sur l'imprégnation en cobalt. Dans l'étude sur la qualité du milieu marin de l'IECP, les congrues ont été étudiés comme bioindicateurs (Dron et al., 2017b). Dans ces derniers, sur 23 individus, le cobalt n'a jamais été détecté. Il semble donc que les poissons du Golfe de Fos ne soient effectivement pas contaminés en cobalt, et pourraient, comme c'est le cas pour le cadmium, être au dessous de la moyenne nationale, ce qui conférerait à la consommation de poissons locaux un effet "protecteur".

Chapitre IV.6

Mercure (Hg)

Synthèse

Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none">– Biomarqueur : mercure urinaire en $\mu\text{g/g}$ de créatinine. Demi-vie : élimination du mercure inorganique entre 12 et 90 jours.– $N = 126$.– 52,9 % de données censurées.– Modèle de régression logistique (glm).– Concentrations dans l'échantillon d'étude : moyenne géométrique = 0,41 $\mu\text{g/g}$ de créatinine ; P95 = 1,53 $\mu\text{g/g}$ de créatinine.
Qualité de l'air	<ul style="list-style-type: none">– Dans les particules atmosphériques comme dans les lichens, la limite de détection analytique était élevée compte-tenu de la technique utilisée (analyses par ICP-MS). La non détection du mercure ne peut-être assimilée à une absence de contamination atmosphérique en zone exposée.
Facteurs individuels	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation du risque d'avoir une concentration urinaire en mercure $>$ à 0,25 $\mu\text{g/L}$ associée au taux de créatinine.– Diminution du risque d'avoir une concentration urinaire en mercure $>$ à 0,25 $\mu\text{g/L}$ associée à la date de prélèvement diminue ce risque.
Facteurs alimentaires	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation du risque d'avoir une concentration urinaire en mercure $>$ à 0,25 $\mu\text{g/L}$ associée à la consommation régulière de viandes
Facteurs de variation (habitat, loisirs...)	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation du risque d'avoir une concentration urinaire en mercure $>$ à 0,25 $\mu\text{g/L}$ associée à l'utilisation récente d'une cheminée.– Diminution du risque d'avoir une concentration urinaire en mercure $>$ à 0,25 $\mu\text{g/L}$ associée au fait d'être un ancien fumeur.
Facteurs d'exposition (associés à la zone d'étude)	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation du risque d'avoir une concentration urinaire en mercure $>$ à 0,25 $\mu\text{g/L}$ associée à la consommation de produits de mer locaux.

IV.6.1 Contexte

1) Informations sur le mercure

a) Généralités

Le mercure est un élément métallique naturel que l'on retrouve en faible quantité dans la croûte terrestre à hauteur ($<0,1$ mg/kg). Il est le seul métal à être sous forme liquide à température ambiante. Il est utilisé dans l'industrie chimique (notamment en tant que cathode), la fabrication de batteries électriques, des équipements électriques, lampes, piles et batteries, peintures, amalgames dentaires, appareils de mesures, orpaillage illégal.

La principale source d'émission de mercure est naturelle (dégazage de la croûte terrestre, volcanisme). Il existe également de nombreuses sources anthropiques (industries telles que centrales à charbon, incinérateurs, métallurgie, industrie du chlore, orpaillage illégal, la combustion d'énergies fossiles). On retrouve le mercure dans l'environnement sous deux formes : le mercure organique et le mercure inorganique. Le mercure organique a la propriété de se bioaccumuler le long de la chaîne alimentaire, notamment dans les poissons, jusqu'à l'homme (INERIS, 2010b).

b) Causes d'exposition

Les principales causes d'exposition au Hg pour la population générale sont (Fréry et al., 2011; ATSDR, 1999) :

- Principalement l'alimentation : poissons (notamment les prédateurs), fruits de mer. Les risques sont augmentés lorsque les poissons proviennent d'eaux contaminées en mercure par l'orpaillage.
- Les amalgames dentaires : la diffusion est augmentée par la fréquence de mastication de chewing-gum et le retrait des amalgames dentaires.
- Chauffage domestique au charbon.
- L'environnement : peut être trouvé dans l'air à proximité d'industries telles que centrales à charbon, incinérateurs, métallurgie, industrie du chlore.
- L'exposition professionnelle : travail dans cabinet dentaire, industrie chimique, industrie pharmaceutique, fabrication d'instruments de mesure, construction électrique, tannerie, dorure.

c) Effets sanitaires

L'exposition chronique au mercure (documentée chez des populations consommant beaucoup de poissons) entraîne des troubles neurologiques progressifs. En cas de fortes expositions (accidents industriels par exemple), ces troubles peuvent aboutir à une encéphalopathie (troubles de l'humeur et de la motricité...), une neuropathie périphérique et une possible atteinte rénale. L'exposition professionnelle au mercure ou à ses composés pourraient induire des risques pour la fertilité chez l'homme et la femme ainsi qu'une augmentation du nombre d'avortements spontanés. L'inhalation de vapeurs de mercure, liées à une exposition professionnelle, provoque principalement une irritation respiratoire et des troubles neurologiques graves. L'ingestion de sels mercuriques induit des troubles digestifs et une atteinte tubulaire rénale. Le mercure sous forme métallique n'est pas irritant pour la peau et les yeux alors que les solutions concentrées de sels mercuriques le sont. Les études épidémiologiques conduites chez les salariés exposés au mercure ne sont pas en faveur d'un effet cancérigène (groupe 3 des substances inclassables quant à leur cancérogénéité du CIRC) (ATSDR, 1999; INRS, 2010; Fréry et al., 2011).

Le biomarqueur utilisé dans cette étude est le mercure urinaire, qui est témoin de l'exposition au mercure inorganique. L'exposition au méthylmercure (notamment par l'ingestion de poissons contaminés) est plutôt recherchée par l'analyse des cheveux.

2) Pollution atmosphérique locale

En 2016, sur la commune de Fos-sur-Mer, seule l'entreprise Arcelor Mittal (sidérurgie) déclarait émettre du Hg. L'émission était de 82,8 kg/an dans l'atmosphère (IREP, 2017). De plus, l'entreprise Kem One, située dans la zone industrielle de Martigues (production de PVC) est le premier émetteur national avec 292 kg/an de Hg émis dans l'atmosphère et 11,5 kg/an émis dans le milieu aquatique. Dans la zone témoin, aucune industrie ne déclarait émettre ce polluant.

Dans les lichens, les concentrations en Hg étaient inférieures à la limite de détection (0,1 mg/kg) dans tous les échantillons à l'exception du lichen prélevé à la station Fos Arènes (0,18 mg/kg).

Dans les PM_{2,5} les concentrations en Hg étaient également inférieures à la limite de détection à l'exception de 3 échantillons. Ceux-ci étaient les 2 premiers filtres prélevés à Fos-sur-Mer (respectivement 0,027 et 0,038 ng.m⁻³) et le 3^{ème} filtre prélevé dans la zone témoin (0,235 ng.m⁻³).

Dans les particules atmosphériques comme dans les lichens, la limite de détection analytique étant assez élevée compte-tenu de la technique utilisée (analyses par ICP-MS), la non détection du mercure ne peut-être assimilée à une absence de contamination atmosphérique en zone exposée.

IV.6.2 Description des concentrations urinaires en mercure dans l'échantillon d'étude

Les statistiques descriptives des concentrations en mercure sont présentées en fonction de la zone d'exposition dans le Tableau IV.6.1.

La moyenne géométrique des concentrations urinaires du mercure était de 0,41 [0,35–0,47] µg/g de créatinine sur l'ensemble de l'échantillon d'étude. La valeur maximale était de 5,49 µg/g de créatinine et 73 valeurs (52,9 %) étaient inférieures à la limite de quantification (la LOQ/2 a été substituée à toutes ces valeurs dans l'analyse descriptive). Aucune individu ne dépassait la valeur à partir de laquelle des effets sanitaires sont possibles de 20 µg/g de créatinine (valeur HBIII de la commission allemande de la biosurveillance humaine d'après Apel et al. (2017)).

Il n'y a pas de différence significative entre les moyennes géométriques brutes de la zone exposée et de la zone témoin (p=0,63). L'étude des facteurs de confusion et de variation qui suit permet de vérifier si une différence n'apparaît pas après ajustement sur ces facteurs. Douze échantillons étant non conformes pour l'analyse du mercure, l'analyse et la description des données porte sur 126 individus.

Tableau IV.6.1 – Concentrations urinaires en mercure dans l'échantillon d'étude en fonction de la zone d'exposition (concentrations brutes exprimées en µg/g de créatinine)

	N	<LOQ	Moyenne arith.	Moyenne géom.	Percentiles			Min	Max	p
			MA [IC ₉₅ %]	MG [IC ₉₅ %]	P50	P75	P95			
Total	126	73	0,59 [0,47–0,70]	0,41 [0,35–0,47]	0,39	0,67	1,53	0,10	5,49	
Zone exposée	74	40	0,62 [0,44–0,80]	0,42 [0,35–0,51]	0,40	0,68	1,59	0,11	5,49	0,63
Zone témoin	52	33	0,53 [0,39–0,67]	0,39 [0,32–0,49]	0,36	0,62	1,32	0,10	2,99	

MA : moyenne arithmétique MG : moyenne géométrique IC : intervalle de confiance

<LOQ : Limite de quantification

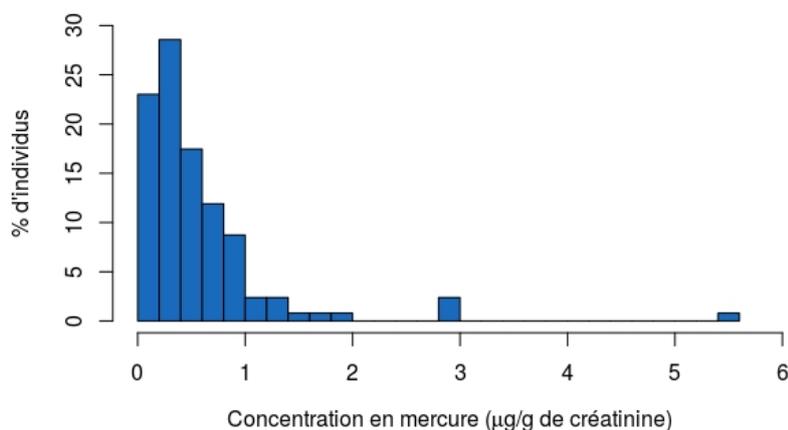


Figure IV.6.1 – Distribution en mercure urinaire dans l'échantillon d'étude

IV.6.3 Étude des facteurs d'exposition

Compte-tenu du pourcentage de concentrations en mercure urinaire inférieures à la limite de détection (52,9 %) et conformément à notre protocole d'étude, l'analyse des facteurs d'exposition a été réalisée au moyen d'une régression logistique. Le seuil choisi pour cette régression était de $0,25 \mu\text{g/L}$ de mercure urinaire, soit le seuil de quantification analytique qui répartit la population en deux groupes de 73 ($<0,25 \mu\text{g/L}$) et 53 personnes ($>0,25 \mu\text{g/L}$). Ainsi, les résultats qui sont présentés par la suite sont exprimés en "odds ratio" (OR) également appelés "rapport de côtes". Ils peuvent être considérés comme un proxy du risque relatif des individus appartenant à une catégorie d'avoir une concentration urinaire en mercure détectable par rapport aux individus d'une autre catégorie. Afin d'éviter toute instabilité du modèle, les interactions n'ont pas été entrées dans le modèle car elles conduisent à des catégories avec des effectifs trop petits.

1) Facteurs de variation et de confusion (non associés à la zone d'étude)

Les facteurs de variation et de confusion associés à des concentrations urinaires en mercure $>$ à $0,25 \mu\text{g/L}$ sont présentés dans le Tableau IV.6.2.

Le **taux de créatinine** augmentait le risque d'avoir une concentration urinaire en mercure $>$ à $0,25 \mu\text{g/L}$ (OR = 2,59 [1,22–5,97], $p=0,017$).

La **date de prélèvement** était associée à une diminution significative ($p<0,0001$) du risque d'avoir une concentration urinaire en mercure $>$ à $0,25 \mu\text{g/L}$ (OR = 0,94 [0,91–0,97]).

Le **statut tabagique** était significatif dans le modèle ($p=0,009$). Ainsi, les ex-fumeurs avaient moins de risque d'avoir une concentration urinaire en mercure $>$ à $0,25 \mu\text{g/L}$ que les non fumeurs (OR = 0,27 [0,10–0,70]).

Le risque d'avoir une concentration urinaire en mercure $>$ à $0,25 \mu\text{g/L}$ était plus élevé pour **les individus ayant utilisé récemment leur poêle ou leur cheminée** (OR = 14,27 [2,32–35,67], $p=0,005$).

Les individus consommant de la **viande (autre que la volaille)** au moins une fois par semaine avaient plus de risques d'avoir une concentration urinaire en mercure $>$ à $0,25 \mu\text{g/L}$ que les individus en consommant moins souvent (OR = 16,40 [2,46–127,6], $p=0,009$).

Tableau IV.6.2 – Facteurs de risque individuels non liés au site d'exposition des concentrations urinaires en mercure supérieures à 0,25 µg/L des individus de l'échantillon de l'étude INDEX

Facteur	OR	IC ₉₅	p
Taux de créatinine	2,59	[1,22–5,97]	0,017
Date de prélèvement	0,94	[0,91–0,97]	<0,0001
Statut tabagique			
Non fumeur	ref		
Ex Fumeur	0,27	[0,10–0,70]	0,009
Utilisation récente de la cheminée ou du poêle			
Non	ref		
Oui	14,27	[2,32–35,67]	0,005
Fréquence de consommation de viande (autre que la volaille)			
Jamais/mensuel	ref		
Hebdo/quotidien	16,40	[2,46–127,56]	0,009

OR : Odds Ratio

Facteurs d'ajustement : taux de créatinine, date de prélèvement, statut tabagique, consommation de produits de la mer locaux, utilisation récente de la cheminée ou du poêle, fréquence de consommation de viande (autre que la volaille) et zone d'exposition.

2) Facteurs de variation spécifiques aux femmes

Compte-tenu du faible effectif d'individus et du type de modèle (régression logistique), nous n'avons pas pu réaliser le modèle spécifique aux femmes. Toutefois, dans le modèle contenant l'ensemble de l'échantillon de l'étude, le sexe n'était pas un facteur significatif.

3) Facteurs d'exposition associés à la zone d'étude

Les facteurs d'exposition associés à des concentrations urinaires en mercure > à 0,25 µg/L sont présentés dans le Tableau IV.6.3.

Tableau IV.6.3 – Facteurs de risque individuels liés au site d'exposition des concentrations urinaires en mercure supérieures à 0,25 µg/L des individus de l'échantillon de l'étude INDEX

Facteur	OR	IC ₉₅	p
Zone d'exposition			
Zone témoin	ref		
Zone exposée	1,31	[0,52–3,35]	0,56
Consommation de produits de la mer locaux			
Non	ref		
Oui	8,22	2,40–64,74	0,002

OR : Odds Ratio

Facteurs d'ajustement : taux de créatinine, date de prélèvement, statut tabagique, consommation de produits de la mer locaux, utilisation récente de la cheminée ou du poêle, fréquence de consommation de viande (autre que la volaille) et zone d'exposition.

Le fait de consommer des **produits de la mer d'origine locale**, que ce soit du poisson ou des fruits de mer, était associé à une augmentation du risque d'avoir une concentration urinaire en mercure supérieure à 0,25 µg/L (OR = 8,22 [2,40–64,74], p=0,002).

La **zone d'exposition** n'était pas significative dans le modèle (p=0,56) une fois ajustée sur les autres facteurs.

4) Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité a été effectuée sur le modèle final des concentrations en mercure urinaire en excluant les individus présentant les concentrations extrêmes (99^e percentile). L'analyse de sensibilité ne révélait pas de changement majeur dans les significativités des différentes variables. Le modèle peut donc être considéré comme stable.

IV.6.4 Discussion

1) Comparaisons nationales et internationales de l'imprégnation en mercure

Du fait du faible effectif conjoint au fort taux de données inférieures à la limite de détection, les valeurs obtenues dans notre étude sont comparées aux données nationales et internationales au moyen de la moyenne géométrique et du 95^e percentile (P95) dans le Tableau IV.6.4.

Aux États-Unis, une diminution de 38 % est observée entre 2003 et 2014 dans la population d'étude de l'étude NHANES (CDC, 2017). Les taux relevés en 2013–2014 (MG = 0,32 et P95 = 1,76 µg/g de créatinine) sont du même ordre de grandeur que ceux obtenus dans notre étude (MG = 0,41 et P95 = 1,53 µg/g de créatinine). La seule étude française récente disponible sur le mercure urinaire porte sur la population générale du nord de la France en 2008–2010 (Nisse et al., 2017). Les concentrations urinaires en mercure obtenues dans cette étude étaient largement supérieures à celles de notre étude (MG = 0,75 et P95 = 5,52 µg/g de créatinine). Curieusement, l'étude sur la population générale Belge de Hoet et al. (2013), géographiquement proche du nord de la France, et réalisée l'année suivante, donnait des concentrations largement inférieures (MG = 0,24 et P95 = 1,53 µg/g de créatinine).

Finalement, les données obtenues dans l'étude INDEX sont à comparer avec précaution avec la littérature nationale et internationale du fait du faible effectif sur le dosage du mercure urinaire et du fort taux de censure. Toutefois, nos données semblent en accord avec les données précédemment publiées aux États-Unis et en Belgique mais cette comparaison souffre de l'absence de données de concentration récentes, notamment en France.

Tableau IV.6.4 – Moyennes géométriques et 95^e percentile du mercure urinaire en µg/g de créatinine au niveau national et international

Pays	Année de collecte	Effectif	Contexte	MG	P95	Référence
France	2008-2010	1910	H/F, 20–59 ans	0,75	5,52	Nisse et al. (2017)
États-Unis	2003-2004	722	H/F, > 20 ans	0,51	2,54	CDC (2017)
États-Unis	2013-2014	1812	H/F, > 20 ans	0,32	1,76	CDC (2017)
Belgique	2010–2011	1022	H/F, 18–80 ans	0,24	1,69	Hoet et al. (2013)
France	2016	126	H/F, 30–65 ans, exp/témoin	0,41	1,53	Cette étude

MG : moyenne ; P95 : 95^e percentile géométrique

2) Facteurs influençant l'imprégnation en mercure indépendamment de la zone d'étude

Le taux de **créatinine** augmentait le risque d'avoir un niveau de mercure urinaire > à 0,25 µg/L. La créatinine permet de prendre en compte la diurèse, qui influe directement sur le dosage du mercure urinaire par des phénomènes de dilution/concentrations. L'augmentation des métabolites urinaires associée au taux de créatinine est retrouvée dans toutes les études de biomonitoring humain.

Le mercure est le seul métal mesuré dans l'étude INDEX étant affecté par le **statut tabagique** des individus. Ainsi, les individus non fumeurs avaient plus de risque de présenter des concentrations urinaires en mercure > à 0,25 µg/L que les individus ayant déjà fumé mais arrêté depuis plus d'un an. Les ex-fumeurs étaient également moins imprégnés en PCB et dioxines/furanes. Dans la littérature, le tabagisme n'influence pas les concentrations urinaire en mercure (Castaño et al., 2012). Néanmoins, la forte exposition aux HAP lors de la consommation de tabac peut affecter le métabolisme des métaux

via l'inhibition du cytochrome P450, responsable du métabolisme de nombreux xénobiotiques, ainsi que par l'inhibition des métallothionéines, protéines qui contribuent à la détoxification en métaux (Gauthier et al., 2014). Le métabolisme de mercure pourrait être particulièrement affecté par l'inhibition des métallothionéines du fait de l'affinité de ces dernières avec le mercure plus élevé que pour les autres métaux (Vašák, 1991).

L'**utilisation récente de la cheminée ou du poêle** était un facteur de risque d'avoir une concentration urinaire en mercure $>$ à $0,25 \mu\text{g/L}$. Peu de recherches portent sur les émissions de mercure lors de la combustion de bois. Aucune étude épidémiologique ne mentionne cette source comme étant un facteur de risque de l'imprégnation mercurielle, toutefois il ne semble pas que ce facteur ait été recherché jusqu'ici. La combustion de bois résidentielle pourrait pourtant être un important contributeur des émissions de mercure atmosphérique (Huang et al., 2011) et par conséquent être également une source importante de pollution de l'air intérieur en mercure.

Les individus consommant fréquemment de la **viande (autre que la volaille)** avaient plus de risque d'avoir une concentration urinaire en mercure $>$ à $0,25 \mu\text{g/L}$ que les individus en consommant moins d'une fois par semaine. Un intervalle de confiance important était associé à l'odds ratio de ce facteur (OR = 16,40 [2,46–127,56], $p=0,009$) du fait du faible effectif de consommateurs occasionnels de viande (N=13) et ce facteur doit donc être considéré avec précaution. Toutefois, le mercure urinaire reflète principalement l'exposition au mercure inorganique. Or, il a été montré que les animaux terrestres, et notamment les mammifères herbivores (boeuf, lapin) avaient une proportion significativement plus importante de mercure inorganique que les poissons, principalement imprégnés en mercure organique (Lasorsa and Allen-Gil, 1995).

La **date de prélèvement** était significativement associée à l'imprégnation en mercure ($p<0,0001$). Ainsi, les individus prélevés au début de la campagne avaient plus de risques d'avoir une concentration urinaire en mercure $>$ à $0,25 \mu\text{g/L}$ que ceux prélevés à la fin de la campagne, malgré le faible laps de temps écoulé entre le début et la fin de l'étude (2,5 mois). Les concentrations en mercure atmosphériques n'ont pas pu être détectées du fait de la méthode analytique utilisée. Il nous est donc impossible de déterminer si les concentrations en mercure atmosphériques ont diminué au cours de la campagne. Toutefois, cela semble peu probable du fait des variations saisonnières de mercure atmosphériques observées dans d'autres lieux et attribués notamment à la combustion de bois et de biomasse plus importante durant l'hiver (Fu et al., 2009). Dans notre étude, on observe par ailleurs une claire augmentation en marqueurs de combustion à partir du mois d'octobre (HAP, PCDD/F) attribuée au début de l'écobuage et du chauffage individuel à combustion. À défaut d'une surexposition, l'élimination du mercure pourrait être ralentie lors de cette période. En effet, certaines substances ont des effets additifs, potentialisateurs ou antagonistes. Il n'est donc pas exclu que la surexposition à certains polluants durant la période hivernale (comme les HAP, Figure V.1.3) perturbe le métabolisme du mercure, comme mentionné dans les paragraphes ci-dessus. Il est important de noter ici que le mercure n'est pas le seul métal à présenter ce comportement (diminution des imprégnations au long de la campagne sans diminution notable des concentrations atmosphériques), nous observons le même phénomène pour le nickel et l'antimoine.

3) Facteurs influençant l'imprégnation en mercure associés à la zone d'étude

Les consommateurs de **produits de la mer locaux** sont les individus ayant déclaré consommer "fréquemment" (par période ou toute l'année) des produits provenant du Golfe de Fos/Étang de Berre. Nous nous n'avons pas pu tester l'interaction de cette variable avec la fréquence quantitative de consommation de produits de la mer quelle que soit leur origine car elle menait à des catégories à trop faible effectif pour un modèle logistique sur notre jeu de données. Les individus consommant des produits de la mer locaux sont donc répartis entre des consommateurs réguliers de poisson et fruits de mer (au moins une fois par semaine, N=19) et des consommateurs occasionnels (moins d'une fois par semaine, N=9). La fréquence de consommation de poissons et de fruits de mer sans distinction de leur origine, n'était pas significative dans le modèle. En effet, si la consommation de poissons est souvent associée à l'exposition mercure, il s'agit principalement de mercure sous forme organique (Lasorsa and Allen-Gil, 1995). Or, dans notre étude, nous mesurons le mercure urinaire, essentiellement témoin de l'exposition au mercure inorganique (INRS, 2010). Une étude portant sur la contamination des

congres dans le Golfe de Fos, réalisée par l'IECP en 2012, montrait une contamination en mercure importante, 5 poissons sur 23 dépassant les seuils réglementaires pour le mercure total (Dron et al., 2017b). Toutefois, la spéciation du mercure n'avait pas été analysée, et il est possible qu'une part de ce mercure soit sous forme inorganique, du fait des rejets industriels dans le Golfe de Fos, expliquant ainsi la significativité de la consommation de produits de la mer locaux sur les imprégnations en mercure inorganique (moins toxique que les formes organiques).

Chapitre IV.7

Nickel (Ni)

Synthèse

Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none">- Biomarqueur : nickel urinaire en $\mu\text{g/g}$ de créatinine. Demi-vie : élimination en 1 à 2 jours et plusieurs mois.- N = 135.- 17,8 % de données censurées.- Modèle de régression linéaire multiple pour données censurées (Tobit).- Concentrations dans l'échantillon d'étude : moyenne géométrique = 1,53 $\mu\text{g/g}$ de créatinine ; P95 = 3,74 $\mu\text{g/g}$ de créatinine.
Qualité de l'air	<ul style="list-style-type: none">- Dans l'atmosphère les $\text{PM}_{2,5}$ ont une concentration moyenne en nickel de $0,86 \pm 0,70 \text{ ng}\cdot\text{m}^{-3}$ en zone exposée, contre $0,47 \pm 0,33 \text{ ng}\cdot\text{m}^{-3}$ en zone témoin. Les concentrations en nickel sont significativement plus élevées en zone exposée.- Les lichens sont significativement plus concentrés en nickel en zone exposée qu'en zone témoin (respectivement $5,10 \pm 3,96 \text{ mg/kg}^{-1}$ contre $2,3 \pm 0,33 \text{ mg/kg}^{-1}$).
Facteurs individuels	<ul style="list-style-type: none">- Augmentation de l'imprégnation en nickel associée au taux de créatinine, de vitamine D et le gain de poids récent.- Diminution de l'imprégnation en nickel associée à la date de prélèvement, le taux de ferritine et l'IMC.
Facteurs alimentaires	Augmentation de l'imprégnation en nickel associée à la consommation de viandes et de légumes.
Facteurs de variation (habitat, loisirs...)	<ul style="list-style-type: none">- Augmentation de l'imprégnation en nickel associée à l'habitat en logement construits avant 1948, à des travaux de rénovation fréquents, à la fertilisation du potager avec des cendres et à l'utilisation d'un barbecue à bois ou à charbon.- Diminution de l'imprégnation en nickel associée à la présence d'un mode de chauffage au bois (cheminée/poêle).
Facteurs d'exposition (associés à la zone d'étude)	- Néant

IV.7.1 Contexte

1) Informations sur le nickel

a) Généralités

Le nickel est un élément métallique naturel abondant dans la croûte terrestre (85 mg/kg). Il est majoritairement utilisé en alliage avec d'autres métaux (notamment le fer pour former des aciers inoxydables). Ces alliages ont de nombreuses applications industrielles et domestiques (matériaux métalliques). On le retrouve également dans des bijoux, pigments, revêtements de surfaces, aimants, batteries, catalyseurs, ciments. Les principales sources d'émission du nickel sont anthropiques : combustion de charbon ou de fuel, incinération des déchets, épandage des boues d'épuration, extraction et la production de nickel, fabrication de l'acier, nickelage et fonderies de plomb (INERIS, 2006e).

b) Causes d'exposition

Les principales causes d'exposition au Ni pour la population générale sont (Fréry et al., 2011; ATSDR, 1999) :

- L'alimentation : légumes, céréales (chocolat, soja, légumes secs). L'eau du robinet peut être contaminée par la tuyauterie et la robinetterie.
- L'utilisation d'ustensiles de cuisine en acier inoxydable.
- Les prothèses chirurgicales ou implants peuvent libérer du nickel qui peut contaminer les liquides et tissus biologiques.
- La consommation de tabac augmente l'exposition en nickel.
- Le contact cutané (par exemple : bijoux, boucles de ceintures, boutons...).
- L'environnement : peut être trouvé dans l'air à proximité de d'industries liées au nickel (essentiellement la sidérurgie, incinérateurs, centrales thermiques).
- L'exposition professionnelle : nickelage, électrolyse des métaux, industrie métallurgique, coiffeurs, mécaniciens automobiles, caissiers, professionnels du BTP, de la santé, de l'alimentation, du nettoyage.

c) Effets sanitaires

L'exposition répétée aux dérivés inorganiques du nickel produit une irritation des voies respiratoires (rhinite, ulcérations de la cloison nasale, anosmie, sinusite, bronchite chronique). Des rhinites et des asthmes allergiques ont également été rapportés chez des travailleurs exposés à des sels ou à des fumées de nickel ; ces cas d'allergie respiratoire sont beaucoup plus rares que les sensibilisations cutanées. Les dermatoses allergiques au nickel (eczéma de contact, urticaire) sont très fréquentes dans la population générale (environ 10 % des femmes et 1 à 2 % des hommes sont sensibilisés au nickel). Environ 10 % des eczémats des mains sont des eczémats au nickel. Des eczémats sont répertoriés chez les travailleurs exposés au nickel. Les contacts cutanés répétés (bijoux, boutons etc...) sont les causes les plus fréquentes de sensibilisation au nickel. Chez les sujets sensibilisés, des doses très faibles (3 µg/cm²) sont suffisantes pour produire une poussée ; celles-ci peuvent également résulter de l'ingestion d'aliments contenant du nickel ou de la diffusion du métal à partir d'une prothèse. Des atteintes rénales tubulaires ont été rapportées chez des travailleurs exposés au nickel, dont la concentration urinaire de nickel était supérieure à 100 µg/L. Les composés du nickel ont été classés dans le groupe 1 des substances cancérogènes par le CIRC (ATSDR, 2005; INRS, 2010; Fréry et al., 2011).

2) Pollution atmosphérique locale

En 2016, sur la commune de Fos-sur-Mer, seules les entreprises Arcelor Mittal (sidérurgie) et la raffinerie Esso déclaraient émettre du Ni dans l'atmosphère (respectivement 1500 et 94,2 kg/an, (IREP, 2017)). Des rejets de Ni dans le milieu aquatique étaient déclarés par Arcelor Mittal (41 kg/an), Asco Industries (sidérurgie, 26,2 kg/an) et Kem One Fos-sur-Mer (production de PVC, 30,6 kg/an) Dans la zone témoin, aucune industrie ne déclarait émettre ce polluant.

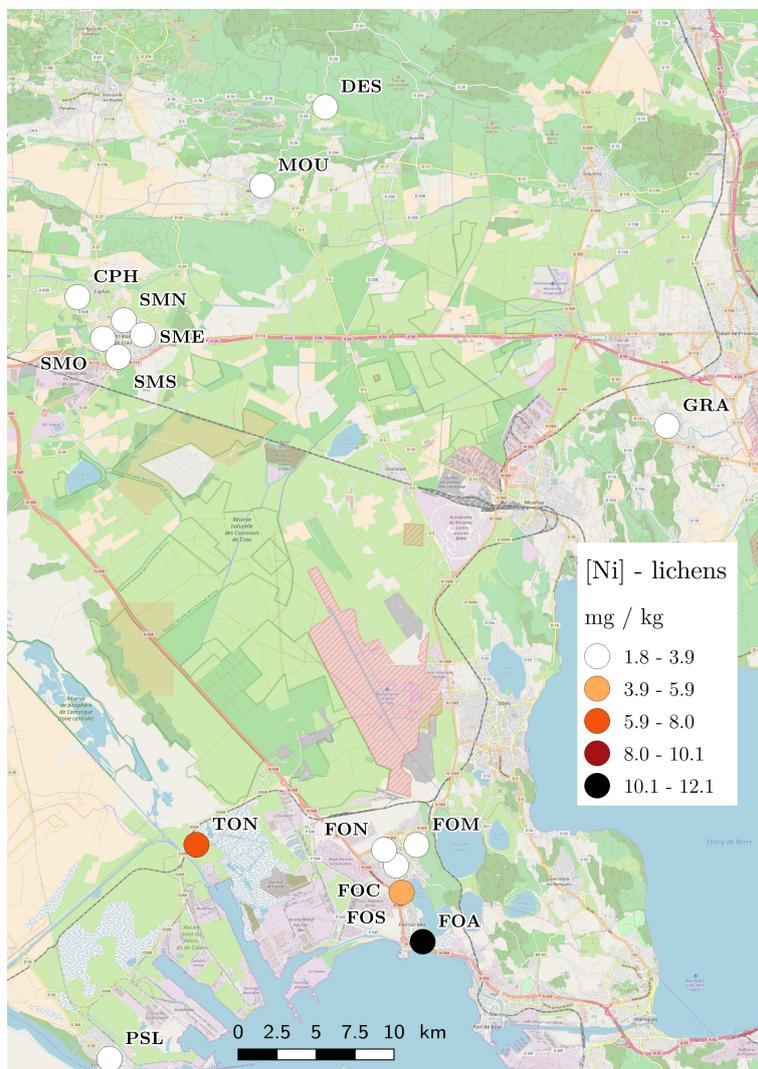


Figure IV.7.1 – Concentrations en Ni dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016)

Dans la zone exposée, les concentrations en Ni dans les lichens étaient très variables (Figure IV.7.1), avec une moyenne de $5,10 \pm 3,96 \text{ mg/kg}^{-1}$ ($n=5$), et un maximum de $12,11 \text{ mg.kg}^{-1}$ observé dans le quartier de Fos Arènes. Dans la zone témoin, les concentrations en Ni étaient plus homogènes, avec une moyenne de $2,3 \pm 0,33 \text{ mg/kg}^{-1}$ ($n=7$) et étaient similaires entre les zones rurales et l'urbanisation de Saint-Martin-de-Crau ($p=0,23$). Les niveaux de concentrations en Ni dans les lichens de la zone exposée étaient significativement plus élevés que dans la zone témoin ($p=0,0025$).

Dans les $\text{PM}_{2,5}$ de la zone exposée (Figure IV.7.2), les concentrations en Ni variaient de $0,04$ à $2,20 \text{ ng.m}^{-3}$ avec une moyenne de $0,86 \pm 0,70 \text{ ng.m}^{-3}$. Dans la zone témoin, les concentrations en Ni variaient de $0,07$ à $1,12 \text{ ng.m}^{-3}$ avec une moyenne de $0,47 \pm 0,33 \text{ ng.m}^{-3}$. Sur l'ensemble de la période de prélèvement, les concentrations en Ni dans les $\text{PM}_{2,5}$ étaient significativement plus élevées dans la zone exposée que dans la zone témoin ($p=0,002$).

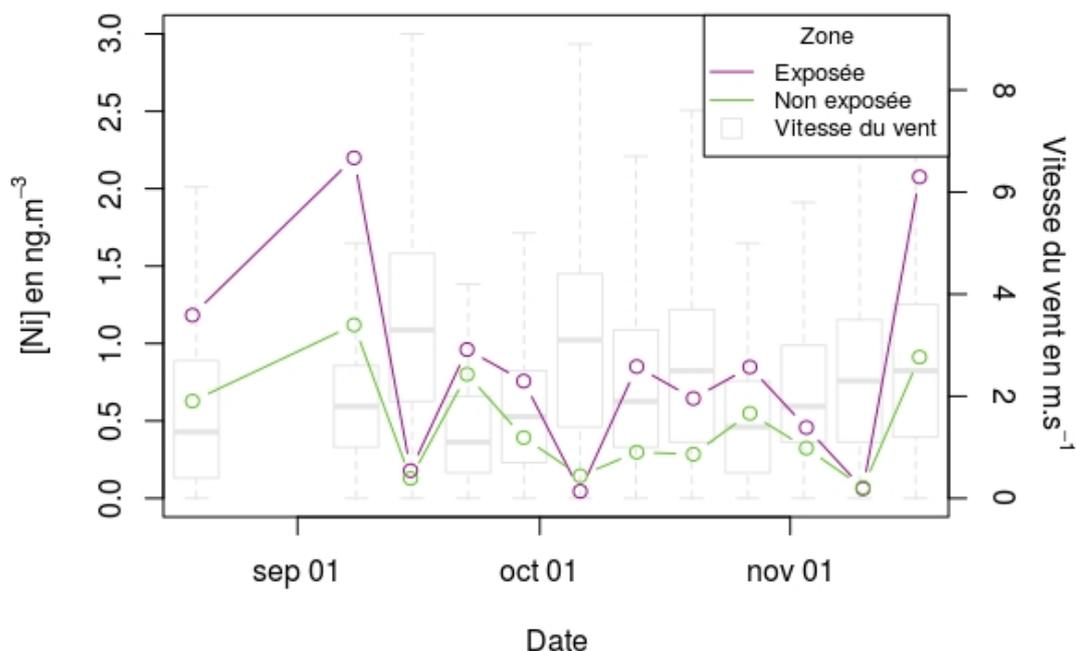


Figure IV.7.2 – Concentrations en Ni dans les $PM_{2,5}$ prélevées lors de la campagne INDEX (2016) et boxplots représentant les vitesses de vent pour les périodes de chaque prélèvement

IV.7.2 Description des concentrations urinaires en nickel dans l'échantillon d'étude

Les statistiques descriptives des concentrations en nickel sont présentées en fonction de la zone d'exposition dans le Tableau IV.7.1.

La moyenne géométrique des concentrations urinaires du nickel était de 1,53 [1,40–1,68] $\mu\text{g/g}$ de créatinine sur l'ensemble de l'échantillon d'étude. La valeur maximale était de 5,49 $\mu\text{g/g}$ de créatinine et 24 valeurs (17,8 %) étaient inférieures à la limite de quantification (la LOQ/2 a été substituée à toutes ces valeurs dans toute l'analyse). Aucun individu de l'étude ne dépassait le seuil de la valeur guide professionnelle de 7 ou 33 $\mu\text{g/g}$ de créatinine recommandé selon le type de composé de nickel (valeurs suisse, 2007). Il n'y avait pas de différence significative entre les moyennes géométriques brutes de la zone exposée et de la zone témoin ($p=0,52$). L'étude des facteurs de confusion et de variation qui suit permet de vérifier si une différence n'apparaît pas après ajustement sur ces facteurs. Du fait de 3 prélèvements non conformes pour le dosage du nickel urinaire, l'étude porte sur 135 échantillons.

Tableau IV.7.1 – Concentrations urinaires en nickel dans l'échantillon d'étude en fonction de la zone d'exposition (concentrations brutes exprimées en $\mu\text{g/g}$ de créatinine)

	N	<LOQ	Moyenne arith.	Moyenne géom.	Percentiles			Min	Max	p
			MA [IC ₉₅ %]	MG [IC ₉₅ %]	P50	P75	P95			
Total	135	24	1,79 [1,59–1,98]	1,53 [1,40–1,68]	1,49	2,13	3,74	0,42	6,75	
Zone exposée	78	15	1,72 [1,48–1,96]	1,50 [1,33–1,68]	1,47	2,07	3,38	0,44	6,75	0,52
Zone témoin	57	9	1,88 [1,55–2,20]	1,59 [1,37–1,85]	1,54	2,36	3,98	0,42	6,48	

MA : moyenne arithmétique MG : moyenne géométrique IC : intervalle de confiance

<LOQ : Limite de quantification

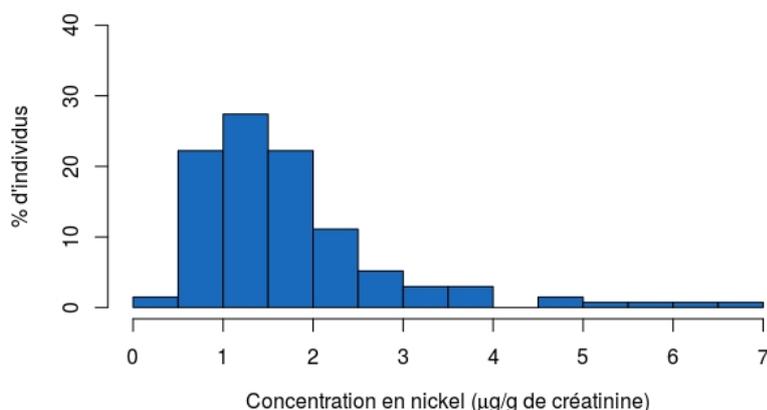


Figure IV.7.3 – Distribution du nickel urinaire dans l'échantillon d'étude

IV.7.3 Étude des facteurs d'exposition

Les résultats présentés ci-dessous sont ceux issus du modèle final contenant l'ensemble des facteurs de variation et de confusion, ainsi que les facteurs associés à la zone d'exposition. Ce modèle expliquait de manière significative ($p < 2,2 \cdot 10^{-16}$) 57,9 % de la variabilité des concentrations en nickel (R^2 ajusté). Les variables explicatives conservées dans le modèle final étaient, par ordre décroissant de contribution : le taux de créatinine, de vitamine D, et de ferritine, l'IMC, le gain de poids récent, l'utilisation d'un barbecue à combustion de bois ou de charbon, la fréquence de travaux de rénovation, la date de construction du logement, la consommation de viandes (autre que la volaille), la date de prélèvement, la consommation de légumes, la fertilisation du potager avec des cendres, le chauffage au bois et la zone d'exposition.

1) Facteurs de variation et de confusion (non associés à la zone d'étude)

Dans un premier temps, les caractéristiques personnelles ou habitudes de vie associées aux variations de concentrations en nickel ont été identifiées, afin de tenir compte de leur influence et ainsi d'isoler le rôle propre des facteurs de risque associés à l'environnement de la zone industrielle et portuaire. Les concentrations en nickel moyennes ajustées basées sur le modèle final sont présentées dans le Tableau IV.7.2 pour les variables qualitatives, et les pourcentages de variation sont présentés dans le Tableau IV.7.3 pour les variables quantitatives. Les facteurs de variation et de confusion expliquaient à eux seuls la variabilité totale des concentrations en nickel (Tableau IV.7.2 et Tableau IV.7.3).

Le **taux de créatinine** était la variable qui influençait le plus significativement ($p < 0,0001$) le modèle en expliquant 36,0 % de la variation des concentrations urinaires en nickel. Une augmentation du taux de créatinine de 0,1 g/L était liée à une augmentation de nickel urinaire de 5,67 [4,54–6,82] %.

Le **taux de vitamine D** expliquait 3,70 % de la variabilité des concentrations urinaires en nickel ($p = 0,003$). Pour chaque augmentation du taux individuel de vitamine D de 1 ng/mL, la concentration en nickel augmentait linéairement de 1,52 [0,54–2,53] %).

Le **taux de ferritine** expliquait 3,40 % de la variabilité des concentrations urinaires en nickel ($p = 0,001$). Pour chaque augmentation du taux individuel de ferritine de 10 ng/mL, la concentration en nickel diminuait linéairement de 1,11 [0,45–1,17] %).

La **corpulence** expliquait 3,59 % de la variabilité des concentrations urinaires en nickel ($p = 0,0006$). Une augmentation de l'IMC de 1 kg/m² était associée à une diminution de 3,41 [1,50–5,28] % de la concentration urinaire en nickel.

Une **prise de poids** récente (>3kg dans les 6 mois) était significative dans le modèle ($p = 0,0082$) et expliquait 2,97 % de la variabilité des concentrations en nickel. Les individus ayant pris du poids

Tableau IV.7.2 – Moyennes géométriques des concentrations urinaires en nickel en $\mu\text{g/g}$ de créatinine ajustées¹ sur les facteurs du modèle final (facteurs qualitatifs)

Facteurs	Moyenne géom. ajustées	IC _{95%}	p
Gain de poids récent (>3kg)			
Non	1,48	[1,37–1,60]	0,0082
Oui	2,00	[1,63–2,45]	
Date de construction du logement			
1948 et -	2,21	[1,64–2,98]	0,015
1949 à aujourd’hui	1,51	[1,40–1,62]	
Fertilisation du potager avec des cendres			
Non	1,48	[1,37–1,61]	0,010
Oui	1,99	[1,62–2,44]	
Utilisation du barbecue à bois ou à charbon			
Non	1,42	[1,28–1,56]	0,009
Oui	1,73	[1,54–1,95]	
Chauffage au bois (poêle/cheminée)			
Non	1,70	[1,54–1,87]	0,004
Oui	1,32	[1,16–1,50]	
Fréquence travaux de rénovation			
Jamais-occasionnel-mensuel	1,52	[1,42–1,63]	0,038
Hebdo-quotidien	2,32	[1,57–3,45]	
Consommation de viandes (autres que volailles)			
Jamais-mensuel	1,21	[0,95–1,53]	0,030
Hebdo-quotidien	1,59	[1,47–1,71]	
Consommation de légumes			
Hebdo	1,30	[1,10–1,54]	0,030
Quotidien	1,61	[1,48–1,74]	

¹Facteurs d’ajustement : Taux de créatinine, de vitamine D et de ferritine, IMC, gain de poids récent, date de prélèvement, date de construction du logement (avant/après 1948), fertilisation du potager avec des cendres, utilisation d’un barbecue, chauffage au bois, fréquence de travaux de rénovation, consommation légumes et de viandes, zone d’exposition.

récemment avaient ainsi une moyenne géométrique ajustée en nickel urinaire de 2,00 [1,63–2,45] $\mu\text{g/g}$ de créatinine contre 1,48 [1,37–1,60] pour les individus stables ou ayant perdu du poids.

La **date de construction du logement** était significative dans le modèle ($p=0,015$) et expliquait 1,91 % de la variabilité des concentrations en nickel. Le fait d’habiter dans un logement construit avant 1949 était associé à une augmentation des concentrations urinaires en nickel par rapport aux individus habitant un logement plus récent (moyennes géométriques ajustées de 2,21 [1,64–2,98] contre 1,51 [1,40–1,62] $\mu\text{g/g}$ de créatinine respectivement).

La **fréquence de travaux de rénovation** (dans le cadre professionnel ou personnel) influençait significativement le modèle des concentrations urinaires en nickel ($p=0,038$) expliquant 2,16 % de la variabilité du modèle. Ainsi, les individus effectuant au moins une fois par semaine des travaux de rénovation avaient des concentrations urinaires en nickel plus élevées (2,32 [1,57–3,45] $\mu\text{g/g}$ de créatinine) que ceux n’en réalisant pas ou moins souvent (1,52 [1,42–1,63] $\mu\text{g/g}$ de créatinine).

L’**utilisation d’un barbecue à bois ou à charbon** était significative ($p=0,009$) et expliquait 2,19 % de la variabilité totale du modèle. Les utilisateurs de ce type de barbecue voyaient leurs concentrations urinaires en nickel augmenter par rapport à ceux qui n’en utilisaient pas (moyennes géométriques ajustées de 1,73 [1,54–1,95] et 1,42 [1,28–1,56] $\mu\text{g/g}$ de créatinine respectivement).

La **fertilisation du potager avec des cendres** était significative ($p=0,01$) et expliquait 1,30 % de la variabilité totale du modèle. Les concentrations urinaires en nickel ajustées des individus ayant cette habitude (1,99 [1,62–2,44] $\mu\text{g/g}$ de créatinine) étaient plus élevées que celle des individus ne

Tableau IV.7.3 – Pourcentage de variation de la concentration en nickel (facteurs quantitatifs)

Facteurs	Augmentation	% de variation	IC _{95%}	p ¹
Taux de créatinine				
	0,1 g/L	5,67 %	[4,54–6,82]	
	0,5 g/L	31,8 %	[24,8–39,1]	<0,0001
Ferritine				
	10 ng/mL	-1,11 %	[-1,17– -0,45]	
	50 ng/mL	-5,37 %	[-8,42– -2,22]	0,001
Taux de vitamine D				
	1 ng/mL	1,52 %	[0,54–2,53]	
	5 ng/mL	7,88 %	[2,72–13,3]	0,003
Date de prélèvement				
	1 jour	-0,59 %	[-1,0– -0,16]	
	5 jours	-2,94 %	[-5,02– -0,81]	0,007
IMC				
	1 kg/m ²	-3,41 %	[-5,28– -1,50]	
	5 kg/m ²	-15,9 %	[-23,8– -7,28]	0,0006

¹Facteurs d’ajustement : Taux de créatinine, de vitamine D et de ferritine, IMC, gain de poids récent, date de prélèvement, date de construction du logement (avant/après 1948), fertilisation du potager avec des cendres, utilisation d’un barbecue, chauffage au bois, fréquence de travaux de rénovation, consommation légumes et de viandes, zone d’exposition.

pratiquant pas ce type de fertilisation (1,48 [1,37–1,61] $\mu\text{g/g}$ de créatinine).

Le **chauffage au bois (poêle/cheminée)** avait un effet protecteur sur les concentrations urinaires en nickel ($p=0,004$) et expliquait 0,44 % de la variabilité totale. Les moyennes géométriques ajustées en nickel urinaire étaient plus faibles chez les personnes utilisant ce type de chauffage (1,32 [1,16–1,50] $\mu\text{g/g}$ de créatinine) que chez les individus utilisant un autre mode de chauffage (1,70 [1,54–1,87] $\mu\text{g/g}$ de créatinine).

La fréquence de **consommation de viandes** autre que la volaille expliquait 1,76 % de la variabilité des concentrations urinaires en nickel ($p=0,03$). Les individus en consommant au moins une fois par semaine avaient une moyenne géométrique ajustée plus élevée (1,59 [1,47–1,71] $\mu\text{g/g}$ de créatinine) que les individus n’en consommant pas ou moins souvent (1,21 [0,95–1,53] $\mu\text{g/g}$ de créatinine). De la même manière, la fréquence de **consommation de légumes** était associée à une augmentation des concentrations urinaires en nickel dans l’échantillon d’étude ($p=0,03$, 1,41 % de la variabilité expliquée). Les moyennes géométriques ajustées des individus consommant de manière quotidienne des légumes étaient plus élevées (1,61 [1,48–1,74] $\mu\text{g/g}$ de créatinine) que celles des individus en consommant 1 à 4 fois par semaine (1,30 [1,10–1,54] $\mu\text{g/g}$ de créatinine).

Finalement, la **date de prélèvement** expliquait 1,48 % de la variabilité des concentrations urinaires en nickel ($p=0,007$). Un individu de l’échantillon de l’étude prélevé le lendemain d’un autre individu voyait son imprégnation en nickel diminuer de 0,59 [0,16–1,00] %.

2) Facteurs de variation spécifiques aux femmes

Le modèle final a été appliqué sur les femmes de l'échantillon d'étude, en ajoutant le nombre d'enfants et la durée d'allaitement cumulée. Aucune de ces deux variables n'était significative ($p=0,18$ et $p=0,92$).

3) Facteurs d'exposition associés à la zone d'étude

La zone d'exposition n'était pas significative dans le modèle ($p=0,71$, Tableau IV.7.4) et aucune autre variable n'était significative en interaction avec la zone d'exposition.

Tableau IV.7.4 – Moyennes géométriques ajustées¹ des concentrations en nickel sur les facteurs du modèle final selon la zone d'étude

Facteurs	Total	Zone exposée	Zone témoin	p
Zone d'exposition		1,56 [1,42–1,72]	1,52 [1,35–1,71]	0,71

¹Facteurs d'ajustement : Taux de créatinine, de vitamine D et de ferritine, IMC, gain de poids récent, date de prélèvement, date de construction du logement (avant/après 1948), fertilisation du potager avec des cendres, utilisation d'un barbecue, chauffage au bois, fréquence de travaux de rénovation, consommation légumes et de viandes, zone d'exposition.

4) Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité a été effectuée sur le modèle des concentrations urinaires en nickel en excluant les individus présentant les concentrations extrêmes (99^e percentile).

L'analyse de sensibilité ne révélait pas de changement dans les significativités des différentes variables, bien que les p-values étaient toutes légèrement plus élevées. Le modèle était donc considéré comme stable.

IV.7.4 Discussion

1) Comparaisons nationales et internationales de l'imprégnation en nickel

Les concentrations urinaires en nickel relevées dans la littérature sont compilées dans le Tableau IV.7.5. Les données issues de biomonitoring français montrent une hétérogénéité des concentrations. Ainsi, sur des prélèvements réalisés en 2006–2007 sur la population générale, l'étude ENNS donne une moyenne géométrique de 1,23 $\mu\text{g/g}$ de créatinine (Fréry et al., 2011). Sur la tranche d'âge 40-59 ans, la moyenne géométrique est de 1,26 $\mu\text{g/g}$ de créatinine dans l'étude ENNS tandis que pour la même tranche d'âge nous obtenons 1,42 $\mu\text{g/g}$ de créatinine dans notre étude. Sur cette même tranche d'âge, la population générale du Canada a une moyenne de 1,33 $\mu\text{g/g}$ de créatinine sur la période 2007–2009. En 2008–2010, sur la population générale du nord de la France, Nisse et al. (2017) trouvent une moyenne géométrique plus élevée que dans notre étude (1,75 $\mu\text{g/g}$ de créatinine). Dans l'étude récente (2011) portant sur les femmes enceintes françaises, les concentrations urinaires en nickel sont encore plus élevées (1,89 $\mu\text{g/g}$ de créatinine). L'étude NHANES qui réalise un biomonitoring tous les ans sur la population générale américaine ne donne malheureusement pas de résultats sur le nickel, et ne permet donc pas de déterminer si il y a une évolution temporelle des concentrations urinaires en nickel. L'étude ESTEBAN, qui devrait être publiée en 2018–2019 et porte sur la population générale française en 2016 devrait permettre, a posteriori, de situer les concentrations en nickel obtenues dans l'étude INDEX par rapport à celles de la population française.

Tableau IV.7.5 – Moyennes géométriques du nickel urinaire en $\mu\text{g/g}$ de créatinine au niveau national et international

Pays	Année de collecte	Effectif	Contexte	MG	Référence
France	2006-2007	1991	H/F, 18–74 ans	1,23	Fréry et al. (2011)
France	2008-2010	1910	H/F, 20–59 ans	1,75	Nisse et al. (2017)
France	2011	990	F, 18–44 ans, enceintes	1,89	Dereumeaux et al. (2016)
Canada	2007-2009	1164	H/F, 20–39 ans	1,12	Santé.canada (2010)
Canada	2007-2009	1218	H/F, 40–59 ans	1,33	Santé.canada (2010)
France	2016	135	H/F, 30–65 ans, exp/témoïn	1,53	Cette étude

MG : moyenne géométrique

2) Facteurs influençant l'imprégnation en nickel indépendamment de la zone d'étude

Le taux de **créatinine** était le principal facteur explicatif des imprégnations en nickel dans l'échantillon d'étude. Celle-ci permet de prendre en compte la diurèse, qui influe directement sur le dosage du nickel urinaire par des phénomènes de dilution/concentrations. L'augmentation des métabolites urinaires associée au taux de créatinine est retrouvée dans toutes les études de biomonitoring humain.

Des corrélations positives entre les biomarqueurs de métaux et le taux sanguin en vitamine D ont déjà été remarqués dans plusieurs études. En effet, de fortes concentrations en vitamine D augmenteraient l'absorption des métaux (Schwalfenberg and Genus, 2015). Dans l'étude INDEX, le **taux de vitamine D** était associé à une augmentation de l'imprégnation en plomb, en nickel et en antimoine.

La **ferritine** est un indicateur du stock de fer. Le stock de fer agit sur l'absorption de certains métaux. Ainsi, une étude sur le rat montre que le stock de fer augmente l'absorption du nickel dans les tissus, et diminue l'excrétion de ce dernier dans les urines (Tallkvist and Tjälve, 1997). Le nickel ayant une demi-vie chez l'humain de plusieurs mois et l'exposition étant chronique, une absorption plus élevée du nickel et son stockage subséquent chez les individus ayant un taux de ferritine bas expliqueraient les diminutions de nickel urinaires associées à l'élévation du taux de ferritine. Cette relation entre ferritine et nickel urinaire n'a pas été observée dans les autres études françaises. Néanmoins, Fréry et al. (2011) observaient une augmentation significative de l'imprégnation en nickel chez les femmes par rapport aux hommes. Dans notre étude, le sexe n'était pas un facteur de confusion significatif. Toutefois, si l'on supprime la ferritine du modèle, le sexe devenait significatif, avec la même tendance que dans l'étude de Fréry et al. (2011). Il est donc possible que la relation observée dans l'étude ENNS soit en réalité due aux taux de ferritine significativement plus bas chez les femmes que chez les hommes ($p=2.10^{-8}$ dans notre étude). Le cobalt, métal de transition proche du nickel et du fer, montrait par ailleurs une association similaire avec la ferritine.

Une augmentation de la **corpulence**, mesurée par l'IMC, était associée à une diminution des concentrations urinaires en nickel dans l'échantillon d'étude. Cette relation a récemment été observée dans l'étude sur les femmes enceintes françaises (Dereumeaux et al., 2017) ainsi que dans l'étude ENNS sur la population générale française (Fréry et al., 2011). Un **gain de poids** récent était associé à une augmentation de l'imprégnation en nickel. Cette association était sans doute liée à une augmentation de l'exposition alimentaire, l'alimentation étant la principale voie d'exposition au nickel (on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), 2015).

La **consommation de légumes et de viande** (autre que la volaille) était associée à une augmentation de l'imprégnation en nickel. Le principal aliment responsable de l'exposition alimentaire au nickel est le chocolat (ANSES, 2011a), mais nous ne disposons pas de données de consommation de cet aliment dans notre étude. La consommation de légumes est un facteur d'exposition important au nickel (ANSES, 2011a) et est également significatif dans l'étude ENNS sur la population générale française (Fréry et al., 2011). D'après l'étude sur l'alimentation totale française (ANSES, 2011a), la viande contribue faiblement à l'apport total en nickel. Ce facteur n'était pas significatif dans les études sur la population française (Dereumeaux et al., 2017; Fréry et al., 2011).

Trois facteurs étaient liés à la **combustion de bois** : l'utilisation d'un barbecue à bois ou à charbon, la fertilisation du potager avec des cendres et l'utilisation d'un mode de chauffage au bois

(cheminée/poêle). Les deux premiers facteurs étaient associés à une augmentation de l'imprégnation en nickel alors que le chauffage au bois était associé à une diminution. Les **barbecue à charbon de bois** sont une importante source d'exposition au nickel, les fumées de ce type de barbecues excédant les niveaux de risque minimum (MRL) définis par l'USEPA (Susaya et al., 2010). La **fertilisation du potager avec des cendres** peut impacter les imprégnations par deux processus : soit une exposition lors de l'application ou par remise en suspension ultérieure si les cendres sont contaminées en nickel, soit par un effet indirect, en influençant la disponibilité et la mobilité du nickel dans le sol en affectant le pH de ce dernier. Curieusement, le nickel était le seul métal affecté par ce facteur. Le seul facteur en lien avec la combustion de bois qui était associé à une diminution de l'imprégnation en nickel était l'utilisation d'un mode de chauffage au bois (cheminée/poêle).

Deux facteurs en lien avec les **matériaux de construction** augmentaient l'imprégnation en nickel : la **date de construction du logement principal**, et la fréquence de réalisation de **travaux de rénovation**. Le nickel est utilisé dans de nombreux alliages, notamment les aciers inoxydables, ou encore comme revêtement protecteur (nickelage). Le fait d'habiter dans un logement ancien ou de réaliser des travaux de rénovation peut exposer à des poussières de nickel issus de ces matériaux.

La **date de prélèvement** était associée à une diminution de l'imprégnation en nickel. Cette diminution est particulièrement visible entre les individus prélevés avant le 1^{er} octobre et ceux prélevés après, soit la date du début de l'écobuage (Figure IV.7.4). Cette association peut avoir deux origines : i) soit une diminution de la concentration atmosphérique au cours de la période de prélèvement entraînant une diminution de l'exposition, ii) soit une perturbation du métabolisme liée à un événement temporel. Les concentrations atmosphériques en nickel ne montraient pas de tendance particulière à la diminution au cours de la période de prélèvement (Figure IV.7.2). Il est donc plus probable que le métabolisme du nickel ait été perturbé, entraînant une plus faible élimination le long de la période de prélèvement. Les concentrations atmosphériques en certains polluants (dioxines/furanes, HAP) augmentaient significativement à partir du mois d'octobre suite aux activités d'écobuage et au début du chauffage individuel au bois (cf Figures V.1.3 et VI.3.2) entraînant une sur-imprégnation significative des individus en ces polluants, associée à la date de prélèvement. Une hypothèse serait que certains polluants émis lors de cette période jouent un rôle dans le métabolisme du nickel, et qu'une surexposition à ces polluants entraîne une diminution de l'élimination urinaire du nickel. La diminution de l'imprégnation avec la date de prélèvement était également observée dans la présente étude pour l'antimoine et le mercure, alors qu'une augmentation de l'imprégnation était observée pour le cobalt et le vanadium.

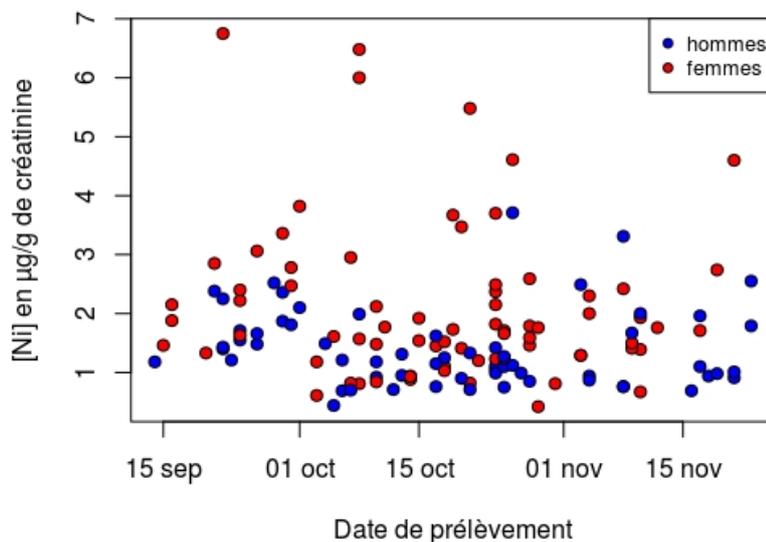


Figure IV.7.4 – Concentrations urinaires brutes en nickel en fonction de la date de prélèvement

3) Facteurs influençant l'imprégnation en nickel associés à la zone d'étude

La zone d'exposition n'avait pas d'influence sur les imprégnations en nickel, que ce soit par l'inhalation (zone d'exposition seule) ou par des voies d'exposition indirectes (jardinage, autoconsommation...). Nous n'avons donc pas mis en évidence de surexposition de la population de Fos-sur-Mer au nickel dans cette étude malgré des concentrations atmosphériques en nickel plus élevées dans la zone exposée que dans la zone témoin.

Chapitre IV.8

Plomb (Pb)

Synthèse

Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none">– Biomarqueur : plomb sanguin en $\mu\text{g/L}$. Demi-vie : élimination en 30 minutes, 30 jours et 10 ans.– $N = 129$.– 2,2 % de données censurées.– Modèle de régression linéaire multiple (lm).– Concentrations dans l'échantillon d'étude : moyenne géométrique = 16,2 $\mu\text{g/L}$; P95 = 39,8 $\mu\text{g/L}$.
Qualité de l'air	<ul style="list-style-type: none">– Dans l'atmosphère les $\text{PM}_{2,5}$ ont une concentration moyenne en plomb de $3,4 \pm 1,5 \text{ ng.m}^{-3}$ en zone exposée, contre $3,4 \pm 1,2 \text{ ng.m}^{-3}$ en zone témoin. Les concentrations en plomb ne sont pas significativement différentes entre les 2 zones.– Les concentrations en plomb dans les lichens sont significativement plus élevées en zone exposée qu'en zone témoin (respectivement $10,4 \pm 6,9 \text{ mg.kg}^{-1}$ contre $4,0 \pm 0,9 \text{ mg.kg}^{-1}$).
Facteurs individuels	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en plomb associée à l'âge, au sexe et à la vitamine D.
Facteurs alimentaires	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en plomb associée à la consommation fréquente de vin.– Diminution de l'imprégnation en plomb associée à la consommation régulière de légumes.
Facteurs de variation (habitat, loisirs...)	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en plomb associée à la pratique de la chasse, l'utilisation de pesticides, l'usinage et la manipulation de bois traités et l'exposition à un incendie.– Diminution de l'imprégnation en plomb pour les retraités et les inactifs par rapport aux employés/ouvriers.
Facteurs d'exposition (associés à la zone d'étude)	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en plomb avec l'habitat en zone exposée.– Augmentation de l'imprégnation en plomb avec la pratique du jardinage en zone témoin.

IV.8.1 Contexte

1) Informations sur le plomb

a) Généralités

Le plomb est un élément métallique que l'on trouve naturellement dans la croûte terrestre à hauteur de 14 mg/kg en moyenne, avec des concentrations très hétérogènes. Ses principaux usages sont : les batteries automobiles, les munitions, les pigments, les alliages, l'enrobage de câbles, la protection contre les rayonnements, la soudure. Le plomb a été interdit en France dans les peintures (en 1948), dans les canalisations (en 1995) et dans les carburants (en 1999). Les principales sources d'émission du plomb sont anthropiques : industrie du plomb, sidérurgie, extraction minière, recyclage de batteries électriques. Les sols sont fortement contaminés par l'utilisation des essences plombées avant les années 2000 (INERIS, 2016).

b) Causes d'exposition

Les principales causes d'exposition au plomb pour la population générale sont (Fréry et al., 2011; ATSDR, 2007c) :

- L'alimentation : crustacés, mollusques, abats, pain, sucre, eaux contaminées par des canalisations plombées, consommation d'alcool (vin), aliments contaminés par des céramiques artisanales ou du cristal, végétaux cultivés sur sol contaminé.
- Le contact avec de la peinture au plomb (habitat ou rénovation de logement ancien).
- Les loisirs impliquant la pratique du tir (chasse), de la fonte de soldats de plomb, de vitrail, de poterie, de céramique, de vernis.
- L'environnement : proximité de voies de circulation routière importante, d'industries métallurgique ou de recyclage de batteries, d'incinérateurs.
- L'exposition professionnelle : professionnels du bâtiment (intervention sur peinture ou canalisation contaminées, travaux de couverture avec soudure au plomb), professionnels de l'industrie (métallurgie, fabrication et recyclage de batteries et de piles, fabrication de cristal, de céramique, de peinture, de plastique), artisans (vitrail, poterie, fonderie d'art, joaillerie), profession induisant une présence répétée sur des stands de tirs.

c) Effets sanitaires

Le plomb perturbe de nombreuses voies métaboliques et différents processus physiologiques. Il interfère notamment avec des éléments essentiels comme le calcium, le zinc et le fer et inhibe certaines enzymes. Les principaux organes cibles sont le système nerveux central, les reins et la moelle osseuse mais il peut avoir également des effets sur la reproduction. Chez l'adulte, les troubles sur le système nerveux central sont visibles en général au-delà de 400 µg/L, notamment au niveau de l'organisation visuospatiale et de la mémoire verbale à court terme, de certains troubles du comportement et de l'altération de la dextérité manuelle. Ces troubles peuvent aller jusqu'à des troubles de la conscience, des convulsions et divers syndromes neurologiques pouvant conduire au décès ou à des séquelles invalidantes. Le jeune enfant dont le système nerveux n'est pas encore mature, y est particulièrement sensible, notamment in utero. Même une faible exposition au plomb peut nuire au développement intellectuel, au comportement, à la croissance et à l'audition des nourrissons. L'intoxication par le plomb chez l'enfant, appelé saturnisme infantile, est une maladie à déclaration obligatoire. La toxicité rénale associée à l'exposition chronique au plomb est double : une atteinte tubulaire est possible quand la plombémie dépasse 400 µg/L, elle guérit quand la plombémie diminue ; une plombémie supérieure à 500 µg/L pendant une longue période (plus de 10 ans) peut conduire à une atteinte glomérulaire et tubulo-interstitielle définitive persistante quand la plombémie diminue. Plusieurs études ont montré que l'exposition au plomb augmentait la pression artérielle chez les adultes mais c'est un effet modéré. Le plomb interfère avec la synthèse de l'hème ce qui peut influencer la concentration sanguine d'hémoglobine (à partir de 400 µg/L) et conduire à une anémie (à partir de 800 µg/L). Les effets défavorables

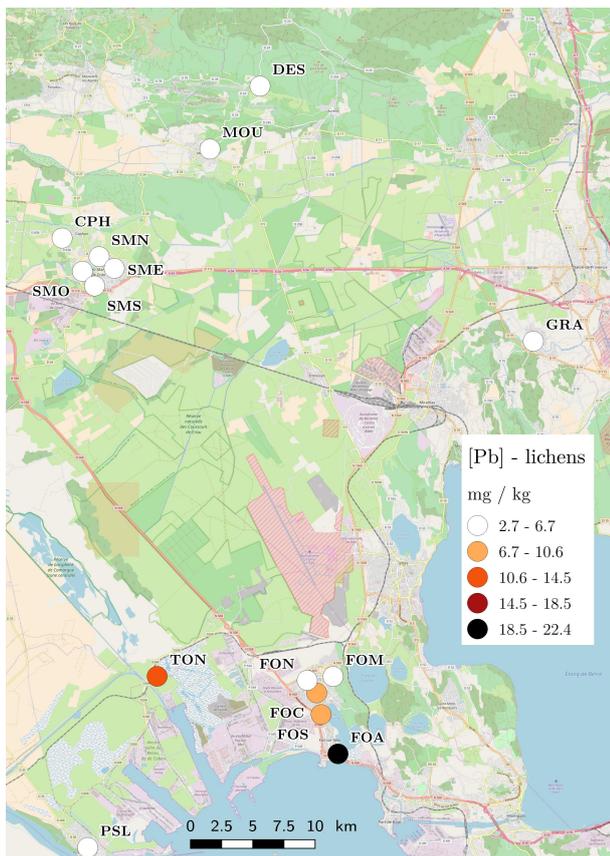


Figure IV.8.1 – Concentrations en Pb dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016)

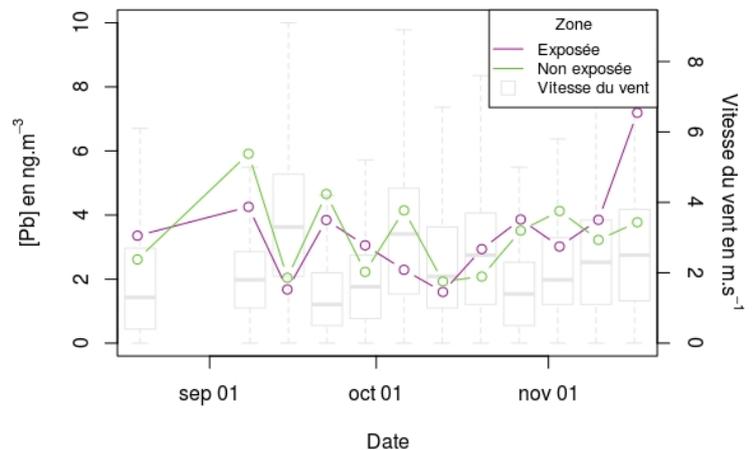


Figure IV.8.2 – Concentrations en Pb dans les $PM_{2,5}$ prélevées lors de la campagne INDEX (2016) et boxplots représentant les vitesses de vent pour les périodes de chaque prélèvement

du plomb sur la reproduction font encore l'objet de recherches (risques d'avortement spontané, d'accouchement prématuré et/ou de petit poids de naissance, altération de la qualité du sperme). Le plomb est classé dans le groupe 2B des agents susceptibles d'être cancérogènes pour l'homme par le CIRC (2A pour le plomb sous forme inorganique), notamment pour les cancers cérébraux, de l'estomac et du rein (ATSDR, 2007c; INRS, 2010; Fréry et al., 2011).

L'analyse du plomb sanguin (plombémie) est l'indicateur de référence pour mettre en évidence une contamination par le plomb passée ou présente. En effet, la plombémie reflète un état ponctuel d'équilibre entre un processus de contamination éventuellement en cours, mais surtout le stockage ou le déstockage du plomb osseux, et son élimination (excrétion, phanères, sueur).

2) Pollution atmosphérique locale

En 2016, sur la commune de Fos-sur-Mer, seule l'entreprise Arcelor Mittal (sidérurgie) déclarait émettre du Pb dans l'atmosphère (4690 kg/an), et dans le milieu aquatique (161 kg/an) (IREP, 2017). Dans la zone témoin, aucune industrie ne déclarait émettre ce polluant.

Dans la zone exposée, les concentrations en Pb dans les lichens étaient très variables (Figure IV.8.1), avec une moyenne de $10,4 \pm 6,9$ mg.kg⁻¹ (n=5), et un maximum de 22,4 mg.kg⁻¹ observé dans le quartier de Fos Arènes. Dans la zone témoin, les concentrations en Pb étaient plus homogènes, avec une moyenne de $4,0 \pm 0,9$ mg.kg⁻¹ (n=7) et étaient similaires entre les zones rurales et l'urbanisation de Saint-Martin-de-Crau (p=0,63). Les niveaux de concentrations en Pb dans les lichens de la zone exposée étaient significativement plus élevés que dans la zone témoin (p=0,001).

Dans les $PM_{2,5}$ de la zone exposée (Figure IV.8.2), les concentrations en Pb variaient de 1,6 à 7,2 ng.m⁻³ avec une moyenne de $3,4 \pm 1,5$ ng.m⁻³. Dans la zone témoin, les concentrations en Pb variaient de 1,9 à 5,9 ng.m⁻³ avec une moyenne de $3,4 \pm 1,2$ ng.m⁻³. Sur l'ensemble de la période de prélèvement, les concentrations en Pb dans les $PM_{2,5}$ n'étaient pas significativement plus élevées dans la zone exposée que dans la zone témoin (p=0,54).

IV.8.2 Description des plombémies dans l'échantillon d'étude

Les statistiques descriptives des plombémies sont présentées en fonction de la zone d'exposition dans le Tableau IV.8.1.

La moyenne géométrique des concentrations du plomb sanguin était de 16,22 $\mu\text{g/L}$ [14,66–17,93] sur l'ensemble de l'échantillon d'étude. La valeur maximale était de 75,80 $\mu\text{g/L}$ et 3 valeurs (2,2 %) étaient inférieures à la limite de quantification (la LOQ/2 a été substituée à toutes ces valeurs dans toute l'analyse). Aucun individu de l'étude ne dépassait le seuil de 100 $\mu\text{g/L}$ recommandé pour une surveillance particulière des travailleurs (décret n°2003-1254, 23 déc 2003). Ce seuil de 100 $\mu\text{g/L}$ a été abaissé en 2015 à 50 $\mu\text{g/L}$ pour les enfants. Le manque de données concernant les adultes n'a pas permis de modifier le seuil actuel de 100 $\mu\text{g/L}$ bien que des effets (notamment rénaux) soient également suspectés pour des plombémies inférieures à 100 $\mu\text{g/L}$. Dans l'étude INDEX, 2 individus avaient des plombémies supérieures à 50 $\mu\text{g/L}$. Il s'agissait d'hommes de la zone exposée, appartenant à différentes catégories d'âge (40-49 et 50-65 ans). L'un d'entre eux cumulait les pratiques (alimentaires et de loisirs) associées dans la suite de cette étude à une élévation de la plombémie, alors que l'autre individu ne présentait que peu de facteurs d'exposition relevés dans cette étude.

Il n'y avait pas de différence significative entre les moyennes géométriques brutes de la zone exposée et de la zone témoin ($p=0,80$). L'étude des facteurs de confusion et de variation qui suit permet de vérifier si une différence n'apparaît pas après ajustement sur ces facteurs.

Tableau IV.8.1 – Plombémies dans l'échantillon d'étude en fonction de la zone d'exposition (Concentrations brutes exprimées en $\mu\text{g/L}$)

	N	<LOQ	Moyenne arith.	Moyenne géom.	Percentiles					
			MA [IC ₉₅ %]	MG [IC ₉₅ %]	P50	P75	P95	Min	Max	p
Total	129	3	19,0 [17,0–21,0]	16,2 [14,7–17,9]	16,2	23,0	39,8	3,0	75,8	
Zone exposée	74	1	19,5 [16,5–22,5]	16,4 [14,3–18,8]	16,1	22,0	43,2	3,0	75,8	0,80
Zone témoin	55	2	18,3 [15,9–20,8]	16,0 [13,7–18,6]	17,4	23,5	34,2	3,0	45,2	

MG : moyenne géométrique IC : intervalle de confiance <LOQ : Limite de quantification

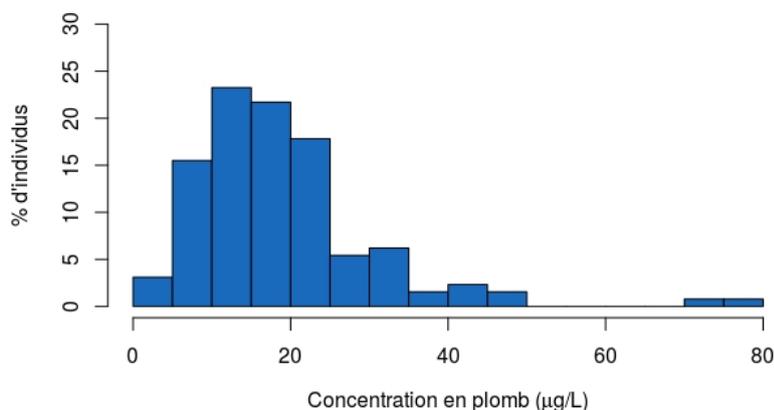


Figure IV.8.3 – Distribution des plombémies dans l'échantillon d'étude

IV.8.3 Étude des facteurs d'exposition

Les résultats présentés ci-dessous sont ceux issus du modèle final contenant l'ensemble des facteurs de variation et de confusion, ainsi que les facteurs associés à la zone d'exposition. Ce modèle expliquait de manière significative ($p < 2,2 \cdot 10^{-16}$) 62,7 % de la variabilité des plombémies (R^2 ajusté). Les variables explicatives gardées dans le modèle final étaient, par ordre décroissant de contribution : l'âge, le sexe, l'interaction âge/sexe, la fréquence de manipulation de bois traités, l'exposition à un incendie dans les 5 ans, le taux sanguin de vitamine D, la pratique de la chasse, la CSP, la fréquence de consommation de légumes, la fréquence de consommation de vin, l'utilisation de pesticides dans le jardin, la pratique de jardinage, la zone d'exposition et l'interaction zone d'exposition/pratique de jardinage.

1) Facteurs de variation et de confusion (non associés à la zone d'étude)

Tableau IV.8.2 – Plombémies moyennes en $\mu\text{g/L}$ ajustées¹ sur les facteurs du modèle final (facteurs qualitatifs)

Facteurs	Moyennes géom. ajustées	IC _{95%}	p
Sexe			
Hommes (30 ans)*	14,2	[11,4–17,9]	<0,0001
Femmes (30 ans)	6,19	[5,15–7,45]	
Sexe			
Hommes (65 ans)*	23,9	[19,5–29,3]	0,013
Femmes (65 ans)	34,0	[28,1–41,2]	
CSP			
Employes/ouvriers*	17,5	[15,9–19,3]	0,74 0,99 0,58 0,026
Agr. Art. Com. Chefs d'entreprise	20,2	[16,3–24,9]	
Cadres et professions intellectuelles	17,7	[14,9–21,0]	
Professions intermédiaires	14,5	[11,6–18,3]	
Retraité/Inactif	13,5	[11,8–15,5]	
Utilisation de pesticides			
Non*	15,4	[14,2–16,7]	0,018
Oui	18,3	[16,4–20,5]	
Pratique de la chasse			
Non*	16,1	[15,2–17,2]	0,031
Oui	23,5	[16,8–32,7]	
Usinage et manipulation de bois traités			
< Mensuel*	16,2	[15,2–17,2]	0,013
≥ Mensuel	27,7	[18,2–42,2]	
Exposition à un incendie dans les 5 ans			
Non*	15,8	[14,9–17,0]	0,044
Oui	19,6	[16,3–23,5]	
Fréquence consommation de vin			
< Quotidien*	15,7	[14,7–16,8]	0,002
Quotidien	22,0	[18,0–26,7]	
Fréquence de consommation de légumes			
Hebdomadaire*	19,7	[17,0–22,8]	0,007
Quotidien	15,7	[14,7–16,8]	

¹Facteurs d'ajustement : âge, sexe, vitamine D, jardinage, CSP, consommation vin, chasse, pesticides, manipulation de bois traité, exposition à un incendie, consommation légumes, zone d'exposition, interaction jardinage/zone d'habitation, interaction sexe/âge.

* Niveau de référence utilisé pour les tests de comparaison.

Dans un premier temps, les caractéristiques personnelles ou habitudes de vie associées aux variations de plombémie ont été identifiées, afin de tenir compte de leur influence et ainsi d'isoler le rôle

Tableau IV.8.3 – Pourcentage de variation des plombémies (en $\mu\text{g/L}$) ajustées¹ sur les facteurs du modèle final (facteurs quantitatifs)

Facteurs	Augmentation	% de variation	IC _{95%}	p
Âge (hommes)				
	1 an	1,49 %	[0,39–2,60]	
	5 ans	7,70 %	[2,00–13,7]	<0,0001
Âge (femmes)				
	1 an	4,99 %	[4,00–5,98]	
	5 ans	27,6 %	[21,7–33,7]	<0,0001
Taux de vitamine D				
	1 ng/mL	1,11 %	[0,21–2,03]	0,012
	5 ng/mL	5,96 %	[1,07–10,6]	

¹ Facteurs d'ajustement : âge, sexe, vitamine D, jardinage, CSP, consommation vin, chasse, pesticides, manipulation de bois traité, exposition à un incendie, consommation légumes, zone d'exposition, interaction jardinage/zone d'habitation, interaction sexe/âge.

propre des facteurs de risque associés à l'environnement de la zone industrielle et portuaire. Les plombémies moyennes ajustées, basées sur le modèle final, sont présentées dans le Tableau IV.8.2 pour les variables qualitatives, et les pourcentages de variation des plombémies sont présentés dans le Tableau IV.8.3 pour les variables quantitatives. Ces caractéristiques expliquaient à elles seules 61,4 % de la variabilité des plombémies. Les caractéristiques qui influençaient le plus significativement le modèle étaient l'âge (explique 30,9 % de la variabilité), le sexe (13,1 %), l'interaction entre l'âge et le sexe (6,76 %).

Parmi ces facteurs, l'**âge** était le facteur qui influençait le plus fortement les variabilités des plombémies. Celles-ci augmentaient linéairement avec l'âge ($p=0,008$), mais différemment selon le **sexe** ($p<0,0001$, Tableau IV.8.3). Ainsi, pour les hommes, chaque année supplémentaire était associée à une hausse de la plombémie de 1,5[0,4–2,6] % (7,7 % pour 5 ans). Pour les femmes, cette hausse était de 5,0[4,0–6,0] % en 1 an (27,6 % pour 5 ans). Les hommes avaient donc une plombémie différente de celle des femmes ($p<0,0001$), l'écart entre les deux sexes variant avec l'âge. Ainsi, à 30 ans, les hommes avaient une plombémie plus de 2 fois plus élevée que celle des femmes (MG ajustée de 14,2 $\mu\text{g/L}$ contre 6,19 $\mu\text{g/L}$), et cette différence s'atténuait jusqu'à ce que la plombémie des femmes soit supérieure à celle des hommes (à partir de 54,5 ans).

Les autres facteurs non associés au site d'étude expliquaient de 0,62 % à 2,57 % de variabilité de la plombémie. Ces facteurs étaient la fréquence d'usage et de manipulation de bois traité, la concentration en vitamine D, l'exposition à un feu dans les 6 derniers mois, la pratique de la chasse, la consommation de légumes, la CSP, la consommation quotidienne de vin, l'utilisation de produits chimiques type pesticides dans le jardin, la pratique du jardinage.

Deux de ces facteurs étaient protecteurs : la **fréquence de consommation de légumes** et la **CSP**. Les individus consommant quotidiennement des légumes (MG ajustée=15,7[14,7–16,8] $\mu\text{g/L}$) avaient une plombémie ajustée inférieure à ceux ne consommant des légumes qu'hebdomadairement (MG ajustée = 19,7[17,0–22,8] $\mu\text{g/L}$, $p=0,007$). Les inactifs (chômeurs, retraités, au foyer...) avaient une plombémie ajustée plus faible que celle des employés/ouvriers (MG ajustées : 13,5[11,8–15,5] contre 17,5[15,9–19,3] $\mu\text{g/L}$ respectivement, $p=0,001$) par rapport aux employés. Les autres CSP n'entraînaient pas de variabilité de plombémies significatives par rapport aux employés/ouvriers.

La concentration sanguine en **vitamine D** expliquait 2,21 % de la variabilité des plombémies ($p=0,016$). Pour chaque augmentation du taux individuel de vitamine D de 1 ng/mL, la plombémie augmentait linéairement de 1,11% [0,21%–2,03%].

La **fréquence de consommation de vin** était significative dans le modèle ($p=0,002$) et expliquait 1,34 % de la variabilité des plombémies. Cet effet n'étant significatif que pour la catégorie de consommateurs quotidiens (MG ajustée = 15,7[14,7–16,8] $\mu\text{g/L}$), les autres consommateurs ont été groupés en une seule catégorie afin d'optimiser la puissance du modèle (MG ajustée = 22,0[18,0–26,7]

$\mu\text{g/L}$). La fréquence de consommation d'alcool (bière, vin, alcool fort indifféremment) était également significative, mais moins que le vin isolé des autres alcools.

L'utilisation de produits chimiques type **pesticides** dans le jardin expliquait 0,98 % de la variabilité des plombémies ($p=0,018$). Les individus utilisant ce type de produit avaient une plombémie augmentée de 19 % par rapport à ceux n'en utilisant pas.

L'**exposition à un incendie** dans les 5 dernières années expliquait 2,21 % de la variabilité des plombémies ($p=0,045$). Les individus exposés avaient une moyenne géométrique ajustée de 19,6[16,3–23,5] $\mu\text{g/L}$ contre 15,8[14,9–17,0] $\mu\text{g/L}$ pour les non exposés à un incendie.

Les loisirs qui augmentaient significativement les plombémies étaient la **pratique de la chasse** (+46 % d'augmentation) et la **manipulation de bois traités** (à une fréquence à minima mensuelle, +71 %). Ces 2 variables, qui expliquaient 4,8 % de la variabilité des plombémies, étaient limitées en terme d'interprétation par la faible proportion d'individus pratiquant ces loisirs, ce qui se traduit dans l'analyse par des intervalles de confiance larges pour ces variables. Le modèle a donc été testé pour vérification en combinant ces 2 variables au sein d'une variable "loisirs exposant au plomb", qui était également significative ($p=0,0019$). La **pratique du jardinage** était également une variable explicative de la plombémie, mais celle-ci étant significative en interaction avec la zone, elle sera traitée dans le paragraphe suivant.

2) Facteurs de variation spécifiques aux femmes

Le modèle final (ne contenant pas la variable **sexe**) a été appliqué sur les femmes de l'échantillon d'étude, en ajoutant le nombre d'enfants et la durée d'allaitement cumulée. Aucune de ces deux variables n'était significative ($p=0,40$ et $p=0,06$). La tendance observée avec la durée d'allaitement cumulée allait dans le sens d'une augmentation de la plombémie.

3) Facteurs d'exposition associés à la zone d'étude

La **zone d'exposition** influençait significativement la plombémie ($p=0,018$) en expliquant 0,50% de sa variabilité (Tableau IV.8.4). Les individus habitant dans la zone exposée avaient en moyenne une plombémie plus élevée que celle des individus de la zone témoin (moyenne géométrique ajustée de 15,1 $\mu\text{g/L}$ [13,7–16,7] en zone témoin contre 17,2 $\mu\text{g/L}$ [15,8–18,7] dans la zone exposée). L'**interaction entre la pratique du jardinage et la zone d'étude** était significative au seuil choisit pour les facteurs d'exposition ($p=0,10$) et expliquait 0,80 % de la variabilité des plombémies. Si l'on considérait l'échantillon total de l'étude, la pratique du jardinage augmentait significativement la plombémie (+17 %, $p=0,012$). Mais cette augmentation n'était significative que dans la zone témoin (+34 %, $p=0,018$) alors qu'elle n'était pas significative dans la zone exposée (+5,4 %, $p=0,52$).

Tableau IV.8.4 – Plombémies moyennes en $\mu\text{g/L}$ ajustées¹ sur les facteurs du modèle final selon la zone d'étude (moyenne géométrique ajustée[IC₉₅])

Facteurs	Total	Zone exposée	Zone témoin	p
Zone d'exposition	16,2[14,7–17,9]	17,2[15,8–18,7]	15,1[13,7–16,7]	0,05
Pratique du jardinage				
Non	14,6[13,0–16,5]	16,6[14,4–19,1]	12,4[10,2–15,1]	0,018
Oui	17,1[15,8–18,5]	17,5[15,7–19,5]	16,6[14,8–18,6]	0,52

¹ Facteurs d'ajustement : âge, sexe, vitamine D, jardinage, CSP, consommation vin, chasse, pesticides, manipulation de bois traité, exposition à un incendie, consommation légumes, zone d'exposition, interaction jardinage/zone d'habitation, interaction sexe/âge.

4) Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité a été effectuée sur les plombémies en excluant les individus présentant les plombémies extrêmes (99^e percentile). La plupart des relations observées dans le modèle final restaient significatives à l'exception de la manipulation de bois traité ($p=0,12$) et de la pratique de la chasse ($p=0,29$), pour lesquels les effectifs, qui étaient déjà faibles dans le jeu de données complet (respectivement $N=4$ et $N=5$), étaient diminués dans l'analyse de sensibilité.

IV.8.4 Discussion

1) Comparaisons nationales et internationales de la Plombémie

L'étude ENNS (Fréry et al., 2011) a permis de mesurer une plombémie moyenne de la population française de 25,7 $\mu\text{g/L}$ pour des prélèvements réalisés en 2006-2007. Cette étude, comparée à une étude antérieure (INSERM, 1999) avait révélé une diminution de 60 % de la plombémie moyenne en 10 ans chez les hommes jeunes, attribuée à la réduction de l'exposition au plomb de la population. Aux États-Unis, la diminution observée entre 2004 et 2014 dans la population de l'étude NHANES (CDC, 2017) était de 36 % (Figure IV.8.4). Les plombémies rapportées par cette étude, systématiquement plus faibles que celles des études françaises et européennes sur les mêmes périodes, sont attribuées à l'interdiction antérieure de la vente d'essence sans plomb dans ce pays, qui a commencé dans les années 1970, contre les années 1990 en France (Fréry et al., 2011). Les résultats de l'étude de biosurveillance ESTEBAN, réalisée sur la population française en 2016, ne sont pas encore publiés au moment de la parution du présent rapport. Néanmoins, au vu de l'évolution mondiale vers une diminution des plombémies précédemment constatées, attribuée à l'interdiction des essences plombées, nous émettons l'hypothèse que les faibles plombémies observées dans notre étude par rapport au niveau de la population française en 2006-2007 pourraient être à un niveau comparable aux plombémies actuelles à l'échelle nationale.

Tableau IV.8.5 – Moyennes géométriques du plomb dans le sang en $\mu\text{g/L}$ au niveau national et international

Pays	Année de collecte	Effectif	Contexte	MG	Référence
France	2006-2007	2029	H/F, 18–74 ans	25,9	Fréry et al. (2011)
France	2008-2010	1992	H/F, 20–59 ans	18,8	Nisse et al. (2017)
France	2011	1968	F, 18–44 ans, enceintes*	8,30	Dereumeaux et al. (2016)
États-Unis	2003-2004	4525	H/F, > 20 ans	15,2	CDC (2017)
États-Unis	2013-2014	2695	H/F, > 20 ans	9,67	CDC (2017)
France	2016	129	H/F, 30–65 ans, exp/témoin	16,2	Cette étude

MG : moyenne géométrique * : Sang du cordon

2) Facteurs influençant les plombémies indépendamment de la zone d'étude

Une augmentation des plombémies a été mise en évidence avec l'âge, cette augmentation étant par ailleurs plus importante chez les **femmes** que chez les hommes. L'effet de l'âge sur les plombémies est largement documenté et s'explique par l'accumulation du plomb dans l'organisme, et notamment dans les os, avec une demi-vie variant de 1 à 20 ans (ATSDR, 2007c). Le plomb est ensuite diffusé du système osseux vers le système sanguin. L'augmentation annuelle de 2,5 % de la plombémie dans l'étude sur l'imprégnation des riverains d'incinérateurs, indifféremment selon le sexe (Fréry et al., 2009), est située entre les augmentations annuelles de l'étude INDEX des hommes et des femmes. L'étude ENNS avait mis en avant une plombémie plus élevée chez les hommes que chez les femmes. L'hypothèse d'une différence métabolique liée aux système hormonal avait été suggérée. Les femmes avant la ménopause pourraient stocker plus de plomb osseux que les hommes, avec une diffusion plus lente vers la circulation sanguine. Après la ménopause, et notamment avec les phénomènes d'ostéoporose, le plomb serait

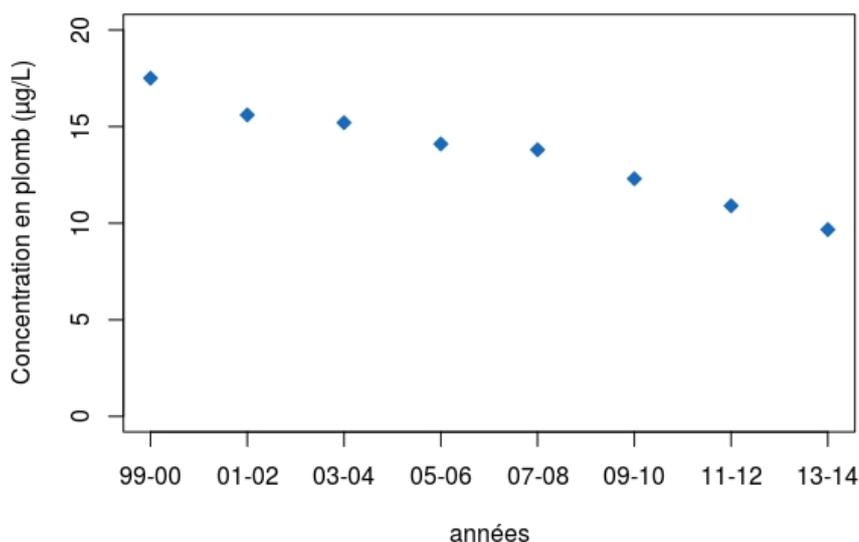


Figure IV.8.4 – Évolution des plombémies dans la population adulte américaine entre 1999 et 2014, étude NHANES (CDC, 2017)

relargué à un rythme accéléré (Silbergeld et al., 1988; Symanski and Hertz-Picciotto, 1995). Néanmoins, dans les précédentes études françaises (incinérateurs et ENNS), aucune interaction n'avait été observée entre l'âge et le sexe pour confirmer cette hypothèse. Une autre explication serait une exposition au plomb moins fréquente chez les femmes. Dans notre étude, la persistance de la significativité de l'interaction entre sexe et âge, même après ajustement sur les principaux loisirs exposant au plomb (chasse, pratique du jardinage, manipulation de bois traités), laisse plutôt supposer une influence du métabolisme pré et post-ménopause. Par ailleurs, la durée d'allaitement cumulé était presque significatif dans le modèle spécifique aux femmes ($p=0,060$). Cette observation va dans le sens d'une perturbation métabolique lié à une décalcification osseuse, la durée d'allaitement cumulée étant un facteur de risque de l'ostéoporose (Hwang et al., 2016). L'augmentation de l'imprégnation avec la durée d'allaitement cumulée avait également été retrouvée dans notre étude pour l'antimoine. Ces deux métaux ont la particularité de s'accumuler dans les os.

Deux loisirs étaient associés à une augmentation des plombémies : la pratique de la chasse et la manipulation de bois traités. La **pratique de la chasse** expose au plomb lors de l'utilisation de plomb dans les munitions. L'**usinage et manipulation de bois traités** (poutres, meubles anciens) peut exposer à du bois recouvert de traitement biocide à base de céruse ou minium de plomb ou encore de peinture au plomb avant leur interdiction. Ces deux loisirs étaient également significatifs dans l'explication de la variabilité de la plombémie dans les études antérieures françaises (Fréry et al., 2009, 2011).

Les plombémies ajustées étaient plus élevées chez les individus ayant été exposés à un incendie dans les 5 ans. Parmi les 18 individus de l'échantillon de l'étude déclarant avoir été **exposés à un incendie dans les 5 dernières années**, 13 l'ont été dans les quelques mois précédant le prélèvement et 3 dans l'année précédente. La majorité des incendies étaient des incendies d'extérieur, du fait de la forte fréquence d'incendies durant les périodes estivales dans la zone. Une étude sur l'exposition individuelle des pompiers aux États-unis avait montré que de fortes concentrations en plomb ($>50 \mu\text{g.m}^3$) pouvaient être retrouvées dans les particules atmosphériques de certains incendies (Fabian et al., 2014).

L'augmentation du taux de **vitamine D** était associée à une augmentation des plombémies. Des corrélations positives entre les biomarqueurs de métaux et le taux sanguin en vitamine D ont déjà été remarquées dans plusieurs études (Schwalfenberg and Genuis, 2015). La vitamine D, qui induit la

formation de protéines complexées avec du calcium, qui elles-mêmes complexent le plomb, provoquerait une augmentation de l'absorption du plomb dans les reins et les os, par la suite diffusé vers le sang (Peraza et al., 1998).

Les retraités et inactifs avaient une plombémie ajustée plus faible que les employés/ouvriers. La **catégorie socio-professionnelle** peut être associée à des variations d'exposition à certains polluants. Ainsi, les ouvriers et les employés seraient plus exposés que les cadres, par leur habitat, leur mode de vie ou leurs professions. Dans l'étude INDEX, aucune différence significative de plombémies n'a été mise en évidence entre les catégories d'actifs. Toutefois, le faible effectif de l'étude a conduit à regrouper les grandes classes de CSP, ne permettant pas une analyse très fine.

L'**habitat ancien**, qui augmentait les plombémies dans les précédentes études de manière significative (Fréry et al., 2011) ou non (Fréry et al., 2009), n'avait pas d'influence dans l'étude INDEX. Il est important de noter que seules 8 personnes avaient une maison construite avant 1948 (date de l'interdiction des peintures au plomb), et qu'il est fort probable que des travaux de rénovations aient supprimé de nombreuses sources d'exposition au plomb au sein de ces habitats.

L'effet protecteur de la **consommation de légumes** sur les plombémies a déjà été montré dans les précédentes études françaises (Fréry et al., 2009, 2011). Cet effet peut s'expliquer par la faible teneur en plomb des légumes par rapport aux autres aliments (Millour et al., 2011). L'autoconsommation de légumes n'était pas significative.

L'arséniate de plomb, connu pour ses propriétés insecticide et fongicide, a été utilisé comme pesticide jusqu'en 2001 (InVS, 2008a). Son usage est désormais interdit depuis une quinzaine d'années, mais les sols qui ont accueilli des cultures traitées avec cette substance peuvent être toujours contaminés en arsenic et en plomb. Pour tester l'hypothèse d'une augmentation de la plombémie chez les utilisateurs de pesticides due à une utilisation antérieure d'arséniate de plomb, nous avons rajouté une interaction entre l'âge et l'utilisation de pesticides, qui s'est révélée presque significative ($p=0,057$). L'utilisation passée des pesticides ainsi que la composition de ceux-ci n'ayant pas été recherchés dans cette étude, nous ne disposons pas de plus d'éléments pour étayer cette hypothèse.

La **consommation fréquente de vin** était associée à une augmentation des plombémies. L'arséniate de plomb, mentionné dans le paragraphe précédent, a été particulièrement utilisé dans la viticulture, dernier domaine dans lequel il a été interdit (interdiction en 1973 dans les autres domaines de l'agriculture). D'autres sources de contamination du vin ont été précédemment citées pour expliquer son influence sur les plombémies, comme l'emploi d'habillages du bouchon en alliage étain-plomb, ou encore des tuyauteries, contenant ou soudées au plomb, utilisées dans les processus de vinification (Fréry et al., 2011).

3) Facteurs influençant les plombémies associés à la zone d'étude

a) Exposition par inhalation seule

Nous avons mis en évidence une association entre les plombémies et la zone d'exposition dans l'échantillon d'étude. Cette association, qui persiste après ajustement sur les divers facteurs de confusion, de variation et d'exposition, semble mettre en évidence une exposition au plomb par inhalation dans la zone exposée.

Une étude de source réalisée en 2013/2014 par l'IECP, AirPaca et l'Université d'Aix-Marseille (Sylvestre et al., 2017) a permis d'identifier les processus d'oxydation, de traitement en poche, d'agglomération, de cokerie et de haut-fourneaux de la sidérurgie comme produisant des particules très enrichies en plomb (jusqu'à $2,3 \text{ mg.g}^{-1}$). Les particules émises étaient majoritairement ultrafines, avec 95 % de l'aérosol présent sous forme de particules de diamètre $< 1 \mu\text{m}$. Ceci pourrait expliquer l'absence de différence significative des concentrations en plomb dans les $\text{PM}_{2,5}$ des 2 zones malgré la différence très significative observée entre les lichens de Fos-sur-Mer et ceux de Saint-Martin-de-Crau. Ainsi, le plomb d'origine industrielle pourrait être présent sous forme de particules ultrafines, qui représentent un faible masse dans les $\text{PM}_{2,5}$, mais sont particulièrement assimilables, par les lichens mais aussi par les humains. Ceci est compatible avec l'effet significatif de la zone d'exposition sur les plombémies, et permet de supposer le rôle de la zone industrialo-portuaire sur la contamination en

plomb de la population via l'inhalation, dans des concentrations toutefois largement inférieures au seuil recommandé actuellement par les autorités de santé (100 $\mu\text{g/L}$).

b) Exposition par la pratique du jardinage

Les individus pratiquant le jardinage avaient une imprégnation en plomb plus élevée que ceux ne le pratiquant pas, mais cette association n'était significative que chez les individus de la zone exposée. Les niveaux de concentrations en métaux des sols du territoire de l'Ouest de l'Étang de Berre ont été étudiés par l'IECP (Austruy et al., 2016), révélant des concentrations en plomb très variables dans les sols des communes d'Istres, Miramas, Grans/Cornillon-Confoux, Fos-sur-Mer et Port-Saint-Louis-du-Rhône. Un enrichissement en plomb d'origine anthropique était observé dans les sols de surface de la commune de Fos-sur-Mer, représentés essentiellement par des sols fersialitiques de type Crau sèche (facteur d'enrichissement = 2,3). Les sols de la zone témoin sont du même type que dans la zone exposée. Des contaminations en plomb dans la zone témoin sont possibles de par l'activité agricole importante dans la zone mais surtout par la présence de sites de fabrication de munitions qui ont pu conduire à des pollutions locales historiques des sols en plomb. Aucune analyse de polluants n'a pour l'heure été effectuée sur les sols de la zone de Saint-Martin-de-Crau, ne permettant pas de conclure sur l'hypothèse de la contamination des sols dans la zone témoin. De plus, l'interaction entre la pratique du jardinage en interaction avec la zone d'exposition a une p-value élevée ($p=0,10$) et doit être considérée avec précaution.

Une autre étude de l'IECP sur les transferts de polluants sols/plante (Austruy, 2016), a mis en avant une bioaccumulation du plomb dans les légumes feuilles à Fos-sur-Mer avec des concentrations proches de 100 $\mu\text{g/kg}$ de matière fraîche (MF) dans les parties consommées du végétal (normes européennes fixée à 300 $\mu\text{g/kg}$ MF), soit plus de deux fois supérieures aux concentrations mesurées dans les légumes feuilles cultivées dans le nord du territoire (Miramas, Grans, Istres, en moyenne 34,9 $\mu\text{g/kg}$ MF). Ces résultats montrent par ailleurs une accumulation préférentielle du Pb dans les parties aériennes du végétal sur les communes limitrophes à la ZIP de Fos (Fos-sur-mer et Port-Saint-Louis-du-Rhône) avec des concentrations dans les feuilles plus de deux fois supérieures à celles mesurées dans les racines semblant mettre en évidence une exposition atmosphérique en Pb. Néanmoins, la bioaccessibilité du plomb dans les légumes était assez faible (<40 %), ce qui pourrait expliquer que l'autoconsommation de légumes sur la zone exposée ne soit pas un facteur d'exposition significatif.

Chapitre IV.9

Vanadium (V)

Synthèse

Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none">– Biomarqueur : vanadium urinaire en $\mu\text{g/g}$ de créatinine. Demi-vie : élimination en 15-20 heures et 40-50 jours.– $N = 135$.– 3,7 % de données censurées.– Modèle de régression linéaire multiple (lm).– Concentrations dans l'échantillon d'étude : moyenne géométrique = $0,45 \mu\text{g/g}$ de créatinine ; $P95 = 1,23 \mu\text{g/g}$ de créatinine.
Qualité de l'air	<ul style="list-style-type: none">– Dans l'atmosphère, les $\text{PM}_{2,5}$ ont une concentration moyenne en vanadium de $2,1 \pm 1,6 \text{ ng.m}^{-3}$ en zone exposée, contre $1,2 \pm 0,9 \text{ ng.m}^{-3}$ en zone témoin. Les concentrations en vanadium sont significativement plus élevées en zone exposée.– Les concentrations en vanadium dans les lichens sont plus hétérogènes en zone exposée ($8,9 \pm 7,1 \text{ mg/kg}^{-1}$) qu'en zone témoin ($5,4 \pm 1,3 \text{ mg/kg}^{-1}$). Il n'y a pas de différence significative entre les 2 zones.
Facteurs individuels	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en vanadium associée au taux de créatinine, à l'âge et à la date de prélèvement.
Facteurs alimentaires	<ul style="list-style-type: none">– Néant
Facteurs de variation (habitat, loisirs...)	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en vanadium associée au trafic routier (200 m), au temps hebdomadaire passé en voiture et aux produits antimoustiques.
Facteurs d'exposition (associés à la zone d'étude)	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en vanadium associée à l'autoconsommation de volailles dans la zone témoin.– Augmentation de l'imprégnation en vanadium associée à l'autoconsommation d'œufs dans la zone exposée.

IV.9.1 Contexte

1) Informations sur le vanadium

a) Généralités

Le vanadium est un élément métallique que l'on trouve naturellement dans la croûte terrestre à hauteur de 120 mg/kg. Il est principalement utilisé dans des alliages de métaux ferreux et non ferreux. On peut le retrouver également dans l'industrie de la chimie, l'industrie automobile (oxydant pour pots catalytiques), dans la synthèse de pesticides. Les principales sources d'émission du vanadium sont essentiellement naturelles (érosion des sols, dépôts de cendres ou de suies suite à des incendies, volcanisme) mais aussi anthropiques (combustion de charbon ou de pétrole, industrie minière ou métallurgique liée au vanadium, trafic routier) (INERIS, 2012b).

b) Causes d'exposition

Les principales causes d'exposition au vanadium pour la population générale sont (Fréry et al., 2011; ATSDR, 2012c) :

- L'alimentation : coquillages, crustacés, poissons, vin, bière, abats, légumes secs, céréales.
- L'exposition à la fumée de tabac.
- La supplémentation en certaines vitamines ou minéraux. Des suppléments à base de vanadium sont utilisés chez les diabétiques et certains athlètes.
- L'environnement : à proximité de centrales électrothermiques, de raffineries.
- L'exposition professionnelle : maintenance des chaudières, travail à proximité de stocks de pétroles (navires, citernes), fumisterie, chaudronnerie.

c) Effets sanitaires

Chez l'homme, les composés inorganiques du vanadium sont essentiellement des irritants pulmonaires et oculaires. Les effets d'expositions par voie orale observés chez des volontaires sains sont des troubles gastro-intestinaux. L'exposition répétée aux dérivés du vanadium peut être responsable d'une coloration vert sombre de la langue, de rhinite, de pharyngite, de laryngite et de bronchite chroniques. Les contacts répétés avec les dérivés inorganiques du vanadium peuvent être responsables d'une coloration vert sombre de la peau et d'une dermatite d'irritation. Quelques cas d'eczéma de contact sont rapportés.

Des troubles neurologiques (céphalées, asthénie, sensations vertigineuses, tremblements, idées dépressives) ont été rapportés chez les travailleurs exposés au vanadium. Une étude a montré une prévalence élevée de palpitations, d'extrasystoles et de bradycardie chez les sujets exposés. Le vanadium est classé dans le groupe 2B des agents possiblement cancérigènes pour l'homme par le CIRC. En ce qui concerne sa génotoxicité, le pentoxyde de vanadium est classé en catégorie 2 : substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets mutagènes (ATSDR, 2012c; INRS, 2010; Fréry et al., 2011).

2) Pollution atmosphérique locale

En 2016, sur la commune de Fos-sur-Mer, seules les entreprises Arcelor Mittal (sidérurgie) et la raffinerie Esso déclaraient émettre du vanadium (respectivement 77,6 et 23,7 kg/an, (IREP, 2017)). Les émissions se font uniquement dans le milieu atmosphérique. De plus, la raffinerie Petroineos de Martigues est la première émettrice au niveau national, avec 5850 kg/an de vanadium relargués dans l'atmosphère en 2016. Dans la zone témoin, aucune industrie ne déclare émettre ce polluant.

Dans la zone exposée, les concentrations en vanadium dans les lichens étaient très variables (Figure IV.9.1), avec une moyenne de $8,9 \pm 7,1$ mg/kg⁻¹ (n=5), et un maximum de 21,0 mg/kg observé dans le quartier de Fos Arènes. Dans la zone témoin, les concentrations en vanadium étaient plus homogènes, avec une moyenne de $5,4 \pm 1,3$ mg/kg⁻¹ (n=7) et étaient similaires entre les zones rurales et l'urbanisation de Saint-Martin-de-Crau (p=0,11). Les niveaux de concentrations en vanadium dans

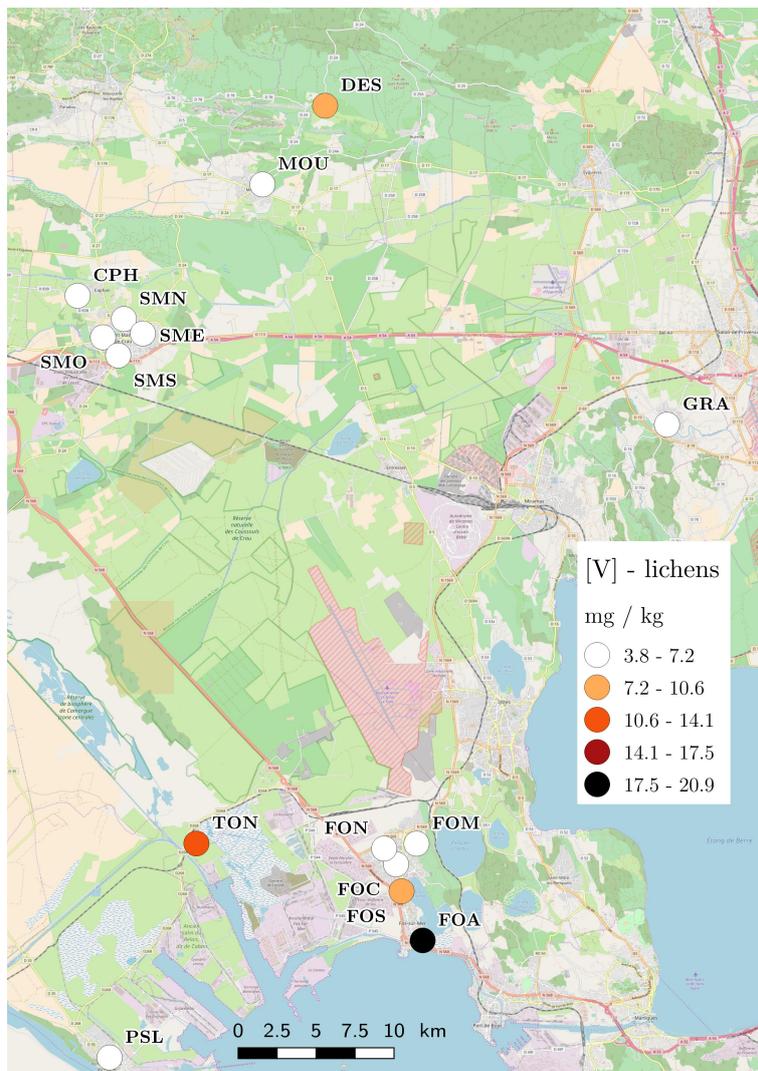


Figure IV.9.1 – Concentrations en vanadium dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016)

les lichens de la zone exposée n'étaient pas significativement plus élevés que dans la zone témoin ($p=0,38$) malgré la présence des 2 valeurs les plus élevées dans la zone exposée.

Dans les $PM_{2,5}$ de la zone exposée (Figure IV.9.2), les concentrations en V variaient de 0,1 à 5,1 $ng.m^{-3}$ avec une moyenne de $2,1 \pm 1,6 ng.m^{-3}$. Dans la zone témoin, les concentrations en V variaient de 0,06 à 2,7 $ng.m^{-3}$ avec une moyenne de $1,2 \pm 0,9 ng.m^{-3}$. Sur l'ensemble de la période de prélèvement, les concentrations en vanadium dans les $PM_{2,5}$ étaient significativement plus élevées dans la zone exposée que dans la zone témoin ($p=0,002$).

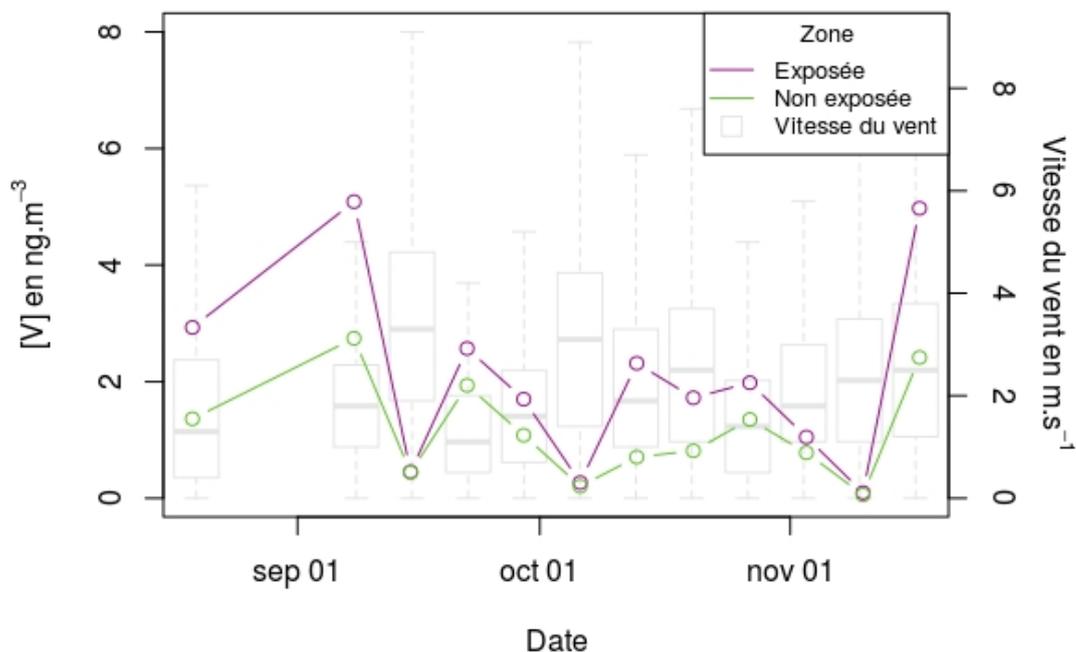


Figure IV.9.2 – Concentrations en vanadium dans les $PM_{2,5}$ prélevées lors de la campagne INDEX (2016) et boîtes à moustaches représentant les vitesses de vent pour les périodes de chaque prélèvement

IV.9.2 Description des concentrations urinaires en vanadium dans l'échantillon d'étude

Les statistiques descriptives des concentrations en vanadium sont présentées en fonction de la zone d'exposition dans le Tableau IV.9.1.

Du fait de 3 prélèvements non conformes, seuls 135 dosages ont été réalisés. La moyenne géométrique des concentrations urinaire en vanadium était de $0,45 \mu\text{g/g}$ de créatinine [$0,40\text{--}0,50$] sur l'ensemble de l'échantillon d'étude. La valeur maximale était de $1,93 \mu\text{g/g}$ de créatinine et 5 valeurs (3,7 %) étaient inférieures à la limite de quantification (la $LOQ/2$ a été substituée à toutes ces valeurs dans toute l'analyse). Aucun individu de l'étude ne dépassait le seuil de la valeur guide professionnelle de $50 \mu\text{g/g}$ de créatinine recommandé pour les travailleurs exposés (valeur guide française, 2007). Il n'y avait pas de différence significative entre les moyennes géométriques brutes de la zone exposée et de la zone témoin ($p=0,13$). L'étude des facteurs de confusion et de variation qui suit permet de vérifier si une différence n'apparaît pas après ajustement sur ces facteurs.

Tableau IV.9.1 – Concentrations urinaires en vanadium dans l'échantillon d'étude en fonction de la zone d'exposition (concentrations brutes exprimées en $\mu\text{g/g}$ de créatinine)

	N	<LOQ	Moyenne arith.	Moyenne géom.	Percentiles			Min	Max	p
			MA [IC ₉₅ %]	MG [IC ₉₅ %]	P50	P75	P95			
Total	135	3	0,54 [0,48–0,59]	0,45 [0,40–0,50]	0,44	0,66	1,23	0,03	1,93	
Zone exposée	78	3	0,49 [0,42–0,58]	0,42 [0,36–0,48]	0,41	0,57	1,35	0,07	1,93	0,13
Zone témoin	57	0	0,58 [0,50–0,66]	0,49 [0,42–0,58]	0,51	0,74	1,19	0,03	1,62	

MA : moyenne arithmétique MG : moyenne géométrique IC : intervalle de confiance

<LOQ : Limite de quantification

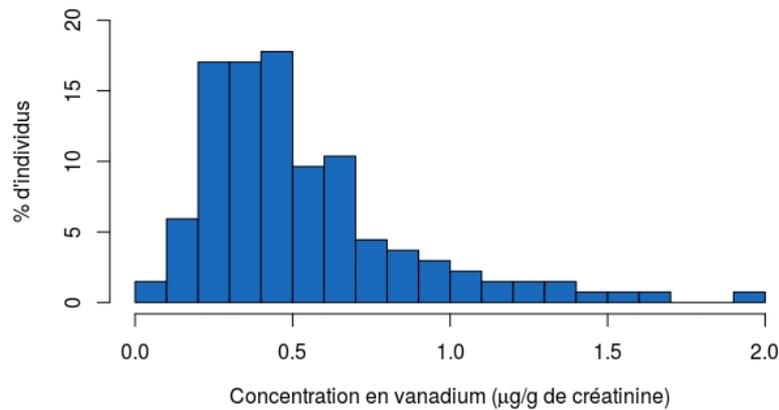


Figure IV.9.3 – Distribution en vanadium urinaire dans l'échantillon d'étude

IV.9.3 Étude des facteurs d'exposition

Les résultats présentés ci-dessous sont ceux issus des modèles finaux pour les concentrations en vanadium, contenant l'ensemble des facteurs de variation et de confusion, ainsi que les facteurs associés à la zone d'exposition. Le modèle du vanadium expliquait de manière significative 48,1 % de la variabilité ($p=1,8 \cdot 10^{-14}$). Les variables explicatives étaient l'âge, la créatinine, le jour de prélèvement, l'utilisation de produits anti-moustiques, la présence d'un axe routier important dans les 200 m autour de l'habitation, la fréquence d'utilisation de la voiture, l'origine de autoconsommation d'œufs et de volailles et la zone d'exposition.

1) Facteurs de variation et de confusion (non associés à la zone d'étude)

Dans un premier temps, les caractéristiques personnelles ou habitudes de vie associées aux variations du vanadium ont été identifiées, afin de tenir compte de leur influence et ainsi d'isoler le rôle propre des facteurs de risque associés à l'environnement de la zone industrielle et portuaire. Les concentrations urinaires moyennes en vanadium ajustées sur les facteurs des modèles finaux sont présentées dans le Tableau IV.9.2 pour les variables qualitatives, et les pourcentages de variation sont présentés dans le Tableau IV.9.3 pour les variables quantitatives. Les facteurs de variation et de confusion expliquaient à eux seuls 44,5 % de la variabilité du vanadium.

Tableau IV.9.2 – Moyennes géométriques ajustées des concentrations en vanadium (en µg/g de créatinine) sur les facteurs de leurs modèles finaux (facteurs qualitatifs)

Facteurs	Moyennes géom. ajustées ¹	IC _{95%}	p
Répulsifs anti-moustiques			
Non	0,38	[0,35–0,44]	0,0014
Oui	0,49	[0,45–0,54]	
Trafic routier à 200 m			
Non	0,40	[0,37–0,45]	0,0016
Oui	0,51	[0,46–0,57]	

¹Facteurs d'ajustement : âge, créatinine, date de prélèvement, lutte moustiques, trafic routier, fréquence voiture, origine autoconsommation d'œufs et de volailles, zone d'exposition.

Le **date de prélèvement** est la variable qui influençait le plus significativement le modèle ($p<0,0001$), en expliquant 22,4 % de la concentration en vanadium. Un individu de l'échantillon d'étude prélevé le lendemain d'un autre individu voyait son imprégnation en vanadium augmenter de

1,54 %. Le **taux de créatinine** expliquait 14,4 % des concentrations en vanadium ($p < 0,0001$). Une augmentation du taux de créatinine de 0,1 g/L faisait augmenter la concentration en vanadium de 4,02 [2,88–5,16] %. L'**âge** des individus expliquait seulement 0,57 % de la variabilité totale du modèle. Le temps passé en voiture par semaine expliquait 1,19 % de la variabilité ($p = 0,010$). Un individu de l'échantillon d'étude utilisant 1 heure de plus sa voiture voyait son imprégnation augmenter de 1,43 %.

Tableau IV.9.3 – Pourcentage de variation du vanadium urinaire (en $\mu\text{g/L}$) ajusté¹ sur les facteurs du modèle final (facteurs quantitatifs)

Facteurs	Augmentation	% de variation	IC _{95%}	p
Âge	1 an	1,89 %	[1,10–2,68]	<0,0001
	5 ans	9,79 %	[5,60–14,1]	
Taux de créatinine	0,1 g/L	4,02 %	[2,88–5,16]	<0,0001
	0,5 g/L	21,8 %	[15,2–28,6]	
Date de prélèvement	1 jour	1,54 %	[1,13–1,96]	<0,0001
	5 jours	7,95 %	[5,77–10,2]	
Temps passé en voiture	1 heure	1,43 %	[0,22–2,65]	0,010
	5 heures	7,34 %	[1,09–14,0]	

¹Facteurs d'ajustement : âge, créatinine, date de prélèvement, lutte moustiques, trafic routier, fréquence voiture, origine autoconsommation d'œufs et de volailles, zone d'exposition.

L'utilisation de répulsifs **anti-moustiques** (bougies, lotions, bombes, prise etc...) influençaient significativement le modèle du vanadium ($p = 0,001$). Ainsi, les individus utilisant ce type de produits avaient une concentration en vanadium plus élevée que ceux qui n'en utilisent pas (2,96 % du modèle final). La présence d'un axe routier important dans les 200 m est associé à une augmentation de l'imprégnation en vanadium de façon significative ($p = 0,0016$), et explique 2,97 % de la variabilité totale du modèle.

Les fréquences d'**autoconsommation de volailles et d'œufs** n'étaient pas significatives dans ce modèle. Par contre, les interactions entre la fréquence autoconsommation de volailles et d'œufs avec leur origine, étaient significatives. Elles seront traitées dans le paragraphe sur les facteurs d'exposition associés à la zone d'étude.

2) Facteurs de variation spécifiques aux femmes

Le modèle final (ne contenant pas la variable **sexe**) a été appliqué sur les femmes de l'échantillon d'étude, en ajoutant le nombre d'enfants et la durée d'allaitement cumulée. Aucune de ces deux variables n'était significative ($p = 0,74$ et $p = 0,94$).

3) Facteurs d'exposition associés à la zone d'étude

La **zone d'exposition** influençait la concentration en vanadium ($p = 0,045$) en expliquant 1,53% de sa variabilité (Tableau IV.9.4), les individus de la zone témoin ayant des concentrations urinaires en vanadium plus élevées que ceux de la zone exposée. L'**interaction entre l'autoconsommation d'œufs et la zone d'étude** expliquait 3,05 % de la variabilité des concentrations en vanadium ($p = 0,002$). Les individus pratiquant l'autoconsommation d'œufs en zone exposée avaient une imprégnation en vanadium plus élevée que les individus de la zone témoin. Si l'on considérait l'échantillon total de l'étude, l'autoconsommation d'œufs n'était pas significative. L'**interaction entre l'autoconsommation de volailles et la zone d'étude** explique 0,80 % de la variabilité des concentrations en vanadium ($p = 0,009$). Les individus pratiquant l'autoconsommation de volaille en zone témoin avaient

une imprégnation en vanadium plus élevée que les individus de la zone exposée. Si l'on considérait l'échantillon total de l'étude, l'autoconsommation de volailles n'était pas non plus significative.

Tableau IV.9.4 – Moyennes géométriques ajustées¹ des concentrations urinaires en vanadium (en $\mu\text{g/g}$ de créatinine) sur les facteurs du modèle final (facteurs qualitatifs) selon la zone d'étude

Facteurs	Total	Zone exposée	Zone témoin	p
Zone d'exposition		0,43 [0,39–0,47]	0,49 [0,45–0,55]	0,119
Autoconsommation d'œufs				
Jamais-parfois	0,44 [0,41–0,47]	0,39 [0,36–0,44]	0,49 [0,44–0,55]	0,007
Toujours	0,68 [0,50–0,92]	0,86 [0,53–1,37]	0,48 [0,37–0,62]	0,014
Autoconsommation de volailles				
Jamais	0,46 [0,43–0,50]	0,46 [0,42–0,51]	0,50 [0,45–0,55]	0,473
Parfois-toujours	0,23 [0,16–0,34]	0,16 [0,09–0,27]	0,43 [0,29–0,62]	0,0042

¹Facteurs d'ajustement : âge, créatinine, date de prélèvement, lutte moustiques, trafic routier, fréquence voiture, origine autoconsommation d'œufs et de volailles, zone d'exposition.

4) Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité a été effectuée sur les concentrations en vanadium en excluant les individus présentant des valeurs extrêmes (99^e percentile). Pour le vanadium, l'analyse de sensibilité ne révélait pas de changement dans les significativités des différentes variables, bien que les p-values étaient toutes légèrement plus élevées.

IV.9.4 Discussion

1) Comparaisons nationales et internationales de l'imprégnation en vanadium

Dans l'étude ENNS 2006-2007, la moyenne géométrique des concentrations urinaires en vanadium de la population générale pour la tranche d'âge 40–59 ans est de 0,85 $\mu\text{g/g}$ de créatinine tandis que pour la même tranche d'âge nous obtenons 0,48 $\mu\text{g/g}$ de créatinine. Dans une étude plus récente réalisée dans la population générale du nord de la France, Nisse et al. (2017) trouvent une moyenne géométrique largement plus faible, avec 0,21 $\mu\text{g/g}$ de créatinine chez les 20–59 ans. Les différences de niveaux importantes entre les 2 études sur la population générale française avaient été attribuées à des différences de méthodes analytiques. Les concentrations urinaires les plus proches des imprégnations mesurées dans notre étude (0,38 $\mu\text{g/g}$ de créatinine) ont été obtenues par l'étude de l'imprégnation des femmes enceintes françaises en 2011 (Dereumeaux et al., 2017). Compte-tenu de la variabilité des imprégnations en vanadium relevées dans la littérature sur une période relativement courte (2006–2011), il est difficile de conclure quant aux niveaux relevés dans notre étude. L'étude de biosurveillance de la population générale ESTEBAN, dont les résultats devraient être publiés en 2018–2019, pourra permettre de mieux situer les résultats de l'étude INDEX au regard de la population générale.

Tableau IV.9.5 – Moyennes géométriques du vanadium en $\mu\text{g/g}$ de créatinine au niveau national et international

Pays	Année de collecte	Effectif	Contexte	MG	Référence
France	2006-2007	1991	H/F, 18–74 ans	0,85	Fréry et al. (2011)
France	2008-2010	1910	H/F, 20–59 ans	0,21	Nisse et al. (2017)
France	2011	990	F, 18–44 ans, enceintes	0,38	Dereumeaux et al. (2017)
Belgique	2010-2011	1022	H/F, > 18 ans	0,22	Hoet et al. (2013)
France	2016	135	H/F, 30–65 ans, exp/témoin	0,45	Cette étude

MG : moyenne géométrique

2) Facteurs influençant l'imprégnation en vanadium indépendamment de la zone d'étude

Comme pour la plupart des métaux, le vanadium variait de manière significative avec le taux de **créatinine**. Celle-ci permet de prendre en compte la diurèse, qui influe directement sur le dosage du vanadium urinaire par des phénomènes de dilution/concentration. L'augmentation des métabolites urinaires associée au taux de créatinine est retrouvée dans toutes les études de biomonitoring humain. Le vanadium, qui a une élimination urinaire biphasique, a un temps de demi-vie urinaire moyen chez l'humain, de l'ordre de 1 à 2 mois pour sa deuxième phase (première phase < 1 jour). Il s'accumule néanmoins dans l'organisme comme le montre la relation linéaire entre l'**âge** et le vanadium urinaire retrouvée dans notre étude, mais aussi dans d'autres études en population générale (Fréry et al., 2011) ou chez les femmes enceintes (Dereumeaux et al., 2017). Cette accumulation est toutefois plus faible que pour le cadmium par exemple, qui a un temps de demi-vie plus long de l'ordre de plusieurs décennies (augmentation de respectivement 9,8 % et 16,2 % par année pour le vanadium et le cadmium).

L'utilisation de **répulsifs anti-moustiques** (bougies, lotions, bombes, prises, etc...) augmentait les imprégnations en vanadium de l'échantillon d'étude. Une revue de la littérature n'a pas permis de mettre en évidence la présence de vanadium dans ce type de produits chimiques particuliers, mais ils sont utilisés dans la synthèse des pesticides. A notre connaissance, ce facteur n'a pas été mis en évidence dans d'autres études de bio-imprégnation. Néanmoins, la p-value associée à ce facteur étant très significative ($p=0,0014$), il serait intéressant de continuer les investigations lors de prochaines études, notamment dans les zones sujettes aux invasions de moustiques, comme c'est le cas sur la côte méditerranéenne (Roche et al., 2015).

La **date de prélèvement** est associée de manière très significative ($p<0,0001$) à l'imprégnation en vanadium. Ainsi, les individus prélevés à la fin de la campagne ont une concentration en vanadium urinaire plus élevée que ceux prélevés au début de la campagne, malgré le faible laps de temps écoulé entre le début et la fin de l'étude (2,5 mois). Les concentrations en vanadium relevées dans les $\text{PM}_{2,5}$ ne montraient pourtant pas de tendance à l'augmentation au cours du temps (Figure IV.9.2). La date de prélèvement n'étant pas significative en interaction avec la zone d'exposition alors que les concentrations en V sont nettement plus élevées dans la zone exposée que dans la zone témoin, l'augmentation des imprégnations ne peut pas être mise en relation avec les émissions de la ZIP. Ainsi, deux hypothèses subsistent pour expliquer ce phénomène : i) il y aurait effectivement une augmentation globale des concentrations en vanadium du fait de la combustion de bois domestique et de l'écobuage, mais sous forme de particules ultrafines qui ne sont pas visibles dans les mesures de concentrations massiques sur $\text{PM}_{2,5}$ ou de particules plus grossières, d'un diamètre > 2,5 μm , ou ii) l'élimination du vanadium serait accélérée lors de cette période. En effet, certaines substances ont des effets additifs, potentialisateurs ou antagonistes. Il n'est donc pas exclu que la surexposition à certains polluants durant la période hivernale (comme les HAP, Figure V.1.3) perturbe le métabolisme du vanadium.

Dans notre étude, le vanadium était significativement relié à 2 variables en relation avec le **trafic routier** : le nombre d'heures hebdomadaires passé en voiture et la présence d'un axe routier à fort trafic dans les 200 m autour de l'habitation. La combustion de combustibles fossiles, notamment par le trafic routier, est l'une des principales sources de vanadium dans l'atmosphère (Schlesinger et al., 2017). Ainsi, la combustion d'essence et de diesel émet des particules ultrafines enrichies en

vanadium (Lin et al., 2015). A notre connaissance, il n'existe pas d'étude rapportant des concentrations urinaires en vanadium en lien avec le trafic routier, mais le vanadium est rarement mesuré dans des contextes autres que les expositions professionnelles. Néanmoins, dans l'étude portant sur la population générale française, les imprégnations en vanadium sont plus hautes chez les citadins que chez les ruraux, vraisemblablement en lien avec son utilisation comme catalyseur dans les pots d'échappement catalytiques (Fréry et al., 2011).

3) Facteurs influençant l'imprégnation en vanadium associés à la zone d'étude

a) Exposition par inhalation seule

Une association significative a été observée entre le fait d'habiter en zone témoin et une augmentation de l'imprégnation en vanadium. Il semblerait donc que les individus de la zone témoin soient exposés par l'inhalation au vanadium, ce qui est en contradiction avec les résultats de la campagne de mesure de la qualité de l'air. Celle-ci montrait des concentrations en vanadium atmosphérique significativement plus élevées dans les PM_{2,5} de la zone exposée alors que dans les lichens, la différence n'était pas significative, malgré les 2 plus fortes concentrations observées dans la zone exposée. Au vu de la significativité de la date de prélèvement dans le modèle du vanadium (voir paragraphe précédent) malgré des concentrations atmosphériques stables dans les PM_{2,5} sur la même période, il est possible que la mesure des concentrations en vanadium dans les PM_{2,5} n'ait pas permis de mettre en évidence une fraction importante de vanadium atmosphérique.

Toutefois, la zone d'exposition étant significative en interaction avec d'autres variables (autoconsommation d'œufs et de volaille), les moyennes géométriques ajustées ne sont pas significativement différentes entre les 2 zones.

b) Exposition par la pratique de l'autoconsommation

L'effet de l'autoconsommation d'œufs et de volailles sur l'imprégnation en vanadium varie d'une zone à l'autre. Mais si l'autoconsommation de volailles élevait les imprégnations en vanadium dans la zone témoin, l'autoconsommation d'œufs élevait les imprégnations en vanadium chez les individus de la zone exposée.

Le transfert du vanadium de la volaille vers les œufs a été étudié du fait de l'apport indirect de vanadium dans l'alimentation des volailles d'élevage via la supplémentation de ces dernières en phosphates naturellement riches en vanadium (Henry and Miles, 2001). Une étude portant sur le vanadium total a ainsi déterminé que le vanadium était faiblement transféré vers les œufs par rapport à d'autres éléments traces métalliques (Nisianakis et al., 2009).

Une différence de spéciation du vanadium dans les 2 zones pourrait expliquer les résultats surprenants obtenus dans notre étude. Ainsi, le vanadium émis par les véhicules diesel (qui représentent environ 80 % du parc automobile français) est majoritairement sous forme V^{IV} (Huang et al., 2015). Il n'existe pas à notre connaissance de données sur la spéciation du vanadium atmosphérique d'origine industrielle, mais une étude sur des sols contaminés dans une région industrielle a montré que ces sols étaient caractérisés par une très forte proportion de V^V (Khan et al., 2013). La spéciation du vanadium n'a pas été étudiée dans les transferts volailles-œufs, mais le V^{IV} et le V^V ne sont pas métabolisés de la même manière dans le sang et les tissus (Cornelis et al., 2005), pouvant mener à des accumulations différentes dans les œufs et les volailles. Cette hypothèse pourrait expliquer pourquoi l'autoconsommation d'œufs en zone exposée surexpose au vanadium alors que l'autoconsommation de volailles surexpose les individus de la zone témoin mais ne pourrait être confirmée que par des analyses de spéciation du vanadium dans les matrices environnementales de la zone d'étude.

Cinquième partie

Résultats et discussions par substances : les composés organiques volatils et semi-volatils

Chapitre V.1

Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)

V.1.1 Contexte

1) Informations sur les HAP

a) Généralités

Les HAP constituent un groupe de plusieurs centaines de composés organiques qui sont trouvés naturellement dans le charbon et le pétrole. Ils sont également issus de la combustion incomplète de matières organiques (carburants, bois, tabac...). Ces molécules sont constituées d'atomes de carbone et d'hydrogène et leur structure comprend au moins 2 cycles aromatiques condensés. Ils sont classés en légers ou lourds en fonction du nombre de cycles, qui leur confèrent des propriétés physiques, chimiques et toxicologiques différentes. Les HAP sont peu utilisés à l'heure actuelle (INERIS, 2006d). Certains HAP sont utilisés dans des polymères, des teintures, des pigments, des surfactants, des dispersants, des agents tannants, des solvants, des résines insecticides et des ramollissants de caoutchouc. Ils peuvent également être utilisés en très faibles quantités dans des laboratoires de toxicologie à des fins de recherche. Les sources des HAP peuvent être soit naturelles (incendies), soit anthropiques par évaporation (de goudrons, de crésote) ou par combustion (chauffage au bois, combustion de végétaux, charbon ou tourbe, trafic routier notamment les moteurs diesel et procédés industriels type cokeries, incinération, centrales thermiques).

b) Causes d'exposition

Les principales causes d'exposition aux HAP pour la population générale sont (ATSDR, 1995; Kim et al., 2013; INERIS, 2006d) :

- L'alimentation : ingestion d'aliments fumés ou grillés (principalement les viandes et poissons fumés, frits ou cuits sur charbon de bois).
- Le tabagisme.
- L'utilisation de produits cosmétiques employant du goudron de houille (dans le cas de psoriasis).
- L'utilisation d'un chauffage domestique liée à la combustion (type cheminée, poêle, chauffage au fuel, etc...).
- L'environnement : à proximité de fort trafic routier, d'industries métallurgiques, de cokerie, d'incinérateurs, de centrales thermiques.
- L'exposition professionnelle : travailleurs de certaines industries (du caoutchouc, raffineries, fonderies, sidérurgie, cokeries, métallurgie), incinérateurs, pose d'enrobés routiers, de bitumes, fabrication de pneus, utilisation d'huiles mal raffinées ou vieilles (huiles de décoffrage, rivetage, usinage...).

c) Effets sanitaires

Une fois accumulés dans l'organisme, les HAP se transforment en métabolites qui peuvent être plus ou moins toxiques en se liant à des molécules biologiques comme les protéines, l'ARN ou encore l'ADN. L'agence de protection de l'environnement américaine (US EPA) a classé 16 HAP dans sa liste de polluants prioritaires dans les années 80. Parmi les HAP les plus toxiques, le benzo[a]pyrène a été classé cancérigène avéré par le CIRC. L'Union Européenne a classé cette substance comme probablement cancérigène, mutagène et toxique pour la reproduction. À long terme, des cancers du poumon, de la peau et de la vessie ont été liés à des expositions chroniques aux HAP en milieu professionnel. Les HAP interagissent également avec le système hormonal, pouvant mener à des effets néfastes sur la reproduction et le système immunitaire. Des risques d'augmentation de mortalité par voie cardio-pulmonaire ont également été rapportés. À court terme, des irritations de la peau et des yeux, inflammations, effets digestifs tels que nausées, vomissements et diarrhées. Des expositions aiguës ont été reliées à des effets pulmonaires sur les asthmatiques et des effets thrombolytiques sur des personnes atteintes de maladies coronariennes (Kim et al., 2013).

2) Pollution atmosphérique locale

En 2016, sur la commune de Fos-sur-Mer, seule l'entreprise Arcelor Mittal (sidérurgie) déclarait émettre des HAP dans l'atmosphère (292 kg/an). Dans la zone témoin, aucune industrie ne déclarait émettre ce polluant.

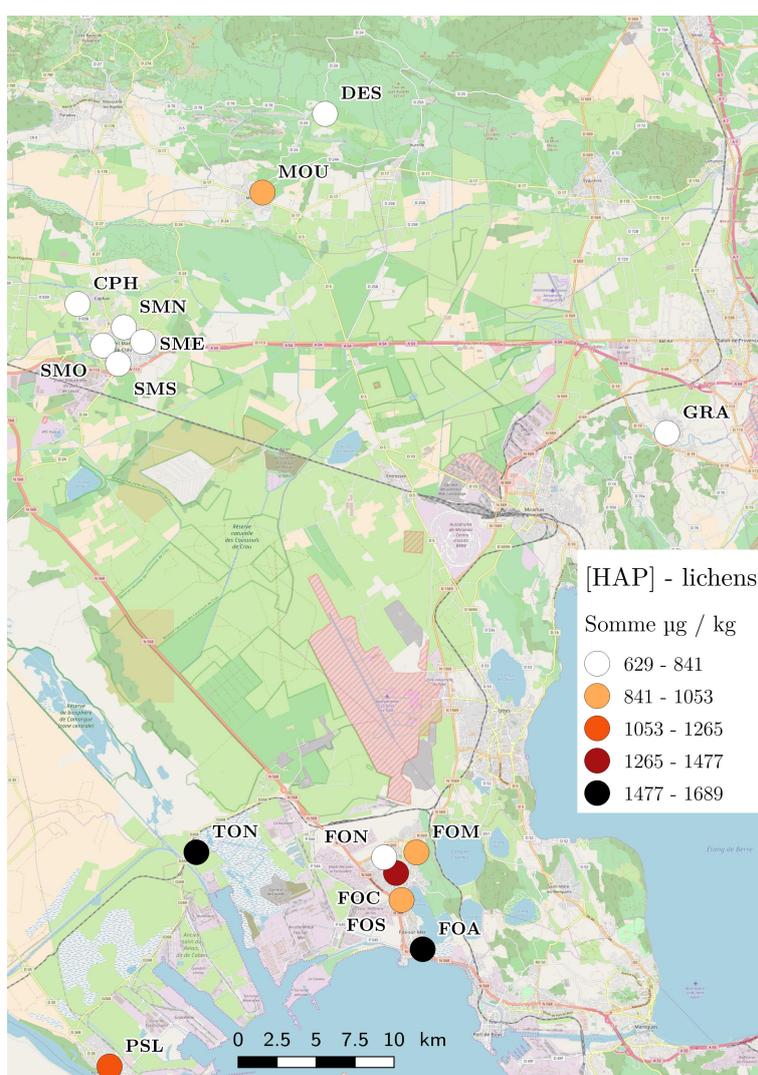


Figure V.1.1 – Somme des concentrations en HAP dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016)

Dans la zone exposée, les sommes des concentrations en HAP dans les lichens étaient variables (Figure V.1.1), avec une moyenne de 1094 ± 294 ng/g ($n=5$), et un maximum de 1483 ng/g observé dans le quartier de Fos-Arènes. Dans la zone témoin, les sommes des concentrations en HAP étaient plus homogènes, avec une moyenne de 712 ± 79 ng/g ($n=7$) et étaient similaires entre les zones rurales et l'urbanisation de Saint-Martin-de-Crau ($p=0,06$). Les niveaux de concentrations en HAP dans les lichens de la zone exposée étaient significativement plus élevés que dans la zone témoin ($p=0,003$). À l'exception de l'acénaphthylène (Acy) et du benzo[a]pyrène (BaP), tous les HAP avaient une moyenne plus élevée dans la zone exposée que dans la zone témoin (Figure V.1.2).

Le pyrène (Pyr) était le HAP le plus concentré dans les lichens dans les 2 zones avec respectivement 505 ± 104 et 312 ± 67 ng/g dans la zone exposée et dans la zone témoin. La différence était significative ($p=0,003$) et le maximum était observé à la station Fos-Carabins (629 ng/g).

Les concentrations en naphthalène (Nap) dans les lichens étaient respectivement de 28 ± 14 et 22 ± 8 ng/g dans la zone exposée et dans la zone témoin. La différence n'était pas significative ($p=0,27$) entre les 2 zones et le maximum était observé à la station Fos-Arènes (52 ng/g).

Les concentrations en benzo[a]pyrène (BaP) étaient respectivement de 71 ± 14 et 75 ± 9 ng/g dans la zone exposée et dans la zone témoin. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 zones ($p=0,68$) et le maximum était observé à la station rurale de Destet (93 ng/g).

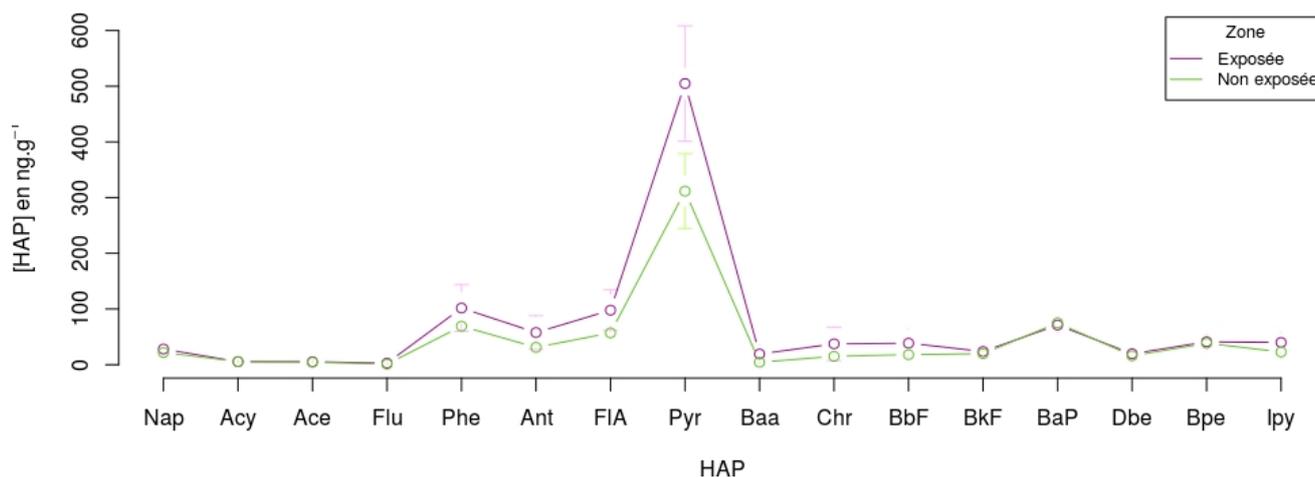


Figure V.1.2 – Moyenne des concentrations en HAP dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016) par zone. Les barres d'erreurs représentent les écarts-types sur la moyenne.

Dans les $PM_{2,5}$, seuls les HAP les moins volatiles, et donc présents dans la phase particulaire, ont été analysés. Les concentrations en naphthalène, analysées dans les échantillons humains de l'étude INDEX, ne sont donc pas disponibles dans les $PM_{2,5}$.

Les concentrations en pyrène dans la zone exposée (Figure V.1.3) variaient de 0,16 à 0,40 $ng.m^{-3}$ avec une moyenne de $0,26 \pm 0,06$ $ng.m^{-3}$. Dans la zone témoin, les concentrations en pyrène variaient de 0,06 à 0,53 $ng.m^{-3}$ avec une moyenne de $0,25 \pm 0,13$ $ng.m^{-3}$. Les concentrations en pyrène dans les $PM_{2,5}$ étaient significativement plus élevées dans la zone exposée que dans la zone témoin ($p=0,049$), jusqu'à la semaine de prélèvement débutant le 13/10/2016. La tendance s'inversait ensuite, avec des valeurs plus élevées dans la zone témoin à partir de la semaine de prélèvement débutant le 20/10/2016, bien que cette différence n'était pas significative ($p=0,063$).

Les concentrations en benzo[a]pyrène dans la zone exposée (Figure V.1.3) variaient de 0,16 à 0,93 $ng.m^{-3}$ avec une moyenne de $0,34 \pm 0,21$ $ng.m^{-3}$. Dans la zone témoin, les concentrations en benzo[a]pyrène variaient de 0,10 à 1,47 $ng.m^{-3}$ avec une moyenne de $0,46 \pm 0,43$ $ng.m^{-3}$. Les concentrations en benzo[a]pyrène dans les $PM_{2,5}$ n'étaient pas significativement plus élevées dans la zone exposée que dans la zone témoin ($p=0,15$) jusqu'à la semaine de prélèvement débutant le 13/10/2016. De la même manière que pour le pyrène, la tendance différait avec la date de prélèvement, avec des

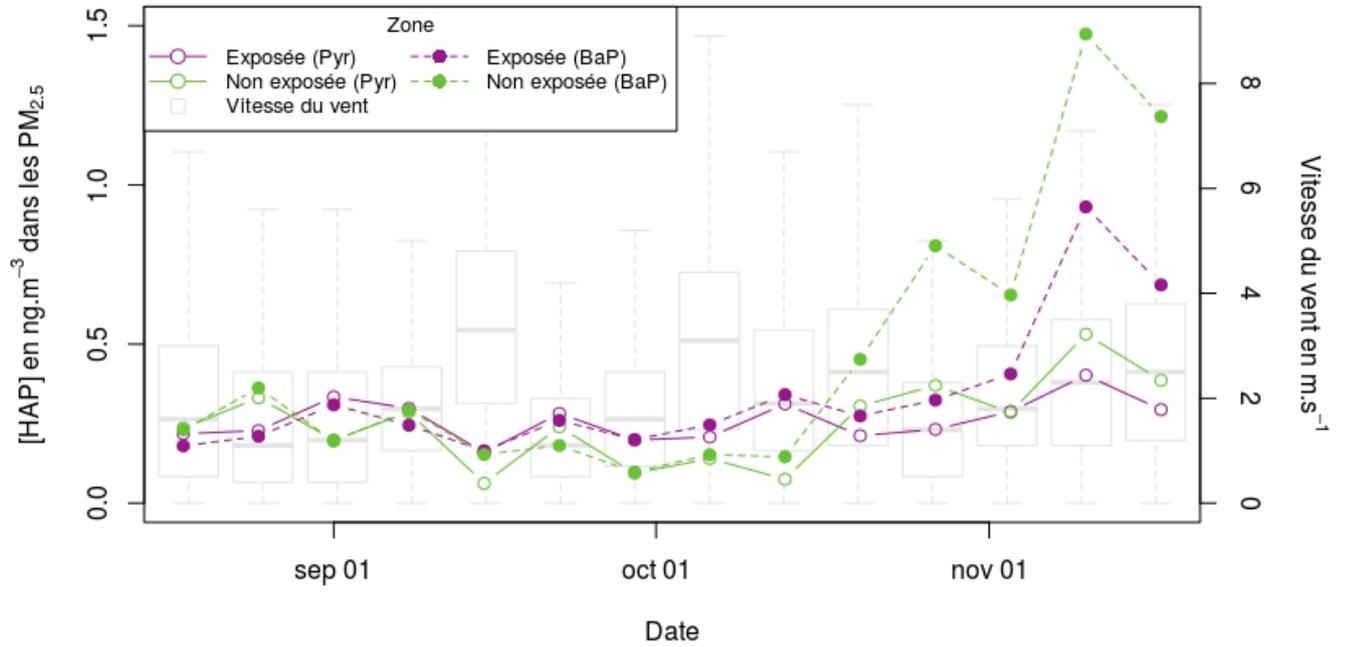


Figure V.1.3 – Concentrations en pyrène et en benzo[a]pyrène dans les $PM_{2,5}$ prélevées lors de la campagne INDEX (2016) et boxplots représentant les vitesses de vent pour les périodes de chaque prélèvement

valeurs significativement plus élevées dans la zone témoin que dans la zone exposée à partir de la semaine de prélèvement débutant le 20/10/2016 ($p=0,031$).

L'augmentation des HAP observée à partir de la 2^e moitié du mois d'octobre a été attribuée à la baisse des températures qui entraîne l'apparition d'émissions atmosphériques liées au chauffage au bois et au fuel, ainsi qu'à la pratique de l'écobuage, qui permet aux agriculteurs et aux exploitants forestiers de brûler leurs déchets verts. Cette pratique est autorisée à partir du 1^{er} octobre chaque année. La zone témoin est située dans une zone plus agricole que la zone exposée. La zone témoin est donc plus affectée par l'écobuage, expliquant l'augmentation plus forte des concentrations en HAP à partir de la deuxième quinzaine d'octobre (Lubonis, 2017).

Chapitre V.2

Naphtalène

Synthèse 1-OH-naphtol

Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none">– Biomarqueur : 1-hydroxynaphtalène (1-OH-naphtol) urinaire en $\mu\text{g/g}$ de créatinine. Demi-vie : élimination en 4 heures.– $N = 129$.– 2,96 % de données censurées.– Modèle de régression linéaire multiple (lm).– Concentrations dans l'échantillon d'étude : moyenne géométrique = 0,44 $\mu\text{g/g}$ de créatinine ; P95 = 2,10 $\mu\text{g/g}$ de créatinine.
Qualité de l'air	<ul style="list-style-type: none">– Du fait de sa volatilité, le naphtalène n'a pas été analysé dans les $\text{PM}_{2,5}$.– La concentration moyenne en naphtalène dans les lichens de la zone exposée était de 28 ± 14 ng/g contre 22 ± 8 ng/g dans la zone témoin. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 zones.
Facteurs individuels	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en 1-OH-naphtol avec le taux de créatinine et l'âge.– Diminution de l'imprégnation en 1-OH-naphtol avec l'IMC.
Facteurs alimentaires	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation avec la consommation de produits locaux
Facteurs de variation (habitat, loisirs...)	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation avec l'utilisation de produits antimoustiques, la fertilisation du potager avec des cendres et l'utilisation du barbecue.
Facteurs d'exposition (associés à la zone d'étude)	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation avec l'habitat en zone témoin pour les femmes uniquement.

Synthèse Naphtol-2

Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none">– Biomarqueur : 2-hydroxynaphtalène (2-OH-naphtol) urinaire en $\mu\text{g/g}$ de créatinine. Demi-vie : élimination en 4 heures.– $N = 135$– 1,48 % de donnée censurée– Modèle de régression linéaire multiple (lm)– Concentrations dans l'échantillon d'étude : moyenne géométrique = 2,74 $\mu\text{g/g}$ de créatinine ; P95 = 11,6 $\mu\text{g/g}$ de créatinine.
Qualité de l'air	<ul style="list-style-type: none">– Du fait de sa volatilité, le naphthalène n'a pas été analysé dans les $\text{PM}_{2,5}$.– La concentration moyenne en naphthalène dans les lichens de la zone exposée était de 28 ± 14 ng/g contre 22 ± 8 ng/g dans la zone témoin. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 zones.
Facteurs individuels	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en 2-OH-naphtol avec le taux de créatinine et le fait d'être une femme.
Facteurs alimentaires	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en 2-OH-naphtol avec la consommation de bières.
Facteurs de variation (habitat, loisirs...)	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en 2-OH-naphtol avec la pratique de la soudure, l'usinage et la manipulation de bois traités, l'utilisation récente de la cheminée.– Diminution de l'imprégnation en 2-OH-naphtol avec l'utilisation des métaux et le fait d'être ex-fumeur.
Facteurs d'exposition (associés à la zone d'étude)	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en 2-OH-naphtol avec l'autoconsommation d'œufs en zone exposée.

V.2.1 Description des concentrations urinaires en naphthols 1 et 2 dans l'échantillon d'étude

Les statistiques descriptives des concentrations urinaires en naphthols 1 et 2 (1-OH-naphtol et 2-OH-naphtol) sont présentées en fonction de la zone d'exposition dans le Tableau V.2.1. Pour le 1-OH-naphtol, 2 valeurs ont été censurées à droite dans la figure V.2.1. Il s'agit de 2 valeurs extrêmes à 25 et 1975 $\mu\text{g/g}$ de créatinine qui ne permettaient pas d'observer correctement la distribution des autres concentrations.

La moyenne géométrique des concentrations du 1-OH-naphtol était de 0,44 [0,36–0,53] $\mu\text{g/g}$ de créatinine sur l'ensemble de l'échantillon d'étude. La valeur maximale était de 1975 $\mu\text{g/g}$ de créatinine et 4 valeurs (2,96 %) étaient inférieures à la limite de quantification (la LOQ/2 a été substituée à toutes ces valeurs dans toute l'analyse). Deux individus de l'étude dépassaient la valeur de référence de 9,93 $\mu\text{g/g}$ de créatinine pour la population américaine chez les non-fumeurs en 2012 (CDC, 2015). Il s'agissait d'une femme de la zone témoin et d'une femme de la zone exposée, appartenant à la catégorie d'âge 40-49 ans. La valeur maximale, largement plus élevée que les autres (1975 $\mu\text{g/g}$ de créatinine) a été attribuée à la prise de chlorhydrate de duloxétine par l'individu concerné, qui peut conduire à la formation de naphtol en condition gastrique acide (FDA, 2008).

La moyenne géométrique des concentrations des 2-OH-naphtol était de 2,74 [2,39–3,14] $\mu\text{g/g}$ de créatinine sur l'ensemble de l'échantillon d'étude. La valeur maximale était de 24,8 $\mu\text{g/g}$ de créatinine et 2 valeurs (1,48 %) étaient inférieures à la limite de quantification (la LOQ/2 a été substituée à toutes ces valeurs dans toute l'analyse). Un individu de l'étude dépassait la valeur de référence de 15,5 $\mu\text{g/g}$ de créatinine pour la population américaine non fumeuse en 2012 (CDC, 2015). Il s'agissait d'une femme de la zone exposée, appartenant à la catégorie d'âge 50-65 ans.

Il n'y avait pas de différence significative entre les moyennes géométriques brutes de la zone exposée et de la zone témoin pour le 1-OH-naphtol et le 2-OH-naphtol (respectivement $p=0,22$ et $p=0,84$). L'étude des facteurs de confusion et de variation qui suit permet de vérifier si une différence n'apparaît pas après ajustement sur ces facteurs.

Tableau V.2.1 – Concentrations en 1-OH-naphtol et en 2-OH-naphtol urinaires dans l'échantillon d'étude en fonction de la zone d'exposition (concentrations brutes exprimées en $\mu\text{g/g}$ de créatinine)

	N	<LOQ	Moyenne arith.	Moyenne géom.	Percentiles					p	
			MA [IC ₉₅ %]	MG [IC ₉₅ %]	P50	P75	P95	Min	Max		
1-OH-Naphtol											
Total	129	4	16,0 [-14,2–46,3]	0,44 [0,36–0,53]	0,38	0,57	2,10	0,05	1975		
Zone exposée	74	3	0,80 [0,13–1,46]	0,39 [0,32–0,48]	0,36	0,54	1,30	0,07	25,0		
Zone témoin	55	1	36,6 [-35,4–108]	0,51 [0,35–0,75]	0,43	0,61	2,96	0,05	1975	0,22	
2-OH-Naphtol											
Total	135	2	3,79 [3,18–4,40]	2,74 [2,39–3,14]	2,49	4,33	11,58	0,18	24,8		
Zone exposée	78	0	3,68 [2,87–4,49]	2,77 [2,36–3,26]	2,45	4,19	10,8	0,88	24,8		
Zone témoin	57	2	3,94 [2,98–4,89]	2,69 [2,11–3,44]	2,53	4,47	12,3	0,18	14,8	0,84	

MG : moyenne géométrique IC : intervalle de confiance <LOQ : Limite de quantification

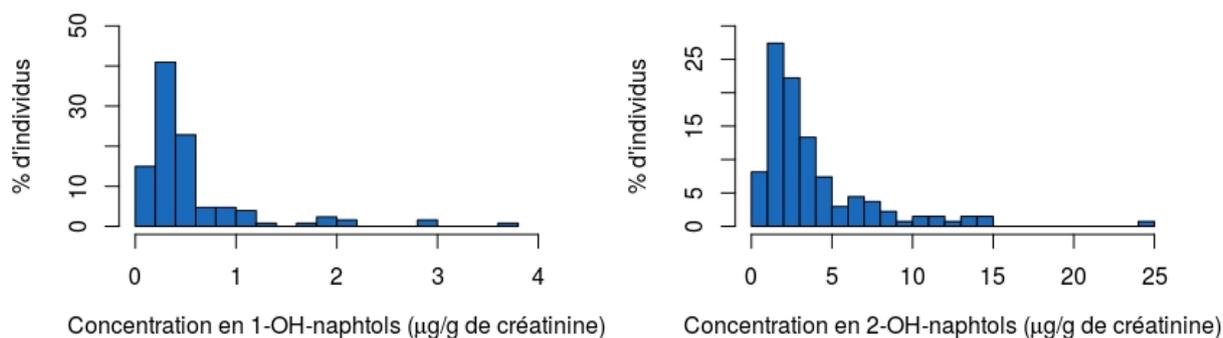


Figure V.2.1 – Distribution des 1-OH-naphtol et des 2-OH-naphtol dans l'échantillon d'étude (avec retrait de deux valeurs extrêmes pour le 1-OH-naphtol)

V.2.2 Étude des facteurs d'exposition

Les résultats présentés ci-dessous sont ceux issus des modèles finaux pour le 1-OH-naphtol et le 2-OH-naphtol, contenant l'ensemble des facteurs de variation et de confusion, ainsi que les facteurs associés à la zone d'exposition.

Le modèle du 1-OH-naphtol a été réalisé sur le jeu de données complet, puis après analyse de sensibilité, nous avons choisi de retirer les 2 valeurs les plus hautes qui entraînaient une instabilité du modèle. Le modèle du 1-OH-naphtol expliquait alors de manière significative 56,7 % de la variabilité ($p < 2,2 \cdot 10^{-16}$) des concentrations urinaires relevées. Les variables explicatives spécifiques aux 1-OH-naphtol étaient : l'âge, la corpulence (IMC), la fertilisation du potager avec des cendres, l'utilisation de barbecue à charbon, les produits anti-moustiques et la consommation de produits locaux.

Le modèle du 2-OH-naphtol a été réalisé sur le jeu de données complet, puis après analyse de sensibilité, nous avons choisi de retirer la valeur maximale qui entraînait une instabilité du modèle. Le modèle du 2-OH-naphtol expliquait alors de manière significative 44,4 % de la variabilité ($p < 2,2 \cdot 10^{-16}$). La variable explicative commune aux modèles était le taux de créatinine. Les variables explicatives spécifiques aux 2-OH-naphtol étaient : le sexe, le statut tabagique, l'utilisation de métaux, l'usinage et la manipulation de bois traités, la pratique de la soudure, l'utilisation d'une cheminée (ou d'un poêle), la consommation de bières et la consommation d'œufs en fonction de la zone d'habitation.

1) Facteurs de variation et de confusion (non associés à la zone d'étude)

Dans un premier temps, les caractéristiques personnelles ou habitudes de vie associées aux variations des métabolites du naphthalène ont été identifiées, afin de tenir compte de leur influence et ainsi d'isoler le rôle propre des facteurs de risque associés à l'environnement de la zone industrielle et portuaire. Les concentrations urinaires moyennes en naphtols ajustées sur les facteurs des modèles finaux sont présentées dans le Tableau V.2.2 pour les variables qualitatives, et les pourcentages de variation sont présentés dans le Tableau V.2.3 pour les variables quantitatives. Les facteurs de variation et de confusion expliquaient à eux seuls la quasi totalité de la variabilité du 1- et 2-OH-naphtol (respectivement 65,7 et 42,77 %).

Le **taux de créatinine** était la variable qui influençait le plus significativement ($p < 0,0001$) les modèles en expliquant 33,9 % des 1-OH-naphtol et 32,5 % des 2-OH-naphtol. Une augmentation du taux de créatinine de 0,1 g/L² faisait augmenter respectivement les concentrations en 1-OH-naphtol et les 2-OH-naphtol de 9,18[7,13–11,3] % et 9,49[7,36–11,6] %. La **corpulence** n'était significative que dans le modèle des 1-OH-naphtol. Une augmentation de 1 kg/m² de l'IMC était associée à une diminution de 7,75 % de la concentration sérique en 1-OH-naphtol ($p = < 0,0001$, expliquant 12,0 % de la variabilité). L'**âge** n'était significatif que pour le modèle du 1-OH-naphtol, avec une augmentation d'un an entraînant une augmentation de l'imprégnation de 2,12[0,87–3,39] %. La variable **sexe** était

Tableau V.2.2 – Moyennes géométriques ajustées (MG ajust) des indicateurs Naphtalènes (en $\mu\text{g/g}$ de créatinine) sur les facteurs de leurs modèles finaux (facteurs qualitatifs)

Facteurs	1-OH-Naphtol		2-OH-Naphtol	
	MG ajust ¹ [IC _{95%}]	p	MG ajust ² [IC _{95%}]	p
Sexe				
Homme	significatif		2,16 [1,74–2,67]	0,012
Femme	en interaction avec la zone		3,25 [2,69–3,94]	
Statut tabagique				
Non Fumeur	non significatif		3,08 [2,64–3,60]	0,006
Ancien Fumeur			2,11 [1,70–2,61]	
Produits anti-moustiques				
Non	0,37 [0,27–0,40]	0,010	non significatif	
Oui	0,45 [0,39–0,51]			
Fertilisation du potager avec des cendres				
Non	0,38 [0,34–0,43]	0,054	non significatif	
Oui	0,52 [0,39–0,69]			
Utilisation du barbecue à bois ou à charbon				
Non	0,34 [0,29–0,39]	0,001	non significatif	
Oui	0,49 [0,42–0,58]			
Utilisation de métaux				
Non	non significatif		3,04 [2,60–3,56]	0,017
Oui			1,71 [1,15–2,54]	
Pratique soudure				
Non	non significatif		2,48 [2,14–2,88]	0,047
Oui			4,19 [2,67–6,60]	
Usinage et manipulation de bois traités				
Jamais-occasionnel	non significatif		2,62 [2,31–2,97]	0,007
Quotidien-hebdo-mensuel			8,94 [3,72–21,4]	
Utilisation de la cheminée ou du poêle				
Non	non significatif		2,60 [2,28–2,94]	0,010
Oui			5,50 [3,16–9,57]	
Consommation bières				
Jamais-mensuel	non significatif		2,40 [2,05–2,80]	0,006
Hebdo-quotidien			3,49 [2,75–4,43]	
Consommation producteur local				
Jamais-parfois	0,35 [0,31–0,40]	0,002	non significatif	
Toujours	0,52 [0,43–0,63]			

¹Facteurs d'ajustement : âge, créatinine, IMC, fertilisation avec des cendres, lutte moustiques, utilisation de barbecue, consommation de produits locaux, zone d'exposition.

²Facteurs d'ajustement : sexe, créatinine, statut tabagique, usinage et manipulation du bois, utilisation métaux, pratique soudure, utilisation de la cheminée, consommation de bières, consommation d'œufs en fonction de la zone d'habitation et zone d'exposition.

significative dans le modèle du 2-OH-naphtol ($p=0,012$) et expliquait 2,66 % de la variabilité totale du modèle. Les femmes avaient une moyenne géométrique ajustée supérieure à celles des hommes (3,25 [2,69–3,94] $\mu\text{g/g}$ de créatinine contre 2,16 [1,74–2,67] $\mu\text{g/g}$ de créatinine. Dans le modèle du 1-OH-naphtol, le sexe était significatif en interaction avec la zone d'exposition et sera donc traité dans la partie suivante.

L'utilisation de **produits anti-moustiques** influençait significativement le modèle du 1-OH-naphtol ($p=0,01$, expliquant 1,32 % de la variabilité). Ainsi, les individus se protégeant des piqûres d'insectes (prises, bombes, sprays, lotions, serpentins...) avaient des concentrations urinaires en 1-OH-

Tableau V.2.3 – Pourcentages de variation de 1- et 2-OH-naphtol ($\mu\text{g/g}$ de créatinine) ajustés sur les facteurs de leurs modèles finaux (facteurs quantitatifs)

Facteurs	1-OH-Naphtol			2-OH-Naphtol	
	Augmentation	% de variation ¹ [IC _{95%}]	p	% de variation ² [IC _{95%}]	p
Âge					
	1 an	2,12 % [0,87–3,39]		non significatif	
	5 ans	11,1 % [4,40–18,2]	0,001		
IMC					
	1 kg/m ²	-7,75 % [-10,5– -4,97]		non significatif	
	5 kg/m ²	-33,2 % [-42,5– -22,5]	<0,0001		
Taux de créatinine					
	0,1 g/L ²	9,18 % [7,13–11,3]		9,49 % [7,36–11,6]	
	0,5 g/L ²	55,2 % [41,1–70,6]	<0,0001	57,3 % [42,6–73,5]	<0,0001

¹Facteurs d'ajustement : âge, créatinine, IMC, fertilisation avec des cendres, lutte moustiques, utilisation de barbecue, consommation de produits locaux, zone d'exposition.

²Facteurs d'ajustement : sexe, créatinine, statut tabagique, usinage et manipulation du bois, utilisation métaux, pratique soudure, utilisation de la cheminée, consommation de bières, consommation d'œufs en fonction de la zone d'habitation et zone d'exposition.

naphtol plus élevées (0,45 [0,39–0,51] $\mu\text{g/g}$ de créatinine) que les individus n'ayant pas recours à ce type de protection (0,37 [0,27–0,40] $\mu\text{g/g}$ de créatinine).

L'**utilisation d'un barbecue à bois ou à charbon** était uniquement significative dans le modèle des 1-OH-naphtol ($p=0,001$). Celle-ci expliquait 2,62 % de la variabilité totale du modèle. Les individus utilisant ce type de barbecue avaient une moyenne géométrique ajustée de 0,49 [0,42–0,58] $\mu\text{g/g}$ de créatinine, contre 0,34 [0,29–0,39] $\mu\text{g/g}$ de créatinine pour ceux n'en utilisant pas. La **fertilisation du potager avec des cendres** était également significative dans le modèle des 1-OH-naphtol ($p=0,05$). Celle-ci était associée à une augmentation de la concentration en 1-OH-naphtol et expliquait 1,59 % de la variabilité totale du modèle. Les individus fertilisant leur potager avec les cendres avaient une moyenne géométrique ajustée de 0,52 [0,39–0,69] $\mu\text{g/g}$ de créatinine contre 0,38 [0,34–0,43] $\mu\text{g/g}$ de créatinine pour les individus n'ayant pas ce type de pratique. La **consommation de produits locaux** faisait varier significativement l'imprégnation en 1-OH-naphtol ($p=0,002$), expliquant 3,62 % de la variabilité du modèle. Les individus consommant des produits locaux de manière fréquente avaient une imprégnation en 1-OH-naphtol plus élevée (0,52 [0,43–0,63] $\mu\text{g/g}$ de créatinine) que ceux qui en consommaient jamais ou occasionnellement 0,35 [0,31–0,40] $\mu\text{g/g}$ de créatinine.

Le **statut tabagique** influençait significativement le modèle du 2-OH-naphtol ($p=0,006$), expliquant 1,93 % de la variabilité totale. Ainsi, les anciens fumeurs avaient des concentrations urinaires ajustées en 2-OH-naphtol plus faibles (2,11 [1,70–2,61] $\mu\text{g/g}$ de créatinine) que les individus n'ayant jamais fumé (3,08 [2,64–3,60] $\mu\text{g/g}$ de créatinine).

L'**utilisation de la cheminée** (ou du poêle) dans les semaines précédant le prélèvement était significative dans le modèle des 2-OH-naphtol ($p=0,010$). Celle-ci augmentait l'imprégnation en 2-OH-naphtol et expliquait 3,05 % de la variabilité totale.

L'**utilisation de métaux et la pratique de la soudure** n'étaient significatif que pour le modèle du 2-OH-naphtol (respectivement $p=0,017$ et $p=0,047$), mais n'avaient pas le même impact. En effet, les individus utilisant des métaux étaient moins imprégnés que ceux n'en utilisant pas, contrairement à la pratique de la soudure qui elle entraînait une augmentation de l'imprégnation en 2-OH-naphtol.

L'**usinage et la manipulation de bois traités** influençaient significativement le modèle des 2-OH-naphtol ($p=0,007$ expliquant 2,79 % de la variabilité). Les individus manipulant du bois traité avaient une imprégnation en 2-OH-naphtol plus de 3 fois plus élevée que ceux n'en manipulant pas ou peu (8,94[3,72–21,4] contre 2,62[2,31–2,97] $\mu\text{g/g}$ de créatinine).

La fréquence de **consommation de bières** était associée à une augmentation significative de l'imprégnation en 2-OH-naphtol ($p=0,006$), avec une moyenne géométrique ajustée de 2,40 [2,05–2,80]

$\mu\text{g/g}$ de créatinine pour les consommateurs occasionnels et 3,49 [2,75–4,43] $\mu\text{g/g}$ de créatinine pour les consommateurs réguliers.

La fréquence d'**autoconsommation d'œufs** était significative dans le modèle du 2-OH-naphtol mais cette variable était associée dans ce modèle à la zone d'exposition. Elle sera donc traitée dans le paragraphe sur les facteurs d'exposition associés à la zone d'étude.

2) Facteurs de variation spécifiques aux femmes

Le modèle final (ne contenant pas la variable **sexe**) a été appliqué sur les femmes de l'échantillon d'étude, en ajoutant le nombre d'enfants et la durée d'allaitement cumulé. Ces deux variables n'étaient pas significatives (respectivement $p=0,89$ et $p=0,39$ pour 1-OH-naphtol et $p=0,12$ et $p=0,97$ pour 2-OH-naphtol).

3) Facteurs d'exposition associés à la zone d'étude

La **zone d'exposition** n'était significative dans aucun des 2 modèles, mais dans chaque modèle, une variable était significative en interaction avec la zone d'exposition. Même une fois ajustées sur ces autres variables, les imprégnations en 1- et 2-OH-naphtol individues de la zone exposée n'étaient pas significativement différents de celles des individus de la zone témoin (respectivement $p=0,32$ et $p=0,77$).

L'**autoconsommation d'œufs** était significative en interaction avec la zone d'exposition dans le modèle du 2-OH-naphtol et expliquait 1,63 % de la variabilité des concentrations en 2-OH-naphtol ($p=0,050$). Les individus consommant les œufs du poulailler en zone exposée avaient une imprégnation en 2-OH-naphtol plus élevée (3,37 [1,59–7,20] $\mu\text{g/g}$ de créatinine) que ceux de la zone témoin (2,66 [2,25–3,15] $\mu\text{g/g}$ de créatinine, $p=0,083$). Ainsi, la consommation des œufs du poulailler avait un effet protecteur sur les imprégnations en 2-OH-naphtol des habitants de la zone témoin ($p=0,0075$), alors que cette pratique avait tendance à augmenter les imprégnations en zone exposée, de manière non significative ($p=0,55$).

Le **sexe** était significatif en interaction avec la zone d'exposition dans le modèle du 1-OH-naphtol. Cette interaction expliquait 2 % de la variabilité totale du modèle ($p=0,028$). Dans la zone témoin, les femmes avaient une imprégnation en 1-OH-naphtol plus élevée (0,53 [0,41–0,68] $\mu\text{g/g}$ de créatinine) que celle des hommes (0,34 [0,27–0,44] $\mu\text{g/g}$ de créatinine, $p=0,015$). Il n'y avait pas de différence significative d'imprégnation entre les hommes et les femmes dans la zone exposée. Ceci conduisait à une moyenne géométrique ajustée significativement différente ($p=0,027$) entre les femmes de la zone témoin (0,53 [0,41–0,68] $\mu\text{g/g}$ de créatinine) et celles de la zone exposée (0,37 [0,30–0,45] $\mu\text{g/g}$ de créatinine) alors qu'il n'y avait pas de différence entre les 2 zones pour les hommes ($p=0,38$).

4) Analyse de sensibilité

Une première analyse de sensibilité a été conduite sur les modèles finaux réalisés sur le jeu de données complet. Celle-ci a révélé une grande instabilité des deux modèles, liée à la présence de valeurs extrêmes, qui ont conduit à l'exclusion de 2 valeurs dans le modèle du 1-OH-naphtol, et 1 valeur dans le modèle du 2-OH-naphtol.

L'analyse de sensibilité a ensuite été effectuée sur le modèle avec les données censurées à droite, en excluant les individus présentant des valeurs extrêmes (99^e percentile) dans ce nouveau jeu de données. Dans les 2 modèles, l'analyse de sensibilité sur le modèle final retenu ne révélait pas de changement dans les significativités des différentes variables, bien que les p -values soient toutes légèrement plus élevées.

Tableau V.2.4 – Moyennes géométriques ajustées¹ des concentrations urinaires en 1- et 2-OH-naphtol² (en µg/g de créatinine) sur les facteurs de leurs modèles finaux (facteurs qualitatifs) selon la zone d'étude

Facteurs	Total	Zone exposée	Zone témoin	p
Zone d'exposition				
1-OH-naphtol		0,38 [0,33–0,44]	0,43 [0,36–0,51]	0,32
Sexe				
Homme	0,37 [0,31–0,44]	0,40 [0,32–0,50]	0,34 [0,27–0,44]	0,38
Femme	0,43 [0,37–0,51]	0,37 [0,30–0,45]	0,53 [0,41–0,68]	0,027
Zone d'exposition				
2-OH-naphtol		2,73 [2,30–3,24]	2,85 [2,34–3,45]	0,77
Autoconsommation d'œufs				
Jamais-parfois	2,83 [2,48–3,23]	2,66 [2,25–3,15]	3,07 [2,48–3,80]	0,31
Toujours	2,44 [1,52–3,93]	3,37 [1,59–7,20]	1,56 [1,01–2,43]	0,083

¹Facteurs d'ajustement : âge, créatinine, IMC, fertilisation avec des cendres, lutte moustiques, utilisation de barbecue, consommation de produits locaux, zone d'exposition.

²Facteurs d'ajustement : sexe, créatinine, statut tabagique, usinage et manipulation du bois, utilisation métaux, pratique soudure, utilisation de la cheminée, consommation de bières, consommation d'œufs en fonction de la zone d'habitation et zone d'exposition.

V.2.3 Discussion

1) Comparaisons nationales et internationales de l'imprégnation en naphtol 1 et en naphtol 2

Aux États-Unis, une diminution des concentrations urinaires en 1-OH-naphtol de -26 % est observée entre 2004 et 2012 dans la population de l'étude NHANES (CDC, 2017). Paradoxalement, les moyennes géométriques des 2-OH-naphtol augmentent sur la même période de 3,23 à 4,84 µg/g de créatinine de 2004 à 2012. Concernant la catégorie des non-fumeurs, la concentration urinaire en 1-OH-naphtol en 2012 est de 1,37 [1,25–1,51] µg/g de créatinine en 2012, soit 3 fois plus élevée que dans notre étude. La concentration urinaire en 2-OH-naphtol chez les non-fumeurs est de 3,69 µg/g de créatinine, légèrement plus élevée que dans notre étude (moyenne géométrique ajustée de 3,08 [2,64–3,60] µg/g de créatinine chez les non fumeurs).

Tableau V.2.5 – Moyennes géométriques des naphtols urinaires (en µg/g de créatinine) au niveau national et international

Pays	Année de collecte	Effectif	Contexte	MG	Référence
1-OH-Naphtol					
États-Unis	2011-2012	1323	H/F non-fumeur, > 20 ans	1,37	CDC (2015)
États-Unis	2003-2004	1528	H/F, > 20 ans	2,90	CDC (2017)
États-Unis	2011-2012	1705	H/F, > 20 ans	2,14	CDC (2017)
France	2016	131	H/F, 30–65 ans, exp/témoin	0,44	Cette étude
2-OH-Naphtol					
États-Unis	2011-2012	1323	H/F non-fumeur, > 20 ans	3,69	CDC (2015)
États-Unis	2003-2004	1515	H/F, > 20 ans	3,23	CDC (2017)
États-Unis	2011-2012	1705	H/F, > 20 ans	4,84	CDC (2017)
France	2016	131	H/F, 30–65 ans, exp/témoin	2,74	Cette étude

MG : moyenne géométrique

2) Facteurs influençant l'imprégnation en naphthols 1 et 2 indépendamment de la zone d'étude

Deux facteurs influençaient de manière significative les concentrations urinaires des deux métabolites du naphthalène : le taux de créatinine et le sexe.

La **créatinine** permet de prendre en compte la diurèse, qui influe directement sur le dosage des métabolites urinaires par des phénomènes de dilution/concentration. L'augmentation des métabolites urinaires associée au taux de créatinine est retrouvée dans toutes les études de biomonitoring humain.

On retrouvait des concentrations urinaires en 1- et 2-OH-naphthol plus élevées chez les **femmes**. Il existe très peu de données de biomonitoring du naphthalène en population non exposée professionnellement. Dans la population générale coréenne, [Sul et al. \(2012\)](#) ont trouvé des concentrations urinaires en 2-OH-naphthol significativement plus élevées chez les hommes que chez les femmes. Toutefois, la concentration était exprimée en $\mu\text{g/L}$ et la créatinine n'était pas entrée comme variable explicative dans le modèle. Dans l'étude américaine NHANES, les concentrations en naphthols urinaires sont plus élevées chez les hommes que chez les femmes quand elles sont exprimées par L d'urine, et l'inverse est observé quand elles sont exprimées par g de créatinine. Cette différence ne semble significative (au vu des intervalles de confiance donnés sur la moyenne géométrique) que dans l'échantillon de non fumeurs ([CDC, 2015](#)). Dans le modèle du 1-OH-naphthol, le sexe était également significatif en interaction avec la zone d'exposition, et sera donc traité dans la partie suivante.

Dans notre étude, l'**âge** n'était significatif que dans le modèle du 1-OH-naphthol, et n'expliquait qu'un faible pourcentage de la variabilité de ce métabolite. Le naphthalène est caractérisé par un temps de demi-vie très court, et s'accumule donc peu dans l'organisme, ce qui explique la faible significativité de l'âge dans les modèles. Toutefois, nos résultats sont en accord avec l'étude NHANES sur l'échantillon de non fumeurs, qui observe des concentrations plus élevées (significatives au vu des intervalles de confiance) chez les 50 ans et + par rapport à la tranche d'âge 20-49 ans pour le 1-OH-naphthol, alors qu'une diminution non significative est constatée pour le 2-OH-naphthol ([CDC, 2015](#)).

La **corpulence** (estimée par l'IMC), expliquait une importante part de la variabilité des concentrations urinaires en 1-OH-naphthol, de manière très significative ($p=4,15.10^{-7}$). Plus la corpulence augmentait, plus les concentrations urinaires en 1-OH-naphthol diminuaient. Ce constat est en contradiction avec l'association positive existant entre obésité juvénile et concentrations en naphthols chez les jeunes américains ([Scinicariello and Buser, 2014](#)).

L'utilisation de produits **anti-moustiques** (bougies, lotions, bombes, prises électriques, etc...) était associée à une augmentation des concentrations urinaires en 1-OH-naphthol. De fait, le 1-OH-naphthol a la particularité d'être le métabolite du naphthalène, mais aussi du carbaryl, substance active de produit phytosanitaire qui présente un effet insecticide. Il est probable que certains des moyens de lutte anti-moustiques utilisés par les individus de l'étude contiennent des traces de carbaryl pouvant conduire à une élévation des concentrations urinaires en 1-OH-naphthol, comme cela a été montré pour les spirales anti-moustiques ([Majumdar et al., 2017](#)).

Deux variables en lien avec l'**exposition aux fumées** augmentaient l'imprégnation en naphthalène. L'utilisation d'un **barbecue** à bois ou à charbon intensifiait les concentrations en 1-OH-naphthol, et l'utilisation dans les semaines précédant le prélèvement d'une **cheminée ou d'un poêle** augmentait les concentrations en 2-OH-naphthol. L'exposition à la combustion de bois est connue comme étant un vecteur de l'exposition aux HAP ([Ifegwu and Anyakora, 2015](#)).

La manipulation de **bois traités** (au moins une fois par mois), élevait significativement les concentrations urinaires en 2-OH-naphthol. Le créosote, huile extraite de goudrons de bois ou de charbon et particulièrement riche en HAP, a longtemps été utilisé comme traitement du bois pour ses propriétés conservatives. Toutefois, le faible effectif d'individus ayant cette activité de manière mensuelle ($N=3$) mène à considérer avec précaution cette association, bien que l'analyse de sensibilité ait montré que cette variable était toujours très significative ($p=0,007$) sans les valeurs extrêmes d'imprégnation.

Parmi les autres activités associées aux concentrations en 2-OH-naphthol, on trouvait la pratique de la soudure et l'utilisation de métaux. La pratique de la **soudure** était associée à une augmentation des concentrations urinaires. Les postes de soudeurs exposent aux HAP via l'inhalation des fumées ([INRS, 2015](#)). L'**utilisation de métaux**, curieusement, avait un effet protecteur sur l'imprégnation en naphthalène. Ce facteur était toujours significatif dans l'analyse de sensibilité ($p=0,022$).

La **fertilisation du jardin avec des cendres** était associée à une augmentation des concentrations en 1-OH-naphtol urinaire. Du fait de la combustion incomplète de bois, les cendres domestiques peuvent contenir de grandes quantités de HAP (Knapp and Insam, 2011). La fertilisation du jardin avec les cendres expose donc aux HAP au moment de l'application, mais aussi en élevant les concentrations naturelles du sols.

Les **ex-fumeurs** avaient des concentrations urinaires en 2-OH-naphtol significativement plus faibles que celles des **non fumeurs** n'ayant jamais fumé. Il existe peu de bibliographie sur le sujet, la plupart des études comparant des fumeurs actuels avec des non fumeurs. Ichiba et al. (2006) observe une diminution des naphthols 1 et 2 de 19% et 26 % respectivement dans la semaine suivant l'arrêt du tabac. Une autre étude, centrée sur le l'OHP (métabolite du pyrène), montre également une diminution drastique de l'imprégnation en HAP après l'arrêt du tabac (suivi sur 4 semaines), les ex-fumeurs présentant des imprégnations plus faibles que les non-fumeurs (Nan et al., 2001), comme dans notre étude. L'imprégnation en dioxines et en PCB était également plus faible chez les ex-fumeurs.

La consommation de **produits locaux**, végétaux et/ou animaux en provenance du bassin géographique élargi augmentait significativement les concentrations urinaires en 1-OH-naphtol. Le naphthalène est un HAP de faible poids moléculaire, peu présent dans les sols du fait de sa sensibilité aux agents atmosphériques, de sa solubilité aqueuse élevée, et de sa susceptibilité aux processus tels que la volatilisation ou la biodégradation microbienne (Wilcke, 2000). Une étude de l'IECP sur les transferts sols/plante du territoire montre que malgré de fortes teneurs en HAP dans les sols de la zone exposée, il n'y a pas ou peu de transfert de HAP vers les salades cultivées dessus (Austruy, 2016). Le 1-OH-naphtol a la particularité d'être également un métabolite du carbaryl, substance active de produit phytosanitaire. Il est donc probable que l'élévation substantielle des concentrations urinaires en 1-OH-naphtol avec la consommation de produits locaux ne soit pas due à une exposition en naphthalène mais plutôt à des résidus de produits phytosanitaires.

La consommation de bières de manière au moins hebdomadaire était associée à une élévation de l'imprégnation en 2-OH-naphtol. Pourtant, les rares études portant sur les HAP dans la bière ne montrent pas la présence de naphthalène dans cette boisson (da Silva et al., 2008). Une étude sur des expositions professionnelles ne présente pas d'association entre la consommation d'alcool et les concentrations urinaires en 2-OH-naphtol (Yang et al., 1999). Toutefois, l'association retrouvée dans notre étude n'est significative que pour la consommation de bières, et n'est pas retrouvée pour le vin ou l'alcool en général.

L'autoconsommation d'œufs était significative dans le modèle du 2-OH-naphtol, mais comme elle était significative en interaction avec la zone d'exposition, elle sera traitée dans la partie suivante.

3) Facteurs influençant l'imprégnation en naphthols 1-2 associés à la zone d'étude

a) Exposition par inhalation seule

La zone d'exposition seule n'était significative dans aucun des 2 modèles (1- et 2-OH-naphthols). Une surexposition par l'inhalation n'a donc pas été mise en évidence dans cette étude malgré les concentrations en naphthalène relevées dans les lichens, plus élevées dans la zone exposée que dans la zone témoin. Toutefois, ces résultats sont à prendre avec précaution. En effet, le temps de demi-vie urinaire des naphthols est très court (4 heures pour les 2 métabolites). Les prélèvements ayant été réalisé le matin pour des raisons d'organisation, les concentrations en naphthol dans les urines des individus de l'étude INDEX reflètent plus leur exposition domestique nocturne que l'exposition diurne et potentiellement extérieure. Nos résultats n'excluent donc pas une surexposition possible au naphthalène en extérieur. Il pourrait être plus judicieux de réaliser le dosage des naphthols le soir, à l'instar des dosages réalisés dans le cadre des suivis par la médecine du travail.

Alors que les hommes avaient un niveau d'imprégnation en 1-OH-naphtol similaire entre les 2 zones, les femmes de la zone témoin étaient plus imprégnées que celles de la zone exposée. Aux États-unis, dans la population générale non fumeuse (CDC, 2015) de l'étude NHANES, les femmes ont également une imprégnation qui semble significativement plus élevée que celle des hommes au vu de l'intervalle de confiance (respectivement 1,56 [1,35–1,80] et 1,18 [1,03–1,34] $\mu\text{g/g}$ de créatinine). Ainsi, il semblerait

que les femmes de la zone exposée ne soient pas touchées par la sur-imprégnation en 1-OH-naphtol retrouvée dans le suivi NHANES et la zone témoin de la présente étude.

b) Autoconsommation d'œufs

Chez les non-autoconsommateurs d'œufs, il n'y avait pas de différences significatives entre les individus de la zone témoin et ceux de la zone exposée pour les concentrations urinaires en 2-OH-naphtol. Chez les autoconsommateurs, une différence significative était révélée par les analyses, montrant une imprégnation plus élevée en naphtalène chez les autoconsommateurs de la zone exposée que chez ceux de la zone témoin. Toutefois, le faible effectif d'autoconsommateurs d'œufs entraînait des intervalles de confiance très larges qui ne permettent pas de conclure de manière définitive. Par ailleurs, l'étude française sur l'alimentation française ne montre pas de concentrations en HAP particulièrement élevées dans les œufs, bien que le naphtalène n'y ait pas été analysé (ANSES, 2011a). Il n'existe pas à l'heure actuelle de données de concentrations dans les œufs pondus dans la zone exposée pour étayer l'hypothèse d'une contamination des œufs locaux.

Chapitre V.3

Pyrène

Synthèse

Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none">– Biomarqueur : 1-hydroxypyrene urinaire en ng/g de créatinine. Demi-vie : élimination en 5 heures, 22 heures et 17 jours.– N = 127.– 5,9 % de données censurées.– L'analyse de sensibilité et l'analyse des résidus ayant montré une forte instabilité du modèle, l'étude des facteurs d'exposition n'a pas pu être réalisée pour l'hydroxypyrene.– Concentrations dans l'échantillon d'étude : moyenne géométrique = 47,0 ng/g de créatinine ; P95 = 224 ng/g de créatinine.
Qualité de l'air	<ul style="list-style-type: none">– Dans l'atmosphère les PM_{2,5} ont une concentration moyenne en pyrène de $0,26 \pm 0,06$ ng.m⁻³ en zone exposée, contre $0,25 \pm 0,13$ ng.m⁻³ en zone témoin. Les concentrations en pyrène sont significativement plus élevées en zone exposée.– Les lichens sont significativement plus concentrés en zone exposée qu'en zone témoin (respectivement 505 ± 104 ng/g contre 312 ± 67 ng/g).
Facteurs individuels	– Néant
Facteurs alimentaires	– Néant
Facteurs de variation (habitat, loisirs...)	– Néant
Facteurs d'exposition (associés à la zone d'étude)	– Néant

V.3.1 Description des concentrations urinaires en hydroxypyrene dans l'échantillon d'étude

Les statistiques descriptives des concentrations en hydroxypyrene sont présentées en fonction de la zone d'exposition dans le Tableau V.3.1.

La moyenne géométrique des concentrations en hydroxypyrene (1-OHP) était de 47,0 [40,6–54,4] ng/g de créatinine sur l'ensemble de l'échantillon d'étude. La valeur maximale était de 1536 ng/g de créatinine et 8 valeurs (6,30 %) étaient inférieures à la limite de quantification (la LOQ/2 a été substituée à toutes ces valeurs dans toute l'analyse). Un individu de l'étude dépassait la valeur de référence de 904 ng/g de créatinine pour la population américaine non-fumeur en 2012 (95^epercentiles) (CDC, 2015). Il s'agissait d'une femme de la zone témoin, appartenant à la catégorie d'âge 50-65 ans. Aucun facteurs d'exposition particulier n'avait été relevée pour cette personne, mais un lourd traitement médicamenteux pourrait être à l'origine de cette valeur anormalement élevée.

Il n'y avait pas de différence significative entre les moyennes géométriques brutes de la zone exposée et de la zone témoin pour l'hydroxypyrene (p=0,54).

Tableau V.3.1 – Concentrations urinaires en hydroxypyrene dans l'échantillon d'étude en fonction de la zone d'exposition (concentrations brutes exprimées en ng/g de créatinine)

	N	<LOQ	Moyenne arith.	Moyenne géom.	Percentiles			Min	Max	p
			MA [IC ₉₅ %]	MG [IC ₉₅ %]	P50	P75	P95			
Total	135	8	78,9 [51,9–106]	47,0 [40,6–54,4]	46,4	68,0	224	6,17	1536	
Zone exposée	78	3	66,8 [45,2–88,4]	45,2 [37,8–54,1]	46,4	68,1	191	7,12	723	
Zone témoin	57	5	95,5 [37,8–153]	49,6 [38,7–63,7]	46,1	67,5	234	6,17	1536	0,54

MG : moyenne géométrique IC : intervalle de confiance <LOQ : Limite de quantification

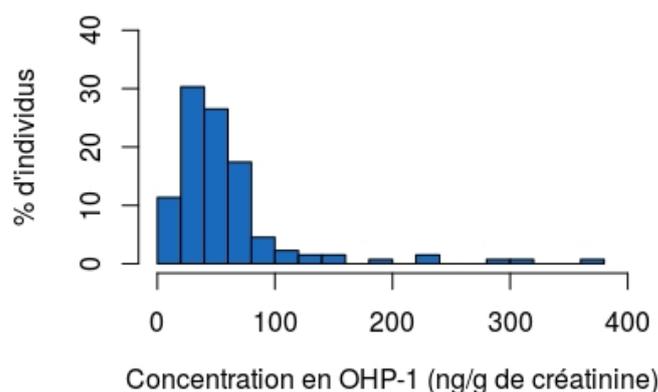


Figure V.3.1 – Distributions des concentrations en hydroxypyrene dans l'échantillon d'étude (avec retrait des trois outliers)

V.3.2 Discussion

1) Comparaisons nationales et internationales de l'imprégnation en hydroxypyrrène

Il n'existe à l'heure actuelle pas de données en France sur les concentrations urinaires en hydroxypyrrène de la population générale. Les seules données disponibles à notre connaissance sont celles de l'étude Nhanes aux États-Unis, qui faisaient état pour l'année 2011-2012 d'une moyenne géométrique de 107 ng/g de créatinine chez les non fumeurs de plus de 20 ans (CDC, 2015). Cette moyenne est plus élevée que celle retrouvée dans notre étude.

Tableau V.3.2 – Moyennes géométriques des concentrations urinaires en hydroxypyrrène en $\mu\text{g/g}$ de créatinine au niveau national et international

Pays	Année de collecte	Effectif	Contexte	MG	Référence
États-Unis	2011-2012	1323	H/F non-fumeur, > 20 ans	107	CDC (2015)
France	2016	135	H/F, 30–65 ans, exp/témoin	78,9	Cette étude

MG : moyenne géométrique

Chapitre V.4

Benzoapyrène

Synthèse

Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none">– Biomarqueur : 3-hydroxybenzo[a]pyrène urinaire en ng/g de créatinine. Demi-vie : élimination en 9 heures.– N = 134.– 97,0 % de données censurées.– Pas de régression réalisées (trop de données censurées).– Concentrations dans l'échantillon d'étude : non déterminées.
Qualité de l'air	<ul style="list-style-type: none">– Dans l'atmosphère les PM_{2,5} ont une concentration moyenne en benzo[a]pyrène de $0,34 \pm 0,21$ ng.m⁻³ en zone exposée, contre $0,46 \pm 0,43$ ng.m⁻³ en zone témoin. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 zones.– Dans les lichens, les concentrations en benzo[a]pyrène sont de 71 ± 14 ng/g contre 75 ± 9 ng/g en zone témoin. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 zones.
Facteurs individuels	– Néant
Facteurs alimentaires	– Néant
Facteurs de variation (habitat, loisirs...)	– Néant
Facteurs d'exposition (associés à la zone d'étude)	– Néant

V.4.1 Description des concentrations urinaires en hydroxypyrene dans l'échantillon d'étude

La limite de quantification analytique était de $0,10 \mu\text{g/L}$. L'analyse a été réalisée sur 134 échantillons. Parmi ces échantillons, 130 (soit 97 %) avaient une concentration inférieure à la limite de quantification. Les 4 échantillons dans lesquels du benzo[a]pyrene a été détecté avaient des concentrations de 0,11, 0,12, 0,12 et $0,34 \mu\text{g/L}$. Ces échantillons correspondaient à 3 individus de la zone exposée et 1 de la zone témoin. Parmi eux se trouvaient 1 femme et 3 hommes, et toutes les catégories d'âge étaient représentées.

Compte-tenu du faible nombre de données non censurées, il est impossible de discuter des niveaux d'imprégnation. De même, aucun modèle de régression n'a pu être effectué.

Chapitre V.5

Benzène

Synthèse

Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none">– Biomarqueur : S-PMA urinaire en $\mu\text{g/g}$ de créatinine. Demi-vie : élimination en 9-13 heures.– N = 135– 38,5 % de données censurées– Modèle de régression linéaire multiple pour données censurées (Tobit)– Concentrations dans l'échantillon d'étude : moyenne géométrique = 0,07 $\mu\text{g/g}$ de créatinine ; P95 = 0,44 $\mu\text{g/g}$ de créatinine.
Qualité de l'air	<ul style="list-style-type: none">– Du fait de sa volatilité, le benzène n'a pas été mesuré dans les lichens ni dans les PM_{2,5}.– La concentration atmosphérique moyenne en S-PMA dans les capteurs passifs était de $0,73 \pm 0,14 \mu\text{g/m}^3$ en zone exposée, contre $0,53 \pm 0,17 \mu\text{g/m}^3$ en zone témoin. Les concentrations en S-PMA sont significativement plus élevées en zone exposée.
Facteurs individuels	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en benzène associée au taux de créatinine et à la date de prélèvement.
Facteurs alimentaires	<ul style="list-style-type: none">– Néant.
Facteurs de variation (habitat, loisirs...)	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en benzène associée au travail en extérieur.
Facteurs d'exposition (associés à la zone d'étude)	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en benzène dans la zone exposée uniquement.

V.5.1 Contexte

1) Informations sur le benzène

a) Généralités

Le benzène est un composé organique volatil et inflammable qui appartient à la famille des hydrocarbures aromatiques monocycliques. Le benzène utilisé dans la synthèse du styrène pour la fabrication de matières plastiques et d'élastomères. Il est également utilisé dans l'industrie chimique (fabrication de résines et autres substances chimiques) et pharmaceutique. Il est naturellement présent dans l'essence. Le benzène peut provenir de sources naturelles (feux de forêts, activité volcanique) ou anthropique. Les principales sources d'émission anthropique sont liées au trafic routier (gaz d'échappements et stations service), l'utilisation en secteur industriel (chimie, pharmaceutique et pétrochimie) ou encore la combustion de bois ou de charbon (INERIS, 2006a).

b) Causes d'exposition

Les principales causes d'exposition au benzène pour la population générale sont (ATSDR, 2007b) :

- Par inhalation principalement (90 % de l'exposition de la population générale) : combustion de bois en extérieur, chauffage des locaux hors chauffage électrique, utilisation de bougies et d'encens.
- L'alimentation : aliments grillés (barbecue).
- L'utilisation de colle, de peinture, de détergents contenant du benzène.
- Tabagisme et tabagisme passif.
- L'environnement : à proximité d'axes routiers importants, de stations service, de raffineries ou d'industrie chimiques utilisant du benzène.
- L'exposition professionnelle : exposition aux énergie fossiles (garagistes, citernistes, péages autoroutiers, parkings, stations essence, industrie pétrochimique), utilisation de benzène en laboratoire.

c) Effets sanitaires

L'inhalation chronique de benzène provoque des troubles neuropsychiques (irritabilité, diminution des capacités d'attention et de mémorisation, syndrome dépressif, troubles du sommeil...). Des troubles digestifs (nausées, vomissements, épigastalgies...), peuvent être observés. Par contact cutané prolongé, le benzène entraîne des irritations locales. Le benzène est impliqué dans la survenue d'hémopathies. La thrombopénie est le signe le plus précoce et le plus fréquent de l'intoxication. Une leucopénie ou parfois une hyperleucocytose, une anémie ou, beaucoup plus rarement, une polyglobulie peuvent également être notées. L'aplasie médullaire benzénique est devenue exceptionnelle en France depuis l'application des mesures de prévention prévues par la réglementation. Le benzène est classé cancérigène par le CIRC (groupe 1) notamment pour les leucémies aiguës myéloïdes et classé cancérigène certain par l'UE (groupe 1A, règlement CLP). Chez les sujets modérément exposés, il n'y a, à priori, pas d'effets génotoxiques. Lors d'expositions professionnelles plus importantes, des aberrations chromosomiques lymphocytaires ou des instabilités chromosomiques sont presque constantes. Il n'y a pas d'effets reprotoxiques prouvés bien qu'une altération du sperme et des cas de troubles menstruels soient suggérés dans plusieurs études. Il pourrait également agir sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (INRS, 2010; ATSDR, 2007b).

Environ 80 % du benzène absorbé est métabolisé en époxybenzène, un des métabolites probablement responsable de la myélotoxicité du benzène. L'époxybenzène conjugué avec le glutathion conduit à la formation d'acide S-phénylmercapturique (S-PMA). Certaines substances stimulent le métabolisme du benzène (phénobarbital, stéroïdes, trichloroéthylène, éthanol, benzène lui-même). La demi-vie du S-PMA est de 9-13 heures environ avec une élimination urinaire rapide et totale en 48 heures. Le benzène présentant un faible potentiel de bioaccumulation dans les organismes vivants, la mesure du S-PMA révèle une exposition récente au benzène (INRS, 2010).

2) Pollution atmosphérique locale

En 2016, sur la commune de Fos-sur-Mer, l'entreprise Arcelor Mittal (sidérurgie) et la raffinerie Esso déclaraient émettre respectivement 23500 et 3930 kg de benzène dans l'atmosphère (4690 kg/an). Il est difficile de savoir si cette déclaration prend en compte les dépassements en concentrations et en flux des valeurs limites en benzène révélés par l'Inspection de la DREAL du 12 juillet 2017 à Arcelor Mittal depuis un incident technique en juillet 2016. Dans la zone témoin, aucune industrie ne déclarait émettre ce polluant.

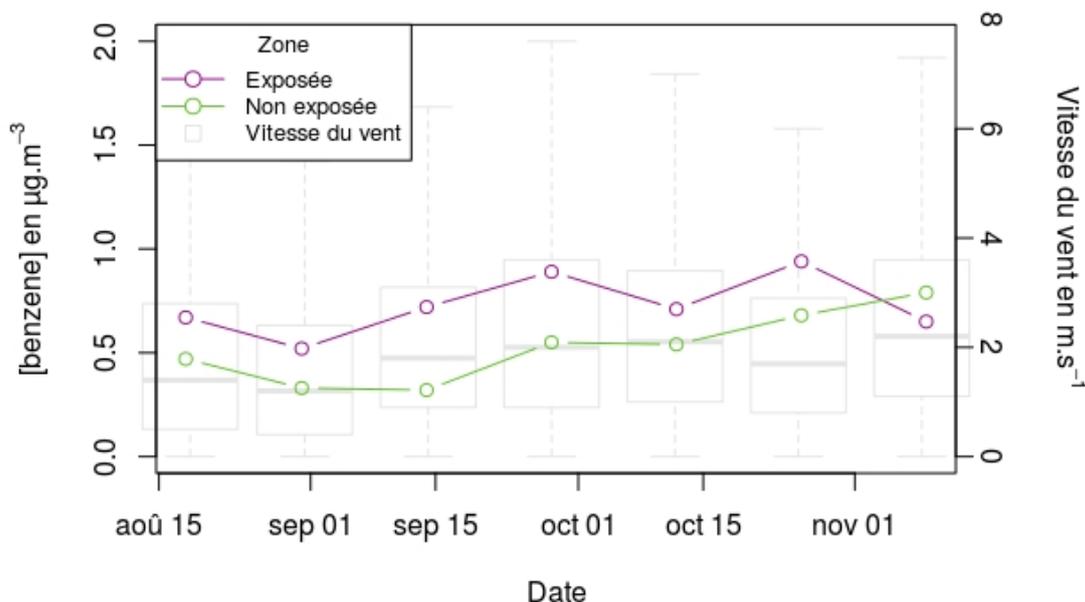


Figure V.5.1 – Concentrations atmosphériques en benzène relevées par les capteurs passifs lors de la campagne INDEX (2016) et boîtes à moustaches représentant les vitesses de vent pour les périodes de chaque prélèvement

Du fait de sa volatilité, le benzène n'a pas été mesuré dans les lichens ni dans les $\text{PM}_{2,5}$. Dans la zone exposée, les concentrations atmosphériques en benzène mesurées par capteurs passifs (Figure V.5.1) variaient de 0,52 à 0,93 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ avec une moyenne de $0,73 \pm 0,14 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Dans la zone témoin, les concentrations atmosphériques en benzène variaient de 0,32 à 0,79 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ avec une moyenne de $0,53 \pm 0,17 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Les concentrations atmosphériques en benzène étaient significativement plus élevées dans la zone exposée que dans la zone témoin ($p=0,016$). Dans la zone témoin, on observe une augmentation temporelle significative des concentrations atmosphériques en benzène ($p=0,016$) après le début du mois d'octobre, alors que cette augmentation n'est pas significative dans la zone exposée ($p=0,36$) malgré la tendance observée.

V.5.2 Description des concentrations urinaires en benzène dans l'échantillon d'étude

Les statistiques descriptives des concentrations en S-PMA sont présentées en fonction de la zone d'exposition dans le Tableau V.5.1.

La moyenne géométrique des concentrations urinaires du S-PMA était de 0,07 $\mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine [0,06–0,08] sur l'ensemble de l'échantillon d'étude. La valeur maximale était de 1,07 $\mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine et 52 valeurs (38,5 %) étaient inférieures à la limite de quantification (la LOQ/2 a été substituée à toutes ces valeurs dans l'analyse descriptive). Du fait de 3 prélèvements non conformes pour le dosage du S-PMA, l'analyse des données portait sur 135 individus. Il n'y avait pas de différence significative entre les moyennes géométriques brutes de la zone exposée et de la zone témoin ($p=0,91$). L'étude des

Tableau V.5.1 – Concentrations urinaires en S-PMA dans l'échantillon d'étude en fonction de la zone d'exposition (Concentrations brutes exprimées en $\mu\text{g/g}$ de créatinine).

	N	<LOQ	Moyenne arith.	Moyenne géom.	Percentiles			Min	Max	p
			MA [IC ₉₅ %]	MG [IC ₉₅ %]	P50	P75	P95			
Total	135	52	0,12 [0,09–0,14]	0,07 [0,06–0,08]	0,06	0,12	0,44	0,01	1,07	
Zone exposée	78	27	0,11 [0,08–0,13]	0,07 [0,06–0,08]	0,06	0,10	0,38	0,01	0,66	
Zone témoin	57	25	0,13 [0,07–0,18]	0,07 [0,05–0,09]	0,06	0,13	0,55	0,01	1,07	0,91

MA : moyenne arithmétique MG : moyenne géométrique IC : intervalle de confiance

<LOQ : Limite de quantification

facteurs de confusion et de variation qui suit permet de vérifier si une différence n'apparaît pas après ajustement sur ces facteurs.

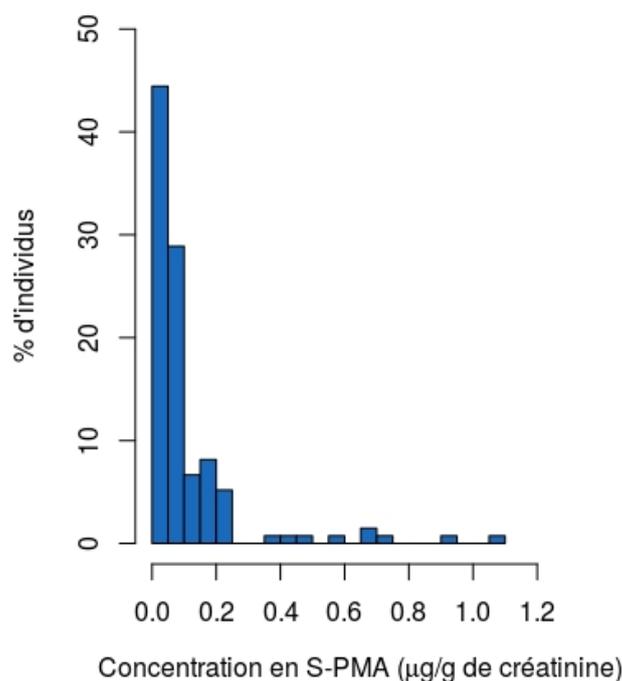


Figure V.5.2 – Concentrations en S-PMA dans l'échantillon d'étude

V.5.3 Étude des facteurs d'exposition

La proportion de concentrations individuelles en S-PMA en dessous de la LOQ ($0,06 \mu\text{g/L}$) étant élevée (38,5 %), l'étude des facteurs d'exposition a été effectuée avec un modèle pour données censurées (modèle Tobit).

1) Facteurs de variation et de confusion (non associés à la zone d'étude)

Dans un premier temps, les caractéristiques personnelles ou habitudes de vie associées aux variations de S-PMA urinaire ont été identifiées, afin de tenir compte de leur influence et ainsi d'isoler ultérieurement le rôle propre des facteurs de risque associés à l'environnement de la zone industrielle et portuaire. Les résultats présentés ci-dessous sont ceux du modèle Tobit contenant l'ensemble des facteurs de variation et de confusion, ainsi que les facteurs associés à la zone d'exposition.

Les facteurs de variation et de confusion sont : l'âge, le taux de créatinine, la date de prélèvement, le fait de travailler en extérieur, la zone d'habitation et l'interaction zone d'habitation/âge. L'âge étant en interaction avec la zone d'habitation, il sera traité dans le paragraphe portant sur les facteurs d'exposition liés à la zone d'exposition.

Tableau V.5.2 – Moyennes géométriques ajustées des concentrations en S-PMA (en $\mu\text{g/g}$ de créatinine) sur les facteurs de leurs modèles finaux (facteurs qualitatifs)

Facteurs	Moyennes géom. ajustées ¹	IC _{95%}	p
Travail en extérieur			
Non	0,06	[0,05–0,07]	0,008
Oui	0,09	[0,07–0,13]	

¹ Facteurs d'ajustement : âge, taux de créatinine, date de prélèvement, zone d'habitation et interaction zone d'habitation/âge.

Tableau V.5.3 – *Pourcentage ajusté¹ de variation de la concentration urinaire moyenne en S-PMA en fonction des facteurs de variation et de confusion non liés au site (facteurs quantitatifs)*

Facteurs	Augmentation	% de variation ¹	IC _{95%}	p
Taux de créatinine				
	0,1 g/L	7,04 %	[4,26–9,90]	
	0,5 g/L	40,5 %	[23,2–60,3]	<0,0001
Date de prélèvement				
	1 jour	1,73 %	[0,75–2,71]	
	5 jours	8,94 %	[3,83–14,3]	0,001

¹ Facteurs d'ajustement : âge, taux de créatinine, date de prélèvement, travail en extérieur, zone d'habitation et interaction zone d'habitation/âge.

Pour une augmentation de 0,1 g/L du **taux de créatinine**, la concentration urinaire moyenne en S-PMA augmentait de 7,04[4,26–9,90] % (p<0,0001).

La **date de prélèvement** était liée de manière linéaire à la concentration urinaire moyenne en S-PMA. Ainsi, lorsque tous les autres facteurs étaient égaux, un individu prélevé le lendemain d'un autre avait sa concentration en S-PMA augmentée de 1,73[0,75–2,71] % par rapport au prélèvement de la veille (p=0,001).

Le fait d'effectuer une partie ou la totalité de son **travail en extérieur** augmentait la concentration en S-PMA. En effet, les individus pratiquant le travail en extérieur avaient une concentration urinaire moyenne significativement plus élevée (p=0,008) : 0,09[0,07–0,13] µg/g de créatinine contre 0,06[0,05–0,07] pour ceux ne le pratiquant pas, et ce quelle que soit la zone d'exposition.

2) Facteurs de variation spécifiques aux femmes

Le modèle final a été appliqué sur les femmes de l'échantillon d'étude, en ajoutant le nombre d'enfants et la durée d'allaitement cumulé. Aucune de ces deux variables n'étaient significatives (respectivement p=0,58 et p=0,097).

3) Facteurs d'exposition associés à la zone d'étude

L'**âge** était significatif en **interaction avec la zone d'exposition** dans le modèle du S-PMA (p=0,077). En zone témoin, la concentration urinaire en S-PMA restait stable quel que soit l'âge de l'individu : 0,07[0,04–0,12] µg/g de créatinine pour les individus ayant 30 ou 65 ans.

En zone exposée, l'âge était associé à une augmentation de la concentration urinaire en S-PMA. A 30 ans, la moyenne géométrique ajustée des concentrations urinaires en S-PMA dans la zone exposée était de 0,04[0,02–0,07] µg/g de créatinine tandis qu'à 65 ans elle était de 0,12[0,07–0,19] µg/g de créatinine.

Les concentrations urinaires en S-PMA pour les individus de 65 ans étaient significativement plus élevées en zone exposée qu'en zone témoin (p=0,10), avec une concentration urinaire moyenne presque 2 fois supérieure en zone exposée : 0,12[0,07–0,19] µg/g de créatinine contre 0,07[0,04–0,12] µg/g de créatinine en zone témoin.

Tableau V.5.4 – Moyennes géométriques ¹ des concentrations en S-PMA (en µg/g de créatinine) ajustées sur les facteurs qualitatifs selon la zone d'étude

Facteurs	Total	Zone exposée	Zone témoin	p
Âge				
A 30 ans	0,05[0,03–0,07]	0,04[0,02–0,07]	0,07[0,04–0,12]	0,124
A 40 ans	0,06[0,04–0,07]	0,05[0,04–0,07]	0,07[0,05–0,09]	0,286
A 50 ans	0,07[0,06–0,08]	0,07[0,06–0,09]	0,07[0,05–0,09]	0,583
A 65 ans	0,09[0,06–0,13]	0,12[0,07–0,19]	0,07[0,04–0,12]	0,104

¹ Facteurs d'ajustement : âge, taux de créatinine, date de prélèvement, travail en extérieur, zone d'habitation et interaction zone d'habitation/âge.

4) Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité a été effectuée sur le modèle final des concentrations en S-PMA en excluant les individus présentant les concentrations extrêmes (99^e percentile). L'analyse de sensibilité ne révélait pas de changement majeur dans les significativités des différentes variables, la p-value de l'interaction âge/zone d'exposition étant même plus significative que dans le modèle initial (p=0,04 contre 0,08 dans le modèle initial).

V.5.4 Discussion

1) Comparaisons nationales et internationales de l'imprégnation en benzène

Il existe très peu de données sur les concentrations urinaires en S-PMA dans la population générale. À notre connaissance, il n'en existe pas en France. Dans la population générale américaine en 2011–2012, la moyenne géométrique du S-PMA était inférieure à la limite de quantification (LOQ de 0,6 µg/L) et le P95 était de 3,03 µg/g de créatinine, soit largement au dessus du P95 de la présente étude (0,44 µg/g de créatinine). Une étude fixant des valeurs de références pour la population générale canadienne, avec des limites de détection similaires aux nôtres (0,08 µg/L contre 0,06 µg/L dans notre étude) a révélé un P95 chez les non fumeurs de 0,42 µg/L, soit une valeur très proche de celle obtenue dans l'étude INDEX (Khoury et al., 2018). En l'absence de données comparables aux nôtres en population française, il est difficile de discuter du niveau de S-PMA obtenu dans notre étude.

2) Facteurs influençant l'imprégnation en benzène indépendamment de la zone d'étude

Le taux de **créatinine** était le principal facteur explicatif de l'imprégnation en benzène dans l'échantillon d'étude. Celle-ci permet de prendre en compte la diurèse, qui influe directement sur le dosage du S-PMA urinaire par des phénomènes de dilution/concentrations. L'augmentation des métabolites urinaires associée au taux de créatinine est retrouvée dans toutes les études de biomonitoring humain.

Le fait de **travailler en extérieur** augmentait significativement l'imprégnation en benzène. Il a été montré que les personnes travaillant en extérieur, comme les policiers par exemple, étaient exposés à des concentrations atmosphériques 3 à 5 fois plus élevées que le reste de la population (Pilidis et al., 2009). Le S-PMA a été choisi dans notre étude car il est le biomarqueur du benzène le plus adapté pour la biosurveillance des populations exposées à des taux faibles de benzène. Il est donc peu surprenant que les individus travaillant en extérieur montrent une imprégnation en benzène supérieure aux individus ayant leur activité principale en extérieur.

La **date de prélèvement** avait une influence sur l'imprégnation en benzène. Ainsi, les individus prélevés lors de la deuxième moitié de la période de prélèvement avaient une concentration en S-PMA significativement plus élevée que les individus prélevés lors de la première moitié de la période de prélèvement (p=0,0008). Ceci peut être directement relié à l'augmentation de la concentration en benzène atmosphérique au long de la campagne d'échantillonnage (Figure V.5.1).

3) Facteurs influençant l'imprégnation en benzène associés de la zone d'étude

Il n'a pas été mis en évidence dans cette étude d'exposition par inhalation sur l'ensemble de l'échantillon de l'étude.

Toutefois, il existait une interaction significative entre l'âge et la zone d'exposition, qui montrait que dans la zone témoin, l'imprégnation restait stable avec l'âge, alors que dans la zone exposée, l'imprégnation augmentait avec l'âge. Lors de l'examen des données brutes, on peut voir que cette association est portée par le groupe le plus âgé (50-65 ans, $p=0,025$, Figure V.5.3).

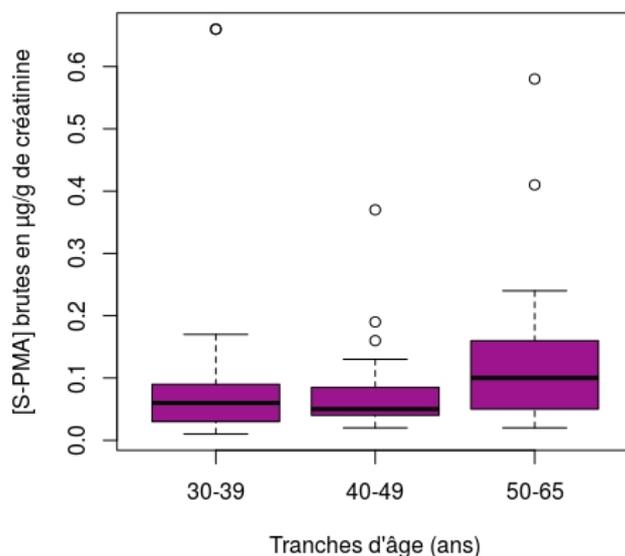


Figure V.5.3 – Concentrations brutes en S-PMA par tranches d'âge dans la zone exposée

À notre connaissance, il n'existe pas d'étude rapportant une relation entre S-PMA et âge. En effet, le benzène ayant une demi-vie très courte, il est logique que celui-ci ne s'accumule pas dans l'organisme. Si cette augmentation de l'imprégnation avec l'âge était due au métabolisme (accumulation, excrétion augmentée...), elle devrait être visible dans les deux zones. Le fait qu'elle ne soit présente qu'en zone exposée ne pouvant être expliqué avec les connaissances actuelles sur le métabolisme du benzène, il est plus plausible que cette association cache un facteur de variation commun aux individus les plus âgés de la zone exposée de l'échantillon.

Sixième partie

Résultats et discussions par substances : les composés organochlorés

Chapitre VI.1

Polychlorobiphényles non dioxin-like (PCB-NDL)

Synthèse

Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none">– Biomarqueurs : PCB-NDL sériques en ng/g MG, demi-vie : élimination en 15 jours, 1-11 ans.– N = 138– 0 % de données censurées– Modèle de régression linéaire multiple (lm) sur les PCB totaux– Concentrations dans l'échantillon d'étude : moyenne géométrique des PCB totaux = 312 ng/g MG ; P95 = 829 ng/g MG.
Qualité de l'air	<ul style="list-style-type: none">– Les concentrations en PCB-NDL dans les PM_{2,5} étaient inférieures à la limite de détection pour tous les échantillons.– Les lichens moyennes en PCB indicateurs dans la zone exposée et dans la zone témoin n'étaient pas significativement différentes (moyennes respectives : $12,3 \pm 2,5 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ et $11,8 \pm 2,0 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$).
Facteurs individuels	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation associée à l'âge et au fait d'être un homme.– Diminution de l'imprégnation associée à l'IMC et à la durée d'allaitement cumulée.
Facteurs alimentaires	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation associée à la consommation de produits laitiers, à l'autoconsommation de volailles et à la consommation de gibier.– Diminution de l'imprégnation associée à la consommation d'abats.
Facteurs de variation (habitat, loisirs...)	<ul style="list-style-type: none">– Diminution de l'imprégnation associée à la fertilisation du potager avec des cendres et au fait d'être ex-fumeur.
Facteurs d'exposition (associés à la zone d'étude)	<ul style="list-style-type: none">– La consommation fréquente de produits de la mer d'origine locale est associée à une augmentation de l'imprégnation en PCB-NDL par rapport à une consommation fréquente de produits de la mer non locaux.– Dans la zone exposée, l'autoconsommation de volailles est associée à une augmentation de l'imprégnation en PCB-NDL par rapport aux non-autoconsommateurs.

VI.1.1 Contexte

1) Informations sur les PCB

a) Généralités

Les polychlorobiphényles (PCB) sont des composés aromatiques organochlorés dérivés du biphényle, industriellement synthétisés. Ils forment une famille de composés ayant la même structure chimique de base, mais dont le nombre et la position des atomes de chlore sont variables. Il existe ainsi 209 congénères qui correspondent aux 209 possibilités de configuration des atomes de chlore. Du fait de leur toxicité, les PCB ont été interdits en France pour leur production et utilisation en 1987, mais ils ont été très largement utilisés depuis 1930, notamment dans les matériels électriques, (comme isolants dans les transformateurs et gros condensateurs), dans les échangeurs thermiques et hydrauliques (fluides caloporteurs, fluides hydrauliques), dans les matières plastiques (ignifugeant), dans les peintures, laques, vernis, colles, encres, câbles, textiles synthétiques, joints d'isolation et mastics, linoléum, PVC, caoutchouc, papier (comme agents plastifiants et adhésifs, anti-oxydants), dans les huiles de l'industrie mécanique (comme additif lubrifiant) et dans des produits phytosanitaires (bactéricides, insecticides...). Les sources des PCB sont strictement anthropiques. Il s'agit de sources historiques dues à l'ancienne utilisation et production des PCB avant 1987 (sols et sédiments pollués qui contaminent l'environnement lors de l'érosion des sols ou de crues), et de sources actuelles dues à l'utilisation de matériaux contenant encore du PCB (comme les transformateurs) ou à l'incinération ou le stockage de déchets contenant du PCB.

Certains PCB ont un mode d'action similaire aux dioxines, ce sont les PCB-dioxin like (PCB-DL). Les autres PCB, qui ont un mode d'action spécifique, sont appelés PCB-non dioxin like (PCB-NDL). Les PCB ont la particularité d'être lipophiles et de se bioaccumuler le long de la chaîne alimentaire (INERIS, 2012a). Une étude nationale sur l'imprégnation en PCB de pêcheurs avait montré des concentrations plus élevées en PCB chez ceux consommant fréquemment des poissons provenant de cours d'eaux contaminés en PCB (ANSES, 2011b). Les PCB absorbés s'accumulent principalement dans les tissus adipeux, mais aussi dans le foie, les muscles, le sang, la peau, les poumons, le cerveau et le système nerveux. Les PCB peuvent être transmis durant la grossesse et l'allaitement au fœtus et à l'enfant car ils passent la barrière placentaire et sont stockés dans le lait maternel.

b) Causes d'exposition

Les principales causes d'exposition aux PCB pour la population générale sont (Fréry et al., 2013; ATSDR, 2000) :

- Principalement l'alimentation (jusqu'à 90 % de l'exposition) : produits de la pêche (poissons de mer, fruits de mer, poissons d'eau douce), lait, produits laitiers, œufs, viande.
- L'environnement : à proximité de sites de stockages ou de traitement de déchets (décharges, stations d'épuration, incinérateurs).
- L'exposition professionnelle : collecte et traitement par incinération des huiles diélectriques des transformateurs qui en contiennent encore, entretien de vieux dispositifs électriques, sites de traitements ou de stockage de déchets, dragage ou traitement de sédiments contaminés.

c) Effets sanitaires

L'exposition aux PCB peut provoquer des effets ([ATSDR, 2000](#); [INRS, 2010](#); [Fréry et al., 2013](#)) :

- Cutanés : chloracné, irritations, pigmentation de la peau et des ongles.
- Oculaires : blépharite, conjonctivite.
- Hépatiques : hépatomégalie, élévation de l'activité des enzymes hépatiques, perturbation du métabolisme hépatique des porphyrines, de la vitamine A et des lipides, augmentation de la mortalité par cirrhose du foie.
- Métaboliques : augmentation du cholestérol et des triglycérides, perturbations endocriniennes (activité œstrogénique ou antiœstrogénique, perturbation du fonctionnement de la thyroïde).
- Les effets immunitaires : réduction de la réponse antigène-anticorps, risques d'infections répétées.
- Le développement mental et moteur (chez le jeune enfant exposé aux PCB pendant la grossesse et l'allaitement) : diminution du quotient intellectuel, des fonctions neuromusculaires, des capacités de mémorisation, d'apprentissage et visuelles.
- La reproduction : avortements spontanés, cycles menstruels irréguliers, fertilité diminuée, faible poids de naissance.

Les PCB sont classés dans le groupe 2A des agents probablement cancérogènes pour l'homme par le CIRC, notamment concernant les cancers du foie, du rein, du sein.

2) Pollution atmosphérique locale

En 2016, aucune entreprise ne déclarait émettre de PCB dans l'environnement dans le département des Bouches-du-Rhône. ([IREP, 2017](#)).

La somme des PCB indicateurs (PCBi : PCB 28, 52, 101, 138, 153 et 180) est communément utilisée dans les études environnementales et sanitaires pour discuter des niveaux de concentrations en PCB-NDL. Dans la zone exposée, les concentrations en PCB-NDL dans les lichens étaient assez homogènes (Figure VI.1.1), avec une moyenne de $PCBi = 12,3 \pm 2,5 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ (n=5), et un maximum de $15,2 \mu\text{g}/\text{kg}$ observé dans le quartier de Fos Arènes. Dans la zone témoin, les concentrations en PCB-NDL étaient également homogènes, avec une moyenne de $PCBi = 11,8 \pm 2,0 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ (n=7) et étaient similaires entre les zones rurales et l'urbanisation de Saint-Martin-de-Crau (p=0,48). Les niveaux de concentrations en PCB-NDL dans les lichens n'étaient significativement différents entre la zone exposée et la zone témoin (p=0,87). Dans cette étude, les PCB-NDL n'ont pas pu être mesurés dans les $PM_{2,5}$, car leurs concentrations étaient inférieures à la limite de détection pour tous les échantillons.

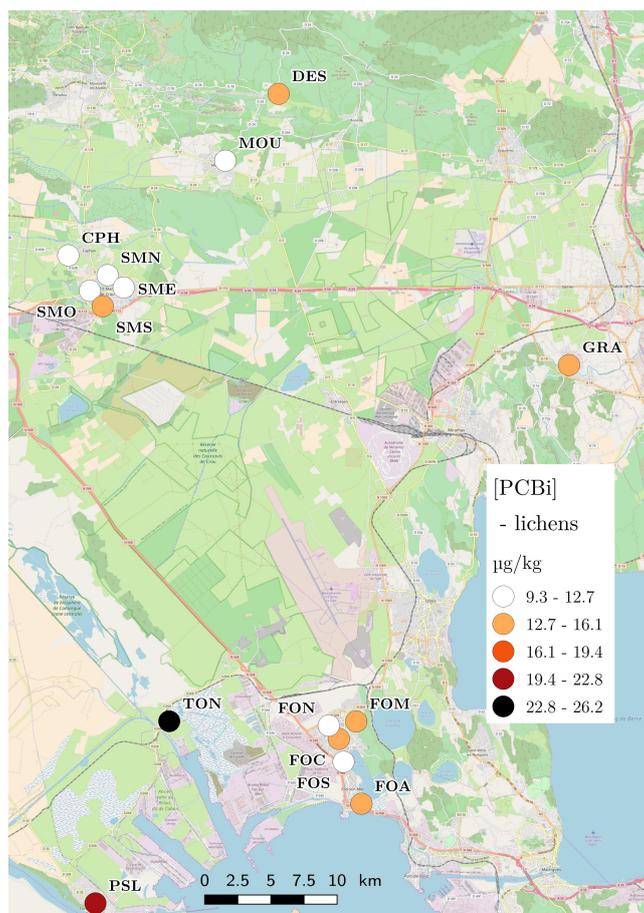


Figure VI.1.1 – Somme des concentrations en PCB indicateurs (non dioxin-like) dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016)

VI.1.2 Description des concentrations sériques en PCB-NDL dans l'échantillon d'étude

Les statistiques descriptives des PCB-NDL sont présentées pour tous les congénères et les principaux indicateurs dans le tableau VI.1.1. L'indicateur d'imprégnation utilisé pour les PCB-NDL était la concentration sérique en PCB totaux (somme des PCB 138, PCB 153 et PCB 180 rapportée à la matière grasse, multipliée par 1,7, paragraphe II.1.4).

La moyenne géométrique de la concentration sérique des PCB totaux dans l'ensemble de l'échantillon de l'étude était de 312 [278–350] ng/g MG. La valeur maximale était 1493 ng/g MG. Aucun des congénères de PCB-NDL ne présentaient de valeurs en-dessous des LOQ. Aucun individu ne dépassait la valeur critique d'imprégnation de 1800 ng/g MG de PCB totaux proposée par l'ANSES (Afssa, 2010) pour les hommes adultes et les femmes ayant dépassé l'âge habituel de procréation. Aucune femme en âge de procréer (<45 ans) ne dépassait la valeur d'imprégnation critique de 700 ng/g MG de PCB totaux proposée par l'ANSES pour les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer. La femme la plus jeune dépassant les 700 ng/g MG avait 50 ans.

Il n'y avait pas de différences significatives entre les moyennes géométriques brutes de la zone exposée et de la zone témoin pour les PCB totaux ($p=0,37$, respectivement 326 et 294 ng/g MG dans la zone exposée et la zone témoin). L'étude des facteurs de confusion et de variation qui suit permet de vérifier si une différence n'apparaît pas après ajustement sur ces facteurs. Seules les concentrations en PCB 28 étaient significativement différentes entre les deux zones d'étude ($p=0,051$) et plus importantes en zone (témoin tableau VI.1.2, 0,74 contre 0,61 ng/g MG en zone exposée).

Tableau VI.1.1 – Concentrations sériques des congénères de PCB-NDL et des principaux indicateurs (PCB totaux et PCB_i) dans l'échantillon d'étude (concentrations brutes exprimées en ng/g MG)

	< LOQ (N=138)	Moyenne arith.	Moyenne géom.	Percentiles				
		MA [IC ₉₅ %]	MG [IC ₉₅ %]	P50	P75	P95	Min	Max
PCB 138	0	38,1 [33,7–42,4]	30,9 [27,6–34,5]	32,7	48,3	82,8	5,3	146
PCB 153	0	95,0 [83,8–106]	76,1 [67,9–85,4]	77,3	124	210	11,8	410
PCB 180	0	94,1 [83,7–104]	74,6 [66,1–84,2]	78,1	137	208	10,9	322
PCB 28	0	0,82 [0,66–0,98]	0,67 [0,61–0,73]	0,63	0,83	1,79	0,23	10,5
PCB 52	0	0,28 [0,24–0,32]	0,24 [0,22–0,26]	0,22	0,29	0,57	0,11	2,10
PCB 101	0	0,47 [0,39–0,55]	0,36 [0,32–0,40]	0,33	0,46	1,1	0,09	2,86
PCB Totaux	0	386 [343–429]	312 [278–350]	321	512	829	50,1	1493
PCBi	0	229 [203–254]	185 [165–207]	190	302	488	30,5	880

MA : moyenne arithmétique MG : moyenne géométrique IC : intervalle de confiance

Tableau VI.1.2 – Concentrations sériques des congénères de PCB-NDL et des principaux indicateurs (PCB totaux et PCB_i) dans l'échantillon d'étude en fonction de la zone d'exposition (concentrations brutes exprimées en ng/g MG)

	Moyenne géom.				
	Zone exposée		Zone témoin		p
	MG	[IC ₉₅ %]	MG	[IC ₉₅ %]	
PCB 138	32,6	[28,1–37,8]	28,6	[24,1–34,0]	0,25
PCB 153	80,8	[69,3–94,1]	70,2	[58,9–83,6]	0,23
PCB 180	76,4	[64,7–90,3]	72,0	[60,2–86,2]	0,63
PCB 28	0,61	[0,55–0,68]	0,74	[0,63–0,87]	0,051
PCB 52	0,22	[0,21–0,25]	0,26	[0,22–0,30]	0,11
PCB 101	0,38	[0,32–0,44]	0,34	[0,29–0,39]	0,33
PCB Totaux	326	[279–380]	294	[248–349]	0,37
PCBi	193	[166–225]	175	[147–207]	0,38

MG : moyenne géométrique IC : intervalle de confiance ; p = p-value du test de comparaison en fonction de la zone d'exposition

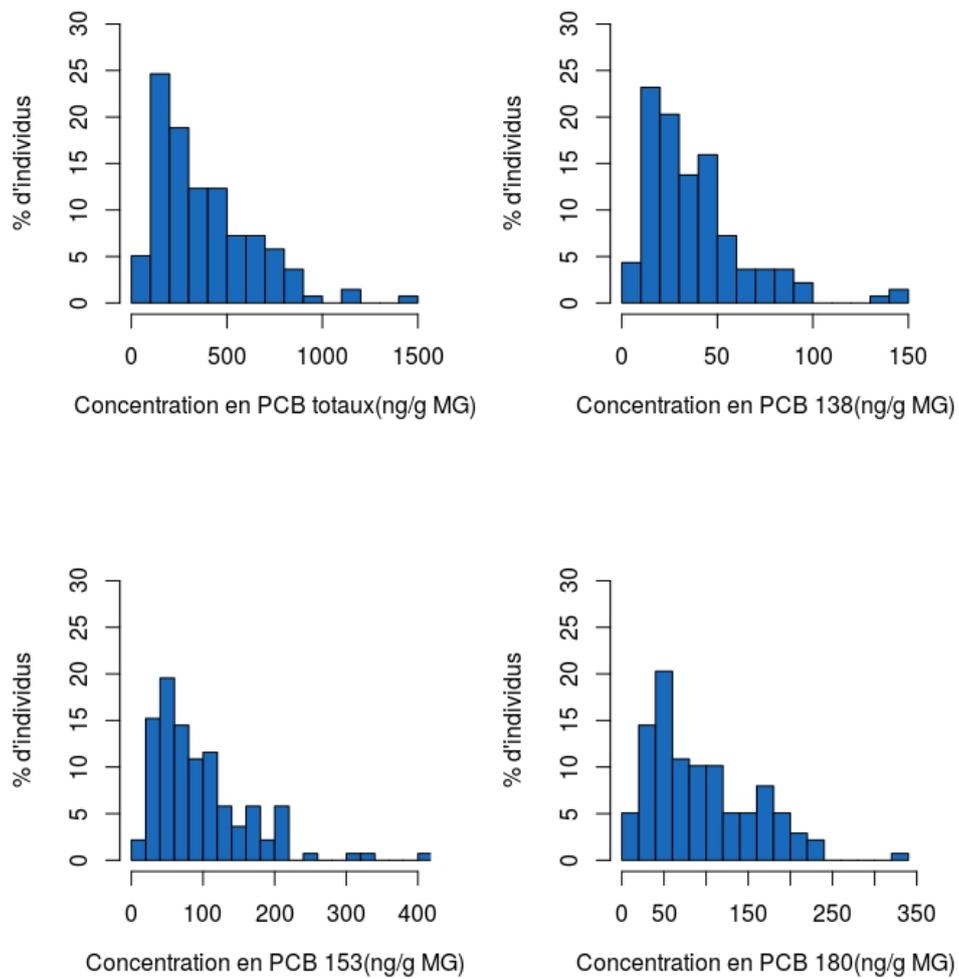


Figure VI.1.2 – Distributions en PCB totaux et congénères en ng/g MG dans l'échantillon d'étude

VI.1.3 Étude des facteurs d'exposition

Les résultats présentés ci-dessous sont ceux issus des modèles finaux pour les PCB totaux, contenant l'ensemble des facteurs de variation et de confusion, ainsi que les facteurs associés à la zone d'exposition. Le modèle des PCB totaux expliquait de manière significative 73,1 % de la variabilité ($p < 2,2 \cdot 10^{-16}$).

Certaines variables explicatives étaient également retrouvées dans le modèle réalisé sur les PCB-DL (paragraphe VI.2.3). Il s'agissait de : l'âge, le statut tabagique, la fréquence de consommation de gibier, la fréquence de consommation de poissons de mer en interaction avec l'origine de ce poisson, la fréquence de consommation de fruits de mer en interaction avec leur origine et la fréquence d'autoconsommation de légumes. D'autres variables explicatives étaient spécifiques aux PCB-NDL : la fertilisation du potager avec des cendres, l'IMC, la fréquence de consommation de produits laitiers, la consommation d'abats dans le mois précédant le prélèvement et la fréquence d'autoconsommation de volailles en interaction avec la zone d'exposition.

1) Facteurs de variation et de confusion (non associés à la zone d'étude)

Tableau VI.1.3 – Moyennes géométriques des PCB totaux (exprimées en ng/g de MG) ajustées sur les facteurs du modèle final (facteurs qualitatifs)

Facteurs	MG ajust ¹	[IC _{95%}]	p
Sexe			
Hommes	342	[311–376]	0,018
Femmes	292	[268–317]	
Statut tabagique			
Non fumeur	336	[311–362]	0,004
Ancien fumeur	275	[247–306]	
Fertilisation du potager avec des cendres			
Non	323	[302–344]	0,030
Oui	260	[218–310]	
Fréquence de consommation de gibier			
Jamais	286	[264–310]	0,0008
≥ Parfois	363	[327–403]	
Fréquence de consommation de produits laitiers			
Jamais-mensuel	211	[149–298]	0,023
Hebdo-quotidien	318	[299–338]	
Consommation d'abats dans le mois précédant le prélèvement			
Non	330	[307–354]	0,011
Oui	271	[239–307]	
Autoconsommation de légumes			
Non	294	[270–320]	0,041
Oui	343	[309–381]	

¹Facteurs d'ajustement : âge, sexe, statut tabagique, fertilisation avec des cendres, IMC, consommation de gibier, de produits laitiers, de poissons de mer, de fruits de mer, d'abats, origine des poissons de mer et des fruits de mer, autoconsommation de légumes et de volailles, zone d'exposition.

Dans un premier temps, les caractéristiques personnelles ou habitudes de vie associées aux variations de PCB totaux ont été identifiées, afin de tenir compte de leur influence et ainsi d'isoler le rôle propre des facteurs de risque associés à l'environnement de la zone industrielle et portuaire. Les concentrations sériques moyennes en PCB totaux ajustées sur les facteurs du modèle final sont présentées dans le Tableau VI.1.3 pour les variables qualitatives, et les pourcentages de variation sont présentés dans le Tableau VI.1.4 pour les variables quantitatives. Les facteurs de variation et de confusion expliquaient à eux seuls 65,6 % de la variabilité des PCB totaux.

L'**âge** était la variable qui influence le plus significativement ($p < 0,0001$) les modèles en expliquant 53,6 % de la variation des PCB totaux. Une augmentation de l'âge de 1 an était associée à une augmentation de l'imprégnation en PCB totaux de 5,52 [4,80–6,25] %. Une augmentation de 1 kg/m² de l'**IMC** était associée à une diminution de 2,60 % de l'imprégnation en PCB totaux ($p = 0,0017$) et expliquait 1,21 % de la variabilité. Le **sexe** était significatif dans le modèle des PCB totaux ($p = 0,018$). Le fait d'être une femme était associé à une diminution de la concentration sérique en PCB totaux et expliquait 0,40 % de la variabilité totale du modèle.

Tableau VI.1.4 – *Pourcentage de variation des PCB totaux (en ng/g de MG) ajustés sur les facteurs de leurs modèles finaux (facteurs quantitatifs)*

Facteurs	Augmentation	% de variation ¹ [IC _{95%}]	p
Âge	1 an	5,52 % [4,80–6,25]	<0,0001
	5 ans	30,8 % [26,4–35,4]	
IMC	1 kg/m ²	-2,60 % [-4,17– -1,00]	0,0017
	5 kg/m ²	-12,3 % [-19,2– -4,90]	

¹Facteurs d'ajustement : âge, sexe, statut tabagique, fertilisation avec des cendres, IMC, consommation de gibier, de produits laitiers, de poissons de mer, de fruits de mer, d'abats, origine des poissons de mer et des fruits de mer, autoconsommation de légumes et de volailles, zone d'exposition.

Le **statut tabagique** influençait significativement le modèle ($p = 0,004$). Ainsi, les anciens fumeurs avaient des concentrations en PCB totaux plus faibles que les individus n'ayant jamais fumé, expliquant 1,7 % de la variabilité des PCB totaux. La **fertilisation du potager avec des cendres** était significative dans le modèle ($p = 0,030$). Celle-ci était associée à une diminution de la concentration en PCB totaux et expliquait 0,21 % de la variabilité totale du modèle.

La **consommation de gibier**, quelle que soit l'origine de ce gibier, expliquait 3,3% de la variabilité des PCB totaux ($p = 0,0008$). L'**autoconsommation de légumes** (parfois ou toujours), quelle que soit la zone d'exposition, augmentait de manière significative les concentrations en PCB totaux ($p = 0,041$). Cette variable expliquait 2,8 % de la variabilité des concentrations. La fréquence de **consommation de produits laitiers** était associée à une variation significative de l'imprégnation en PCB totaux ($p = 0,023$). Les individus consommant des produits laitiers au moins une fois par semaine avaient une imprégnation en PCB totaux plus élevée que ceux en consommant moins souvent ou jamais (explique 1,9 % de la variabilité du modèle).

La consommation d'**abats** dans le mois précédant le prélèvement était associée à une diminution de l'imprégnation en PCB totaux ($p = 0,011$, expliquant 0,51 % de la variabilité du modèle).

La fréquence de **consommation de poissons de mer** était significative dans le modèle. Comme l'interaction avec l'origine des poissons était également significative, la consommation des poissons de mer sera traitée dans le paragraphe sur les facteurs d'exposition associés à la zone d'étude.

2) Facteurs de variation spécifiques aux femmes

Le modèle final a été appliqué sur les femmes de l'échantillon d'étude, en ajoutant le nombre d'enfants et la durée d'allaitement cumulée. La **durée d'allaitement cumulée** en mois était significative ($p = 0,015$, Tableau VI.1.5.) alors que le **nombre d'enfants** ne l'était pas. Chaque mois d'allaitement supplémentaire était associé à une diminution de l'imprégnation en PCB totaux de -0,99 [-1,78– -0,20] %. Cette variable expliquait 2,38 % de la variabilité des PCB totaux chez les femmes.

Tableau VI.1.5 – *Pourcentage de variation des PCB totaux (exprimés en ng/g de MG) pour les facteurs spécifiques aux femmes ajustés sur les facteurs du modèle final (facteurs quantitatifs)*

Facteurs	Augmentation	% de variation ¹ [IC _{95%}]	p
Durée d'allaitement cumulée			
	1 mois	-0,99 % [-1,78– -0,20]	
	10 mois	-9,51 % [-16,4– -2,02]	0,015

¹Facteurs d'ajustement : âge, sexe, statut tabagique, fertilisation avec des cendres, IMC, consommation de gibier, de produits laitiers, de poissons de mer, de fruits de mer, d'abats, origine des poissons de mer et des fruits de mer, autoconsommation de légumes et de volailles, zone d'exposition.

3) Facteurs d'exposition associés à la zone d'étude

La **zone d'exposition** n'était pas significative dans le modèle des PCB totaux (p=0,27). La zone d'exposition étant significative en interaction avec d'autres variables, sa variabilité est étudiée en fonction de ces interactions (Tableau VI.1.6).

L'**interaction entre la zone d'exposition et l'autoconsommation de volailles** était significative (p=0,01). Dans la zone témoin, les individus qui consommaient de la volaille provenant de la zone n'avaient pas une imprégnation en PCB totaux significativement différente des individus n'en consommant pas (moyenne géométrique ajustée = 295 [268–325] ng/g MG, p=0,98). Dans la zone exposée, l'autoconsommation de volailles était associée à une élévation significative de +99,7% de l'imprégnation (moyenne géométrique ajustée de 318 [293–346] ng/g MG pour les non consommateurs contre 635 [411–982] ng/g MG pour les autoconsommateurs, p=0,003). Ainsi, les autoconsommateurs de volailles avaient une moyenne géométrique ajustée significativement plus élevée dans la zone exposée que dans la zone témoin (p=0,004).

Après ajustement sur tous les facteurs de variation et de confusion, les individus de la zone exposée avaient finalement une moyenne géométrique ajustée de PCB totaux significativement plus élevée que ceux de la zone témoin (333 [307–361] ng/g de MG contre 295 [268–325] ng/g de MG), au seuil de significativité fixé pour les variables d'exposition (p=0,071).

Tableau VI.1.6 – *Moyennes géométriques ajustées¹[IC_{95%}] des PCB totaux (en ng/g de MG) sur les facteurs de leurs modèles finaux (facteurs qualitatifs) selon la zone d'étude*

Facteurs	Total	Zone exposée	Zone témoin	p
Zone d'exposition				
		333 [307–361]	295 [268–325]	0,071
Autoconsommation de volailles				
Non	309 [290–328]	318 [293–346]	295 [267–327]	0,272
Oui	461 [341–623]	635 [411–982]	294 [212–407]	0,004

¹Facteurs d'ajustement : âge, sexe, statut tabagique, fertilisation avec des cendres, IMC, consommation de gibier, de produits laitiers, de poissons de mer, de fruits de mer, d'abats, origine des poissons de mer et des fruits de mer, autoconsommation de légumes et de volailles, zone d'exposition.

La **fréquence de consommation de poissons de mer** était un facteur significativement associé à l'augmentation de l'imprégnation en PCB totaux (p=0,0096). L'**interaction entre la fréquence de consommation des poissons de mer et leur origine** (Golfe de Fos/Étang de Berre ou non locale) était également significative dans le modèle (p=0,017).

Les individus consommant régulièrement du poisson de mer (hebdo/quotidien), quelle que soit son origine, avaient une moyenne géométrique ajustée en PCB totaux plus élevée que ceux en consomment rarement (jamais/mensuel) (p=0,0017, respectivement 341 [313–371] et 276 [252–303] ng/g MG). Il n'y avait pas de différence d'imprégnation en PCB totaux pour les consommateurs de poissons de mer occasionnels selon l'origine du poisson consommé (p=0,94). L'intensité de l'augmentation de l'imprégnation chez les consommateurs fréquents était dépendante de l'origine du poisson de mer. Cette augmentation était de 14,8 % pour les consommateurs de poissons de mer majoritairement

Tableau VI.1.7 – Moyennes géométriques ajustées¹[IC₉₅] des PCB totaux (en ng/g MG) sur les facteurs de leurs modèles finaux (facteurs qualitatifs) selon l'origine des produits de la mer consommés

Facteurs	Total	Origine locale	Origine non locale	p
Fréquence de consommation de poissons de mer				
Jamais-mensuel	276 [252–303]	273 [194–386]	277 [251–305]	0,94
Hebdo-quotidien	341 [313–371]	501 [405–619]	318 [289–350]	0,0003
Fréquence de consommation de fruits de mer				
Jamais-mensuel	309 [290–329]	283 [226–355]	313 [292–335]	0,43
Hebdo-quotidien	333 [266–416]	550 [347–872]	310 [243–396]	0,030

¹Facteurs d'ajustement : âge, sexe, statut tabagique, fertilisation avec des cendres, IMC, consommation de gibier, de produits laitiers, de poissons de mer, de fruits de mer, d'abats, origine des poissons de mer et des fruits de mer, autoconsommation de légumes et de volailles, zone d'exposition.

d'origine non locale (p=0,044). Pour les individus consommant essentiellement du poisson de mer d'origine locale, cette augmentation était de 83,5 % (p=0,0014) avec 501 [405–619] ng/g MG chez les consommateurs réguliers et 273 [194–386] ng/g MG chez les consommateurs occasionnels. Ainsi, parmi les consommateurs fréquents de poissons de mer, ceux consommant majoritairement des poissons d'origine locale avaient une imprégnation significativement plus élevée (+57,5 %) que ceux consommant majoritairement des poissons d'origine non locale (p=0,0003). Au final, la fréquence de consommation de poissons de mer et son origine expliquaient 7,11 % de la variabilité des imprégnations en PCB totaux.

La fréquence de consommation de fruits de mer seule n'était pas significative. Par contre, **l'interaction entre la fréquence de consommation des fruits de mer et leur origine** (Golfe de Fos/Étang de Berre ou non locale) était significative dans le modèle (p=0,014).

La moyenne géométrique ajustée des PCB totaux des individus consommant rarement des fruits de mer (309 [290–329] ng/g de MG) n'était pas différente selon l'origine de ces fruits de mer (p=0,53). Pour les consommateurs de fruits de mer non locaux, il n'y avait pas de différence significative d'imprégnation en PCB totaux entre les consommateurs fréquents et les consommateurs occasionnels (p=0,95). Pour les consommateurs de fruits de mer d'origine locale, les consommateurs fréquents avaient une moyenne géométrique ajustée (550 [347–872] ng/g MG) significativement plus élevée (+94,3 %) que les consommateurs occasionnels (283 [226–355] ng/g MG, p=0,007). Au final, les consommateurs fréquents de fruits de mer d'origine locale avaient une moyenne géométrique ajustée significativement plus élevée (+77,4 %) que les consommateurs de fruits de mer d'origine non locale (p=0,030). La fréquence de consommation de fruits de mer et leur origine expliquaient 1,62 % de la variabilité des imprégnation en PCB totaux.

Les larges intervalles de confiance associés à la moyenne géométrique ajustée des consommateurs fréquents de fruits de mer peuvent être expliqués par le petit effectif d'individus appartenant à cette catégorie (N=13) et doivent donc être considérés avec précaution.

4) Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité a été effectuée sur les concentrations sériques en PCB totaux en excluant les individus présentant les concentrations extrêmes (99^e percentile).

Pour les PCB totaux, les relations observées dans le modèle final restaient significatives à l'exception de l'interaction zone d'exposition/autoconsommation de volailles, pour laquelle les effectifs étaient déjà faibles dans le jeu de données complet et étaient encore diminués dans l'analyse de sensibilité. Toutefois, la tendance était toujours à l'augmentation de l'imprégnation, bien que celle-ci n'était plus significative ($p=0,15$).

VI.1.4 Discussion

1) Comparaisons nationales et internationales de l'imprégnation en PCB-NDL

Afin de pouvoir facilement comparer nos données à celles de la littérature, nous avons choisi de comparer la concentration sérique du congénère PCB 153, qui est recherché dans la plupart des études. La comparaison des différentes études disponibles est présentée dans le Tableau VI.1.8. Les dernières données françaises d'imprégnation en PCB dans la population générale datent de 2006-2007 et sont plus élevées (moyenne géom. à 113,3 ng/g MG, (Fréry et al., 2013)) que dans la présente étude (76,1 ng/g MG). Une étude plus récente (2009-2010) portant sur les consommateurs de poissons (particulièrement exposés aux PCB) révèle une moyenne géométrique à 118,6 ng/g MG ANSES (2011b). Les imprégnations récentes des femmes enceintes françaises (Dereumeaux et al., 2016) sont très faibles (21,4 ng/g MG), mais du fait de l'influence de la parité et de l'allaitement sur les imprégnations en PCB liés au métabolisme, cette population est difficilement comparable à la notre. Les niveaux relevés en population générale dans d'autres pays industrialisés (Espagne, États-Unis) sont moins élevés que dans notre étude mais incluent des individus plus jeunes (>16 ans et >20 ans respectivement). Faute de données récentes sur l'imprégnation de la population générale en France, il est difficile de conclure sur les niveaux observés dans notre étude. L'étude ESTEBAN, dont les résultats devraient être publiés en 2018-2019 permettra, a posteriori, de comparer les niveaux de PCB-NDL de la population générale avec ceux de l'échantillon de l'étude INDEX.

Tableau VI.1.8 – Moyennes géométriques du PCB 153 en ng/g de MG au niveau national et international

Pays	Année de collecte	Effectif	Contexte	MG	Référence
France	2006-2007	386	H/F, 18–74 ans	113,3	Fréry et al. (2013)
France	2005	1030	H/F, 30–65 ans, exp/témoin	119,8	Fréry et al. (2009)
France	2009-2010	606	H/F, 18–75 ans, pêcheurs	118,6	ANSES (2011b)
France	2011	208	F, 18–44 ans, enceintes	21,4	Dereumeaux et al. (2016)
États-Unis	2001-2002	1549	H/F, > 20 ans	32,6	CDC (2017)
États-Unis	2003-2004	1300	H/F, > 20 ans	23,7	CDC (2017)
Espagne	2009-2010	963	H, 16–65 ans	44,2	Huetos et al. (2014)
Espagne	2009-2010	917	F, 16–65 ans	42,8	Huetos et al. (2014)
France	2016	138	H/F, 30–65 ans, exp/témoin	76,1	Cette étude

MG : moyenne géométrique

2) Facteurs influençant l'imprégnation en PCB-NDL indépendamment de la zone d'étude

L'âge était le facteur principal influant sur l'augmentation de l'imprégnation des PCB-NDL. L'âge est relié aux concentrations sériques en PCB dans de nombreuses études (Fréry et al., 2009, 2013; Thomas et al., 2006). Deux principales raisons expliquent ce phénomène :

- la bioaccumulation des PCB dans les organismes, liée à des temps de demi-vies longues variant entre 2,5 et 15 ans selon les congénères (Ritter et al., 2011);
- les effets liés à la date de naissance (ou effets de cohorte de naissance) qui traduisent une diminution des concentrations en polluants dans l'environnement du fait de l'évolution des réglementations (Nøst et al., 2013).

Les hommes de l'échantillon d'étude avaient une imprégnation en PCB-NDL plus élevée que celle des femmes. Dans les précédentes études françaises, 2 études ne montrent pas de différences significatives en fonction du **sexe** des individus (Fréry et al., 2009, 2013), alors qu'une autre observe le même phénomène que dans notre étude (ANSES, 2011b). Thomas et al. (2006), relève également une imprégnation en PCB supérieure chez les hommes, et attribue cette différence aux grossesses et allaitements passés qui favorisent l'élimination des PCB chez les femmes. Cette hypothèse semble se confirmer dans notre étude par la significativité de la **durée cumulée d'allaitement** dans le modèle spécifique aux femmes pour les PCB-NDL. On peut noter que l'étude de Fréry et al. (2009) sur l'imprégnation à proximité des incinérateurs d'ordures ménagères, qui ne montre pas de différences significatives entre hommes et femmes, avait pour critère d'exclusion le fait d'avoir allaité, alors que l'étude de ANSES (2011b), qui révèle une imprégnation plus élevée des hommes par rapport aux femmes, incluait des femmes ayant allaité, comme dans l'étude INDEX.

L'augmentation de la **corpulence** était associée à une diminution significative de l'imprégnation en PCB-NDL dans notre étude. L'étude de ANSES (2011b) sur les consommateurs de poissons d'eau douce révèle une association similaire entre IMC et imprégnation en PCB totaux. La diminution des PCB totaux était alors interprétée comme un phénomène de dilution des PCB-NDL dans la masse adipeuse. Par ailleurs, les personnes avec une forte corpulence élimineraient les dioxines et PCB plus lentement. Ces associations entre PCB et corpulence sont très variables et diffèrent selon les études. En effet, elles sont complexes et dépendent de nombreux facteurs comme l'âge, la durée d'exposition, l'apport alimentaire, la cinétique des PCB dans l'organisme et les taux de lipides sanguins (Fréry et al., 2013).

Le **statut tabagique** avait une influence significative sur le modèle des PCB-NDL dans notre étude. Ainsi, les ex-fumeurs avaient des imprégnations en PCB-NDL plus faibles que les non fumeurs. Notre étude ne comportait pas de fumeurs actuels du fait des critères d'exclusion. Ce résultat surprenant a déjà été observé dans plusieurs études nationales et internationales (Fréry et al., 2009). Le tabagisme induit la transcription du cytochrome P450 (CYP) 1A2 et d'autres enzymes responsables de l'élimination des dioxines et PCB. Le mécanisme serait lié à l'activation des récepteurs aryl-hydrocarbure (ARh) par les HAP contenus dans la fumée de cigarette (Zevin and Benowitz, 1999). Ce phénomène était également observé pour les PCB-DL, les dioxines/furanes et le naphthalène.

Les cendres ne sont pas associées à de fortes concentrations en PCB dans la littérature (Pitman, 2006). Néanmoins, une étude expérimentale a montré que la fertilisation avec des cendres sur des sols forestiers engendre une diminution des concentrations en PCB dans les horizons de surface. Cette diminution est attribuée à la remobilisation des PCB vers la profondeur du fait du changement de pH associé à la fertilisation (Bundt et al., 2001). La **fertilisation du jardin avec des cendres**, associée dans notre étude à une diminution de l'imprégnation en PCB-NDL, pourrait donc agir indirectement sur les facteurs d'exposition liés à la pratique du jardinage, ou encore à l'autoconsommation. Il est également possible que le mécanisme de diminution de l'imprégnation en PCB-NDL soit lié, de même que pour le statut tabagique, à l'activation des récepteurs ARh par les HAP contenus dans les cendres.

La fréquence de **consommation de gibier** était associée à une augmentation très significative des PCB-NDL dans notre étude. Le gibier est connu pour accumuler les polluants organiques persistants,

notamment les PCB, et être une des principales source alimentaire d'exposition aux PCB et dioxines (Warenik-Bany et al., 2016).

La **consommation de produits laitiers** augmentait l'imprégnation en PCB-NDL. Cette association est bien documentée du fait de la forte teneur lipidique des produits laitiers, et donc de l'accumulation de PCB dans ces produits (ANSES, 2011b).

D'autres pratiques alimentaires étaient associées à l'imprégnation en PCB-NDL. Néanmoins, ces facteurs étaient difficiles à interpréter. Ainsi, l'effet protecteur de la **consommation d'abats et de volailles** sur les imprégnations en PCB-NDL, est inédite dans les études françaises et doit être considérée avec précaution. L'**autoconsommation de légumes** était associée à une augmentation des imprégnations en PCB-NDL quelle que soit la zone d'exposition ($p=0,041$).

La **consommation de produits de la mer** (poissons et fruits de mer) et l'**autoconsommation de volailles** étant significatives en interaction avec la zone d'étude, sont par conséquent discutées dans le paragraphe suivant.

3) Facteurs influençant l'imprégnation en PCB-NDL associés à la zone d'étude

a) Exposition par inhalation seule

Au final, après ajustement sur tous les autres facteurs, les individus de la zone exposée avaient une imprégnation moyenne en PCB-NDL plus élevée que ceux de la zone témoin en PCB au seuil de significativité choisi pour les facteurs d'exposition ($p=0,071$). La zone d'exposition n'étant pas significative dans le modèle final, cette moyenne plus élevée était liée à l'interaction entre la zone d'exposition et l'autoconsommation de volailles. Nous n'avons donc pas mis en évidence dans cette étude de sur-imprégnation en PCB-NDL liée à l'inhalation dans la zone exposée.

b) Exposition par consommation de produits de la mer d'origine locale

La consommation de produits de la mer est souvent associée à l'imprégnation en PCB dans les études sur la population générale. Dans l'étude française ENNS (Fréry et al., 2013), l'imprégnation en PCB-NDL est associée à la fréquence de consommation de poissons (de mer et d'eau douce confondus) et de coquillages, avec une relation plus forte pour les coquillages que pour les poissons. Dans notre étude, la fréquence de consommation de fruits de mer (assimilés aux coquillages), n'était pas significative si l'on ne considérait pas sa provenance. Nos résultats sont en accord avec l'étude française CALIPSO qui montrait que l'exposition de la population aux PCB-NDL était bien plus importante par les poissons de mer que par les crustacés (ANSES, 2006). La consommation fréquente de produits de la mer (poissons de mer et fruits de mer) d'origine locale (Golfe de Fos/Étang de Berre) était associée à une augmentation de l'imprégnation en PCB-NDL dans notre étude par rapport à une consommation fréquente de produits de la mer non locaux. Cette augmentation, pourrait venir de la contamination des produits de la mer en provenance du Golfe de Fos en PCB. En effet, le Rhône, qui se jette dans la mer Méditerranée au niveau du Golfe de Fos, influe sur la contamination chimique des eaux et des sédiments, notamment en PCB issus de la contamination industrielle passée en région Rhône-Alpes (Pinazo et al., 2013). Une étude menée par l'IECP sur l'évaluation de la contamination chimique du milieu marin a révélé une imprégnation élevée en PCB indicateurs (PCB-NDL) des congres prélevés dans le Golfe de Fos (Dron et al., 2017b), supérieures aux moyennes nationales relevées par la direction générale de l'alimentation (DGAL) dans le cadre du plan de surveillance sanitaire des denrées animales et végétales. D'autre part, des prélèvements réalisés par une association locale montrent que les concentrations relevées dans les poissons de mer et les moules en provenance du Golfe de Fos entre 2011 et 2015 sont supérieures aux valeurs moyennes nationales relevées les mêmes années par la DGAL (ADPLGF, 2017). Les imprégnations en PCB de ces produits marins ne dépassent néanmoins pas les normes sanitaires et le nombre d'échantillons analysés était très restreints (5 prélèvements de poissons et 5 prélèvements de moules correspondant à des pools de 500 g), limitant l'interprétation de ces résultats. Néanmoins, ceux-ci sont cohérents avec les données du réseau de surveillance ROCCH sur l'ensemble des côtes françaises, qui montrent des concentrations médianes en PCB 153 (PCB-NDL) dans les moules du Golfe de Fos, entre 2 et 2,6 fois plus élevées que la médiane nationale sur la période 2003-2007 (Claisse et al., 2007).

c) Exposition par la pratique de l'autoconsommation (légumes et volailles)

Dans la zone exposée, l'**autoconsommation de volailles** était associée à une augmentation significative de l'imprégnation en PCB-NDL par rapport aux non-autoconsommateurs, alors qu'elle est sans effet chez les individus de la zone témoin. L'autoconsommation de volailles n'était pas un facteur d'exposition aux PCB dans l'étude de [Fréry et al. \(2009\)](#) sur les incinérateurs. Les effectifs d'autoconsommateurs de volaille étant très faibles, il convient d'être prudents avec ces résultats, d'autant plus que l'analyse de sensibilité de notre étude montrait une diminution importante de la significativité de cette variable dans le modèle sans les valeurs extrêmes d'imprégnation.

L'**autoconsommation de légumes** n'était pas significative en interaction avec la zone d'exposition. Ainsi, même si une étude de l'IECP sur les transferts de polluants sols-plantes ([Austruy, 2016](#)) montre que les concentrations en PCB-NDL sont significativement plus élevées (x2,5) à Fos-sur-Mer que dans la zone témoin de cette étude (Grans), les autoconsommateurs de légumes à Fos-sur-Mer ne sont pas plus imprégnés en PCB-NDL que ceux de notre zone témoin. Ceci peut être dû à la différence entre les 2 zones témoin de ces 2 études. Grans, petite commune de 4700 habitants située au nord de l'Étang de Berre, est une zone rurale caractérisée par la culture prédominante du foin de Crau, qui nécessite très peu de traitements phytosanitaires. Saint-Martin-de-Crau, est une ville plus peuplée (12000 habitants) et caractérisée par la proximité de vastes vergers (olives, pêches) et donc de traitements phytosanitaires (qui pouvaient contenir des PCB avant leur interdiction). Dans une étude à paraître portant sur la bioaccumulation des lichens, Grans présente les lichens les moins contaminés en PCB, avec une imprégnation environ 2 fois plus faible qu'à Saint-Martin-de-Crau et 2,5 fois plus faible qu'à Fos-sur-Mer (IECP, résultats non publiés).

Chapitre VI.2

Polychlorobiphényles dioxin-like (PCB-DL)

Synthèse

Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none">– Biomarqueurs : PCB-DL sérique en pg/g MG (12 congénères). Demi-vie : élimination en 15 jours, 1-11 ans.– N = 138.– 0 % de données censurées à part pour PCB 77 (7 %) et PCB 81 (42 %).– Modèle de régression linéaire multiple (lm) sur la somme des PCDD/F exprimée en pg TEQ₂₀₀₅/g de matière grasse.– Concentrations dans l'échantillon d'étude (somme des PCB-DL) : moyenne géométrique = 5,04 pg TEQ/g MG ; P95 = 12,4 pg TEQ/g MG.
Qualité de l'air	<ul style="list-style-type: none">– Dans les PM_{2,5}, seuls les PCB 105 et 118 ont été détectés dans plus de la moitié des prélèvements. Le PCB 105 significativement plus élevé dans la zone exposée.– Les sommes de PCB-DL dans les lichens ne sont pas significativement différentes entre la zone exposée et la zone témoin (respectivement $8,0 \pm 1,2 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ contre $9,5 \pm 2,8 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$).
Facteurs individuels	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en PCB-DL associée avec l'âge.– Diminution de l'imprégnation associée avec la parité pour les femmes.
Facteurs alimentaires	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en PCB-DL associée avec l'auto-consommation de légumes et la consommation de gibier.– Diminution de l'imprégnation associée avec la consommation régulière de volailles.
Facteurs de variation (habitat, loisirs...)	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation en PCB-DL associée avec l'utilisation d'un poêle/cheminée récente.– Diminution de l'imprégnation associée avec le fait d'être ex-fumeur.
Facteurs d'exposition (associés à la zone d'étude)	<ul style="list-style-type: none">– La pratique du jardinage est associée à une augmentation de l'imprégnation en PCB-DL, uniquement dans la zone exposée.– L'autoconsommation d'œufs dans la zone exposée est associée à une augmentation de l'imprégnation en PCB-DL par rapport aux non-autoconsommateurs.– La consommation fréquente de produits de la mer d'origine locale est associée à une augmentation de l'imprégnation en PCB-DL par rapport à une consommation fréquente de produits de la mer non locaux.

VI.2.1 Contexte

1) Informations sur les PCB

Les informations générales, principales voies d'exposition et effets sanitaires des PCB-DL sont les mêmes que pour les PCB-NDL et présentés dans le chapitre sur les PCB-NDL.

2) Pollution atmosphérique locale

En 2016, aucune entreprise ne déclarait émettre de PCB dans l'environnement dans le département des Bouches-du-Rhône (IREP, 2017).

La somme des PCB-DL (voir liste dans le Tableau II.1.3) est communément utilisée pour discuter des niveaux de concentrations en PCB-DL. Dans la zone exposée, les concentrations en PCB-DL dans les lichens étaient assez homogènes (Figure VI.2.1), avec une moyenne de PCB-DL = $8,0 \pm 1,2 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ (n=5), et un maximum de $9,4 \mu\text{g}/\text{kg}$ observé dans le quartier de Fos Arènes. Dans la zone témoin, les concentrations en PCB-DL étaient également homogènes, avec une moyenne de PCB-DL = $9,5 \pm 2,8 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ (n=7), et étaient similaires entre les zones rurales et l'urbanisation de Saint-Martin-de-Crau (p=0,99). Les niveaux de concentrations en PCB-DL dans les lichens n'étaient pas significativement différents entre les 2 zones (p=0,63) malgré les 2 concentrations les plus hautes observées dans la zone témoin. Les PCB-DL étaient les seuls polluants pour lesquels l'échantillon TON, situé en plein cœur de la zone industrielle et habituellement le plus contaminé, était le moins concentré.

Dans les PM_{2,5}, seuls les PCB 105 et 118 (dioxin-like) ont été détectés dans plus de la moitié des prélèvements, certains PCB n'étant jamais détectés (PCB 81, 101, 114, 123, 157, 169). Pour le PCB 105, la concentration moyenne dans la zone exposée était de $0,0071 \pm 0,0026 \text{ pg}\cdot\text{m}^{-3}$ avec un maximum de $0,0136 \text{ pg}\cdot\text{m}^{-3}$. Dans la zone témoin, le PCB 105 avait une concentration moyenne de $0,0054 \pm 0,0013 \text{ pg}\cdot\text{m}^{-3}$ avec un maximum de $0,0074 \text{ pg}\cdot\text{m}^{-3}$. Sur l'ensemble de la période de prélèvement, les concentrations en PCB 105 dans les PM_{2,5} étaient significativement plus élevées dans la zone exposée que dans la zone témoin (p=0,001). Pour le PCB 118, la concentration moyenne dans la zone exposée était de $0,0079 \pm 0,0048 \text{ pg}\cdot\text{m}^{-3}$ avec un maximum de $0,0190 \text{ pg}\cdot\text{m}^{-3}$. Dans la zone témoin, le PCB 118 avait une concentration moyenne de $0,0148 \pm 0,0264 \text{ pg}\cdot\text{m}^{-3}$ avec un maximum de $0,0934 \text{ pg}\cdot\text{m}^{-3}$. Sur l'ensemble de la période de prélèvement, les concentrations en PCB 118 dans les PM_{2,5} n'étaient pas significativement différentes entre les 2 zones (p=0,70). La fraction gazeuse des PCB n'a pas été détectée dans les préleveurs passifs.

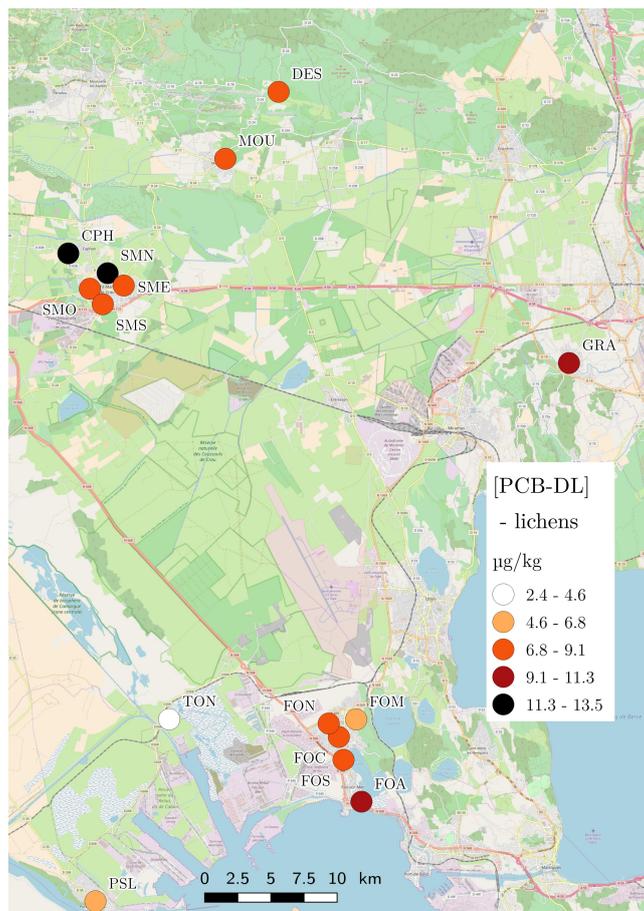


Figure VI.2.1 – Somme des concentrations en PCB-DL dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016)

VI.2.2 Description des concentrations sériques en PCB-DL dans l'échantillon d'étude

Les statistiques descriptives des PCB-DL sont présentées pour tous les congénères et les principaux indicateurs dans le tableau VI.2.1. Les indicateurs d'imprégnation utilisés étaient les concentrations sériques en PCB-DL exprimées en pg TEQ/g de matière grasse (MG), basées sur les facteurs d'équivalent toxique de l'OMS de 2005 (cf. paragraphe II.1.4).

Tableau VI.2.1 – Concentrations sériques des congénères de PCB-DL (concentrations brutes exprimées en pg/g de MG) et de la somme des PCB-DL (concentrations brutes exprimées en pg TEQ/g MG) dans l'échantillon d'étude en fonction de la zone d'exposition

	<LOQ (N=138)	Moyenne arith. MA [IC ₉₅ %]	Moyenne géom. MG [IC ₉₅ %]	Percentiles				
				P50	P75	P95	Min	Max
PCB 77	7	3,70 [3,40–3,99]	3,30 [3,03–3,59]	3,57	4,61	6,31	0,50	13,74
PCB 81	42	2,05 [1,79–2,31]	1,70 [1,53–1,88]	1,79	2,41	3,98	0,16	14,6
PCB 105	0	1892 [1631–2154]	1526 [1374–1694]	1451	2130	5314	423	11152
PCB 114	0	654 [572–736]	515 [458–579]	498	824	1740	111	2856
PCB 118	0	10620 [9210–12030]	8671 [7829–9604]	8342	12079	26832	2331	63141
PCB 123	0	138 [118–157]	111 [100–123]	105	152	394	33,7	885
PCB 126	0	37,4 [32,8–41,9]	31,6 [28,8–34,6]	30,4	42,3	85,1	9,7	207
PCB 156	0	8537 [7575–9499]	6710 [5934–7587]	7295	11925	20168	1221	25818
PCB 157	0	1639 [1439–1838]	1275 [1128–1442]	1279	2353	3842	262	6946
PCB 167	0	2453 [2128–2778]	1931 [1720–2168]	1924	3202	5222	420	11719
PCB 169	0	41,1 [37,3–44,8]	35,2 [31,9–38,8]	36,9	57,3	83,6	9,6	111
PCB 189	0	1442 [1271–1612]	1119 [986,2–1269]	1219	2021	3229	159	5828
SigmaPCB-DL	0	5,79 [5,18–6,40]	5,04 [4,62–5,49]	4,83	6,96	12,37	1,52	26,3

MA : moyenne arithmétique ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance

Les PCB 126 et PCB 169 contribuaient à eux seuls à plus de 85 % de la concentration en PCB-DL exprimée en TEQ (respectivement 63,6 et 22,5 %). Seuls les PCB 77 et PCB 81 avaient des concentrations en dessous de la LOQ (respectivement 5 et 30 %). Ces PCB contribuant au maximum à 0,03 % à la somme des PCB-DL, les valeurs inférieures à la LOQ des PCB 77 et PCB 81 n'impactaient pas le calcul de ce dernier, qui était donc considéré comme supérieur à la LOQ dans tous les échantillons. Il n'y avait aucune différence significative d'imprégnation en PCB, quel que soit le congénère considéré, entre la zone exposée et la zone témoin (Tableau VI.2.2). La moyenne géométrique de la concentration sérique des PCB-DL dans l'échantillon de l'étude était de 5,04 pg TEQ/g MG [4,62–5,49] avec une valeur maximale de 26,3 pg TEQ/g MG. La valeur critique d'imprégnation proposée en 2008 par l'Anses est celle de la somme des PCB-DL et des dioxines exprimées en TEQ (Afssa, 2008). La comparaison des concentrations de l'échantillon avec les valeurs d'imprégnation critique sera donc discutée dans le chapitre portant sur les dioxines/furanes.

Tableau VI.2.2 – Distribution des congénères de PCB-DL et de la somme des PCB-DL dans l'échantillon d'étude

	Moyenne géom.				
	Zone exposée		Zone témoin		p
	MG	[IC ₉₅ %]	MG	[IC ₉₅ %]	
PCB 77	3,17	[2,88–3,49]	3,49	[2,99–4,07]	0,29
PCB 81	1,75	[1,59–1,93]	1,63	[1,33–2,00]	0,53
PCB 105	1527	[1320–1768]	1523	[1309–1771]	0,98
PCB 114	499	[428–582]	538	[446–647]	0,54
PCB 118	8755	[7639–10034]	8556	[7300–10029]	0,83
PCB 123	117	[102–134]	104	[88,7–121]	0,23
PCB 126	32,2	[28,3–36,5]	30,8	[26,9–35,3]	0,64
PCB 156	6576	[5579–7752]	6899	[5705–8341]	0,70
PCB 157	1321	[1123–1553]	1215	[1002–1472]	0,51
PCB 167	1978	[1698–2303]	1868	[1556–2242]	0,63
PCB 169	33,8	[29,7–38,5]	37,1	[31,9–43,2]	0,35
PCB 189	1131	[950–1346]	1101	[915–1326]	0,83
PCB-DL	5,06	[4,50–5,68]	5,00	[4,40–5,69]	0,91

MG : moyenne géométrique IC : intervalle de confiance ; ; p = p-value du test de comparaison en fonction de la zone d'exposition

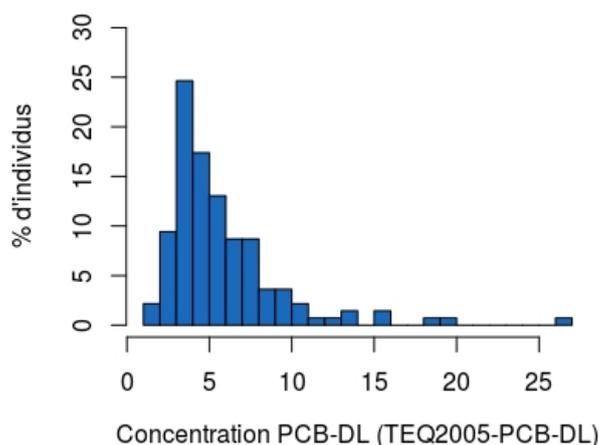


Figure VI.2.2 – Distribution des PCB-DL (pg TEQ/g MG) dans l'échantillon d'étude

VI.2.3 Étude des facteurs d'exposition

Les résultats présentés ci-dessous sont ceux issus du modèle final pour les PCB-DL, contenant l'ensemble des facteurs de variation et de confusion, ainsi que les facteurs associés à la zone d'exposition. Le modèle des PCB-DL expliquait de manière significative 63,6 % de la variabilité des concentrations sériques ($p < 2,2 \cdot 10^{-16}$).

Certaines variables explicatives étaient également retrouvées dans le modèle réalisé sur les PCB-NDL (paragraphe VI.1.3). Il s'agissait de : l'âge, le statut tabagique, la fréquence de consommation de gibier, la fréquence de consommation de poissons de mer en interaction avec l'origine de ce poisson, la fréquence de consommation de fruits de mer en interaction avec leur origine et la fréquence d'autoconsommation de légumes. Les variables explicatives spécifiques aux PCB-DL étaient : l'utilisation de la cheminée dans les semaines précédant le prélèvement, la fréquence de consommation de volailles, la pratique du jardinage en interaction avec la zone d'exposition et la fréquence d'autoconsommation d'œufs en interaction avec la zone d'exposition.

1) Facteurs de variation et de confusion (non associés à la zone d'étude)

Tableau VI.2.3 – Moyennes géométriques ajustées des PCB-DL en pg TEQ/g MG sur les facteurs du modèle final (facteurs qualitatifs)

Facteurs	Moyenne géom. ajust ¹ [IC _{95%}]	p
Statut tabagique		
Non fumeur	5,50 [5,14–5,89]	0,0001
Ancien fumeur	4,29 [3,90–4,71]	
Utilisation récente de la cheminée ou du poêle		
Non	4,92 [4,67–5,19]	0,0014
Oui	7,26 [5,79–9,11]	
Fréquence de consommation de gibier		
Jamais	4,62 [4,31–4,95]	0,0002
≥ Parfois	5,81 [5,30–6,36]	
Fréquence de consommation de volailles		
Jamais-mensuel	5,74 [5,12–6,43]	0,012
Hebdo-quotidien	4,85 [4,57–5,15]	
Autoconsommation de légumes		
Non	4,82 [4,49–5,17]	0,072
Oui	5,38 [4,92–5,87]	

¹Facteurs d'ajustement : âge, statut tabagique, utilisation récente cheminée, consommation de gibier, de volailles, de poissons de mer, de fruits de mer, origine des poissons de mer et des fruits de mer, autoconsommation de légumes et d'œufs, pratique du jardinage, zone d'exposition.

Dans un premier temps, les caractéristiques personnelles ou habitudes de vie associées aux variations de PCB-DL ont été identifiées, afin de tenir compte de leur influence et ainsi d'isoler le rôle propre des facteurs de risque associés à l'environnement de la zone industrielle et portuaire. Les concentrations sériques moyennes en PCB, ajustées sur les facteurs du modèle final, sont présentées dans le Tableau VI.2.3 pour les variables qualitatives, et les pourcentages de variation dans le Tableau VI.2.4 pour les variables quantitatives. Les facteurs de variation et de confusion expliquaient à eux seuls 53,1 % de la variabilité des PCB-DL. L'**âge** est la variable qui influençait le plus significativement ($p < 0,0001$) le modèle en expliquant 35,7 % des PCB-DL. Une augmentation de l'âge de 1 an était associé à une augmentation de PCB-DL de 3,46[2,83–4,10] %.

Le **statut tabagique** influençait significativement le modèle ($p = 0,0001$). Ainsi, les anciens fumeurs avaient des concentrations en PCB-DL plus faibles que les individus n'ayant jamais fumé, expliquant 4,6 % de la variabilité des PCB-DL. L'**utilisation de la cheminée** (ou du poêle) dans les semaines précédant le prélèvement était significative dans le modèle des PCB-DL ($p = 0,0014$). Celle-ci augmentait l'imprégnation en PCB-DL et expliquait 3,5 % de la variabilité totale des PCB-DL.

Tableau VI.2.4 – *Pourcentage de variation des PCB-DL (exprimées pg TEQ/g MG) ajustés sur les facteurs du modèle final (facteurs quantitatifs)*

Facteurs	Augmentation	% de variation ¹ [IC _{95%}]	p
Âge	1 an	3,46 % [2,83–4,10]	<0,0001
	5 ans	18,6 % [15,0–22,2]	

¹Facteurs d'ajustement : âge, statut tabagique, utilisation récente cheminée, consommation de gibier, de volailles, de poissons de mer, de fruits de mer, origine des poissons de mer et des fruits de mer, autoconsommation de légumes et d'œufs, pratique du jardinage, zone d'exposition.

La **consommation de gibier**, quelle que soit l'origine de ce gibier, expliquait 6,6 % de la variabilité des PCB-DL (0,0002). L'**autoconsommation de légumes** (parfois ou toujours), quelle que soit la zone d'exposition, augmentait de manière non significative les PCB-DL (p=0,072). Cette variable expliquait 2,3 % de la variabilité des PCB-DL.

La fréquence de consommation de volailles avait un effet protecteur par rapport à l'imprégnation en PCB-DL (p=0,012). Les individus consommant de la volaille au moins une fois par semaine avaient une imprégnation en PCB-DL plus faible que ceux qui en consomment moins souvent (expliquait 0,50 % de la variabilité du modèle).

La fréquence de **consommation de poissons de mer** était significative dans le modèle. Comme l'interaction avec l'origine des poissons était également significative, la consommation des poissons de mer sera traitée dans le paragraphe sur les facteurs d'exposition associés à la zone d'étude.

2) Facteurs de variation spécifiques aux femmes

Le modèle final a été appliqué sur les femmes de l'échantillon d'étude, en ajoutant le nombre d'enfants et la durée d'allaitement cumulée. La **durée d'allaitement** n'était pas significative dans le modèle des PCB-DL, contrairement à ce qui avait été trouvé pour les PCB-NDL. Par contre, le **nombre d'enfants** était significatif dans le modèle des PCB-DL (p=0,0029). Chaque enfant (assimilé à des grossesses) supplémentaire était associé à une diminution de l'imprégnation en PCB-DL de 14 % [-19,0– -4,47] (Tableau VI.2.5). Cette variable expliquait 2,9 % de la variabilité des PCB-DL chez les femmes.

Tableau VI.2.5 – *Pourcentage de variation des PCB-DL pour les facteurs spécifiques aux femmes, ajustés sur les facteurs du modèle final (facteurs quantitatifs)*

Facteurs	Augmentation	PCB-DL (pg TEQ/g MG)	
		% de variation ¹ [IC _{95%}]	p
Nombre d'enfants	1 enfant	-14,0 % [-19,0– -4,47]	0,0029
	3 enfants	-32,0 % [-46,9– -12,8]	

¹Facteurs d'ajustement : âge, statut tabagique, utilisation récente cheminée, consommation de gibier, de volailles, de poissons de mer, de fruits de mer, origine des poissons de mer et des fruits de mer, autoconsommation de légumes et d'œufs, pratique du jardinage, zone d'exposition.

3) Facteurs d'exposition associés à la zone d'étude

Pour les PCB-DL, la zone d'exposition était un facteur significativement protecteur ($p=0,032$) et expliquait 0,19 % de la variabilité. La zone d'exposition étant significative en interaction avec d'autres variables, sa variabilité a été étudiée en fonction de ces interactions (Tableau VI.2.6).

Pour les PCB-DL, les **interactions entre la zone d'exposition et la pratique du jardinage**, d'une part, et l'**autoconsommation d'œufs**, d'autre part, étaient significatives (respectivement $p=0,018$ et $p=0,0005$).

Dans la zone témoin, l'imprégnation en PCB-DL était moins élevée chez les jardiniers que chez les non-jardiniers, révélant un effet protecteur du jardinage ($p=0,066$, moyenne géométrique ajustée des jardiniers = 5,71 [4,86–6,70] pg TEQ/g MG contre 4,76 [4,30–5,27] pour les non jardiniers). Dans la zone exposée, le jardinage était accompagné d'une tendance à l'augmentation non significative ($p=0,18$) de l'imprégnation (moyenne géométrique ajustée de 4,96 [4,39–5,59] pg TEQ/g MG pour les non jardiniers contre 5,49 [5,02–6,01] pg TEQ/g MG pour les jardiniers). Ainsi, il n'y avait pas de différence significative chez les individus qui ne jardinaient pas entre les 2 zones ($p=0,16$) alors que les jardiniers avaient une moyenne géométrique ajustée significativement plus élevée (+15,3 %) dans la zone exposée que dans la zone témoin ($p=0,040$).

L'interaction entre l'autoconsommation d'œufs et la zone d'exposition présentait le même schéma de fonctionnement que l'interaction zone d'exposition/jardinage. En effet, un effet protecteur non significatif ($p=0,12$) était remarqué en zone témoin alors que la consommation d'œufs autoproduits était associée à une augmentation significative ($p=0,0026$, +67,9 %) de l'imprégnation en PCB-DL dans la zone exposée (moyenne géométrique ajustée de 5,02 [4,67–5,39] pg TEQ/g MG pour les non auto-consommateurs d'œufs contre 8,43 [6,10–11,7] pg TEQ/g MG pour les autoconsommateurs). Le large intervalle de confiance, associé à la moyenne géométrique ajustée des autoconsommateurs d'œufs dans la zone exposée, pouvait être expliqué par le petit effectif d'individus pratiquant l'autoconsommation d'œufs ($N=15$).

Une fois les moyennes géométriques ajustées sur tous les autres facteurs, dont l'autoconsommation d'œufs et la pratique du jardinage, les individus de la zone exposée avaient une imprégnation en PCB-DL qui n'était pas statistiquement différente de celle de la zone témoin, avec respectivement 5,31 [4,94–5,71] pg TEQ/g MG contre 5,06 [4,65–5,51] pg TEQ/g MG ($p=0,41$).

Tableau VI.2.6 – Moyennes géométriques ajustées¹ des PCB-DL (exprimées en pg TEQ/g MG) sur les facteurs du modèle final (facteurs qualitatifs) selon la zone d'étude

Facteurs	Total	Zone exposée	Zone témoin	p
Zone d'exposition		5,31 [4,94–5,71]	5,06 [4,65–5,51]	0,410
Pratique du jardinage				
Non	5,14 [4,66–5,67]	4,96 [4,39–5,59]	5,71 [4,86–6,70]	0,161
Oui	5,05 [4,73–5,40]	5,49 [5,02–6,01]	4,76 [4,30–5,27]	0,040
Autoconsommation d'œufs				
Non	5,03 [4,76–5,32]	5,02 [4,67–5,39]	5,16 [4,70–5,66]	0,646
Oui	6,31 [5,11–7,80]	8,43 [6,10–11,7]	4,32 [3,54–5,29]	0,0005

¹Facteurs d'ajustement : âge, statut tabagique, utilisation récente cheminée, consommation de gibier, de volailles, de poissons de mer, de fruits de mer, origine des poissons de mer et des fruits de mer, autoconsommation de légumes et d'œufs, pratique du jardinage, zone d'exposition.

La **fréquence de consommation de poissons de mer** était un facteur significatif lié à l'augmentation de l'imprégnation en PCB-DL ($p=0,0096$) quelle que soit sa provenance. **L'interaction entre la fréquence de consommation des poissons de mer et leur origine** (Golfe de Fos/Étang de Berre ou non locale) était également significative dans le modèle ($p=0,038$ pour les PCB-DL).

Pour les PCB-DL, l'ensemble des individus consommant fréquemment du poisson de mer avait une imprégnation significativement plus élevée (moyenne géométrique ajustée : 5,50 [5,11–5,91] pg TEQ/g MG) que ceux en consommant rarement, quelle que soit l'origine de ce poisson (4,46 [4,11–4,84] pg

TEQ/g MG, $p=0,0004$). Mais cette augmentation de l'imprégnation en PCB-DL était significativement plus élevée pour ceux consommant du poisson de mer d'origine locale (+48,5 %, $p=0,0019$) que pour ceux consommant du poisson de mer d'origine non locale (+16,8 %, $p=0,0096$). Au final, la moyenne géométrique ajustée des consommateurs fréquents de poissons de mer majoritairement local (7,29 [6,07–8,76] pg TEQ/g MG) était significativement supérieure à celle des consommateurs fréquents de poisson de mer d'origine non locale (5,22 [4,80–5,68] pg TEQ/g MG, $p=0,0003$). La fréquence de consommation de poissons de mer et son origine expliquaient 6,28 % de la variabilité des imprégnations en PCB-DL.

Tableau VI.2.7 – Moyennes géométriques ajustées¹ des PCB-DL (exprimées en pg TEQ/g MG) sur les facteurs du modèle final (facteurs qualitatifs) selon l'origine des produits de la mer consommés

Facteurs	Total	Origine locale	Origine non locale	p
Fréquence de consommation de poissons de mer				
Jamais-mensuel	4,46 [4,11–4,84]	4,91 [3,28–5,93]	4,47 [4,11–4,86]	0,932
Hebdo-quotidien	5,50 [5,11–5,91]	7,29 [6,07–8,76]	5,22 [4,80–5,68]	0,002
Fréquence de consommation de fruits de mer				
Jamais-mensuel	5,02 [4,75–5,30]	4,27 [3,52–5,19]	5,13 [4,83–5,45]	0,089
Hebdo-quotidien	4,90 [4,09–5,87]	6,98 [4,69–10,37]	4,66 [3,83–5,68]	0,073

¹Facteurs d'ajustement : âge, statut tabagique, utilisation récente cheminée, consommation de gibier, de volailles, de poissons de mer, de fruits de mer, origine des poissons de mer et des fruits de mer, autoconsommation de légumes et d'œufs, pratique du jardinage, zone d'exposition.

La fréquence de consommation de fruits de mer seule n'était pas significative dans le modèle. Par contre, **l'interaction entre la fréquence de consommation des fruits de mer et leur origine** (Golfe de Fos/Étang de Berre ou non locale) était significative dans le modèle ($p=0,012$ pour les PCB-DL).

Pour les PCB-DL, la moyenne géométrique ajustée des PCB-DL des individus consommant rarement des fruits de mer n'était pas différente selon l'origine de ces fruits de mer ($p=0,089$). Pour les consommateurs de fruits de mer non locaux, il n'y avait pas de différence significative entre les consommateurs fréquents et les consommateurs occasionnels ($p=0,36$). Pour les consommateurs de fruits de mer d'origine locale, les consommateurs fréquents avaient une moyenne géométrique ajustée (6,98 [4,69–10,37] pg TEQ/g MG) significativement plus élevée (+63,4 %) que les consommateurs occasionnels (4,27 [3,52–5,19] pg TEQ/g MG, $p=0,019$). Au final, les consommateurs fréquents de fruits de mer d'origine locale avaient une moyenne géométrique ajustée plus élevée (+49,7 %) que les consommateurs fréquents de fruits de mer d'origine non locale au seuil de significativité choisi pour les facteurs d'exposition ($p=0,073$). La fréquence de consommation de fruits de mer et leur origine expliquaient 3,02 % de la variabilité des imprégnations en PCB-DL.

Les larges intervalles de confiance, associés à la moyenne géométrique ajustée des consommateurs fréquents de fruits de mer, pouvaient être expliqués par le petit effectif d'individus appartenant à cette catégorie (N=13).

4) Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité a été effectuée sur les concentrations sériques en indicateurs PCB en excluant les individus présentant les concentrations extrêmes (99^e percentile).

Pour les PCB-DL, l'analyse de sensibilité ne révélait pas de changement dans les significativités des différentes variables, bien que les p-values étaient toutes légèrement plus élevées.

VI.2.4 Discussion

1) Comparaisons nationales et internationales de l'imprégnation en PCB-DL

La comparaison avec les études nationales et internationales ont été réalisées sur la somme des PCB-DL ainsi que sur le PCB 126, principal contributeur aux PCB-DL du fait de sa toxicité très élevée. La comparaison des différentes études disponibles est présentée dans le Tableau VI.2.8. Il n'y a pas de données sur les PCB-DL dans la population générale française. Une étude récente (2009-2010) portait sur les consommateurs de poissons d'eau douce et révélait une moyenne géométrique des PCB-DL à 7,4 pg TEQ/g MG contre 5,04 pg TEQ/g MG dans notre étude pour l'échantillon total, et 5,40 pg TEQ/g MG pour la moyenne géométrique ajustée sur les consommateurs fréquents de poissons de mer. Les imprégnations récentes en PCB 126 des femmes enceintes françaises (Dereumeaux et al., 2016) étaient faibles (20,0 ng/g MG) comparées à celles de notre étude (31,6 ng/g MG). Si Dereumeaux et al. (2016) rapporte une stabilité des imprégnations en PCB-DL durant la grossesse, il n'est pas exclu que cette imprégnation soit affectée lors de l'accouchement, comme le suggère la significativité de la parité dans notre modèle. Les niveaux relevés en PCB 126 en population générale aux États-Unis sont moins élevés que dans notre étude mais incluent des individus plus jeunes (>20 ans contre >30 ans). Faute de données récentes sur l'imprégnation de la population générale en France, il est difficile de conclure sur les niveaux observés dans notre étude. L'étude ESTEBAN, dont les résultats devraient être publiés en 2018-2019 permettra, a posteriori, de comparer les niveaux de PCB-DL de la population générale avec ceux de l'échantillon de l'étude INDEX.

Tableau VI.2.8 – Moyennes géométriques PCB126 en pg/g de MG et en somme de PCB-DL en pg TEQ2005/g de MG au niveau national et international

Pays	Année de collecte	Effectif	Sexe, âge, contexte	MG		Référence
				PCB126	PCB-DL	
France	2005	1030	H/F, 30–65, exp/témoin	34,3	6,4	Fréry et al. (2009)
France	2009-2010	606	H/F, 18–75, pêcheurs	Ø	7,4	ANSES (2011b)
France	2011	208	F, 18–44, enceintes	20,0	Ø	Dereumeaux et al. (2016)
États-Unis	2001-2002	1226	H/F, > 20, pop.gén.	22,7	Ø	CDC (2017)
États-Unis	2003-2004	1283	H/F, > 20, pop.gén.	17,6	Ø	CDC (2017)
France	2016	138	H/F, 30–65, exp/témoin	31,6	5,04	Cette étude

MG : moyenne géométrique ; Ø : pas de données

2) Facteurs influençant les imprégnations en PCB-DL indépendamment de la zone d'étude

L'âge était le facteur principal qui influençait l'imprégnation en PCB DL. L'âge est relié aux concentrations sériques en PCB-DL dans de nombreuses études (Fréry et al., 2009, 2013; Thomas et al., 2006). Deux principales raisons expliquent ce phénomène :

- La bioaccumulation des PCB dans les organismes, liées à des temps de demi-vies longues variant entre 2.5 et 15 ans selon les congénères (Ritter et al., 2011).
- Les effets liés à la date de naissance (ou effets de cohorte de naissance) qui traduisent une diminution des concentrations en polluants dans l'environnement du fait de l'évolution des ré-

glements (Nøst et al., 2013).

Malgré la significativité de la **parité** dans le modèle des PCB-DL sur les femmes (les imprégnations diminuaient linéairement avec le nombre d'enfants), il n'y avait pas de différence significative entre les hommes et les femmes dans le modèle appliqué à l'ensemble de l'échantillon.

Le **statut tabagique** avait une influence significative sur les imprégnations en PCB-DL. Ainsi, les ex-fumeurs avaient des imprégnations en PCB-DL plus faibles que les non fumeurs. Ce résultat surprenant a déjà été observé dans plusieurs études nationales et internationales (Fréry et al., 2009). Il a été démontré que le tabagisme induit la transcription du cytochrome P450 (CYP) 1A2 et d'autres enzymes responsables de l'élimination des dioxines et des composés dioxines-like. Le mécanisme serait lié à l'activation des récepteurs aryl-hydrocarbure (ARh) par les HAP contenus dans la fumée de cigarette (Zevin and Benowitz, 1999). Notre étude ne comportait pas de fumeurs actuels du fait des critères d'exclusion.

La **combustion domestique de bois pour le chauffage** est une source d'exposition aux dioxines bien identifiée. Dans notre étude, la présence d'un chauffage au bois (poêle ou cheminée) n'induisait pas de différences significatives d'imprégnation en PCB. Par contre, l'utilisation de la cheminée dans les semaines précédant le prélèvement élevait significativement l'imprégnation en PCB-DL. Ce résultat est en contradiction avec les temps de demi-vie particulièrement élevés (plusieurs années) des PCB dans le corps humain, mais ce facteur était pourtant très significatif ($p=0,0014$) et subsistait dans l'analyse de sensibilité.

La fréquence de **consommation de gibier** était associée à une augmentation très significative des PCB-DL. Le gibier est connu pour accumuler les polluants organiques persistants, notamment les PCB, et être une des principales sources alimentaires d'exposition aux PCB et dioxines (Warenik-Bany et al., 2016).

D'autres pratiques alimentaires étaient associées à l'imprégnation en PCB-DL. L'effet protecteur de la **consommation de volailles** sur les imprégnations en PCB-DL, est inédite dans les études françaises et doit être considérée avec précaution du fait du faible effectif d'autoconsommateurs de volailles ($N=9$). L'**autoconsommation de légumes** était également associée à une augmentation des imprégnations en PCB-DL, quelle que soit la zone d'exposition ($p=0,072$).

La **consommation de produits de la mer** (poissons et fruits de mer), la pratique du **jardinage** et l'**autoconsommation d'œufs et de volailles** étant significatifs en interaction avec la zone d'étude, ils sont étudiés dans le paragraphe suivant.

3) Facteurs influençant les imprégnations en PCB-DL associés à la zone d'étude

La zone d'exposition seule était un facteur significatif et montrait une imprégnation en PCB-DL plus élevée en zone témoin qu'en zone exposée. Il est donc possible que les habitants de la zone témoin soient plus exposés par l'inhalation aux PCB-DL que ceux de la zone exposée. Une explication pourrait être l'utilisation passée de certains pesticides contenant des PCB dans cette zone de culture. Au final, une fois ajustée sur tous les autres facteurs, les individus de la zone exposée avaient une imprégnation moyenne en PCB-DL qui n'était pas significativement différente de celle des individus de la zone témoin ($p=0,41$) du fait des interactions entre la zone d'exposition d'un côté, et le jardinage et l'autoconsommation d'œufs de l'autre.

a) Pratique du jardinage

La pratique du jardinage est associée à une augmentation de l'imprégnation en PCB-DL, uniquement dans la zone exposée. Le jardinage est un facteur d'exposition via l'ingestion de particules de sol, et des polluants associés (USEPA, 2017). Une étude de l'IECP, a permis l'analyse des PCB dans 4 sols de Fos-sur-Mer, 4 sols de Port-Saint-Louis-du-Rhône et 4 sols de Grans (zone témoin) issus de jardins de particuliers. Celle-ci montre que les PCB-DL ne sont détectés que dans 2 échantillons sur 12, tous les 2 prélevés à Fos-sur-Mer (Austruy, 2016). Néanmoins, aucun sol de la zone témoin de l'étude INDEX n'a pour le moment été analysé et nous ne pouvons donc conclure sur ce facteur.

b) Pratique de l'autoconsommation

L'autoconsommation d'œufs élevait significativement l'imprégnation en PCB-DL des individus de la zone exposée par rapport aux non-autoconsommateurs, alors qu'elle est sans effets chez les individus de la zone témoin. La même relation est observée dans l'étude de Fréry et al. (2009) sur les incinérateurs d'ordures ménagères, avec une sur-imprégnation visible uniquement chez les autoconsommateurs d'œufs pour les PCB-DL. En effet, les œufs sont connus pour bioaccumuler les PCB, et plus particulièrement lorsqu'ils proviennent de volailles élevées en extérieur (Efsa, 2012). Toutefois, les autoconsommateurs d'œufs sont en effectif limité dans la zone exposée (N=4) et il convient donc d'être prudent avec ces résultats même si l'analyse de sensibilité a montré que ce facteur était toujours significatif dans le modèle sans les valeurs extrêmes d'imprégnation.

L'autoconsommation de légumes n'était pas significative en interaction avec la zone d'exposition. Ainsi, même si l'étude de l'IECP sur les transferts de polluants sols-plantes (Austruy, 2016) a montré les concentrations en PCB-DL significativement plus élevées (x2,5) à Fos-sur-Mer que dans la zone témoin de cette étude (Grans), les autoconsommateurs de légumes à Fos-sur-Mer ne sont pas plus imprégnés en PCB que ceux de notre zone témoin. Ceci peut être dû à la différence entre les 2 zones témoin de ces 2 études. Grans, petite commune de 4700 habitants située au nord de l'Étang de Berre, est une zone rurale caractérisée par la culture prédominante du foin de Crau, qui nécessite très peu de traitements phytosanitaires. Saint-Martin-de-Crau, est une ville plus peuplée (12000 habitants) et caractérisée par la proximité de vastes vergers (olives, pêches) et donc de traitements phytosanitaires (qui pouvaient contenir des PCB avant leur interdiction). Dans une étude de l'IECP à paraître portant sur la bioaccumulation des lichens, Grans présentait les lichens les moins contaminés en PCB, avec une imprégnation environ 2 fois plus faible qu'à Saint-Martin-de-Crau et 2,5 fois plus faible qu'à Fos-sur-Mer.

c) Consommation de produits de la mer d'origine locale

La consommation de produits de la mer est souvent associée à l'imprégnation en PCB dans les études sur la population générale. Dans notre étude, la fréquence de consommation de fruits de mer (assimilés aux coquillages), n'était significative que si l'on considérait leur provenance, alors que la consommation fréquente de poissons de mer élevait les imprégnations quelle que soit leur origine. Par ailleurs, les consommateurs fréquents de poissons de mer montraient des imprégnations en PCB-DL supérieures aux consommateurs fréquents de fruits de mer VI.2.7. Nos résultats sont donc en accord avec l'étude française CALIPSO qui montre que l'exposition de la population aux PCB-DL est bien plus importante par les poissons de mer que par les crustacés (ANSES, 2006).

La consommation fréquente de produits de la mer (poissons de mer et fruits de mer) d'origine locale (Golfe de Fos/Étang de Berre) était associée à une augmentation de l'imprégnation en PCB-DL dans notre étude par rapport à une consommation fréquente de produits de la mer non locaux. Cette augmentation, qui était plus significative pour les poissons de mer ($p=0,002$) que pour les fruits de mer ($p=0,073$), pourrait venir de la contamination des produits de la mer en provenance du Golfe de Fos en PCB. En effet, le Rhône, qui se jette dans la mer Méditerranée au niveau du Golfe de Fos, influe sur la contamination chimique des eaux et des sédiments, notamment en PCB issus de la contamination industrielle passée en région Rhône-Alpes (Pinazo et al., 2013).

Les seules données disponibles sur les concentrations en PCB-DL dans les fruits de mer du Golfe de Fos proviennent du suivi du milieu marin réalisé par l'incinérateur de déchets ménagers de Fos-sur-Mer

(EveRé, 2014) et de 5 prélèvements (pools de 500 g) réalisés par une association locale entre 2012 et 2015 (ADPLGF, 2017). Ces 2 sources rapportent des niveaux similaires de PCB-DL dans les moules du Golfe de Fos (5 ng TEQ/g de poids sec), largement supérieurs aux moyennes nationales relevées par la DGAL dans le cadre du plan de surveillance sanitaire des denrées animales et végétales (2,3 ng TEQ/g de poids sec).

Une étude récente de l'IECP, portant sur le congre dans le Golfe de Fos, montrait que seuls 3 PCB-DL étaient détectés dans ces derniers, et menaient à des valeurs largement inférieures au niveau moyen national des poissons (Dron et al., 2017b). L'incinérateur d'ordure ménagères dans son suivi du milieu marin avait analysé 3 poissons (sole, saupe et bar), dont les résultats étaient également inférieurs aux moyennes nationales (EveRé, 2014). Les prélèvements réalisés par l'association locale portait sur 5 pools de 500g entre 2012 et 2015 et montraient également des valeurs inférieures au niveau national (ADPLGF, 2017). Toutefois, toutes les analyses de poissons issus du Golfe de Fos portent sur des poissons maigres (à faible taux de matière grasse), alors que les moyennes nationales sont calculées sur des sardines, donc des poissons gras (à fort taux de matière grasse). Les teneurs en lipides des sardines sont 10 à 20 fois supérieures à celles des poissons prélevés dans le Golfe de Fos (ANSES, 2006). Les PCB-DL étant lipophiles, ils seront beaucoup plus concentrés dans les poissons gras que dans les poissons maigres. La comparaison à la moyenne nationale pour les poissons pêchés localement n'est donc pas judicieuse et ne permet pas de conclure quant à la contamination potentielle des poissons de mer du Golfe de Fos en PCB-DL.

Chapitre VI.3

Dioxines et furanes (PCDD/F)

Synthèse

Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none">– Biomarqueurs : PCDD/F sérique en pg/g MG. Demi-vie : élimination en 7-8 ans.– N = 138.– % de données censurées variable selon les congénères.– Modèle de régression linéaire multiple (lm) sur la somme des PCDD/F exprimée en pg TEQ₂₀₀₅/g de matière grasse, ainsi que sur les congénères.– Concentrations dans l'échantillon d'étude : moyenne géométrique en PCDD/F = 7,29 pg TEQ/g MG ; P95 = 12,8 pg TEQ/g MG.
Qualité de l'air	<ul style="list-style-type: none">– Les PM_{2,5} ont une concentration moyenne en PCDD de $0,37 \pm 0,40$ pg.m⁻³ en zone exposée, contre $0,24 \pm 0,17$ pg.m⁻³ en zone témoin. Les concentrations dans l'air augmentent à partir du mois d'octobre. Les concentrations sont significativement plus élevées dans la zone exposée durant les mois d'octobre-novembre.– Les PM_{2,5} ont une concentration moyenne en PCDF de $0,06 \pm 0,04$ pg.m⁻³ en zone exposée, contre $0,05 \pm 0,04$ pg.m⁻³ en zone témoin. Les concentrations dans l'air augmentent à partir du mois d'octobre. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 zones.– Les lichens ont une concentration en PCDD/F dans la zone exposée de $2,42 \pm 0,81$ ngTEQ.kg⁻¹ contre $1,84 \pm 0,53$ ngTEQ.g⁻¹ dans la zone témoin. La différence n'est pas significative entre les 2 zones.
Facteurs individuels	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation associée à l'âge, l'IMC, la date de prélèvement et le fait d'être une femme.– Diminution de l'imprégnation associée à la durée d'allaitement cumulée.
Facteurs alimentaires	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation associée à l'autoconsommation de volailles, de légumes et la consommation de gibier.– Diminution de l'imprégnation associée à la consommation d'agriculture biologique.
Facteurs de variation (habitat, loisirs...)	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation associée à l'utilisation de pesticides (phytosanitaires, anti-moustiques).– Diminution de l'imprégnation associée à l'utilisation du barbecue et au fait d'être ancien fumeur.
Facteurs d'exposition (associés à la zone d'étude)	<ul style="list-style-type: none">– Augmentation de l'imprégnation associée à la fréquence de consommation de poissons de mer d'origine locale.– Augmentation de l'imprégnation en furanes heptachlorés associées à l'habitat en zone exposée– Augmentation de l'imprégnation en PCDD/F octachlorés associées à l'autoconsommation de légumes en zone exposée– Augmentation de l'imprégnation en certaines dioxines associées à l'autoconsommation de volailles en zone exposée

VI.3.1 Contexte

1) Informations sur les PCDD/F

a) Généralités

Le terme « dioxine » regroupe 2 familles de composés aromatiques tricycliques chlorés : les « polychlorodibenzodioxines » (PCDD) qui comportent 75 congénères, et les « polychlorodibenzofuranes » (PCDF) qui comportent 135 congénères. Les PCB-dioxin like sont parfois également désignés sous le terme « dioxines ». Les dioxines ont la particularité d'être lipophiles et de se bioaccumuler le long de la chaîne alimentaire. Les dioxines sont des résidus qui se forment essentiellement lors de combustions, qu'elles soient naturelles ou industrielles. Les principales émissions résultent des activités industrielles (incinération de déchets, production de chaleur, métallurgie et sidérurgie, réactivation du charbon actif, industrie du chlore et de ses dérivés, industrie de la pâte à papier et du textile). Les échappements des moteurs à explosion émettent également des dioxines, de même que les combustions de bois et de charbons, qu'elles soient industrielles ou résidentielles. Les sources naturelles sont la combustion naturelle (incendies, activité volcanique) (INERIS, 2006c).

b) Causes d'exposition

Les principales causes d'exposition aux PCDD/PCDF pour la population générale sont (ATSDR, 1998, 1994; Fréry et al., 2009) :

- L'alimentation (90 % de l'exposition totale) : produits d'origine animale riches en lipides : produits de la mer, poissons et crustacés, viandes, produits laitiers, œufs. Les autres sources sont le pain, les céréales, les fruits et légumes, les plats préparés.
- Le lait maternel est une source importante d'exposition chez les nourrissons bien que le rapport bénéfice/risque de l'allaitement soit favorable à ce dernier compte tenu de l'importance de ses effets bénéfiques.
- L'environnement : à proximité d'incinérateurs ou d'industries métallurgiques.
- L'exposition professionnelle : essentiellement lors des opérations de nettoyage et de maintenance des installations équipant les incinérateurs industriels et domestiques.

c) Effets sanitaires

Pour des expositions importantes (professionnelles ou accidentelles), les effets suivants ont été observés : chloracné, altération de la fonction hépatique et du métabolisme des porphyrines, augmentation des risques de maladies cardio-vasculaires, de maladies endocriniennes et métaboliques et des altérations du système immunitaire.

Pour des expositions moins importantes, les effets suivants ont été relevés : augmentation du diabète de type II, diminution de la tolérance au glucose, hyperinsulinémie, endométriose et atteinte du système hormonal et des fonctions immunitaires.

Le CIRC a classé le 2,3,7,8-TCDD, dite « dioxine de Seveso » dans le groupe 1 des cancérogènes certains pour l'homme. Les autres congénères de dioxines sont encore « inclassables quant à leur cancérogénicité » en raison de preuves insuffisantes. Les dioxines auraient également des effets perturbateurs endocriniens.

2) Pollution atmosphérique locale

En 2016, sur la commune de Fos-sur-Mer, seule l'entreprise Arcelor Mittal (sidérurgie) déclarait émettre des PCDD/PCDF dans l'atmosphère (0,00178 iTEQ/an, IREP (2017)). Dans la zone témoin, aucune industrie ne déclarait émettre ce polluant.

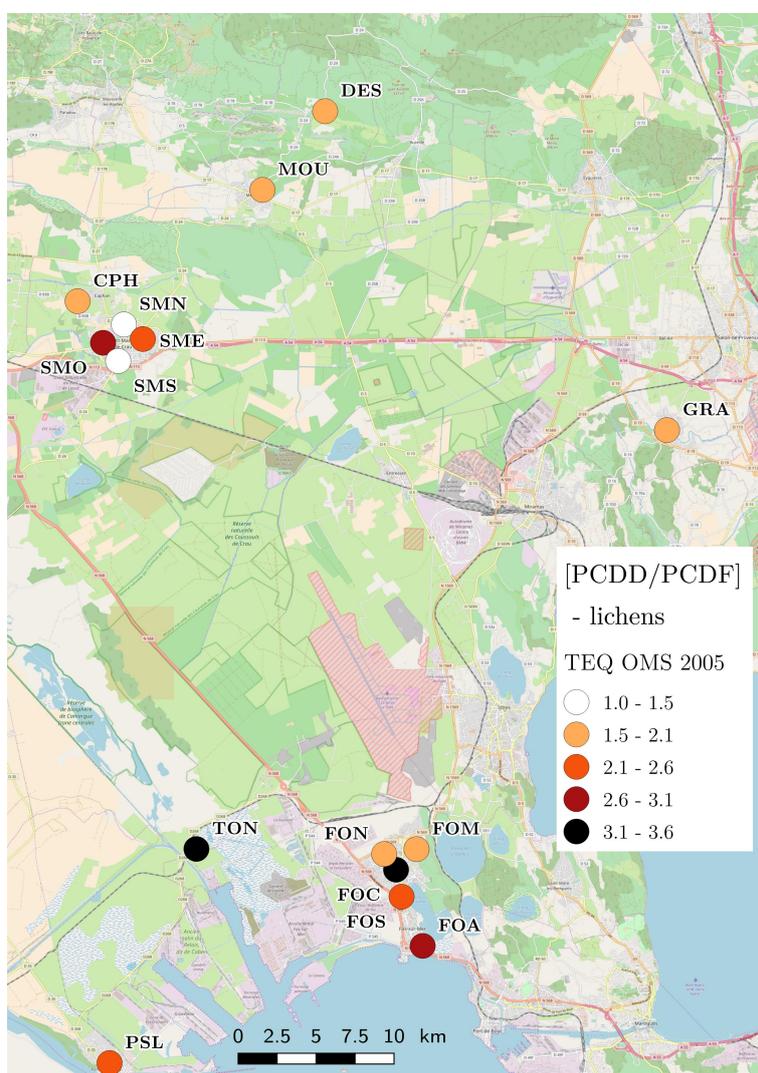


Figure VI.3.1 – PCDD/PCDF exprimés en TEQ dans les lichens prélevés lors de la campagne INDEX (2016)

Dans la zone exposée, les concentrations en PCDD/F dans les lichens étaient variables (Figure VI.3.1), avec une moyenne de la somme des PCDD/F (Σ PCDD/F) de $2,42 \pm 0,81$ ng TEQ.kg⁻¹ (n=5), et un maximum de 3,59 ng TEQ.kg⁻¹ observé dans le quartier de Fos-Carabins. Dans la zone témoin, les concentrations en PCDD/F étaient également variables, avec une moyenne de Σ PCDD/F de $1,84 \pm 0,53$ ng.g⁻¹ (n=7) et étaient similaires entre les zones rurales et l'urbanisation de Saint-Martin-de-Crau (p=0,82). Les niveaux de PCDD/F dans les lichens de la zone exposée n'étaient pas significativement plus élevés que dans la zone témoin (p=0,10).

Dans les PM_{2,5}, de nombreux congénères ont été peu ou pas détectés, à l'instar des congénères tétrachlorés, qui ont les facteurs d'équivalents toxiques les plus élevés. Par conséquent, les résultats ont été exprimés en sommes de concentrations dans l'air et non en équivalents toxiques.

La somme des concentrations en PCDD (Σ PCDD) dans la zone exposée variait de 0,02 à 1,29 pg.m⁻³ avec une moyenne de $0,37 \pm 0,40$ pg.m⁻³. Dans la zone témoin, le Σ PCDD variait de 0,01 à 0,55 pg.m⁻³ avec une moyenne de $0,24 \pm 0,17$ pg.m⁻³. Les Σ PCDD avaient tendance à être plus élevés dans la zone exposée, bien que cette différence ne soit pas tout à fait significative (p=0,065). Dans les 2 zones, on notait une nette augmentation des concentrations en Σ PCDD à partir du 1^{er} octobre

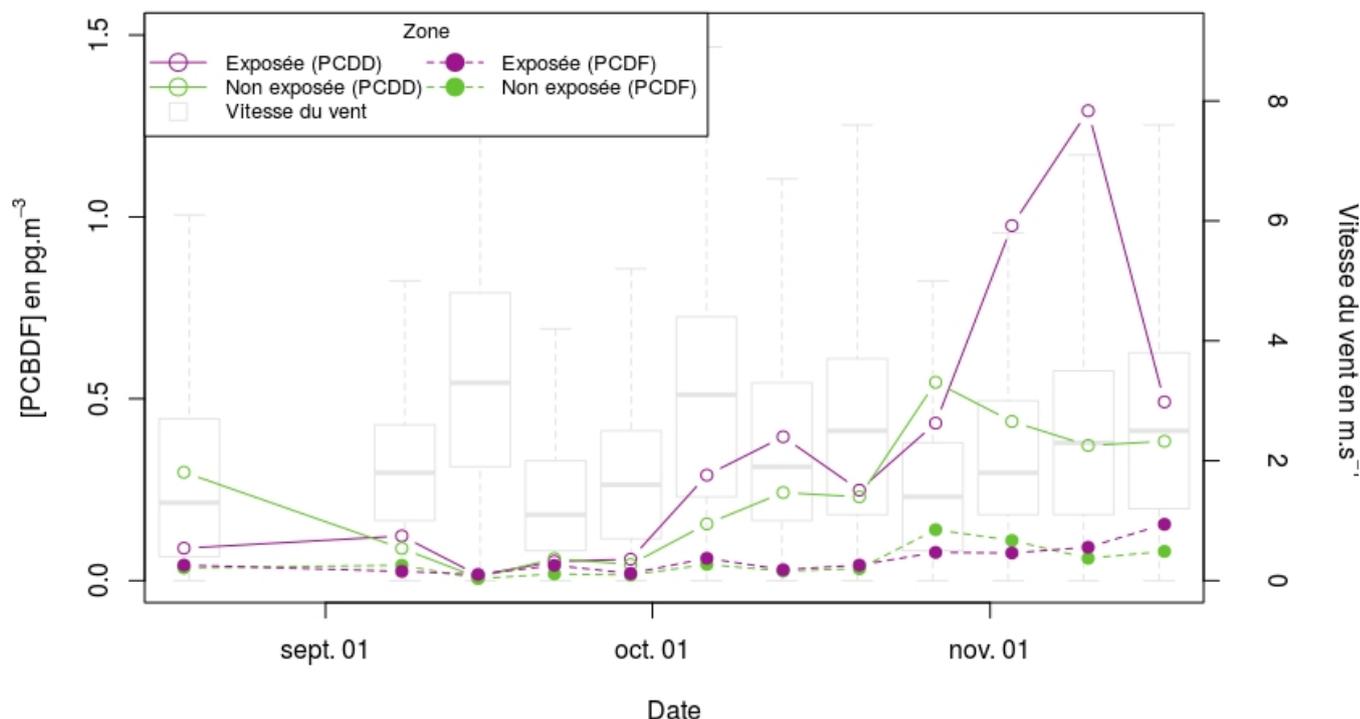


Figure VI.3.2 – Concentrations en PCDD et en PCDF dans les $PM_{2,5}$ prélevées lors de la campagne INDEX (2016) et boxplots représentant les vitesses de vent pour les périodes de chaque prélèvement

($p=0,0005$, Figure VI.3.2). Durant la période octobre-novembre, le $\Sigma PCDD$ était significativement plus élevé dans la zone exposée que dans la zone témoin ($p=0,039$).

La somme des concentrations en PCDF ($\Sigma PCDF$) dans la zone exposée variait de 0,02 à 0,15 $pg.m^{-3}$ avec une moyenne de $0,06 \pm 0,04$ $pg.m^{-3}$. Dans la zone témoin, le $\Sigma PCDF$ variait de 0,01 à 0,14 $pg.m^{-3}$ avec une moyenne de $0,05 \pm 0,04$ $pg.m^{-3}$. Comme pour les PCDD, on notait une nette augmentation des concentrations en $\Sigma PCDF$ à partir du 1^{er} octobre ($p=0,0007$). Les $\Sigma PCDF$ n'étaient pas significativement différents entre les 2 zones ($p=0,21$), quelle que soit la période considérée.

Dans l'atmosphère, les PCDD/F peuvent se trouver sous forme gazeuse ou particulaire. Il est connu que les dioxines les plus faiblement chlorées (4 à 5 atomes) soient essentiellement présentes sous forme gazeuse alors que les dioxines fortement chlorées (6 à 8 atomes) sont plutôt associées aux particules. Dans notre étude, ce constat était observé également. Les ratios particulaires/gazeux étaient tous plus élevés dans la zone exposée que dans la zone témoin (Figure VI.3.3).

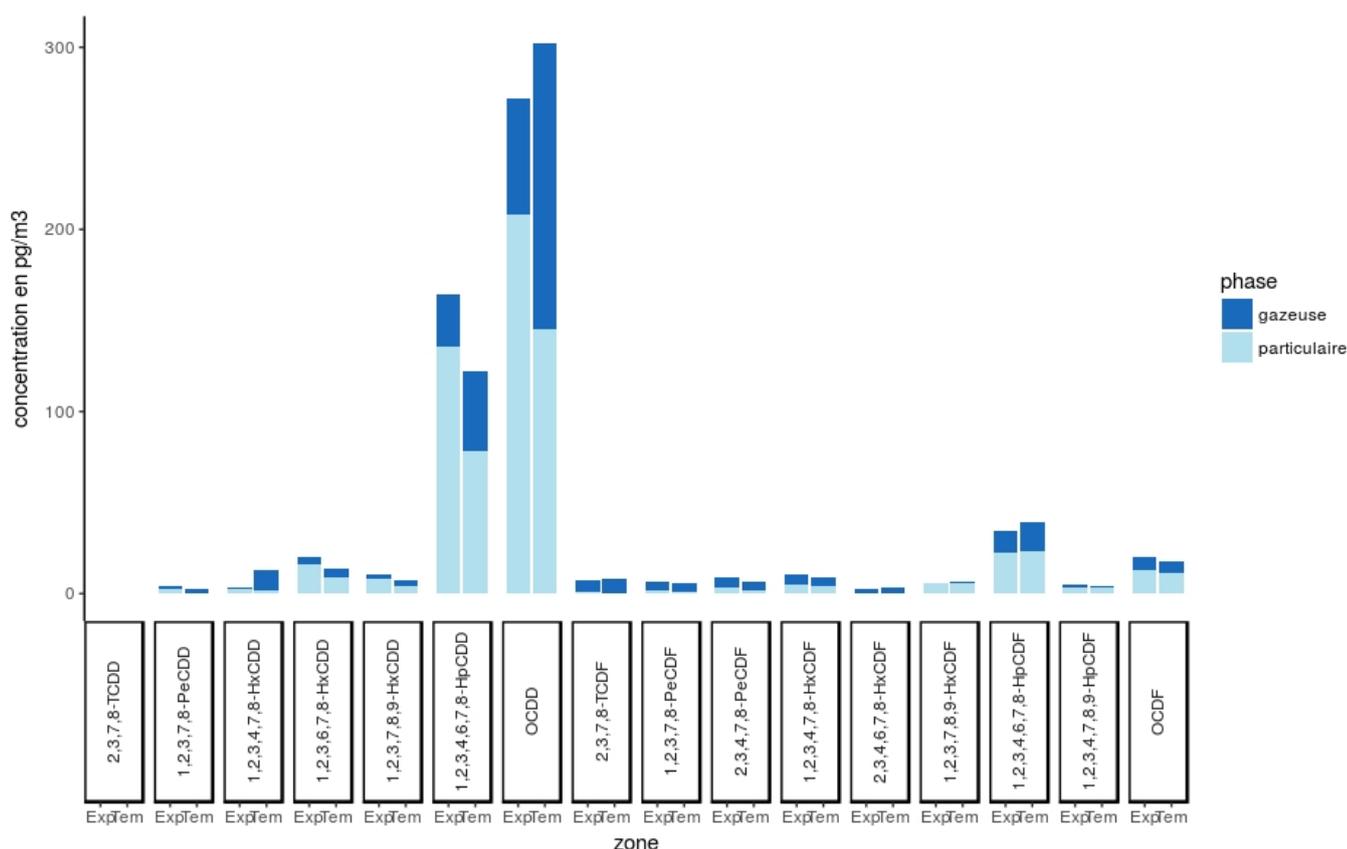


Figure VI.3.3 – Concentrations atmosphériques en PCDD et en PCDF dans la phase gazeuse et la phase particulaire prélevées lors de la campagne INDEX (2016) présentés par zone

VI.3.2 Description des concentrations sériques en PCDD/F dans l'échantillon d'étude

Les statistiques descriptives des PCDD/F sont présentées pour toutes les dioxines et furanes analysés dans cette étude, ainsi que les principaux indicateurs dans le tableau VI.3.1. Les indicateurs d'imprégnation utilisés sont la somme des PCDD et PCDF (TEQ Σ PCDD/F), et la somme des PCDD, PCDF et PCB-DL (TEQ Σ PCDD/F+PCB-DL), exprimés en pg TEQ/g de matière grasse (MG), basés sur les facteurs d'équivalent toxique de l'OMS de 2005. Les sommes des concentrations sériques en PCDD (Σ PCDD) et PCDF (Σ PCDF) sont également présentées.

La moyenne géométrique du Σ PCDD dans l'échantillon de l'étude était de 121 pg/g MG [101–132] avec une valeur maximale de 532 pg/g MG. Les dioxines OCDD contribuaient à elles seules à plus de 76,4 % de la valeur du Σ PCDD. Les 6 autres dioxines contribuaient faiblement au Σ PCDD/F (maximum 10 %). Le Σ PCDD était peu impacté par les congénères ayant des valeurs inférieures aux limites de quantification, celles-ci étaient peu nombreuses et ne concernaient que les congénères avec les plus faibles concentrations sériques. Le Σ PCDD était significativement plus élevé dans la zone témoin que dans la zone exposée ($p=0,01$, moyennes géométriques respectives de 137 et 111 pg/g MG). Il n'y avait pas de différence significative entre les moyennes géométriques brutes de la zone exposée et de la zone témoin pour les Σ PCDF ($p=0,76$, respectivement 22,3 et 22,0 pg/g MG).

La moyenne géométrique du Σ PCDF dans l'échantillon de l'étude était de 22,2 pg/g MG [21,3–23,1] avec une valeur maximale de 39,0 pg/g MG. Les furanes 2,3,4,7,8-PeCDF et 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF contribuaient à presque 50 % de la valeur du Σ PCDF (respectivement 27,7 et 23,4 %). Du fait que les concentrations sériques en congénères de furanes étaient toutes dans le même ordre de grandeur, le calcul du Σ PCDF était impacté par les 5 congénères ayant plus de 30 valeurs inférieures à la LOQ. Les moyennes géométriques brutes de la zone exposée et de la zone témoin pour le Σ PCDD/F n'étaient pas significativement différentes, ($p=0,69$, respectivement 7,21 et 7,40 pg/g MG).

Tableau VI.3.1 – Concentrations sériques des PCDD/F dans l'échantillon d'étude en fonction de la zone d'exposition (concentrations brutes exprimées en pg/g MG)

Facteurs	<LOQ	Moyenne arith.	Moyenne géom.	Percentiles				
	(N=138)	MA [IC ₉₅ %]	MG [IC ₉₅ %]	P50	P75	P95	Min	Max
2,3,7,8-TCDD	6	0,90 [0,84–0,97]	0,82 [0,75–0,88]	0,84	1,14	1,67	0,21	2,12
1,2,3,7,8-PeCDD	6	2,69 [2,49–2,88]	2,41 [2,21–2,62]	2,51	3,44	4,35	0,42	6,25
1,2,3,4,7,8-HxCDD	6	1,55 [1,41–1,70]	1,33 [1,21–1,47]	1,44	1,91	3,16	0,29	5,10
1,2,3,6,7,8-HxCDD	1	9,45 [8,63–10,3]	8,26 [7,54–9,06]	8,60	12,2	17,1	0,76	31,6
1,2,3,7,8,9-HxCDD	8	1,77 [1,56–1,98]	1,47 [1,33–1,63]	1,51	2,20	3,35	0,17	9,37
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0	14,0 [12,4–15,6]	11,8 [10,8–13,0]	10,9	16,4	33,2	2,52	66,8
OCDD	0	108 [97,1–120]	92,4 [84,0–102]	88,1	135	222	16,4	451
ΣPCDD		139 [125–152]	121 [101–132]	119	162	276	22,9	532
2,3,7,8-TCDF	38	0,90 [0,84–0,97]	0,37 [0,34–0,41]	0,38	0,51	1,03	0,11	1,55
1,2,3,7,8-PeCDF	50	0,53 [0,48–0,58]	0,45 [0,41–0,50]	0,43	0,66	1,15	0,14	1,74
2,3,4,7,8-PeCDF	0	6,34 [5,90–6,79]	5,83 [5,43–6,25]	5,94	7,96	11,6	1,94	13,9
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0	2,37 [2,24–2,49]	2,25 [2,13–2,38]	2,23	2,78	3,89	0,70	4,53
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0	3,18 [3,01–3,34]	3,03 [2,87–3,20]	3,11	3,67	4,76	1,05	7,02
1,2,3,7,8,9-HxCDF	34	0,53 [0,48–0,59]	0,42 [0,36–0,47]	0,47	0,71	1,21	0,02	1,72
2,3,4,6,7,8-HxCDF	4	1,04 [0,96–1,12]	0,93 [0,86–1,01]	1,00	1,27	1,90	0,20	2,93
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0	4,64 [4,33–4,96]	4,27 [3,98–4,58]	4,54	5,52	8,24	1,16	11,5
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	53	0,86 [0,73–0,99]	0,58 [0,50–0,68]	0,60	1,04	2,63	0,05	4,25
OCDF	43	2,29 [2,00–2,59]	1,73 [1,52–1,97]	2,01	3,03	5,26	0,15	9,60
ΣPCDF		22,8 [21,9–23,7]	22,2 [21,3–23,1]	23,0	26,4	32,1	9,94	39,0
TEQ ΣPCDD/F*		7,77 [7,30–8,24]	7,29 [6,86–7,75]	7,31	9,50	12,8	2,55	16,3
TEQ ΣPCDD/F+PCB-DL*		13,6 [12,6–14,5]	12,5 [11,7–13,4]	12,0	15,1	24,1	4,07	42,4

MA : moyenne arithmétique ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance

p = p-value du test de comparaison en fonction de la zone d'exposition

* = exprimé en pgTEQ₂₀₀₅/g de MG

La moyenne géométrique du TEQ ΣPCDD/F dans l'échantillon de l'étude était de 7,29 pg TEQ₂₀₀₅/g MG [6,86–7,75] avec une valeur maximale de 16,3 pg TEQ₂₀₀₅/g MG. Les dioxines contribuant majoritairement au TEQ ΣPCDD/F étaient les 1,2,3,7,8-PECDD, 2,3,7,8-TCDD et 1,2,3,6,7,8-HxCDD avec respectivement 34, 11,7 et 11,8% de contribution. Le furane contribuant majoritairement au TEQ ΣPCDD/F était le 2,3,4,7,8-PeCDF avec 24,4%, les autres congénères de dioxines et de furanes ne dépassant pas une contribution de 5%. Aucun des congénères contribuant fortement au TEQ ΣPCDD/F ne présentant plus de 5 % de valeurs inférieures à la LOQ, le calcul du TEQ ΣPCDD/F n'était pas impacté par les problèmes de quantification de certains congénères. Il n'y avait pas de différence significative entre les moyennes géométriques brutes de TEQ ΣPCDD/F de la zone exposée et de la zone témoin (p=0,53, respectivement 7,21 et 7,40 pg TEQ/g MG).

La moyenne géométrique du TEQ ΣPCDD/F+PCB-DL dans l'ensemble de l'échantillon de l'étude était de 12,5 pg TEQ₂₀₀₅/g MG [11,7–13,4]. La valeur maximale était de 42,4 pg TEQ₂₀₀₅/g MG. Aucun individu ne dépassait la valeur critique d'imprégnation de 80 pg TEQ₂₀₀₅/g MG proposée par l'ANSES chez l'adulte. Aucune femme en âge de procréer (<45 ans) ne dépassait la valeur critique d'imprégnation de 50 pg TEQ₂₀₀₅/g MG proposée par l'ANSES pour les femmes enceintes (Afssa, 2008). Il n'y avait pas de différence significative entre les moyennes géométriques brutes de TEQ

Σ PCDD/F+PCB-DL de la zone exposée et de la zone témoin ($p=0,84$, respectivement 12,49 et 12,60 pg TEQ/g MG).

L'étude des facteurs de confusion et de variation qui suit permet de vérifier si une différence n'apparaît pas après ajustement sur ces facteurs.

VI.3.3 Étude des facteurs d'exposition

Les résultats présentés ci-dessous sont ceux issus des modèles finaux pour les Σ PCDD/F, contenant l'ensemble des facteurs de variation et de confusion, ainsi que les facteurs associés à la zone d'exposition. Le modèle expliquait de manière significative 47,4 % de la variabilité des Σ PCDD/F ($p=6,3 \cdot 10^{-14}$). Les variables explicatives étaient l'âge, l'IMC, le jour de prélèvement, le sexe, le statut tabagique, l'utilisation de pesticides, l'utilisation de barbecue, la consommation de gibier et d'agriculture biologique, l'autoconsommation de légumes et de volailles, la fréquence de consommation de poisson de mer en interaction avec leur origine.

1) Facteurs de variation et de confusion (non associés à la zone d'étude)

Dans un premier temps, les caractéristiques personnelles ou habitudes de vie associées aux variations Σ PCDD/F ont été identifiées, afin de tenir compte de leur influence et ainsi d'isoler le rôle propre des facteurs de risque associés à l'environnement de la zone industrielle et portuaire. Les concentrations sériques moyennes en Σ PCDD/F ajustées sur les facteurs des modèles finaux sont présentées dans le Tableau VI.3.2 pour les variables qualitatives, et les pourcentages de variation sont présentés dans le Tableau VI.3.3 pour les variables quantitatives. Les facteurs de variation et de confusion expliquaient à eux seuls 43,2 % de la variabilité du Σ PCDD/F.

L'**âge** est la variable qui influençait le plus significativement ($p<0,0001$) les modèles en expliquant 29,4 % du Σ PCDD/F. Une augmentation de l'âge de 1 an était associée à une augmentation de l'imprégnation en PCDD/F de 2,25 [1,70–2,80] %. Pour la **corpulence** une augmentation de 1 kg/m² de l'IMC était associée à une augmentation de 1,24 % de la concentration sérique des Σ PCDD/F ($p=0,044$, 2,56 % de la variabilité expliquée). Le **sexe**, des individus expliquait 3,70 % de la variabilité totale du modèle. Les femmes avaient une moyenne géométrique ajustée significativement supérieure ($p=0,005$) à celle des hommes (respectivement 7,80 [7,33–8,30] et 6,76 [6,30–7,26] pg TEQ/g de MG).

Le **jour de prélèvement** expliquait 1,97 % de la variabilité ($p=0,0017$). Un individu de l'échantillon de l'étude prélevé le lendemain d'un autre individu voyait son imprégnation en Σ PCDD/F augmenter de 0,44 %.

Le **statut tabagique** influençait significativement le modèle des Σ PCDD/F ($p=0,005$). Ainsi, les anciens fumeurs avaient un Σ PCDD/F plus faible que les individus n'ayant jamais fumé, expliquant 1,94 % de la variabilité des concentrations (moyennes géométriques ajustées respectives de 6,84 [6,31–7,41] et 7,59 [7,17–8,04] pg TEQ/g de MG). L'**utilisation d'un barbecue** à bois ou à charbon était également associé à une diminution significative de l'imprégnation en PCDD/F ($p=0,044$), et expliquait 0,74 % de la variabilité des concentrations. L'**utilisation des pesticides** était associée à une augmentation significative ($p=0,007$) de l'imprégnation en PCDD/F, et expliquait 1,74 % de la variabilité des concentrations.

La **consommation de gibier**, quelle que soit son origine, expliquait 3,12 % de la variabilité ($p=0,038$). Les consommateurs de gibier avaient une imprégnation en Σ PCDD/F de 7,81 [7,24–8,43] pg TEQ/g de MG contre 7,03 [6,64–7,46] pour les non consommateurs (moyennes géométriques ajustées). L'**autoconsommation de légumes et de volailles** augmentait l'imprégnation en PCDD/F et expliquait respectivement 2,89 et 0,70 % du modèle final des Σ PCDD/F ($p=0,046$ et $p=0,081$). Si la relation était significative pour les légumes, elle était seulement tendancielle pour la volaille, sans doute du fait du faible effectif d'autoconsommateurs de volaille ($N=9$). La consommation d'aliments provenant de l'**agriculture biologique** était associée à une diminution de l'imprégnation en PCDD/F ($p=0,048$, expliquant 0,28 % de la variabilité du modèle).

La fréquence de **consommation de poissons de mer** n'était pas significative dans ce modèle. Par contre, l'interaction entre la fréquence de consommation de poissons de mer et leur origine était

Tableau VI.3.2 – Moyennes géométriques ajustées de la somme des PCDD/F (en pg TEQ/g MG) sur les facteurs de leurs modèles finaux (facteurs qualitatifs)

Facteurs	Moyenne géom. ajustées ¹	IC _{95%}	p
Sexe			
Hommes	6,76	[6,30–7,26]	
Femmes	7,80	[7,33–8,30]	0,005
Statut tabagique			
Non fumeur	7,59	[7,17–8,04]	
Ancien fumeur	6,84	[6,31–7,41]	0,005
Utilisation de pesticides			
Non	6,97	[6,59–7,38]	
Oui	8,01	[7,41–8,67]	0,007
Utilisation du barbecue à bois ou à charbon			
Non	7,64	[7,19–8,11]	
Oui	6,93	[6,47–7,43]	0,044
Consommation de gibier			
Non	7,03	[6,64–7,46]	
Oui	7,81	[7,24–8,43]	0,038
Consommation agriculture biologique			
Jamais	7,79	[7,22–8,41]	
≥ Parfois	7,05	[6,66–7,47]	0,048
Autoconsommation de légumes			
Non	7,02	[6,60–7,46]	
Oui	7,78	[7,22–8,38]	0,046
Autoconsommation de volailles			
Non	7,23	[6,91–7,58]	
Oui	8,66	[7,13–10,5]	0,081

¹Facteurs d'ajustement : âge, sexe, statut tabagique, date de prélèvement, IMC, utilisation de pesticides, utilisation de barbecue, consommation de poissons de mer, de gibier, d'agriculture bio, fréquence d'autoconsommation de légumes et de volailles, origine poissons de mer, zone d'exposition.

Tableau VI.3.3 – Pourcentage de variation de la somme des PCDD/F ajustés (en pg TEQ/g MG) sur les facteurs de leurs modèles finaux (facteurs quantitatifs)

Facteurs	Augmentation	% de variation ¹	IC _{95%}	p
Âge				
	1 an	2,25 %	[1,70–2,80]	
	5 ans	11,8 %	[8,90–14,7]	<0,0001
IMC				
	1 kg/m ²	1,24 %	[0,03–2,40]	
	5 kg/m ²	6,39 %	[0,16–13,0]	0,044
Date de prélèvement				
	1 jour	0,44 %	[0,17–0,71]	
	5 jours	2,21 %	[0,84–3,61]	0,0017

¹Facteurs d'ajustement : âge, sexe, statut tabagique, date de prélèvement, IMC, utilisation de pesticides, utilisation de barbecue, consommation de poissons de mer, de gibier, d'agriculture bio, fréquence d'autoconsommation de légumes et de volailles, origine poissons de mer, zone d'exposition.

significative. Leur consommation sera donc traitée dans le paragraphe sur les facteurs d'exposition associés à la zone d'étude.

2) Facteurs de variation spécifiques aux femmes

Le modèle final a été appliqué sur les femmes de l'échantillon d'étude, en ajoutant le nombre d'enfants et la durée d'allaitement cumulée. La variabilité expliquée par le modèle augmentait malgré la diminution de l'effectif. La variable "nombre d'enfants" n'étant pas significative ($p=0,29$) seule la variable "durée d'allaitement cumulée" est présentée dans le Tableau VI.3.4. La **durée d'allaitement cumulée** en mois était très significative dans le modèle ($p=<0,0001$) et expliquait 15,1 % de la variabilité du Σ PCDD/F chez les femmes. Chaque mois d'allaitement supplémentaire était associé à une diminution de l'imprégnation en PCDD/F de -0,87 % [-1,28 - -0,46]. Ainsi, la moyenne géométrique ajustée des femmes ayant allaité 1 an dans leur vie est de 7,14 [6,75-7,55] pg TEQ/g de MG contre 8,03 [7,58-8,51] pour les femmes n'ayant jamais allaité ($p<0,0001$).

Tableau VI.3.4 – Pourcentage de variation de la somme des PCDD/F (en pg TEQ/g de MG) pour les facteurs spécifiques aux femmes ajustés sur les facteurs de leurs modèles finaux (facteurs quantitatifs)

Facteurs	Augmentation	% de variation ¹ [IC _{95%}]	p
Durée d'allaitement cumulé			
1 mois	-0,87 %	[-1,28 - -0,46]	
10 mois	-8,39 %	[-12,1 - -4,56]	<0,0001

¹Facteurs d'ajustement : âge, sexe, statut tabagique, date de prélèvement, IMC, utilisation de pesticides, utilisation de barbecue, consommation de poissons de mer, de gibier, d'agriculture bio, fréquence d'autoconsommation de légumes et de volailles, origine poissons de mer, zone d'exposition.

3) Facteurs d'exposition associés à la zone d'étude

Il n'y avait pas de différence significative d'imprégnation en Σ PCDD/F entre les deux zones d'exposition ($p=0,86$). Dans la discussion, les résultats des modèles spécifiques à chaque congénères seront discutés car certains d'entre eux montraient une association avec la zone d'exposition. De la même manière, certains congénères indiquaient une association significative entre l'autoconsommation de légumes et de volailles et la zone d'exposition, ce qui n'était pas le cas pour le Σ PCDD/F.

La fréquence de consommation de poissons de mer était un facteur non significatif pour l'imprégnation en PCDD/F ($p=0,88$). Par contre, l'**interaction entre la fréquence de consommation des poissons de mer et leur origine** (Golfe de Fos/Étang de Berre ou non locale) était significative dans le modèle ($p=0,012$).

Tableau VI.3.5 – Moyennes géométriques ajustées¹ de la somme des PCDD/F (en pg TEQ/g MG) sur les facteurs de leurs modèles finaux (facteurs qualitatifs) selon l'origine des poissons de mer consommés

Facteurs	Total	Origine locale	Origine non locale	p
Fréquence de consommation de poisson de mer				
Jamais-mensuel	7,01 [6,54-7,50]	5,91 [4,70-7,43]	7,22 [6,74-7,75]	0,10
Hebdo-quotidien	7,46 [7,01-7,95]	8,57 [7,44-9,89]	7,28 [6,79-7,81]	0,045

¹Facteurs d'ajustement : âge, sexe, statut tabagique, date de prélèvement, IMC, utilisation de pesticides, utilisation de barbecue, consommation de poissons de mer, de gibier, d'agriculture bio, fréquence d'autoconsommation de légumes et de volailles, origine poissons de mer, zone d'exposition.

Les individus consommant régulièrement du poisson de mer (hebdo/quotidien), quelle que soit son origine, avaient une moyenne géométrique ajustée en Σ PCDD/F un peu plus élevée que ceux en consommant rarement (jamais/mensuel) mais non significative ($p=0,19$, respectivement 7,46 [7,01-7,95] et 7,01 [6,54-7,50] pg/g MG). Pour les individus consommant essentiellement du poisson de mer d'origine locale, la différence des moyennes géométriques ajustées était très significative ($p=0,007$) avec 8,57 [7,44-9,89] pg TEQ/g MG chez les consommateurs réguliers et 5,91 [4,70-7,43] pg TEQ/g MG chez

les consommateurs occasionnels. Ceci conduisait à l'absence de différence d'imprégnation en PCDD/F pour les consommateurs de poissons de mer occasionnels selon l'origine du poisson consommé, alors que les consommateurs fréquents de poissons de mer d'origine locale avaient une imprégnation significativement plus élevée (+ 17,7 %) par rapport à ceux consommant du poisson d'origine non locale ($p=0,045$). Au final, la fréquence de consommation de poissons de mer et son origine expliquaient 4,09 % de la variabilité des imprégnations en PCDD/F.

4) Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité a été effectuée sur les concentrations sériques en indicateurs PCDD/F en excluant les individus présentant les concentrations extrêmes (99^e percentile). Pour les Σ PCDD/F, l'analyse de sensibilité ne révélait pas de changement dans les significativités des différentes variables, bien que les p-values étaient toutes légèrement plus élevées. L'autoconsommation de volaille, qui était caractérisée par un faible effectif, conservait la significativité observée dans le modèle complet.

VI.3.4 Discussion

1) Imprégnation en PCDD/F dans l'échantillon d'étude

Les imprégnations de l'étude INDEX ont été comparées avec celles de la littérature nationale et internationale sur la base du Σ PCDD/F dans le tableau VI.3.6. À l'heure actuelle, il n'existe pas de données françaises d'imprégnation aux PCDD/F en population générale. Les imprégnations relevées dans l'étude INDEX (Σ PCDD/F = 7,8 pg TEQ/g MG) étaient inférieures aux imprégnations de la population générale américaine (12,0 et 15,7 pg TEQ/g MG respectivement pour les 30–44 ans et les 45–59 ans), mais celles-ci datent de 2001-2002 (Scott et al., 2008). Or, une étude portant sur une revue mondiale de la littérature a montré que les imprégnations en PCDD/F ont diminué substantiellement sur la période 1989-2010 (Consonni et al., 2012) du fait des mesures mises en places dans de nombreux pays pour limiter les émissions de PCDD/F dans l'environnement. Concernant les données disponibles en France, les plus récentes portent sur des populations particulières : consommateurs de poissons d'eau douce (ANSES, 2011b) et femmes enceintes (Dereumeaux et al., 2016). Les consommateurs de poisson d'eau douce (2009-2010) ont des imprégnations en PCDD/F plus élevées que dans notre étude (10,7 pg TEQ/g MG) alors que les femmes enceintes (2011) ont des imprégnations plus faibles (5,5 pg TEQ/g MG). L'étude ESTEBAN, dont les résultats devraient être publiés en 2018–2019 permettra, a posteriori, de comparer les niveaux de PCDD/F de la population générale française avec ceux de l'échantillon de l'étude INDEX.

Tableau VI.3.6 – Moyennes géométriques de la somme des PCDD/F dans le serum en pgTEQ₂₀₀₅/g de matière grasse au niveau national et international

Pays	Année de collecte	Effectif	Contexte	MG	Référence
France	2005	1030	H/F, 30–65 ans, exp/témoin	11,8	Fréry et al. (2009)
France	2009-2010	79	H/F, 18–75 ans, foyers de pêcheurs	10,7	ANSES (2011b)
France	2011	78	F, 18–44 ans, enceintes	5,5	Dereumeaux et al. (2016)
États-unis	2001-2002	305	H/F, 30–44 ans	12,0	Scott et al. (2008)
États-unis	2001-2002	228	H/F, 45–59 ans	15,7	Scott et al. (2008)
France	2016	138	H/F, 30–65 ans, exp/témoin	7,8	Cette étude

MG : moyenne géométrique

2) Facteurs influençant les imprégnations en PCDD/F indépendamment de la zone d'étude

L'âge était le facteur principal qui influait sur l'augmentation de l'imprégnation en PCDD/F. L'explication est la même que pour les PCB, à savoir l'effet conjoint d'une bioaccumulation des PCDD/F, liés à des demi-vies longues et des effets de cohorte résultant de la diminution des concentrations en PCDD/F dans l'environnement, du fait de l'évolution des réglementations. L'étude des différents congénères montrait que l'âge était plus significatif pour les dioxines que pour les furanes. Dans les PCDD/F, seuls le 2,3,4,7,8-PeCDF et l'OCDF montraient une relation linéaire positive avec l'âge. Trois congénères montraient même une relation inverse de leurs concentrations sériques avec l'âge. Il s'agissait du 1,2,3,7,8,9-HxCDF ($p < 0,0001$), du 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF ($p = 0,037$) et du 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF ($p = 0,011$). À notre connaissance, aucune autre étude ne montre de relations inverses entre imprégnation en furanes et âge. Nous ne disposons pas d'éléments suffisants pour l'élaboration d'hypothèses pouvant expliquer ce phénomène.

Le sexe était un facteur de variation des concentrations sériques en PCDD/F. Les femmes avaient des concentrations plus élevées en TEQ PCDD/F que les hommes. Cette différence entre les hommes et les femmes a également été relevée par l'étude sur les incinérateurs d'ordures ménagères (Fréry et al., 2009) et de nombreuses autres études. La raison de cette différence n'a pas été élucidée et les hypothèses sont une différence de régime alimentaire, de réserve de graisse ou hormonale. Dans notre étude, l'IMC des hommes était significativement plus élevé chez les hommes que chez les femmes (respectivement 26,6 et 24,8 kg/m², $p = 0,005$). Néanmoins, l'IMC dans notre étude était lié à une augmentation de l'imprégnation et le modèle était donc déjà ajusté sur cette variable. De plus, il n'y avait pas d'interaction significative entre l'IMC et le sexe. L'IMC variant linéairement avec la réserve de graisse (Shah and Braverman, 2012), l'hypothèse que cette réserve de graisse (et donc son influence sur l'imprégnation en PCDD/F), serait différente selon le sexe n'est donc pas validée dans notre étude. De l'étude des congénères PCDD/F, il ressort que le sexe influençait les concentrations sériques plus fortement pour les dioxines que pour les furanes. Parmi les furanes, seules les molécules les moins chlorées (tétra et pentavalentes) montraient une élévation significative de leurs concentrations sériques chez les femmes. Les concentrations sériques en 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF (qui indiquaient déjà une relation négative avec l'âge), étaient significativement plus élevées chez les hommes que chez les femmes une fois ajustées sur les autres facteurs ($p = 0,004$).

L'allaitement était associé à une diminution significative de l'imprégnation en PCDD/F. À l'image des PCB, les PCDD/F s'accumulent et se stockent dans les graisses puis sont relargués lors de la perte de poids inhérente à l'accouchement et excrétés dans le lait maternel (Dereumeaux et al., 2016). Si l'on excluait de l'analyse les femmes ayant allaité ($N = 49$), la significativité de l'influence du sexe sur l'imprégnation en PCDD/F augmentait.

L'augmentation de la corpulence (mesurée par l'IMC), était associée à une augmentation significative des imprégnations en PCDD/F. Cette association positive était retrouvée pour toutes les PCDD ayant au moins 6 atomes de chlore, ainsi que pour le 1,2,3,4,7,8-HxCDF. Cette relation entre dioxines et IMC, déjà observée dans d'autres études (Fierens et al., 2005; Fréry et al., 2009), a été attribuée à un apport alimentaire plus important chez les individus présentant des IMC élevés, et donc à un apport plus important de dioxines. Le gain de poids récent était protecteur pour le 1,2,3,7,8-PeCDF, et la perte de poids récente était liée à une augmentation de l'imprégnation en 2,3,4,7,8-PeCDF et 1,2,3,6,7,8-HxCDF. Une perte de poids s'accompagnerait d'une remobilisation des dioxines stockées dans les graisses qui se retrouvent alors dans la circulation sanguine alors qu'un gain de poids aurait l'effet inverse (Pelletier et al., 2002).

La date de prélèvement était associée à l'imprégnation en PCDD/F. Ainsi, les individus prélevés à la fin de la campagne avaient une concentration sérique en PCDD/F plus élevée que ceux prélevés au début de la campagne, malgré le faible laps de temps écoulé entre le début et la fin de l'étude (2,5 mois). Ceci peut être mis en relation avec l'augmentation des concentrations en PCDD et, dans une moindre mesure, en PCDF sur la même période dans les PM_{2,5} (Figure VI.3.2). Cette augmentation des concentrations en PCDD/F dans l'atmosphère, à partir de début octobre, est liée à la baisse des températures sur la même période, menant à des émissions de dioxines par les chauffages particuliers à combustion de bois, et également à l'écobuage qui est autorisé à partir du 1er octobre (cf paragraphe

2). Lors de l'étude des congénères, il a été mis en évidence que les dioxines étaient plus influencées par la date de prélèvement que les furanes, à l'exception des furanes ayant au moins 7 atomes de chlore. D'autre part, le jour de prélèvement étant significatif en interaction avec la zone d'exposition pour certains congénères, il sera également discuté dans la partie suivante.

Le **statut tabagique** avait une influence significative sur les concentrations sériques en PCDD/F. Ainsi, les ex-fumeurs avaient des imprégnations plus faibles que les non fumeurs n'ayant jamais fumé. Cette relation a été également montrée pour les PCB-DL, les PCB-NDL et le naphthalène. Notre étude ne comporte pas de fumeurs actuels du fait des critères d'exclusion. Ce résultat surprenant a déjà été observé dans plusieurs études nationales et internationales (Fréry et al., 2009). Il a été démontré que le tabagisme induit la transcription des gènes CYP1A du cytochrome P450, responsables de l'élimination des xénobiotiques dont les dioxines et les composés dioxines-like. Le mécanisme serait lié à l'activation au niveau cellulaire des facteurs de transcription aryl-hydrocarbure (Arh) par les HAP contenus dans la fumée de cigarette (Zevin and Benowitz, 1999; Guéguen et al., 2006). Ce facteur de variation du TEQ PCDD/F est essentiellement porté par les congénères 1,2,3,7,8-PeCDD et 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD.

Le fait d'utiliser un **barbecue à combustion** de bois avait un effet protecteur sur l'imprégnation en PCDD/F, mais faiblement significatif. Le mécanisme pourrait être le même que celui décrit plus haut sur l'effet des HAP contenus dans la fumée sur le cytochrome P450, et donc l'élimination des xénobiotiques tels que PCDD/F.

L'utilisation de produits chimiques type **pesticides** dans le jardin était associée à une augmentation très significative de l'imprégnation en PCDD/F. Lors de l'étude plus spécifique de chaque congénère, il s'est avéré que cette relation était uniquement liée aux dioxines, les imprégnations en furanes n'étant pas influencées par l'utilisation de pesticides. Les PCDD/F sont présents à l'état d'impuretés dans de nombreux pesticides organochlorés (Holt et al., 2010). La consommation de produits issus de **l'agriculture biologique** était associée à une diminution de l'imprégnation en PCDD/F, essentiellement portée par le 1,2,3,7,8-PeCDD. Ceci est cohérent avec l'association qui a été trouvée entre l'utilisation de pesticides et l'imprégnation en PCDD/F. Ainsi, les individus consommant des produits issus de l'agriculture conventionnelle, qui utilise plus de pesticides que l'agriculture biologique, avaient une imprégnation plus élevée en PCDD/F.

La **consommation de gibier** était un facteur significativement associé à une augmentation de la concentration sérique en PCDD/F. L'étude des congénères montrait que les PCDD/F les plus impliqués dans cette relation étaient les dioxines comprenant au moins 6 atomes de chlore et de nombreuses furanes. Le gibier est connu pour accumuler les polluants organiques persistants et être une des principales sources alimentaires d'exposition aux PCB et dioxines (Efsa, 2012; Warenik-Bany et al., 2016). L'autoconsommation de légumes et de volaille étaient également significatives mais seront traités dans les facteurs liés au site.

3) Facteurs influençant les imprégnations en PCDD/F associés à la zone d'étude

a) Exposition par inhalation seule

Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre la **zone d'exposition** et l'imprégnation en Σ PCDD/F. Néanmoins, lors de l'étude spécifique de chaque congénère, une augmentation fortement significative ($p < 0,0001$) de l'imprégnation des 2 furanes possédant 7 atomes de chlore, a été associée à l'habitat en zone exposée. Ces 2 furanes avaient par ailleurs la particularité d'être inversement associées à l'âge des individus. Les furanes, et plus particulièrement celles ayant 7 et 8 atomes de chlore, sont typiques de l'activité industrielle de Fos-sur-Mer, avec des concentrations dans les lichens 4 fois plus élevées dans la zone industrielle qu'en milieu urbain (Ratier et al., 2018). Cela met en évidence le rôle de la zone industrielle sur la contamination par l'inhalation en ces 2 furanes de l'échantillon d'étude. Ces furanes contribuaient peu au TEQ du fait de leurs facteurs d'équivalent toxique faibles (0,01), expliquant pourquoi il n'y avait pas d'association entre le Σ PCDD/F exprimé en TEQ et la zone d'exposition.

L'association entre la **date de prélèvement** et l'imprégnation en PCDD/F était fortement significative. Celle-ci était retrouvée dans presque tous les modèles spécifiques de congénères de dioxines, et dans les modèles de certains furanes. Ceci peut être expliqué par l'augmentation des concentrations en

PCDD/F relevées dans l'air au long de la campagne, visible pour tous les congénères, relié à l'écobuage et au chauffage domestique associés à la baisse des températures. L'augmentation de l'imprégnation en PCDD/F était uniquement significative dans la zone exposée pour les congénères 2,3,7,8-TCDD et 1,2,3,7,8,9-HxCDD. Ces dioxines qui sont peu ou pas émises par la zone industrielle (Ratier et al., 2018), pourraient provenir des vastes zones agricoles soumises à l'écobuage et rabattues sur la zone exposée par le fort mistral qui a caractérisé la fin de la période d'échantillonnage.

Au final, il n'a pas été mis en évidence d'exposition en PCDD/F des habitants de la zone exposée par inhalation, à l'exception de 2 furanes possédant 7 atomes de chlore et typiques des émissions industrielles relevées dans la zone d'étude mais peu toxiques. Les habitants de Fos-sur-Mer semblaient par ailleurs surexposés à certaines dioxines pendant la période l'écobuage de par leur situation géographique par rapport aux zones agricoles et à la direction du vent.

b) Exposition par autoconsommation (légumes, volailles)

L'association entre la fréquence d'**autoconsommation de légumes** et l'imprégnation en PCDD/F était faiblement significative, indépendamment de la zone d'exposition. Cette association était essentiellement portée par le 1,2,3,7,8-PeCDD. Elle était significative en interaction avec la zone d'exposition pour l'OCDD et l'OCDF, qui sont les 2 congénères les plus concentrés dans les lichens relevés durant la campagne d'échantillonnage, présentant leurs valeurs maximales dans des lichens prélevés dans la zone exposée. Une étude de l'IECP sur les transferts sols/plantes/atmosphère a révélé des concentrations de ces congénères jusqu'à 100 fois plus élevées dans les sols de Fos-sur-Mer que dans ceux de Grans (zone agricole du nord de l'Étang de Berre, peu soumise aux émissions industrielles), aboutissant à des concentrations 3 à 10 fois plus élevées dans les végétaux cultivés sur les sols de la zone exposée que ceux de Grans (Austruy, 2016). Dans l'étude sur les incinérateurs d'ordures ménagères, aucune association n'avait été trouvée entre l'autoconsommation de légumes et les imprégnations en PCDD/F (Fréry et al., 2009).

On observait une tendance entre l'**autoconsommation de volailles** et l'imprégnation en PCDD/F, indépendamment de la zone d'exposition. Dans les modèles spécifiques à chaque congénère, 3 dioxines (1,2,3,7,8-PeCDD, 1,2,3,6,7,8-HxCDD et 1,2,3,7,8,9-HxCDD) montraient une augmentation de l'imprégnation associée à l'autoconsommation de volailles en zone exposée uniquement. Il est intéressant de noter que ce ne sont pas les mêmes congénères qui ressortent de l'interaction entre la zone d'exposition et les autoconsommations de légumes et de volailles, traduisant les processus d'accumulation différents entre végétaux et animaux. Dans l'étude sur les incinérateurs d'ordures ménagères, une association avait également été retrouvée entre l'imprégnation en dioxines et l'autoconsommation d'animaux d'origine locale pour les habitants des zones exposées. Cette association était essentiellement retrouvée chez les autoconsommateurs de volailles, et était, comme dans notre étude, significative entre autres sur les dioxines 1,2,3,7,8-PeCDD et 1,2,3,6,7,8-HxCDD (Fréry et al., 2009).

c) Exposition par consommation de produits de la mer d'origine locale

La fréquence de **consommation de poissons de mer d'origine locale** était associée à une augmentation significative de l'imprégnation en PCDD/F alors que les consommateurs fréquents de poissons de mer d'origine non locale n'avaient pas une imprégnation en PCDD/F significativement différente des consommateurs occasionnels. L'étude spécifique des congénères a permis de montrer que cette association était portée par les deux molécules à 5 atomes de chlore : 1,2,3,7,8-PeCDD et 1,2,3,7,8-PeCDF. Ces 2 molécules n'avaient pas été détectées dans l'étude de l'IECP sur la contamination des congrès dans le Golfe de Fos (Dron et al., 2017b). Toutefois, le congrès est un poisson dit "maigre" et par conséquent peu sujet à l'accumulation des composés organochlorés lipophiles. Elles avaient, par contre, été détectées dans des prélèvements réalisés par une association locale sur des poissons (sarrans) en provenance du Golfe de Fos (ADPLGF, 2017), mais le nombre de prélèvements réalisés étaient faibles (5 pools de 500 g). Ces 2 molécules n'étaient par ailleurs pas plus concentrées que les autres congénères dans les sarrans, pour lesquelles la contribution à la somme des PCDD/F du 2,3,7,8-TCDF était la plus importante.

La fréquence de **consommation de fruits de mer** n'était pas significative dans le modèle du Σ PCDD/F, mais elle l'était en interaction avec l'origine locale pour 3 congénères de dioxines (2,3,7,8-TCDD, 1,2,3,7,8-PeCDD et 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD). Sans doute du fait de la faible accumulation des molécules lipophiles dans les poissons maigres, ces 3 molécules n'avaient pas été détectées dans l'étude de l'IECP sur la contamination des congres dans le Golfe de Fos (Dron et al., 2017b). Elles l'avaient été dans les analyses de moules réalisées par l'ADPLGF sur 5 échantillons, où cette fois l'1,2,3,6,7,8-HpCDD ressortait en très forte concentration, bien que largement moindre que celles de l'OCDD, en accord avec d'autres publications sur la contamination des moules en provenance des côtes françaises (Munsch et al., 2008).

Septième partie

Conclusions et perspectives

Conclusion

Contexte

L'étude INDEX visait à comparer l'imprégnation en polluants des habitants de Fos-sur-Mer, soumis aux pollutions industrielles et portuaires, avec celle des habitants d'une zone témoin (Saint-Martin-de-Crau/Mouriès) et d'étudier les déterminants de cette imprégnation. Elle a été réalisée auprès de 138 personnes (80 en zone exposée et 58 en zone témoin) pour lesquels des prélèvements de sang et d'urine ont été effectués afin d'analyser plus de 50 polluants (métaux, benzène, HAP, dioxines/furanes), et qui ont répondu à des questionnaires visant à documenter les différents facteurs de confusion, de variation et d'exposition. Les principaux résultats sont les suivants.

Niveaux d'imprégnation

Pour l'ensemble des polluants analysés dans le cadre de cette étude, les imprégnations sont en moyenne du même ordre de grandeur voire inférieures à celles relevées dans l'étude nationale de référence (ENNS). Toutefois, celle-ci date de plus de 10 ans et il est probable que les niveaux d'imprégnation nationaux aient diminué durant ce laps de temps en lien avec l'effet de diverses réglementations sur la pollution de l'air. Une nouvelle étude nationale a été réalisée en 2016 mais n'a pas encore été publiée. Elle permettra, a posteriori, de comparer les résultats de l'étude INDEX à des valeurs actualisées de référence.

Tous les polluants ne disposent pas de valeur critique d'imprégnation ou de valeurs guides permettant de déterminer s'il y a un risque de voir des effets néfastes aux imprégnations relevées. Toutefois, pour les polluants pour lesquels une telle valeur existe, il n'y avait dans l'étude INDEX que de rares dépassements, qui n'ont pas pu être reliés au contexte environnemental de la zone.

Facteurs de variation et de confusion

La majeure partie de la variation des imprégnations était expliquée par les facteurs de variation et de confusion classiquement retrouvés dans ce type d'étude. Les facteurs physiologiques (comme l'âge, le sexe ou la corpulence), influaient particulièrement sur l'imprégnation en polluants cumulatifs et/ou lipophiles. Les facteurs alimentaires jouaient essentiellement sur l'imprégnation en métaux (légumes, viandes, produits de la mer) et en molécules organochlorées (gibier, produits de la mer). Les facteurs d'exposition sans lien avec la zone d'exposition étaient principalement les loisirs (chasse pour le plomb, utilisation de peinture pour le cobalt, manipulation de bois traités pour les HAP...) mais aussi en lien avec le trafic routier (vanadium), l'exposition aux fumées (polluants organiques, certains métaux), l'utilisation de pesticides ou encore le fait d'être un ancien fumeur.

Facteurs d'exposition liés à la zone d'étude

Toutefois, il a été mis en évidence, après ajustement sur les facteurs de variation et de confusion, une sur-imprégnation de la population exposée à certains polluants, par l'inhalation (le fait d'habiter en zone exposée) mais également du fait de l'utilisation d'un environnement lui-même contaminé par la pollution atmosphérique de la zone.

L'étude INDEX a mis en évidence une sur-imprégnation de la population exposée par inhalation pour le plomb, deux furanes typiques des émissions industrielles, et le benzène mais uniquement chez les personnes les plus âgées. La pratique du jardinage en zone exposée était associée à une augmentation de l'imprégnation en PCB totaux par rapport à la zone témoin. Le fait de consommer les légumes du jardin était associée à une augmentation de l'imprégnation en cadmium dans la zone exposée, alors que l'effet était protecteur en zone témoin. La consommation de produits de la mer locaux (poissons de mer, fruits de mer) était associée à une élévation des imprégnations en PCB, dioxines/furanes, mercure et chrome. Paradoxalement, ce type de consommation était protecteur pour le cadmium, le cobalt et l'arsenic inorganique.

Finalement, ces résultats étaient cohérents avec les études menées par l'IECP sur la contamination des sols, des plantes, de l'atmosphère et du milieu marin.

Limites de l'étude

Comme toutes les études scientifiques, l'étude INDEX présente des limites. Les principales limites sont listées ci-dessous :

- Les demi-vies de certains biomarqueurs analysés, notamment le benzène et les HAP sont très courtes. Le prélèvement urinaire, réalisé le matin ne permet donc pas de conclure sur une surexposition chronique à ces polluants.
- Pour certains biomarqueurs, une grande partie des individus avaient des concentrations inférieures aux limites de détection, entraînant l'utilisation de modèles pour données censurées et/ou de modèles logistiques moins puissants pour étudier les déterminants de l'exposition.
- L'effectif de 138 individus de l'étude ne permet pas, malgré l'homogénéité de la population acquise grâce aux critères de sélection, de mettre en avant de faibles différences entre les deux zones. De plus, l'étude de certains facteurs d'exposition (comme l'autoconsommation d'oeufs ou de volailles autoproduites) mène à des conclusions qui doivent être considérées avec précaution compte-tenu des faibles effectifs dans ces catégories d'individus.
- La comparaison aux valeurs de références dans la population générale française a été rendue difficile par l'absence de données récentes.

Perspectives

Si un nouvel éclairage a été apporté à l'exposition de la population de Fos-sur-Mer aux polluants de l'environnement, cette étude pose également de nouvelles questions. Celles-ci sont liées en premier lieu à "l'effet cocktail", c'est à dire l'impact d'un cumul de polluants sur la toxicité de ces mêmes polluants. Un autre point soulevé par cette étude est celui de l'impact des particules ultrafines, typiques des émissions industrielles. Non seulement celles-ci ne sont pas réglementées, mais en plus, l'exposition à ce type de particules nocives pour la santé, ne peut être mesurée par une étude d'imprégnation.

Ce rapport permet finalement de mieux comprendre le devenir des polluants depuis l'environnement jusqu'à l'humain dans le contexte particulier de la plus grande zone industrielle d'Europe et a pour ambition d'être un outil d'aide à la décision pour les services de l'état et les industriels.

Huitième partie

Bibliographie

Bibliographie

ADPLGF

2017. Rapport de la campagne d'analyses pilotée par l'association ADPLGF sur des produits alimentaires du pourtour du Golfe de Fos.

Afssa

2008. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'imprégnation corporelle en dioxines des forts consommateurs de produits animaux d'origine locale dans le cadre de l'étude InVS-Afssa de novembre 2006.

Afssa

2010. Avis de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'interprétation sanitaire des niveaux d'imprégnation de la population française en PCB.

AirPaca

2016. Qualité de l'air 2015. Bilan annuel départemental Bouches-du-Rhône Ouest.

AirPaca

2018. SYNTHÈSE DU PROJET SCENARII Simulation de scenarii de pollution atmosphérique pour une Evaluation des Risques Sanitaires. Application à la région de l'Etang de Berre.

Allen, B. L., A. K. Cohen, Y. Ferrier, and J. Lees

2017. FOSEPSEAL* Etude participative en santé environnement ancrée localement sur le front industriel de Fos-sur-Mer et Port-Saint-Louis-du-Rhône.

ANSES

2003-2006. CALIPSO. Etude des Consommations ALimentaires de produits de la mer et Imprégnation aux éléments traces, PolluantS et Oméga 3.

ANSES

2011a. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) Tome 1 : Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes.

ANSES

2011b. Étude nationale d'imprégnation aux polychlorobiphényles des consommateurs de poissons d'eau douce.

Apel, P., J. Angerer, M. Wilhelm, and M. Kolossa-Gehring

2017. New HBM values for emerging substances, inventory of reference and HBM values in force, and working principles of the German Human Biomonitoring Commission. *International journal of hygiene and environmental health*, 220(2) :152–166.

ATSDR

1994. Toxicological profile for chlorodibenzofurans (CDFs).

ATSDR

1995. Toxicological profile for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs).

ATSDR

1998. Toxicological profile for chlorinated dibenzo-p-dioxins (CDDs).

- ATSDR
1999. Toxicological profile for mercury.
- ATSDR
2000. Toxicological profile for Polychlorinated Biphenyls (PCBs).
- ATSDR
2004. Toxicological profile for cobalt.
- ATSDR
2005. Toxicological profile for nickel.
- ATSDR
2007a. Toxicological profile for arsenic.
- ATSDR
2007b. Toxicological profile for benzene.
- ATSDR
2007c. Toxicological profile for lead.
- ATSDR
2008. Toxicological profile for aluminum.
- ATSDR
2012a. Toxicological profile for cadmium.
- ATSDR
2012b. Toxicological profile for chromium.
- ATSDR
2012c. Toxicological profile for vanadium.
- ATSDR
2017. Toxicological profile for antimony.
- Austruy, A.
2016. Qualité des sols et végétaux produits sur le Territoire Istres-Ouest-Provence : Évaluation des risques environnementaux et sanitaires.
- Austruy, A., J. Dron, E. Charbonnier, N. Babaguela, H. Miche, C. Keller, and P. Chamaret
2016. Teneurs naturelles et apports anthropiques en éléments traces dans les sols à l'ouest de l'étang de Berre. *Etude et Gestion des Sols*, 23 :125–141.
- Baccarelli, A., R. Pfeiffer, D. Consonni, A. C. Pesatori, M. Bonzini, D. G. Patterson Jr, P. A. Bertazzi, and M. T. Landi
2005. Handling of dioxin measurement data in the presence of non-detectable values : overview of available methods and their application in the Seveso chloracne study. *Chemosphere*, 60(7) :898–906.
- Barr, D. B., L. C. Wilder, S. P. Caudill, A. J. Gonzalez, L. L. Needham, and J. L. Pirkle
2005. Urinary creatinine concentrations in the US population : implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environmental health perspectives*, 113(2) :192.
- Bergamaschi, L., E. Rizzio, G. Giaveri, S. Loppi, and M. Gallorini
2007. Comparison between the accumulation capacity of four lichen species transplanted to a urban site. *Environmental Pollution*, 148(2) :468–476.
- Berglund, M., K. Larsson, M. Grandér, L. Casteleyn, M. Kolossa-Gehring, G. Schwedler, A. Castaño, M. Esteban, J. Angerer, H. M. Koch, et al.
2015. Exposure determinants of cadmium in european mothers and their children. *Environmental research*, 141 :69–76.

- Bothwell, T. H. and R. W. Charlton
1981. Iron deficiency in women.
- Boudjellaba, D., J. Dron, G. Revenko, C. Demelas, and J.-L. Boudenne
2016. Chlorination by-product concentration levels in seawater and fish of an industrialised bay (Gulf of Fos, France) exposed to multiple chlorinated effluents. *Science of the Total Environment*, 541 :391–399.
- Bundt, M., M. Krauss, P. Blaser, and W. Wilcke
2001. Forest fertilization with wood ash. *Journal of environmental quality*, 30(4) :1296–1304.
- Castaña, A., J. E. Sánchez-Rodríguez, A. Cañas, M. Esteban, C. Navarro, A. C. Rodríguez-García, M. Arribas, G. Díaz, and J. A. Jiménez-Guerrero
2012. Mercury, lead and cadmium levels in the urine of 170 spanish adults : a pilot human biomonitoring study. *International journal of hygiene and environmental health*, 215(2) :191–195.
- CDC
2015. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Updated Tables.
- CDC
2017. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Updated Tables.
- Cheung Chung, S. W., K. P. Kwong, J. C. Yau, and W. W. Wong
2008. Dietary exposure to antimony, lead and mercury of secondary school students in hong kong. *Food Additives and Contaminants*, 25(7) :831–840.
- Ciarlo, J.
2017. Caractérisation et diagnostic de la pollution du sol d'une ancienne friche industrielle située en périphérie urbaine.
- C.I.Eau/TNS-Sofres
2016. Les Français et l'eau - Baromètre régional - Résultats Quart Sud-Est 2016.
- Claisse, D., A. Magueresse, and D. Soudant
2007. Résultats du réseau de surveillance ROCCH (ex RNO) pour la période 2003-2007. <http://env-lit.ifremer.fr/resultats/diagnostics>. Last accessed : Apr 18, 2018.
- Consonni, D., R. Sindaco, and P. A. Bertazzi
2012. Blood levels of dioxins, furans, dioxin-like pcbs, and teqs in general populations : a review, 1989–2010. *Environment international*, 44 :151–162.
- Cornelis, R., J. A. Caruso, H. Crews, and K. G. Heumann
2005. *Handbook of elemental speciation II : species in the environment, food, medicine and occupational health*. John Wiley & Sons.
- da Silva, G. A., F. Augusto, and R. J. Poppi
2008. Exploratory analysis of the volatile profile of beers by hs-spmc-gc. *Food Chemistry*, 111(4) :1057–1063.
- Dab, W., C. Ségala, F. Dor, B. Festy, P. Lameloise, Y. L. Moullec, A. L. Tertre, S. Médina, P. Quénel, B. Wallaert, et al.
2001. Pollution atmosphérique et santé : corrélation ou causalité ? le cas de la relation entre l'exposition aux particules et la mortalité cardio-pulmonaire. *Journal of the Air & Waste Management Association*, 51(2) :203–219.
- Daumalin, X. and C. Gramaglia
2016. "Ni partir, ni mourir, mais vivre ici". Jalons pour une sociohistoire des mobilisations contre les pollutions dans la zone industrialo-portuaire de Berre/Fos-sur-mer. In *Actes du colloque Santé et environnement. Parcours et constructions historiques*, A. nationales de Pierrefitte, ed.

- Dauphin, C.-E.
2016. Campagne de mesures atmosphériques des Composés Organiques Volatils par échantillonnage passif. Rapport scientifique. *Institut Écocitoyen pour la Connaissance des Pollutions*.
- Denys, S., J. Caboche, K. Tack, G. Rychen, J. Wragg, M. Cave, C. Jondreville, and C. Feidt
2012. In vivo validation of the unified barge method to assess the bioaccessibility of arsenic, antimony, cadmium, and lead in soils. *Environmental science & technology*, 46(11) :6252–6260.
- Dereumeaux, C., C. Fillol, A. Saoudi, M. Pecheux, P. Crouy-Chanel (de), B. Bérat, V. Wagner, and S. Gorla
2017. Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011 - Tome 2 : métaux et métalloïdes.
- Dereumeaux, C., L. Guldner, A. Saoudi, M. Pecheux, P. Crouy-Chanel (de), B. Bérat, V. Wagner, and S. Gorla
2016. Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011 - Tome 1 : polluants organiques .
- Dron, J., A. Austruy, Y. Agnan, A. Ratier, and P. Chamaret
2016. Utilisation de la biosurveillance lichénique sur la zone industrialo-portuaire de Fos-sur-Mer : retour sur trois ans de suivi à l'échelle d'un territoire intercommunal. *Pollution Atmosphérique*, 228.
- Dron, J., P. Chamaret, N. Marchand, B. Temime-Roussel, S. Ravier, A. Sylvestre, and H. Wortham
2017a. Variabilité physico-chimique des épisodes de pollution atmosphérique à proximité de la zone industrialo-portuaire de Fos-sur-Mer. *Pollution Atmosphérique*, 233.
- Dron, J., G. Revenko, and P. Chamaret
2017b. Évaluation de la contamination chimique du milieu marin dans le Golfe de Fos.
- Efsa
2012. Update of the monitoring of levels of dioxins and PCBs in food and feed.
- Esen
2017. Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban), 2014-2016. Volet Nutrition. Chapitre Corpulence.
- EveRé
2014. Suivi du milieu marin. Rapport de l'année 2013.
- Fabian, T. Z., J. L. Borgerson, P. D. Gandhi, C. S. Baxter, C. S. Ross, J. E. Lockey, and J. M. Dalton
2014. Characterization of firefighter smoke exposure. *Fire Technology*, 50(4) :993–1019.
- FDA
2008. Cymbalta. Highlights of prescribing information.
- Fierens, S., J.-F. Focant, G. Eppe, E. De Pauw, and A. Bernard
2005. Évaluation de la charge corporelle en dioxines des riverains d'incinérateurs et de la sidérurgie : résultats d'une étude réalisée en Belgique. *Environnement, Risques & Santé*, 4(1) :35–42.
- Fillol, C., F. Dor, L. Labat, P. Boltz, J. Le Bouard, K. Mantey, C. Mannschott, E. Puskarczyk, F. Viller, I. Momas, et al.
2010. Urinary arsenic concentrations and speciation in residents living in an area with naturally contaminated soils. *Science of the total environment*, 408(5) :1190–1194.
- Fréry, N., L. Guldner, A. Saoudi, R. Garnier, A. Zeghnoun, and M. Bidondo
2013. Exposition de la population française aux substances de l'environnement, Tome 2.
- Fréry, N., A. Saoudi, R. Garnier, A. Zeghnoun, and G. Falq
2011. Exposition de la population française aux substances de l'environnement, Tome 1.

- Fréry, N., A. Zeghnoun, H. Sarter, G. Falq, M. Pascal, B. Berat, et al.
2009. Etude d'imprégnation par les dioxines des populations vivant à proximité d'usines d'incinération d'ordures ménagères.
- Fu, X., X. Feng, S. Wang, S. Rothenberg, L. Shang, Z. Li, and G. Qiu
2009. Temporal and spatial distributions of total gaseous mercury concentrations in ambient air in a mountainous area in southwestern china : implications for industrial and domestic mercury emissions in remote areas in china. *Science of the total environment*, 407(7) :2306–2314.
- Gallagher, C. M., J. J. Chen, and J. S. Kovach
2011. The relationship between body iron stores and blood and urine cadmium concentrations in us never-smoking, non-pregnant women aged 20–49 years. *Environmental research*, 111(5) :702–707.
- Gauthier, P. T., W. P. Norwood, E. E. Prepas, and G. G. Pyle
2014. Metal-pah mixtures in the aquatic environment : A review of co-toxic mechanisms leading to more-than-additive outcomes. *Aquatic Toxicology*, 154 :253–269.
- Goix, S., J. Dron, A. Raucau, and P. Chamaret
2017. Lancement de l'étude de biosurveillance des populations exposées aux émissions atmosphériques à proximité de la zone industrialo-portuaire de Fos-sur-Mer (INDEX). *2268-3798*.
- Guéguen, Y., K. Mouzat, L. Ferrari, E. Tissandie, J. Lobaccaro, A. Batt, F. Paquet, P. Voisin, J. Aigueperse, P. Gourmelon, et al.
2006. Les cytochromes p450 : métabolisme des xénobiotiques, régulation et rôle en clinique. In *Annales de biologie clinique*, volume 64, Pp. 535–548.
- Helsel, D. R.
1990. Less than obvious-statistical treatment of data below the detection limit. *Environmental Science & Technology*, 24(12) :1766–1774.
- Henry, P. R. and R. D. Miles
2001. Heavy metals–Vanadium in poultry. *Ciência Animal Brasileira*, 2(1) :11–26.
- Hoet, P., C. Jacquerye, G. Deumer, D. Lison, and V. Haufroid
2013. Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in belgium. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 51(4) :839–849.
- Holt, E., R. Weber, G. Stevenson, and C. Gaus
2010. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans (pcdd/fs) impurities in pesticides : a neglected source of contemporary relevance. *Environmental science & technology*, 44(14) :5409–5415.
- Hornung, R. W. and L. D. Reed
1990. Estimation of average concentration in the presence of nondetectable values. *Applied occupational and environmental hygiene*, 5(1) :46–51.
- Huang, J., P. K. Hopke, H.-D. Choi, J. R. Laing, H. Cui, T. J. Zhananski, S. R. Chandrasekaran, O. V. Rattigan, and T. M. Holsen
2011. Mercury (hg) emissions from domestic biomass combustion for space heating. *Chemosphere*, 84(11) :1694–1699.
- Huang, J.-H., F. Huang, L. Evans, and S. Glasauer
2015. Vanadium : Global (bio) geochemistry. *Chemical Geology*, 417 :68–89.
- Huetos, O., M. Bartolomé, N. Aragonés, M. Cervantes-Amat, M. Esteban, M. Ruiz-Moraga, B. Pérez-Gómez, E. Calvo, M. Vila, and A. Castaño
2014. Serum PCB levels in a representative sample of the Spanish adult population : the BIOAMBIENT. ES project. *Science of the Total Environment*, 493 :834–844.

- Hwang, I., Y. Choi, W. Lee, J. Kim, I. Lee, S. Kim, and K. Park
2016. Association between prolonged breastfeeding and bone mineral density and osteoporosis in postmenopausal women : Knhanes 2010-2011. *Osteoporosis International*, 27(1) :257–265.
- Ichiba, M., A. Matsumoto, T. Kondoh, M. Horita, and K. Tomokuni
2006. Decreasing urinary pah metabolites and 7-methylguanine after smoking cessation. *International archives of occupational and environmental health*, 79(7) :545–549.
- Ifegwu, O. C. and C. Anyakora
2015. Polycyclic aromatic hydrocarbons : part i. exposure. In *Advances in clinical chemistry*, volume 72, Pp. 277–304. Elsevier.
- INERIS
2006a. Benzène. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques.
- INERIS
2006b. Cobalt et ses dérivés. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques.
- INERIS
2006c. Dioxines. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques.
- INERIS
2006d. HAP. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques.
- INERIS
2006e. Nickel et ses dérivés. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques.
- INERIS
2007. Antimoine et ses dérivés. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques.
- INERIS
2010a. Arsenic et ses dérivés inorganiques. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques.
- INERIS
2010b. Mercure et ses dérivés. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques.
- INERIS
2011. Cadmium et ses dérivés. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques.
- INERIS
2012a. Les polychlorobiphényles (PCB). Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques.
- INERIS
2012b. Vanadium et ses composés. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques.
- INERIS
2015. Chrome et ses composés. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques.
- INERIS
2016. Plomb et ses dérivés inorganiques. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques.

INRS

2010. Base de données Biotox. Consultable sur le site <http://www.inrs.fr>.

INRS

2015. Fiche d'aide au repérage. Soudage / brassage des métaux. www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/FICHE/TI-FAR-15/FAR15.pdf. Last accessed on Apr 27, 2018.

INSERM

1999. Plomb dans l'environnement. Quels risques pour la santé? Expertise Collective.

INSERM

2000. Dioxines dans l'environnement : Quels risques pour la santé?

InVS

2008a. éléments techniques sur l'exposition professionnelle aux pesticides arsenicaux.

InVS

2008b. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement .

IREP

2017. Registre des émissions polluantes. <http://www.georisques.gouv.fr/dossiers/irep-registre-des-emissions-polluantes>. Last accessed on Oct 24, 2017.

Jouanneau, J. M., B. Boutier, J.-F. Chiffolleau, C. Latouche, and I. Philipps

1990. Cadmium in the Gironde fluvioestuarine system : behaviour and flow. *Science of the Total Environment*, 97 :465–479.

Khafaie, M. A., C. S. Yajnik, S. S. Salvi, and A. Ojha

2016. Critical review of air pollution health effects with special concern on respiratory health. *Journal of Air Pollution and Health*, 1(2) :123–136.

Khan, S., T. G. Kazi, H. I. Afridi, N. F. Kolachi, N. Ullah, and K. Dev

2013. Speciation of vanadium in coal mining, industrial, and agricultural soil samples using different extractants and heating systems. *Journal of AOAC International*, 96(1) :186–189.

Khoury, C., K. Werry, D. Haines, M. Walker, and M. Malowany

2018. Human biomonitoring reference values for some non-persistent chemicals in blood and urine derived from the Canadian Health Measures Survey 2009–2013. *International journal of hygiene and environmental health*.

Kim, K.-H., S. A. Jahan, E. Kabir, and R. J. Brown

2013. A review of airborne polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and their human health effects. *Environment international*, 60 :71–80.

Knapp, B. A. and H. Insam

2011. Recycling of biomass ashes : current technologies and future research needs. In *Recycling of biomass ashes*, Pp. 1–16. Springer.

Koreňovská, M.

2006. Determination of arsenic, antimony, and selenium by FI-HG-AAS in foods consumed in Slovakia. *J Food Nutr Res*, 45(2) :84–88.

Langard, S. and M. Costa

2007. CHAPTER 24 - Chromium . In *Handbook on the Toxicology of Metals (Third Edition)* , G. F. Nordberg, B. A. Fowler, M. Nordberg, and L. T. Friberg, eds., Pp. 487 – 510. Burlington : Academic Press.

- Larrose, A., A. Coynel, J. Schäfer, G. Blanc, L. Massé, and E. Maneux
2010. Assessing the current state of the gironde estuary by mapping priority contaminant distribution and risk potential in surface sediment. *Applied Geochemistry*, 25(12) :1912–1923.
- Lasorsa, B. and S. Allen-Gil
1995. The methylmercury to total mercury ratio in selected marine, freshwater, and terrestrial organisms. *Water, Air, and Soil Pollution*, 80(1-4) :905–913.
- Lin, Y.-C., C.-J. Tsai, Y.-C. Wu, R. Zhang, K.-H. Chi, Y.-T. Huang, S.-H. Lin, and S.-C. Hsu
2015. Characteristics of trace metals in traffic-derived particles in hsuehshan tunnel, taiwan : size distribution, potential source, and fingerprinting metal ratio. *Atmospheric Chemistry and Physics*, 15(8) :4117–4130.
- Looker, A. C., P. R. Dallman, M. D. Carroll, E. W. Gunter, C. L. Johnson, et al.
1997. Prevalence of iron deficiency in the united states. *JAMA-Journal of the American Medical Association-International Edition*, 277(12) :973–976.
- Lubin, J. H., J. S. Colt, D. Camann, S. Davis, J. R. Cerhan, R. K. Severson, L. Bernstein, and P. Hartge
2004. Epidemiologic evaluation of measurement data in the presence of detection limits. *Environmental health perspectives*, 112(17) :1691.
- Lubonis, K.
2017. Mesure des traceurs de sources d'émissions atmosphériques dans les PM2.5 et développement de leur analyse dans les lichens. Rapport de stage de Master 2.
- Majumdar, D., N. Maske, and N. Kamal
2017. Polycyclic aromatic hydrocarbons and metals in mosquito coil and coil ash : are the concentrations alarming? *International Journal of Environment and Pollution*, 61(1) :46–63.
- Marçais, J.
2017. *Transferts des polluants organiques persistants de l'atmosphère aux milieux aquatiques de montagne*. PhD thesis, Université Grenoble Alpes.
- Millour, S., L. Noël, A. Kadar, R. Chekri, C. Vastel, V. Sirot, J.-C. Leblanc, and T. Guérin
2011. Pb, hg, cd, as, sb and al levels in foodstuffs from the 2nd french total diet study. *Food chemistry*, 126(4) :1787–1799.
- Miquel, G. and H. Revol
2003. La qualité de l'eau et de l'assainissement en France. Rapport 215, Tome 2-2002-2003 .
- Munsch, C., N. Guiot, K. Héas-Moisan, C. Tixier, and J. Tronczyński
2008. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans (pcdd/fs) in marine mussels from french coasts : Levels, patterns and temporal trends from 1981 to 2005. *Chemosphere*, 73(6) :945–953.
- Nan, H.-M., H. Kim, H.-S. Lim, J. K. Choi, T. Kawamoto, J.-W. Kang, C.-H. Lee, Y.-D. Kim, and E. H. Kwon
2001. Effects of occupation, lifestyle and genetic polymorphisms of cyp1a1, cyp2e1, gstm1 and gstt1 on urinary 1-hydroxypyrene and 2-naphthol concentrations. *Carcinogenesis*, 22(5) :787–793.
- Nimis, P., C. Scheidegger, and P. Wolseley
2002. Monitoring with lichens-monitoring lichens. nato science series iv : Earth and environmental sciences-vol. 7.
- Nisianakis, P., I. Giannenas, A. Gavriil, G. Kontopidis, and I. Kyriazakis
2009. Variation in trace element contents among chicken, turkey, duck, goose, and pigeon eggs analyzed by inductively coupled plasma mass spectrometry (icp-ms). *Biological trace element research*, 128(1) :62–71.

- Nisse, C., R. Tagne-Fotso, M. Howsam, C. Richeval, L. Labat, A. Leroyer, et al.
2017. Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of northern France : The imepoge study, 2008–2010. *International journal of hygiene and environmental health*, 220(2) :341–363.
- Nøst, T. H., K. Breivik, O.-M. Fuskevåg, E. Nieboer, J. Ø. Odland, and T. M. Sandanger
2013. Persistent organic pollutants in Norwegian men from 1979 to 2007 : intraindividual changes, age–period–cohort effects, and model predictions. *Environmental health perspectives*, 121(11-12) :1292.
- on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), E. P.
2015. Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of nickel in food and drinking water. *EFSA Journal*, 13(2) :4002.
- OREP
1996. Étude panoxo-berre.
- Osadtchy, C.
2015. *Conflits environnementaux en territoire industriel : réappropriation territoriale et émergence d'une justice environnementale : le cas de l'étang de Berre et de Fos-sur-Mer*. PhD thesis, Université du Maine.
- Paillard, B., C. Fischler, and E. Morin
1981. *La damnation de Fos*. Seuil.
- Pascal-Bensa, L., M. Stempfelet, S. Gorla, J.-L. Lasalle, M. Pascal, and C. Declercq
2012. Pollution atmosphérique et hospitalisations pour pathologies cardiovasculaires, respiratoires et pour cancers, dans le secteur de l'étang de berre, 2004–2007, France. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 60 :S15.
- Pelletier, C., E. Doucet, P. Imbeault, and A. Tremblay
2002. Associations between weight loss-induced changes in plasma organochlorine concentrations, serum t3 concentration, and resting metabolic rate. *Toxicological Sciences*, 67(1) :46–51.
- Peraza, M. A., F. Ayala-Fierro, D. S. Barber, E. Casarez, and L. T. Rael
1998. Effects of micronutrients on metal toxicity. *Environmental Health Perspectives*, 106(Suppl 1) :203.
- Pilidis, G. A., S. P. Karakitsios, P. A. Kassomenos, E. A. Kazos, and C. D. Stalikas
2009. Measurements of benzene and formaldehyde in a medium sized urban environment. Indoor/outdoor health risk implications on special population groups. *Environmental monitoring and assessment*, 150(1-4) :285.
- Pinazo, C., M. Fraysse, A. Doglioli, V. M. Faure, I. Pairaud, A. Petrenko, B. Thouvenin, J. Tronczynski, R. Verney, and C. Yohia
2013. Massilia : Modélisation de la baie de marseille : Influence des apports anthropiques de la métropole sur l'écosystème marin.
- Pitman, R. M.
2006. Wood ash use in forestry—a review of the environmental impacts. *Forestry : An International Journal of Forest Research*, 79(5) :563–588.
- Prescott, E., B. Netterstrøm, J. Faber, L. Hegedüs, P. Suadicani, and J. M. Christensen
1992. Effect of occupational exposure to cobalt blue dyes on the thyroid volume and function of female plate painters. *Scandinavian journal of work, environment & health*, Pp. 101–104.
- R Core Team
2017. *R : A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

- Ratier, A.
2015. Biosurveillance de la zone industrialo-portuaire de Fos-sur-Mer par les lichens.
- Ratier, A., J. Dron, G. Revenko, A. Austruy, C.-E. Dauphin, F. Chaspoul, and E. Wafo
2018. Characterization of atmospheric emission sources in lichen from metal and organic contaminant patterns. *Environmental Science and Pollution Research*, Pp. 1–13.
- Ritter, R., M. Scheringer, M. MacLeod, C. Moeckel, K. C. Jones, and K. Hungerbühler
2011. Intrinsic human elimination half-lives of polychlorinated biphenyls derived from the temporal evolution of cross-sectional biomonitoring data from the united kingdom. *Environmental health perspectives*, 119(2) :225.
- Roche, B., L. Léger, G. L'Ambert, G. Lacour, R. Foussadier, G. Besnard, H. Barré-Cardi, F. Simard, and D. Fontenille
2015. The spread of aedes albopictus in metropolitan france : contribution of environmental drivers and human activities and predictions for a near future. *PLoS One*, 10(5) :e0125600.
- Sabbioni, E., M. Fischbach, G. Pozzi, R. Pietra, M. Gallorini, and J. Piette
1991. Cellular retention, toxicity and carcinogenic potential of seafood arsenic. I. Lack of cytotoxicity and transforming activity of arsenobetaine in the BALB/3T3 cell line. *Carcinogenesis*, 12(7) :1287–1291.
- Santé.canada
2010. 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 1 (2007 à 2009).
- Sarrazin, L., C. Diana, E. Wafo, V. Pichard-Lagadec, T. Schembri, and J.-L. Monod
2006. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in marine, brackish, and river sediments by HPLC, following ultrasonic extraction. *Journal of liquid chromatography & related technologies*, 29(1) :69–85.
- Schlesinger, W. H., E. M. Klein, and A. Vengosh
2017. Global biogeochemical cycle of vanadium. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, P. 201715500.
- Schwalfenberg, G. K. and S. J. Genuis
2015. Vitamin d, essential minerals, and toxic elements : exploring interactions between nutrients and toxicants in clinical medicine. *The Scientific World Journal*, 2015.
- Scinicariello, F. and M. C. Buser
2014. Urinary polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood obesity : Nhanes (2001–2006). *Environmental health perspectives*, 122(3) :299.
- Scott, L. L., K. M. Unice, P. Scott, L. M. Nguyen, L. C. Haws, M. Harris, and D. Paustenbach
2008. Addendum to : Evaluation of pcdd/f and dioxin-like pcb serum concentration data from the 2001–2002 national health and nutrition examination survey of the united states population. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 18(5) :524.
- Scott, P. and P. Hurley
1968. Demonstration of individual variation in constancy of 24-hour urinary creatinine excretion. *Clinica chimica acta*, 21(3) :411–414.
- Shah, N. R. and E. R. Braverman
2012. Measuring adiposity in patients : the utility of body mass index (bmi), percent body fat, and leptin. *PloS one*, 7(4) :e33308.
- Silbergeld, E. K., J. Schwartz, and K. Mahaffey
1988. Lead and osteoporosis : mobilization of lead from bone in postmenopausal women. *Environmental research*, 47(1) :79–94.

- Sorbie, J., D. Olatunbosun, W. E. Corbett, and L. S. Valberg
1971. Cobalt excretion test for the assessment of body iron stores. *Canadian Medical Association Journal*, 104(9) :777.
- Strady, E.
2010. *Mécanismes biogéochimiques de la contamination des huîtres Crassostrea gigas en Cadmium en baie de Marennes Oléron*. PhD thesis, Bordeaux 1.
- Sul, D., R. Ahn, H. Im, E. Oh, J. H. Kim, J. G. Kim, P. Kim, H.-A. Kim, W. Y. Park, B. S. Son, et al.
2012. Korea national survey for environmental pollutants in the human body 2008 : 1-hydroxypyrene, 2-naphthol, and cotinine in urine of the korean population. *Environmental research*, 118 :25–30.
- Susaya, J., K.-H. Kim, J.-W. Ahn, M.-C. Jung, and C.-H. Kang
2010. Bbq charcoal combustion as an important source of trace metal exposure to humans. *Journal of hazardous materials*, 176(1-3) :932–937.
- Sylvestre, A.
2016. Caractérisation de l'aérosol industriel et quantification de sa contribution aux PM2.5 atmosphériques.
- Sylvestre, A., A. Mizzi, S. Mathiot, F. Masson, J. L. Jaffrezo, J. Dron, B. Mesbah, H. Wortham, and N. Marchand
2017. Comprehensive chemical characterization of industrial pm2. 5 from steel industry activities. *Atmospheric Environment*, 152 :180–190.
- Symanski, E. and I. Hertz-Picciotto
1995. Blood lead levels in relation to menopause, smoking, and pregnancy history. *American journal of epidemiology*, 141(11) :1047–1058.
- Tallkvist, J. and H. Tjälve
1997. Effect of dietary iron-deficiency on the disposition of nickel in rats. *Toxicology letters*, 92(2) :131–138.
- Thomas, G. O., M. Wilkinson, S. Hodson, and K. C. Jones
2006. Organohalogen chemicals in human blood from the united kingdom. *Environmental Pollution*, 141(1) :30–41.
- Tuduri, L., T. Harner, and H. Hung
2006. Polyurethane foam (puf) disks passive air samplers : Wind effect on sampling rates. *Environmental Pollution*, 144(2) :377–383.
- Tylenda, C. A. and B. A. Fowler
2007. CHAPTER 18 - Antimony . In *Handbook on the Toxicology of Metals (Third Edition)* , G. F. Nordberg, B. A. Fowler, M. Nordberg, and L. T. Friberg, eds., Pp. 353 – 366. Burlington : Academic Press.
- USEPA
2017. Update for Chapter 5 of the Exposure Factors Handbook : Soil and Dust Ingestion.
- Van den Berg, M., L. Birnbaum, M. Denison, M. De Vito, W. Farland, M. Feeley, H. Fiedler, H. Hakansson, A. Hanberg, L. Haws, et al.
2006. Human and mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds : the WHO 2005 re-evaluation. In *Organohalogen Compounds (Proceedings of Dioxin 2006 : 26th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs.)*.
- Vašák, M.
1991. Metal removal and substitution in vertebrate and invertebrate metallothioneins. In *Methods in enzymology*, volume 205, Pp. 452–458. Elsevier.

- Wafu, E., L. Sarrazin, C. Diana, T. Schembri, V. Lagadec, and J.-L. Monod
2006. Polychlorinated biphenyls and DDT residues distribution in sediments of Cortiou (Marseille, France). *Marine Pollution Bulletin*, 52(1) :104–107.
- Wang, B., D. Xu, Z. Jing, D. Liu, S. Yan, and Y. Wang
2014. Mechanisms in endocrinology : effect of long-term exposure to air pollution on type 2 diabetes mellitus risk : a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *European journal of endocrinology*, 171(5) :R173–R182.
- Warenik-Bany, M., P. Strucinski, and J. Piskorska-Pliszczyńska
2016. Dioxins and pcbs in game animals : interspecies comparison and related consumer exposure. *Environment international*, 89 :21–29.
- WHO
1995. (World Health Organization). Report of a WHO Expert Committee. Physical status : the use and interpretation of anthropometry.
- Wilcke, W.
2000. Synopsis polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in soil—a review. *Journal of plant nutrition and soil science*, 163(3) :229–248.
- Xiong, T., T. Leveque, M. Shahid, Y. Foucault, S. Mombo, and C. Dumat
2014. Lead and cadmium phytoavailability and human bioaccessibility for vegetables exposed to soil or atmospheric pollution by process ultrafine particles. *Journal of environmental quality*, 43(5) :1593–1600.
- Yang, M., M. Koga, T. Katoh, and T. Kawamoto
1999. A study for the proper application of urinary naphthols, new biomarkers for airborne polycyclic aromatic hydrocarbons. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 36(1) :99–108.
- Zevin, S. and N. L. Benowitz
1999. Drug interactions with tobacco smoking. *Clinical pharmacokinetics*, 36(6) :425–438.

Neuvième partie

Annexes

Notice d'information



Notice d'information



Pourquoi cette étude ?

Les pollutions multiples que connaît aujourd'hui l'environnement posent d'importantes questions en matière de santé publique. La recherche, afin d'améliorer la prévention et le soin de pathologies émergentes liées à ces polluants, a besoin de données concrètes sur l'imprégnation humaine. Une vaste étude a été engagée par l'Etat au niveau national dans le but de mesurer les niveaux de contamination de la population française. Afin de participer à cette démarche, l'Institut Ecocitoyen, association composée de chercheurs, d'universitaires et de médecins, a choisi d'organiser une étude spécifique sur les populations riveraines des zones industrielles, dont l'exposition aux polluants est tout à fait particulière. Dans les Bouches-du-Rhône la zone de l'étang de Berre est l'une des plus grosses émettrices de polluants industriels de France. Il apparaît donc nécessaire de mettre en place une action de bio-surveillance localisée, dont les résultats permettront d'adapter les politiques publiques de réduction d'impacts sanitaires et de prévention. Permettre à la recherche d'avancer sur ces questions stratégiques, c'est participer à l'amélioration de la santé pour tous. L'étude va donner un aperçu du niveau de contamination biologique.

Quels sont les objectifs de cette étude ?

L'objectif de cette étude est d'évaluer, à partir de mesures des polluants dans le sang et les urines, si le fait de demeurer à proximité d'une zone industrialo-portuaire contribue à accroître significativement les doses absorbées de polluants industriels par rapport à un groupe témoin. La zone industrielle retenue est celle de Fos-sur-Mer. Le groupe « témoin » sera composé de personnes résidant à au moins 15 km de toute source de pollution industrielle. Les communes choisies sont Saint-Martin-de-Crau et Mouriers. Les données de ces deux groupes seront comparées. La seule différence entre les deux échantillons de personnes sera la présence de la zone industrielle puisque les autres facteurs (météo, pollution départementale...) seront comparables.

Vous avez été sélectionné(e) pour participer à cette étude...

C'est par tirage au sort, à partir des listes électorales de Fos-sur-Mer, Saint-Martin-de-Crau et Mouriers, que vous avez été sélectionné(e). Un tri préalable a été effectué sur ces listes afin de ne retenir que les personnes résidant depuis au moins 3 ans dans la commune et âgées de 30 à 65 ans. Puis, les numéros de téléphone ont été obtenus auprès des annuaires téléphoniques publics.

Vous avez ensuite été contacté(e) par téléphone par un enquêteur qui vous a invité à participer à cette étude, vous a posé quelques questions préalables et vous a proposé un rendez-vous. Une affiliation à un régime de sécurité sociale est obligatoire.

Pour des raisons méthodologiques liées au déroulement de l'étude, vous ne pouvez pas être remplacé(e) par une autre personne. La qualité des résultats de l'étude dépend donc de votre participation.

En quoi consiste votre participation ?

- Répondre à un questionnaire, en face à face, renseignant sur vos habitudes de vie, vos régimes alimentaires ainsi que tout autre facteur susceptible d'influencer l'exposition potentielle aux polluants recherchés, auprès d'un enquêteur, cela vous prendra environ 1h. L'enquêteur vous remettra à cette occasion un sac hermétiquement fermé contenant les flacons de prélèvement anonymisés ainsi qu'un auto-questionnaire à remettre au préleveur.
- Pour doser les polluants (dioxines, PCB, HAP et métaux lourds) dans le sang, un personnel paramédical habilité à effectuer un prélèvement sanguin viendra à votre domicile de manière à procéder au prélèvement suite à une prise de rendez-vous par téléphone. Le prélèvement sanguin doit être réalisé à jeun (depuis au moins 10h et en ayant si possible évité toute consommation de produits de la mer pendant les dernières 72 heures) et il correspondra à environ 50 millilitres (soit une quantité 2 à 3 fois moins importante que celle prélevée lors d'un don de sang). Le jour du prélèvement, vous remettrez au préleveur un flacon destiné à recueillir un échantillon d'urine qui permettra de doser les polluants (HAP et métaux lourds) dans les urines. Ce flacon est accompagné d'une notice explicative pour procéder au prélèvement, et le prélèvement devra être effectué le matin même du jour de l'entretien avec l'enquêteur qui procédera à son enlèvement. Vous remettrez également au préleveur un court auto-questionnaire anonymisé relatif à d'éventuels traitements médicamenteux pris dans les 24H précédant le prélèvement et à votre consommation éventuelle de produits de la mer.

Quels sont les incidents pouvant survenir lors de ce prélèvement ?

Les incidents sont ceux qui peuvent survenir à l'occasion d'une prise de sang, tels que l'hématome au point de ponction, l'allergie au désinfectant local et le malaise, le plus souvent vagal, parfois accompagné de perte de connaissance rapidement réversible. En cas de survenue, ils seront pris en charge par les infirmières diplômées selon leurs procédures habituelles.

Comment vous seront communiqués vos résultats ?

A l'issue de l'étude, des réunions publiques d'information seront organisées dans chacune des communes concernées pour présenter les résultats généraux. Vos résultats individuels d'analyse vous seront communiqués personnellement ainsi qu'à votre médecin traitant. Celui-ci vous contactera en cas de résultats anormaux. Vous recevrez ultérieurement un document de synthèse des résultats de l'ensemble de cette étude.

Quels sont vos droits ?

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire. Vous pouvez décider de vous retirer de l'étude à n'importe quel moment, pour n'importe quelle raison et sans aucune pénalité. Lorsque vous serez satisfait de l'information donnée par le médecin et par le personnel de l'Institut Ecocitoyen, et que vous aurez obtenu toutes les réponses à vos questions, si vous souhaitez participer à l'étude, nous vous proposerons de signer le formulaire de consentement éclairé (adressé par voie postale).

Confidentialité et protection de données à caractère personnel

Toutes les données à caractère personnel recueillies dans le cadre de cette étude resteront strictement confidentielles. Compte-tenu des besoins de la recherche et des analyses ultérieures, les données recueillies vous concernant feront l'objet d'un traitement informatisé et anonyme. L'article 57 de la loi " Informatique et Libertés " du 6 janvier 1978 modifiée prévoit votre droit d'opposition à l'informatisation de ces données ainsi que votre droit d'accès à ces informations et de rectification de celles-ci pendant toute la durée de l'étude.

Pour toute question ou demande d'information concernant cette étude et les conditions de votre participation, nous vous invitons à vous rapprocher des investigateurs :

- Investigateur principal :
Sylvaine Goix
Institut Ecocitoyen pour la Connaissance des Pollutions – Centre de Vie La Fossette – 13270 Fos-sur-Mer
04 90 55 40 40 sylvaine.goix@institut-ecocitoyen.fr
- Médecin investigateur :
Docteur Gisèle HENRY
115 Avenue Louise Michel – 13270 Fos-sur-Mer
04 42 05 26 67
- Médecin investigateur :
Docteur Philippe LEMERER
La Fenièrè bât A 2 rue de la Poutre – 13800 Istres
04 42 55 33 33

En l'absence d'autonomie de lecture et d'écriture de M, Mme, la tierce personne ci-dessous identifiée, totalement indépendante de l'investigateur et du promoteur, atteste avoir personnellement et fidèlement lu au participant la notice d'information et le présent formulaire de consentement et recueilli son accord pour signer ci-dessous en son nom.

Nom et prénom :

Informations complémentaires :

Vous ne pourrez pas participer à une autre étude de recherche médicale sans bénéfice individuel direct pendant une durée d'un mois à la suite du prélèvement.

L'Institut Ecocitoyen est le promoteur de cette étude. Un contrat d'assurance de responsabilité civile a été souscrit conformément aux dispositions de l'article 207-7 du code de la Santé Publique du 20 décembre 1988 modifiée et de l'article 5 du 25 juillet 1994.

Compagnie d'assurance : la société MAIF. Numéro de référence du contrat : police n° 3516085 H
Cette étude a été approuvée par le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale-Sud-Méditerranée II qui a émis un avis favorable à sa réalisation.

Formulaire de consentement



Formulaire de consentement

Etude promue par l'Institut Ecocitoyen pour la Connaissance des Pollutions.

Les détails concernant cette étude sont fournis dans la lettre d'information spécifique qui vous a été remise.

Lisez attentivement cette notice et posez toutes les questions qui vous sembleront utiles.

Si vous acceptez de participer à cette étude, veuillez compléter le formulaire ci-dessous.

Je soussigné(e) (nom, prénom)

.....

Demeurant à

.....

certifie avoir lu et compris le document d'information qui m'a été remis, à savoir ma participation à l'étude visant à comparer l'imprégnation, par les polluants : dioxines, furanes, PCB, HAP et métaux, entre les personnes résidant à proximité d'une zone industrielle et les personnes résidant loin de toute source d'émission industrielle.

Cette étude m'engage à :

- Décrire mes habitudes de vie, mon régime alimentaire ainsi que tout autre facteur susceptible d'influencer l'exposition potentielle aux polluants recherchés, en répondant à un questionnaire anonymisé auprès d'un enquêteur : cela prendra environ 1h.
- Me faire prélever par un personnel paramédical préleveur une quantité de sang d'environ 50mL destiné au dosage des dioxines, furanes, PCB, HAP, métaux. Je remettrai au préleveur le flacon d'urine que l'on m'aura donné au préalable et qui servira également à doser les HAP et les métaux ainsi que l'autoquestionnaire anonymisé portant sur d'éventuels traitements pharmaceutiques et consommation de produits de la mer au moment du prélèvement.

Je consens à participer à ces différentes phases. J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais et j'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant avant de prendre ma décision.

Je connais la possibilité qui m'est réservée d'interrompre mon consentement à tout moment sans avoir à justifier ma décision, mais je m'engage à en informer l'Institut Ecocitoyen aux coordonnées figurant dans la note d'information.

Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à mes relations avec mon médecin et ne remettra pas en cause la qualité des soins ultérieurs.

J'ai été informé(e) que, conformément à la réglementation sur les études cliniques, le Comité de Protection des Personnes a rendu un avis favorable pour la réalisation de cette étude en date du 13 Mai 2016 (enregistré sous le numéro 2013-A01727-38).

J'ai également été informé(e) que, conformément à la loi en vigueur, un contrat d'assurance a été souscrit par le promoteur de la recherche.

Toutes les données me concernant resteront confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par les personnes qui collaborent à la recherche, aux personnes chargées par le promoteur de contrôler la qualité de l'étude ainsi que par un représentant des autorités de santé.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé autorisé par la Commission Nationale Informatique et Libertés. J'ai bien noté que les droits d'accès prévus par la loi « Informatique et Libertés » (article 57), s'exercent à tout moment auprès de l'Institut Ecocitoyen. Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de l'étude de leurs responsabilités, je conserve tous mes droits garantis par la loi.

J'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche dans les conditions précisées dans le document d'information.

En l'absence d'autonomie de lecture et d'écriture de M, Mme, la tierce personne ci-dessous identifiée, totalement indépendante de l'investigateur et du promoteur, atteste avoir personnellement et fidèlement lu au participant la notice d'information et le présent formulaire de consentement et recueilli son accord pour signer ci-dessous en son nom.

Fait en deux exemplaires, dont un sera conservé par le volontaire et un conservé par le promoteur ou l'investigateur principal.

àle :
.....

Signature
(précédée de la mention « lu et approuvé »)

Nom, Prénom de la tierce personne

Cadre réservé au Médecin-investigateur

Je, soussigné(e), Docteur....., certifie avoir communiqué toute information utile concernant cette étude. Je m'engage à faire respecter les termes de cette note de consentement, conciliant le respect des droits et des libertés individuelles et les exigences d'un travail scientifique.

Fait àle :
.....

Signature (précédée de la mention « lu et approuvé »)

Le présent formulaire de consentement est à nous renvoyer dûment complété et signé dans l'enveloppe fournie à cet effet.

Questionnaire en face à face

Questionnaire face à face

Date et heure de l'interview : .. / .. / à .. h ..
N° d'identification du sujet :

Age : ans Sexe : F M Zone : exposée non exposée

Vous disposez d'un droit d'accès, de modification, de rectification et de suppression des données qui vous concernent (art. 34 de la loi «_ Informatique et libertés_» du 6 janvier 1978) pendant la durée de cette enquête et de son exploitation statistique.
Pour exercer ce droit vous pouvez vous adresser à l'Institut Ecocitoyen.

1. Quelle est votre situation professionnelle actuelle ?

- Occupe un emploi
 - Si oui, aller en 2*
 - Chômeur inscrit ou non au Pôle Emploi
 - Retraité(e) (ancien salarié) ou préretraité(e)
 - Retiré(e) des affaires (ancien agriculteur, ancien artisan, ancien commerçant...)
 - Femme ou homme au foyer
 - Autre inactif (y compris les titulaires d'une pension de réversion ou invalide)
 - NSP
- Aller en 5*

2. Travaillez-vous?

- A temps complet NSP
 - A temps partiel
- Préciser le nombre d'heures moyennes / semaine.....

3. a. Actuellement, quelle est votre activité professionnelle principale ?

(Enquêteur : faire préciser celle qui prend le plus de temps)
Préciser en clair de la façon la plus détaillée possible votre profession et l'activité de votre employeur/entreprise :

.....
..... NSP
.....

Depuis quand : .. / (MM/AAAA)

3.b. Si inférieur à 10 ans, détailler la ou les activités précédentes NSP

.....
.....
.....

3.c. Quelle est votre catégorie socio-professionnelle ?

- Agriculteurs Artisans-Commerçants-Chefs d'entreprises
- Professions intermédiaires Cadres et professions intellectuelles supérieures
- Employés Professions intermédiaires
- NSP

4. Avez-vous actuellement une autre activité professionnelle (cas de 2 temps partiels par exemple) ?

- Oui NSP
 Non

Si oui, préciser.....
Aller en 8

5. Avez-vous déjà exercé une activité professionnelle rémunérée ou non (pour les sans emploi, retraité(e), femme/ homme au foyer)_?

- Oui NSP
 Non

Si non aller en 9

6. Quelle est la dernière activité professionnelle exercée ?

Préciser en clair de la façon la plus détaillée possible votre profession et l'activité de votre employeur/entreprise: NSP

.....
.....
.....

De quand : .. / (MM/AAAA)

A quand : .. / (MM/AAAA)

7. Lors de cette dernière activité professionnelle, travailliez-vous?

- A temps complet NSP
 A temps partiel

Préciser le nombre d'heures moyennes / semaine.....

8. Dans quel lieu exercez-vous principalement votre activité professionnelle (ou dernier emploi si sans emploi, retraité...)?

- Bureaux ou maisons / Appartements
 Entrepôts, etc.
 Magasins, cantines, restaurants, etc.
 Chantiers de construction en intérieur
 Chantiers de construction en extérieur
 Dans la circulation, ou le transport (en voiture, en train, à pied)
 Forêts, parcs, champs, granges, serres, etc.
 Laboratoires (d'analyse, de chimie/biochimie,...)
 Autres, préciser.....
 NSP

9. Êtes-vous parti en vacances au cours des 12 derniers mois?

(Au moins 4 nuits consécutives en dehors de chez vous)

- Oui NSP
 Non

Si oui, détailler (lieux et dates)

.....
.....
.....
.....

Alimentation

10. Quel type d'eau buvez-vous principalement (1 seule réponse acceptée)? :

- Eau du robinet NSP
 Eau embouteillée
 Autant d'eau du robinet que d'eau embouteillée

11. Utilisez-vous (ou un autre membre de votre famille) un barbecue, une plancha ou une pierrade pour griller vos aliments?

- Oui *Si oui, aller en 12* NSP
 Non *Si non, aller en 14*

12. Quel type de moyen de cuisson ?

Barbecue électrique :

- Oui Non

Barbecue bois, charbon... :

- Oui Non

Plancha :

- Oui Non

Pierrade :

- Oui Non

13. Combien de fois par semaine en moyenne utilisez-vous l'un de ces moyens de cuisson (ou un autre membre de votre famille) ? NSP

Au printemps : ... En été : ... En automne : ... En hiver : ...

Date de la dernière grillade :

14. Achetez-vous des produits alimentaires :

- Issus d'un producteur local (AMAP, vente directe...) ?

- toujours/presque toujours parfois jamais/presque jamais

- Issus de l'agriculture biologique ?

- toujours/presque toujours parfois jamais/presque jamais

- Issus de votre jardin/élevage (ou de celui d'un proche dans la même zone) ?

- toujours/presque toujours parfois jamais/presque jamais

15. Utilisez-vous des produits phytosanitaires ou produits chimiques dans votre jardin ou votre élevage ?

- Oui Non NSP

Précision (nature, fréquence?) :

16. A quelle fréquence mangez-vous les aliments ci-dessous ?

Pour jardin/élevage local comprendre dans la zone de résidence

- Lait et Produits laitiers :

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/ sem.
- au moins 1 fois/ mois
- moins d'1 fois/ mois
- jamais

Précisions :

Agriculture biologique

- toujours ou presque
- parfois
- jamais/presque jamais

Jardin/élevage local :

- toujours ou presque
- parfois
- jamais/presque jamais

- Oeufs :

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/ sem.
- au moins 1 fois/ mois
- moins d'1 fois/ mois
- jamais

Précisions :

Agriculture biologique

- toujours ou presque
- parfois
- jamais/presque jamais

Jardin/élevage local :

- toujours ou presque
- parfois
- jamais/presque jamais

- Volaille :

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/ sem.
- au moins 1 fois/ mois
- moins d'1 fois/ mois
- jamais

Précisions :

Agriculture biologique

- toujours ou presque
- parfois
- jamais/presque jamais

Jardin/élevage local :

- toujours ou presque
- parfois
- jamais/presque jamais

- Viande autre que volaille :

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/ sem.
- au moins 1 fois/ mois
- moins d'1 fois/ mois
- jamais

Précisions :

Agriculture biologique

- toujours ou presque
- parfois
- jamais/presque jamais

Jardin/élevage local :

- toujours ou presque
- parfois
- jamais/presque jamais

- Fruits (y compris les jus de fruit) :

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/ sem.
- au moins 1 fois/ mois
- moins d'1 fois/ mois
- jamais

Précisions :

Agriculture biologique

- toujours ou presque
- parfois
- jamais/presque jamais

Jardin/élevage local :

- toujours ou presque
- parfois
- jamais/presque jamais

- Légumes (y compris p de terre) :

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/ sem.
- au moins 1 fois/ mois
- moins d'1 fois/ mois
- jamais

Précisions :

Agriculture biologique

- toujours ou presque
- parfois
- jamais/presque jamais

Jardin/élevage local :

- toujours ou presque
- parfois
- jamais/presque jamais

- Céréales ou pain complet :

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/ sem.
- au moins 1 fois/ mois
- moins d'1 fois/ mois
- jamais

Précisions :

Agriculture biologique

- toujours ou presque
- parfois
- jamais/presque jamais

Jardin/élevage local :

- toujours ou presque
- parfois
- jamais/presque jamais

17. Consommez-vous :

Du gibier chassé localement :

Jamais Exceptionnellement Fréquemment à certaines périodes de l'année
Fréquemment toute l'année

Préciser le lieu :

Du poisson ou des produits de la mer pêchés localement :

Jamais Exceptionnellement Fréquemment à certaines périodes de l'année
Fréquemment toute l'année

Préciser le lieu :

Des fruits ou des légumes cueillis ou ramassés hors de chez vous (champignons, marrons...) :

Jamais Exceptionnellement Fréquemment à certaines périodes de l'année
Fréquemment toute l'année

Préciser le lieu :

18. A quelle fréquence mangez-vous du poisson ?

Poisson de mer :

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/ sem.
- au moins 1 fois/ mois
- moins d'1 fois/ mois
- jamais

Fruits de mer

moule, huître, bulot, couteau, crustacés, mollusques... :

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/ sem.
- au moins 1 fois/ mois
- moins d'1 fois/ mois
- jamais

Poisson d'eau douce :

Ablette, Breme, Brochet, Barbeau, Carpe, Chevesne, Civelle, Corégone blanc, Esturgeon, Epinoche, Féra, Gardon, Goujon, Hotu, Ide, Omble, Perche, Poisson chat, Pibale, Sandre, Silure, Tanche, Tilapia, Truite

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/ sem.
- au moins 1 fois/ mois
- moins d'1 fois/ mois
- jamais

Autres produits de la mer (ex_ : Algues) :

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/ sem.
- au moins 1 fois/ mois
- moins d'1 fois/ mois
- jamais

19. Avez-vous mangé les aliments suivants au cours des 4 dernières semaines ?

Abats (foie, rognons, ris de veau) :

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/ sem.
- au moins 1 fois/ mois
- moins d'1 fois/ mois
- jamais

Gibier :

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/ sem.
- au moins 1 fois/ mois
- moins d'1 fois/ mois
- jamais

Champignons sauvages :

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/ sem.
- au moins 1 fois/ mois
- moins d'1 fois/ mois
- jamais

Produits laitiers :

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/ sem.
- au moins 1 fois/ mois
- moins d'1 fois/ mois
- jamais

Plats servis dans une cantine/restaurant/snack... :

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/ sem.
- au moins 1 fois/ mois
- moins d'1 fois/ mois
- jamais

20. Quelle est votre consommation d'alcool concernant :

Bière (verre « demi » : 25 cl):

- Jamais moins d'1 verre/mois 1-3 verres/mois 1 verre/semaine
2-4 verres/semaine 5-6 verres/semaine Sup. à 1 verre/jour

Vin, vin de fruits, vin pétillant, cidre (verre « ballon » :2,5 cl)

- Jamais moins d'1 verre/mois 1-3 verres/mois 1 verre/semaine
2-4 verres/semaine 5-6 verres/semaine Sup. à 1 verre/jour

Alcool fort (verre « shooter » : 3 cl):

- Jamais moins d'1 verre/mois 1-3 verres/mois 1 verre/semaine
2-4 verres/semaine 5-6 verres/semaine Sup. à 1 verre/jour

Habitat

21. Habitez-vous en :

- Centre-ville
- Quartier périphérique
- Bourg, village
- Habitat dispersé, isolé

22. Est-ce dans une zone :

- Résidentielle ou commerçante
- Industrielle
- Naturelle (forêt, prairie, garrigue,...)
- Agricole

Si agricole, préciser :

- Zone d'élevage
- Zone de culture de fruits, légumes, céréales
- Les deux (élevage, végétaux)

23. Autour de votre habitation, y a-t-il :

(Plusieurs réponses possibles)

Consigne enquêteur_ : si le répondant ne sait pas, cochez non.

- Dans les 50 mètres :

Un commerce ou une entreprise travaillant le métal (ex. carrossier)

- Oui Non NSP

Un commerce utilisant des solvants (ex. vendeur de peintures, pressing)

- Oui Non NSP

Un garage ou une station-service

- Oui Non NSP

- Dans les 200 mètres :

Un incinérateur de déchets

- Oui Non NSP

Précisez :

Une décharge de déchets

- Oui Non NSP

Précisez :

Une installation industrielle (usine, dépôt pétrolier, port....)

- Oui Non NSP

Précisez :

Une zone de culture (champs, vergers, serres)

- Oui Non NSP

Une voie ferrée

- Oui Non NSP

Précisez :

Une voie routière à grande circulation

- Oui Non NSP

Précisez : Autoroute, Nationale, Départementale, Communale ?

Un jardin public à proximité

- Oui Non NSP

Précisez :

24. Selon vous, le trafic automobile dans votre rue est-il généralement :

- fluide
 dense
 souvent embouteillé

25. Quel type de logement avez-vous ?

- Une ferme
 Une maison individuelle
 Un appartement dans un petit immeuble collectif
 Un appartement dans un grand ensemble
 Autre (hôtel, asile de nuit, caravane, mobile home,...)
Préciser.....

26. Garez-vous votre voiture dans un garage ou un parking fermé

- Oui Si oui, aller en 27
 Non Si non, aller en 28
 Pas de voiture Si pas de voiture, aller en 33

27. Ce garage ou parking communique-t-il avec votre maison ou votre immeuble (par un ascenseur et/ou un escalier) ?

- Oui Non

28. De quand date la construction de votre logement ?

- Après 2010
 2001 à 2010
 1982 à 2000
 1968 à 1981
 1949 à 1967
 Avant 1949
 Ne sait pas

29. Revêtements dans le logement

Pouvez-vous décrire les revêtements des différentes pièces de votre logement ?

- Revêtement de sol

parquet massif, parquet aggloméré/stratifié, moquette, revêtement plastique (linoléum), carrelage, pierre, ciment, liège, autre

Séjour :

Votre chambre :

- Revêtement mural

peinture, tapisserie / tissu mural, papier peint, crépi, plâtre, carrelage, lambris ou panneau de bois, revêtement en PVC, pierre, moquette, tissu en fibre de verre, papier à peindre + peinture, autre

Séjour :

Votre chambre : :

Votre maison est-elle construite en bois ?

Oui Non

30. Y a-t-il eu des opérations de rénovation ou de réparation dans votre logement au cours des 12 derniers mois ?

Oui Non NSP

31. Si oui, lesquelles_?

(plusieurs réponses possibles)

Décapage ou ponçage de vieilles peintures

Oui Non NSP

Peinture

Oui Non NSP

Pose de papier peint

Oui Non NSP

Pose de moquette

Oui Non NSP

Pose de revêtements plastifiés

Oui Non NSP

Pose de parquet

Oui Non NSP

Ponçage et vitrification ou vernissage du parquet

Oui Non NSP

Réparation ou changement des fenêtres / portes

Oui Non NSP

Pose de fenêtres PVC

Oui Non NSP

Pose de lambris (ou panneaux de bois)

Oui Non NSP

Isolation des murs ou des plafonds (ex. Pose de tissus en fibres de verre)

Oui Non NSP

Maçonnerie : Construction / abatement de murs

Oui Non NSP

Plomberie

Oui Non NSP

31.b. Avez-vous acheté de nouveaux meubles au cours des 12 derniers mois ?

Oui Non NSP

Si oui, ces meubles sont-ils?

- en bois massif uniquement
- en stratifié ou aggloméré, plaqué
- en verre
- en métal

Autres, détaillez_ :

31.c. Vos canalisations sont elles en plomb ?

Oui Non NSP

32. Possédez-vous un jardin :

Oui Non (aller en 39)

33. Votre jardin comporte-t-il :

Un potager : Oui Non

Des arbres fruitiers : Oui Non

34. Quelle est la superficie de votre potager (m2 ou are) ?

35. Depuis quand utilisez-vous votre potager ?

36. Fertilisez-vous votre potager avec des cendres ?

Oui Non

37. Utilisez-vous des engrais chimiques ou des pesticides (potager ou jardin d'agrément) ?

Oui Non

si oui, préciser (fréquence, nature...)

.....
.....

38. Brûlez-vous des déchets au fond de votre jardin ?

- Oui Non

Si oui quels types de déchets ?.....

Et à quelle fréquence ?.....

Date du dernier feu de plein air auquel vous avez été exposé ?.....

39. Quel est votre type de chauffage principal ?

Cocher une seule case

Chauffage collectif (chaudière commune à plusieurs logements de l'immeuble ou réseau de chauffage urbain)

Chaudière individuelle (propre au logement) :

Préciser : Dans votre habitation Hors de votre habitation

Chauffage individuel « tout électrique »

Cheminée :

Préciser : Foyer ouvert Foyer fermé Cheminée radiante Cheminée à éthanol

Poêle

Radiateur à huile

Cuisinière chauffante

Chauffage écologique (capteurs solaires, pompe à chaleur, géothermie)

Cuisinière à bois

Autre (*préciser*).....

Ne sait pas

Pas de chauffage (*allez en 48*)

40. Quel combustible ou énergie pour le chauffage principal utilisez-vous ?

Électricité

Gaz de ville

Gaz en bouteille ou en citerne

Fioul (Mazout)

Bois

Charbon, charbon de bois

Pétrole (combustible liquide)

Énergie renouvelable

Autre, préciser :

Ne sait pas

41. Possédez-vous un système d'extraction d'air (VMC, hotte aspirante...) dans les pièces où se trouve un appareil de chauffage ?

- Oui Pas partout Non NSP

42. Utilisez-vous un chauffage secondaire / d'appoint dans votre logement_ ?

- Oui Non NSP

Si non, allez en 45

Si oui, le(s)quel(s) ? (Plusieurs réponses possibles)

- Chauffage collectif (chaudière commune à plusieurs logements de l'immeuble ou réseau de chauffage urbain)
- Chaudière individuelle (propre au logement) :
Préciser : Dans votre habitation Hors de votre habitation
- Chauffage individuel « tout électrique »
- Cheminée :
Préciser : Foyer ouvert Foyer fermé Cheminée radiante Cheminée à éthanol
- Poêle
- Radiateur à huile
- Cuisinière chauffante
- Chauffage écologique (capteurs solaires, pompe à chaleur, géothermie)
- Cuisinière à bois
- Autre (*préciser*).....
- Ne sait pas

43. Quel combustible ou énergie pour le chauffage secondaire utilisez-vous ?

- Électricité
- Gaz de ville
- Gaz en bouteille ou en citerne
- Fioul (Mazout)
- Bois
- Charbon, charbon de bois
- Pétrole (combustible liquide)
- Énergie renouvelable
- Autre, préciser :
- Ne sait pas

44. Le chauffage d'appoint est-il raccordé à un conduit de fumée ?

- Oui Non NSP

45. Avez-vous des cheminées ou poêles qui fonctionnent et que vous utilisez au cours de l'année ?

- Oui Non NSP

si non, aller en 48

46. Si oui, indiquez leur nombre

Poêle (ex: pour deux poêles, 02) :

Cheminée ouverte :

Cheminée fermée :

47. Avec quelle fréquence les utilisez-vous ?

Lors de la saison froide (15 oct-15 mars) : fois par mois ou par semaine

Lors de la saison chaude (16 mars-14 oct) : fois par mois ou par semaine

48. Quel combustible ou source d'énergie utilisez-vous pour la production d'eau chaude ?

- Électricité
 - Gaz de ville
 - Gaz en bouteille ou en citerne
 - Fioul (Mazout)
 - Bois
 - Charbon, charbon de bois
 - Pétrole (combustible liquide)
 - Énergie renouvelable
 - Autre, préciser :
- Ne sait pas
 - Aucun chauffage

49. Quel combustible ou énergie utilisez-vous pour faire la cuisine ?

- Électricité
 - Gaz de ville
 - Gaz en bouteille ou en citerne
 - Fioul (Mazout)
 - Bois
 - Charbon, charbon de bois
 - Pétrole (combustible liquide)
 - Énergie renouvelable
 - Autre, préciser :
- Ne sait pas
 - Aucun chauffage

50. Quelle ventilation/aération (VMC, grille d'aération) avez-vous dans votre habitation ?

- Je n'en ai pas, ou elle ne fonctionne pas
- Seulement dans la cuisine et/ou la salle de bain
- Dans presque toutes les pièces

51. Dans votre cuisine, utilisez-vous une hotte ?

- Oui, avec un filtre qui renvoie l'air vers l'intérieur
Si oui, changez-vous ou lavez-vous le filtre ? Oui Non
- Oui, avec une évacuation vers l'extérieur
- Non

52. A l'automne et en hiver, à quelle fréquence le logement est-il aéré avec des fenêtres ouvertes (plus de 10 minutes) ?

- Moins d'une fois par semaine
- Plusieurs fois par semaine
- Tous les jours une à deux fois
- Tous les jours plus de deux fois

53. Et au printemps et en été, aérez-vous votre logement (plus de 10 minutes)?

- Moins d'une fois par semaine
- Plusieurs fois par semaine
- Tous les jours une à deux fois
- Tous les jours plus de deux fois

54. Au cours de vos activités de loisirs ou de bricolage, utilisez-vous les matériaux ou substances suivants ?

Cochez chaque ligne. Si oui, indiquez la fréquence.

Métaux Oui Non NSP
(montage métallique, sculpture, soudure, découpage au chalumeau,...)

Si oui préciser la fréquence

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/semaine
- au moins 1 fois/mois
- moins d'1 fois par mois

Colle Oui Non NSP
(ex. modélisme, collage de bois, de plastique, de textile, de métal, de papier,...)

Si oui préciser la fréquence

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/semaine
- au moins 1 fois/mois
- moins d'1 fois par mois

Encre Oui Non NSP
(dessin, lithographie, imprimerie, sérigraphie...)

Si oui préciser la fréquence

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/semaine
- au moins 1 fois/mois
- moins d'1 fois par mois

Enduits Oui Non NSP

Si oui préciser la fréquence

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/semaine
- au moins 1 fois/mois
- moins d'1 fois par mois

Vernis Oui Non NSP

Si oui préciser la fréquence

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/semaine
- au moins 1 fois/mois
- moins d'1 fois par mois

Peintures Oui Non NSP

Si oui préciser la fréquence

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/semaine
- au moins 1 fois/mois
- moins d'1 fois par mois

Pigments Oui Non NSP

(émaillage, teinture de textiles, verre, photographie, céramique,...)

Si oui préciser la fréquence

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/semaine
- au moins 1 fois/mois
- moins d'1 fois par mois

Terre Oui Non NSP

(ex. poterie, modelage...)

Si oui préciser la fréquence

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/semaine
- au moins 1 fois/mois
- moins d'1 fois par mois

Autres produits chimiques Oui Non NSP

Si oui préciser la fréquence

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/semaine
- au moins 1 fois/mois
- moins d'1 fois par mois

Précisez la nature des produits :

55. Au cours de vos activités de loisirs ou de bricolage, faites-vous une des activités suivantes ?

Cochez chaque ligne. Si oui, indiquez la fréquence .

Mécanique Oui Non

Réparation d'automobiles, motos, scooters, mobylettes

Si oui préciser la fréquence

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/semaine
- au moins 1 fois/mois
- moins d'1 fois par mois

Électronique Oui Non

Assemblage ou réparation de composants électroniques

Si oui préciser la fréquence

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/semaine
- au moins 1 fois/mois
- moins d'1 fois par mois

Usinage, manipulation de bois traités Oui Non

(poutres, meubles anciens,...)

Si oui préciser la fréquence

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/semaine
- au moins 1 fois/mois
- moins d'1 fois par mois

Travaux dans habitat ancien Oui Non

(ponçage, décapage de vieilles peintures, travaux avec émissions de poussières)

Si oui préciser la fréquence

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/semaine
- au moins 1 fois/mois
- moins d'1 fois par mois

Dorure Oui Non

Si oui préciser la fréquence

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/semaine
- au moins 1 fois/mois
- moins d'1 fois par mois

Jardinage, composition florale (Ikebana,...) Oui Non

Si oui préciser la fréquence

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/semaine
- au moins 1 fois/mois
- moins d'1 fois par mois

Chasse, tir Oui Non

Si oui préciser la fréquence

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/semaine
- au moins 1 fois/mois
- moins d'1 fois par mois

Fonte de soldats de plomb, vitrail Oui Non

Si oui préciser la fréquence

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/semaine
- au moins 1 fois/mois
- moins d'1 fois par mois

Soudure, découpage ou chalumeau Oui Non

Si oui préciser la fréquence

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/semaine
- au moins 1 fois/mois
- moins d'1 fois par mois

Autres activités Oui Non

Si oui préciser la nature.....
et la fréquence

- tous les jours ou presque
- au moins 1 fois/semaine
- au moins 1 fois/mois
- moins d'1 fois par mois

Santé

56. Souffrez-vous de problèmes cardiaques, insuffisance rénale et hépatique ?

- Oui Non Refus

57. Avez-vous déjà eu des maladies graves (cancers...) ?

- Oui Non Refus

Si oui, la ou les quelle(s)?

58. Prenez-vous régulièrement des médicaments ?

- Oui Non Refus

médicament						
Depuis quand ?						
Pourquoi ?						

59. Pouvez-vous me dire combien vous pesez et combien vous mesurez ?

Poids_ kg Refus Ne sait pas

Taille cm Refus Ne sait pas

60. Avez-vous subi des variations de poids au cours des 6 derniers mois ?

- Oui Non Refus

Si oui, combien ?.....

61. Avez-vous des enfants (pour les femmes uniquement) ?

- Oui Non Refus

si non, allez en 65

62. Combien d'enfants avez-vous (précisez les âges) ?.....

63. Avez-vous allaité un ou plusieurs enfants ?

- Oui Non Refus

si non, aller en 65

64. Combien de temps avez-vous allaité chacun de vos enfants (durée (en mois) et année de l'allaitement) ?

Enfant 1
Enfant 2
Enfant 3
Enfant 4
Enfant 5

Exposition diverses

65. Pour les anciens fumeurs, fumiez vous?

Des cigarettes manufacturées?	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non cigarettes/jour
Des cigarettes roulées ?	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non cigarettes/jour
Le cigare?	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non cigares/jour
La pipe ?	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non pipes/jour
Un autre type de tabac ?	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non grammes / sem

66. Pendant combien d'années avez-vous fumé quotidiennement ?

Additionner toutes les périodes pendant lesquelles vous avez fumé quotidiennement.
Si vous ne vous en souvenez pas précisément, donnez une estimation.

.... ans.

67. Êtes-vous exposé(e) à la fumée de tabac ? (plusieurs réponses possibles)

Chez vous, à la maison	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Sur votre lieu de travail	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Chez vos amis, dans votre famille	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Autre, préciser.....		

68. A quelle fréquence êtes-vous exposé(e) à la fumée du tabac ?

- Jamais ou presque jamais
- Moins d'une heure par jour
- Entre 1 et 5h par jour
- Plus de 5h par jour

69. Combien de temps passez-vous en moyenne par semaine

Dans une voiture ?

Exemple: 4 h 30 : 04 heures 30 minutes

..... heures minutes

En transport en commun (bus, métro, RER, train)?

..... heures minutes

70. Dans votre logement au cours des 12 derniers mois, y a-t-il eu la casse :

D'un thermomètre contenant du mercure (métal liquide argenté) ?

Oui Non Ne sait pas

D'une ampoule à économie d'énergie ?

Oui Non Ne sait pas

71. Êtes-vous porteur :

D'implants métalliques (prothèses de hanches, de genoux,..) ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, quelle est la localisation : hanche genou autre (préciser)

Nombre d'implants:

De matériels orthopédiques métalliques (clous, vis, plaques...) ?

Oui Non Ne sait pas

Préciser (localisation, nombre, durée...)

.....

De prothèses dentaires métalliques (bridge, dent pivot, couronne) ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, combien: moins de 3 3 à 5 compris plus de 5 Ne sait pas

Préciser

72. En cuisine, utilisez-vous pour la préparation, le stockage ou votre consommation habituelle d'aliments des :

- Récipients ou plats en étain Oui Non Ne sait pas

tous les jours ou presque

au moins 1 fois/ sem

au moins 1 fois/ mois

moins d'1 fois/ mois

- Récipients ou plats en cristal Oui Non Ne sait pas

tous les jours ou presque

au moins 1 fois/ sem

au moins 1 fois/ mois

moins d'1 fois/ mois

- Récipients ou plats en céramique artisanale Oui Non Ne sait pas

tous les jours ou presque

au moins 1 fois/ sem

au moins 1 fois/ mois

moins d'1 fois/ mois

- Récipients ou plats en aluminium Oui Non Ne sait pas

tous les jours ou presque

au moins 1 fois/ sem

au moins 1 fois/ mois

moins d'1 fois/ mois

- Récipients ou plats en plastique Oui Non Ne sait pas

tous les jours ou presque

au moins 1 fois/ sem

au moins 1 fois/ mois

moins d'1 fois/ mois

- Récipients ou plats en Inox Oui Non Ne sait pas

tous les jours ou presque

au moins 1 fois/ sem

au moins 1 fois/ mois

moins d'1 fois/ mois

- Boîtes de conserves en métal Oui Non Ne sait pas

tous les jours ou presque

au moins 1 fois/ sem.

au moins 1 fois/ mois

moins d'1 fois/ mois

- Autres (préciser:)

tous les jours ou presque

au moins 1 fois/ sem.

au moins 1 fois/ mois

moins d'1 fois/ mois

73. Pratiquez-vous une activité physique ou hobbies en plein air ?

Oui Non

Si oui, le(s)quel(s), à quelle fréquence et à quel endroit?

.....
.....

74. Avez-vous été victime ou exposé à un incendie à votre domicile ou sur votre lieu de travail dans les 5 dernières années ?

Oui Non Précision date :

Étiez-vous présents lors des incendies du mois d'Août 2016 ? Oui Non

75. Utilisez-vous un moyen chimique pour lutter contre les moustiques (prise électrique, vaporisateur) ?

Oui Non

Si oui, lequel et à quelle fréquence ?.....

76. Pouvez-vous me confirmer les coordonnées de votre médecin traitant ?

.....

Autoquestionnaire



AUTO-QUESTIONNAIRE

A remettre au préleveur lors du prélèvement sanguin

Date et heure de la remise des prélèvements et du questionnaire :

..../..../2016 àh....

N° d'anonymat :

Avez-vous pris des médicaments dans les dernières 24h ?

Oui Non

Si oui,

- le ou lesquels ?
- quelles quantités ?
- à quelle(s) heure(s) ?

Pourquoi :

Avez-vous consommé des produits de la mer dans les 72 h précédant le prélèvement ?

Oui Non

Si oui, préciser (nature, quantité, date)

.....

Schémas d'inclusion en zone exposée

Zone Exposée :
Fos-sur-mer (13270)

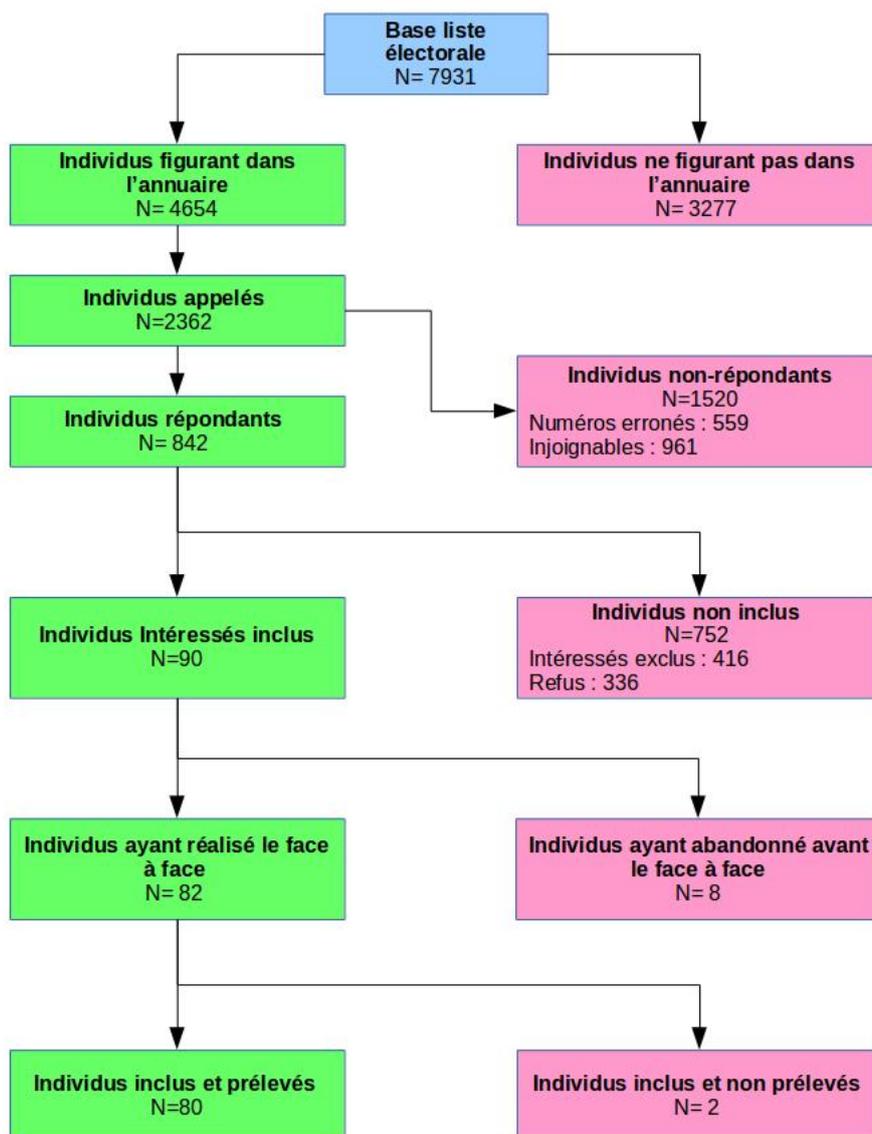


Figure 1 – Schéma d'inclusion des volontaires dans l'étude INDEX en zone exposée

Schémas d'inclusion en zone témoin

Zones Non Exposées :
 Saint-Martin-de-Crau (13310)
 Mouriès (13890)

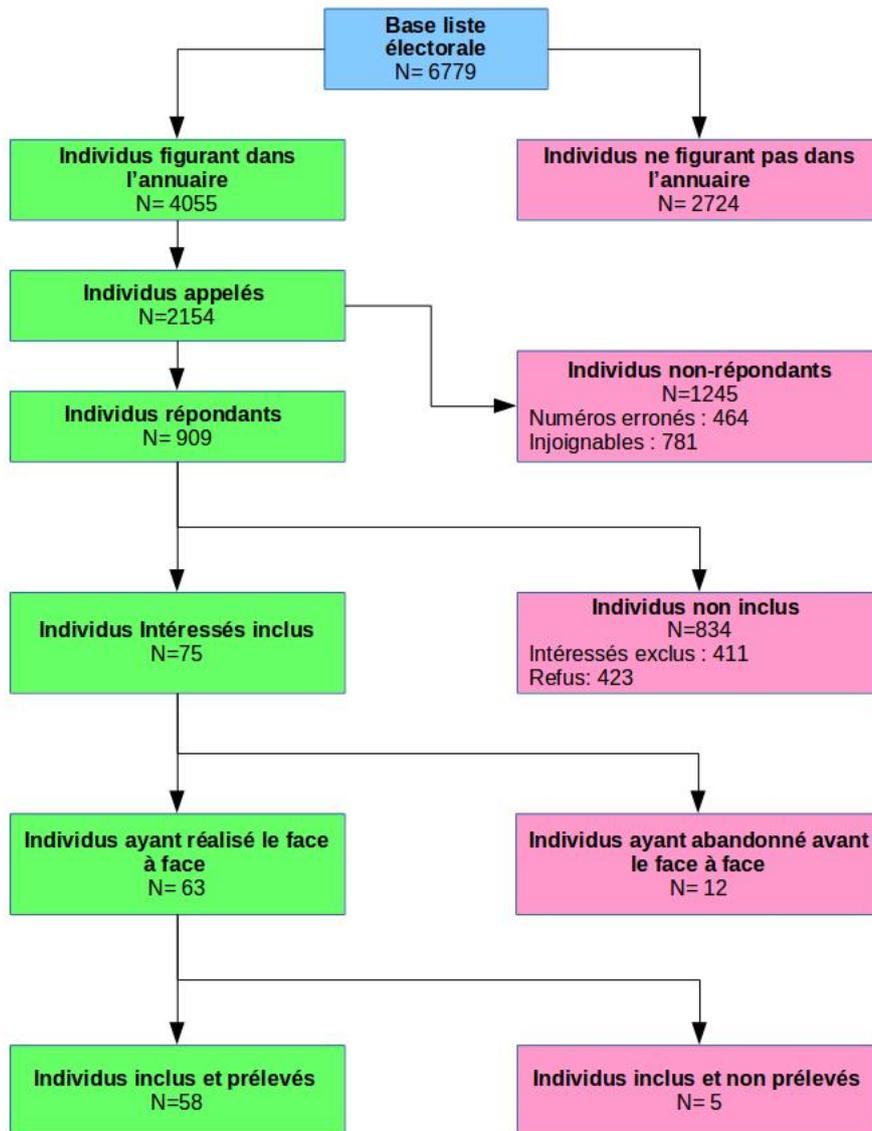


Figure 2 – Schéma d'inclusion des volontaires dans l'étude INDEX en zone témoin