

**ACADEMIE D'ORLEANS-TOURS
UNIVERSITE DE TOURS**

Faculté de Pharmacie « Philippe Maupas »

Année 2025

N°3

THESE D'EXERCICE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Hadrien FURON

Présentée et soutenue publiquement le 31/01/2025

**Analyse épidémiologique et toxicologique de
l'exposition de la population française aux
principaux métaux et métalloïdes.**

JURY :

Président : M. Pierre BREDELOUX, Professeur, Faculté de Pharmacie de Tours.

Membres :

M. François DARROUZAIN, directeur, Pharmacien, Praticien hospitalier, CHRU de Tours.

M. Côme PASQUALIN, directeur, Pharmacien, maître de conférences, Université de Tours.

Mme Estelle ANDRADES, Pharmacienne, La Chartre-sur-le-Loir.

M. Clément BRUNO, Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHRU de Tours.

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 31/01/2025

L'étudiant
Hadrien FURON

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

A monsieur Pierre BREDELOUX, pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Je suis très honoré que vous ayez accepté la présidence du jury.

A monsieur François DARROUZAIN, d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir fait confiance depuis mon externat dans le service de toxicologie. Ton encadrement rigoureux et tes conseils avisés m'ont permis d'avancer et d'enfin finir cette thèse.

A monsieur Côme PASQUALIN, vous avez mes sincères remerciements pour avoir co-diriger ce travail et relu mon manuscrit avec la plus grande rigueur scientifique.

A madame Estelle ANDRADES, c'est pour moi un honneur de t'avoir dans mon jury de thèse. Je voulais aussi te remercier d'avoir bien voulu de moi comme stagiaire et d'être la cheffe la plus cool de toutes les pharmacies de France.

A monsieur Clément BRUNO, merci d'avoir accepté de juger mon travail.

A mes parents, qui m'ont accompagné sur ce long chemin. Merci de m'avoir donné la possibilité de réussir ces études.

A la meilleure fanfare de pharmacie de France et de Navarre, susdite l'Atropine. Merci pour ces belles années de rigolades, de pouets et de Kronenbourg parfaitement tièdes. Tu as su m'apporter jouissance musicale, ce qui n'est pas rien. Enfin je remercie Paul, Corentin, Dylan, Basile, Valentine, Zélie, Alice, Sophie, Adèle, Agathe, Charles, Charlotte, PB, Mouille, Solenne et tous les fanfarons de Tours ou d'ailleurs rencontrés pendant cette aventure.

A Inès, je peux affirmer objectivement et scientifiquement que tu as été la meilleure marraine de pharmacie. Merci pour tous ces moments rue Camille Flammarion, à Montpellier et partout en France. Ces années pharmaceutiques auraient été bien fades sans ton amitié et ta bonne humeur.

A Guillaume, Nicolas, Marie, Amélie, Victor et Gaëtan, membres de l'éminent club biérologie, pour les nombreuses soirées, vacances, karafun, week-ends et autres sottises faites ensemble et toutes celles à venir. Puisse-t-elle être nombreuses. Vous êtes un groupe d'amis précieux et je vous remercie pour votre soutien sans faille.

A l'équipe de la pharmacie principale pour l'accueil chaleureux qu'elle m'a réservé. Je voudrais aussi particulièrement remercier Magali et Nadège pour me permettre de travailler dans une superbe ambiance.

A Maëva (*Optive fusion*), bien que le début fût difficile, je te remercie pour tous ces moments passés ensemble, ces fou-rires et ces soirées qui passent trop vite. Chaque jour travaillé avec toi est un bonheur. Tu es chère à mon cœur.

Enfin je remercie les organisations des RPE 2019, RPH 2019, du Johnny HallyWEI, des WEP tourangeaux et de tous les autres événements de s'être décarcassées pour ma plus grande joie.

Table des matières

1. Introduction	12
2. Généralités sur les éléments chimiques, la toxicologie et la biom�trologie	14
2.1. Définition des éléments chimiques	14
2.1.1. Les éléments chimiques	14
2.1.2. Structure atomique.....	14
2.1.3. Métaux et m�tallo�ides	15
2.1.4. Valence.....	16
2.2. Rôle physiologique des métaux et m�tallo�ides.....	16
2.2.1. Métaux et m�tallo�ides sans intérêt toxicologique particulier (silicium, manganèse, molybdène et fer)	16
2.2.2. Le cobalt	18
2.2.3. Le chrome.....	19
2.2.4. Le cuivre	19
2.2.5. Le zinc.....	20
2.3. Principe de base de la toxicocinétique	21
2.3.1. Absorption	21
2.3.2. Distribution.....	22
2.3.3. Métabolisme	23
2.3.4. Excrétion.....	23
2.4. Toxicodynamie	24
2.4.1. Toxique fonctionnel.....	24
2.4.2. Toxique lésionnel.....	24
2.4.3. Toxique cancérogène, mutagène et reprotoxique	24
2.5. Biom�trologie et méthodes de dosages des éléments.....	25
2.5.1. Matrice et choix selon l'élément.	25
2.5.2. Unités utilisées selon la matrice.....	25
2.5.3. La limite de détection (LOD).....	25
2.5.4. Limite de quantification (LOQ)	25
2.5.5. Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS).....	26

2.5.6. Chromatographie en phase liquide haute performance - ICP-MS....	27
2.5.7. ID-ICP-MS.....	28
2.5.8. GC-ICP-MS.....	28
2.5.9. SAA-ET	28
2.5.10. MP-AES	29
2.5.11. Valeur biologique d'interprétations	31
3. Toxicologie des métaux et métalloïdes.....	32
3.1. L'aluminium	32
3.1.1. Présentations.....	32
3.1.2. Expositions.....	32
3.1.3. Toxicocinétique	32
3.1.4. Toxicodynamie.....	33
3.2. L'antimoine	34
3.2.1. Présentation et utilisation	34
3.2.2. Expositions.....	34
3.2.3. Toxicocinétique	34
3.2.4. Toxicodynamie.....	35
3.3. L'argent.....	36
3.3.1. Présentation et utilisations.....	36
3.3.2. Expositions :.....	36
3.3.3. Toxicocinétique :.....	37
3.3.4. Toxicodynamie.....	37
3.4. L'arsenic.....	38
3.4.1. Présentation :.....	38
3.4.2. Exposition :.....	39
3.4.3. Toxicocinétique	39
3.4.4. Toxicodynamie :.....	39
3.5. Le cadmium.....	41
3.5.1. Présentation et utilisation :.....	41
3.5.2. Exposition :.....	41
3.5.3. Toxicocinétique	42
3.5.4. Toxicodynamie.....	42
3.6. Le chrome.....	44
3.6.1. Présentation :.....	44

3.6.2. Exposition :	44
3.6.3. Toxicocinétique	44
3.6.4. Toxicodynamie :	45
3.7. Le cobalt	46
3.7.1. Présentation	46
3.7.2. Expositions	46
3.7.3. Toxicocinétique	46
3.7.4. Toxicodynamie	47
3.8. Le cuivre	48
3.8.1. Présentation :	48
3.8.2. Exposition :	48
3.8.3. Toxicocinétique :	48
3.8.4. Toxicodynamie :	49
3.9. L'étain	50
3.9.1. Présentations	50
3.9.2. Expositions	50
3.9.3. Toxicocinétique	50
3.9.4. Toxicodynamie	51
3.10. Le mercure	51
3.10.1. Présentation	51
3.10.2. Exposition	51
3.10.3. Toxicocinétique	52
3.10.4. Toxicodynamie	52
3.10.5. Cas particulier du méthylmercure	54
3.11. Le nickel	54
3.11.1. Présentations	54
3.11.2. Exposition	54
3.11.3. Toxicocinétique	55
3.11.4. Toxicodynamie	55
3.12. Le plomb	56
3.12.1. Présentation	56
3.12.2. Expositions	56
3.12.3. Toxicocinétique	57
3.12.4. Toxicodynamie	58

3.13. Le thallium	60
3.13.1. Présentation	60
3.13.2. Expositions	61
3.13.3. Toxicocinétique	61
3.13.4. Toxicodynamie	61
3.14. Le vanadium.....	62
3.14.1. Présentation	62
3.14.2. Expositions	63
3.14.3. Toxicocinétique	63
3.14.4. Toxicodynamie	63
3.15. Le zinc.....	64
3.15.1. Présentation	64
3.15.2. Expositions	64
3.15.3. Toxicocinétique	65
3.15.4. Toxicodynamie	65
4. Enquêtes épidémiologiques explorant l'expositions aux éléments	67
4.1. Contexte des politiques de santé publique.....	67
4.1.1. Les PNNS (Plan national nutrition santé)	67
4.1.2. Les PNSE (Plan national santé environnement)	67
4.2. CALIPSO	68
4.2.1. Présentation et objectifs.....	68
4.2.2. Méthodologie.....	69
4.3. EAT-2	71
4.3.1. Présentation et objectifs.....	71
4.3.2. Méthodologie.....	72
4.4. ENNS	73
4.4.1. Présentation et objectifs.....	73
4.4.2. Méthodologie	74
4.5. ESTEBAN.....	76
4.5.1. Présentation	76
4.5.2. Méthodologie.....	76
4.6. Analyse des résultats.....	79
4.6.1. L'aluminium.....	79
4.6.2. L'antimoine	80

4.6.3. L'argent.....	81
4.6.4. L'arsenic.....	81
4.6.5. Le cadmium.....	83
4.6.6. Le chrome.....	85
4.6.7. Le Cobalt	86
4.6.8. Le cuivre	87
4.6.9. L'étain.....	88
4.6.10. Le mercure.....	89
4.6.11. Le nickel.....	91
4.6.12. Le plomb	92
4.6.13. Le thallium.....	94
4.6.14. Le vanadium.....	95
4.6.15. Le zinc.....	96
5. Conclusion.....	97

Table des figures

Figure 1 : Structure atomique de l'or et de l'argent selon le modèle de Bohr	14
Figure 2 : Tableau périodique avec représentation des éléments avec leurs orbitales de probabilité de présence.....	15
Figure 3 : Représentation schématique d'une liaison métallique	15
Figure 4 : Site actif de la Mn-SOD (Le Mn est en vert)	16
Figure 5 : Structure du cofacteur à molybdène.....	17
Figure 6 : Structure de l'hème B.....	17
Figure 7 : Exemple d'un centre fer-soufre	17
Figure 8 : Structure de la vitamine B12 et ses dérivés.....	19
Figure 9 : Cheminement d'un toxique dans l'organisme.	21
Figure 10 : Schéma des principaux composant de l'ICP-MS(55).....	26
Figure 11 : Schéma du couplage CLHP-ICP-MS (57).....	27
Figure 12 : Schéma du couplage GC-ICP-MS (57).....	28
Figure 13 : Schéma du principe d'absorption atomique (61).....	29
Figure 14 : Schéma d'un spectromètre d'absorption atomique (61)	29
Figure 15 : Spectre d'émission et d'absorption de l'hydrogène (64)	30
Figure 16 : Schéma d'un appareil MP-AES (67).....	30
Figure 17 : Schéma de l'inhibition enzymatique par le plomb.....	59
Figure 18 : Concentration l'aluminium urinaire selon l'âge et le sexe (ESTEBAN)...	79
Figure 19 : Concentration de l'antimoine urinaire selon l'âge et les catégories de population.....	80
Figure 20 : Moyenne des apports en arsenic total et en arsenic inorganique + MMA + DMA.....	81
Figure 21 : Concentration urinaire en arsenic total dans la population générale.....	81
Figure 22 : Concentration urinaire de l'arsenic inorganique + MMA + DMA selon l'âge et les catégories de population	82
Figure 23 : Concentration urinaire du cadmium selon l'âge et les catégories de population.....	83
Figure 24 : Concentration urinaire du cadmium fonction de l'état tabagique.....	84
Figure 25 : Concentration urinaire du chrome selon les classes d'âge et les catégories de population.....	85
Figure 26 : Concentration urinaire du cobalt selon les classes d'âge et les catégories de population.....	86
Figure 27 : Concentration du cuivre urinaire dans la population générale selon les classes d'âge et les catégories de population (ESTEBAN)	87
Figure 28 : Concentration urinaire de l'étain selon les classes d'âge et les catégories de population.....	88
Figure 29 : Apport en méthylmercure.....	89
Figure 30 : Concentration du mercure capillaire en fonction de la consommation de poissons et de poissons gras	89
Figure 31 : Concentration du mercure capillaire selon les classes d'âge et les catégories de population	90

Figure 32 : Concentration urinaire du nickel selon les classes d'âge et les catégories de population.....	91
Figure 33 : Plombémie en fonction des classes d'âge et des catégories de population	92
Figure 34 : Plombémie en fonction du statut tabagique	93
Figure 35 : Concentration du thallium urinaire dans la population masculine, féminine et totale (ESTEBAN)	94
Figure 36 : Concentration du vanadium urinaire selon l'âge et les catégories de population.....	95
Figure 37 : Concentration du zinc urinaire selon l'âge et le sexe (ESTEBAN)	96

Table des tableaux

Tableau 1 : Valeur biologique d'interprétation des éléments étudiés	31
Tableau 2 : Méthode, matrice et performances analytiques du dosage des métaux et métalloïdes (CALIPSO 2006).....	69
Tableau 3 : Méthode, et performances analytiques du dosage des métaux et métalloïdes alimentaires (CALIPSO 2006)	70
Tableau 4 : Méthode, et performances analytiques du dosage des métaux et métalloïdes alimentaires (EAT-2 2011).....	73
Tableau 5 : Méthode, matrice et performances analytiques des dosages des métaux et métalloïdes (ENNS 2006 - 2007)	74
Tableau 6 : Méthode, matrice et performances analytiques du dosage des métaux et métalloïdes (ESTEBAN 2014 - 2016)	77

Index

ADN : *Acide désoxyribonucléique*
 AFSSA *Agence française des curit  sanitaire des aliments*
 AJR : *Apport journalier recommandé*
 ANSES : *Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*
 Asi : *Arsenic inorganique*
 ATP : *Adénosine triphosphate*
 BHE : *Barrière hémato-encéphalique*
 CLHP : *Chromatographie en phase liquide haute performance*
 DGAL *Direction général de l'alimentation*
 DMA : *Diméthyl arsenic*
 EAT 2 : *Etude de l'alimentation totale 2*
 EFSA : *European Food Safety Authority*
 ENNS *Etude nationale nutrition santé*
 EPO : *Erythropoïétine*
 GC-ICP-MS *Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif avec chromatographe en phase gazeuse*
 ICP-MS : *Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif*
 ID-ICP-MS : *Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif avec dilution isotopique*
 INCA 2 : *Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 2*
 INRA *Institut national de la recherche agronomique*, *Institut national de la recherche agronomique*
 INSEE : *Institut national de la statistique et des études économiques*
 InVS : *Institut de veille sanitaire*
 LOD : *Limite de détection*
 LOQ : *Limite de quantification*
 MeHg : *Méthylmercure*
 MMA : *Monom thyl arsenic*
 Mn-SOD : *Manganèse super oxyde dismutase*
 MP-AES : *Spectrométrie d'émission atomique par plasma micro-ondes*
 OMS : *Organisation mondiale de la santé*
 PNNS *Plan national nutrition santé*
 PNSE *Plan national santé environnement*
 SAA-ET *Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique*
 SNA *Système nerveux autonome*
 SNC : *Système nerveux central*
 SOD 2 : *Super oxyde dismutase 2*
 UP : *Unité primaire géographique*
 VBI *Valeur Biologique d'interprétation*
 VBR *Valeur biologique de référence*

1. Introduction

La pollution de l'environnement par l'être humain remonte à la maîtrise de la métallurgie du bronze puis du fer. Bien que sans impact sur l'environnement et le climat, ces activités métallurgiques ont laissé des traces dans les glaces de l'arctique. Depuis la révolution industrielle et les nombreux progrès technologiques qu'elle a engendrés, les rejets de polluants dans l'écosystème se sont multipliés. Le polluant le plus célèbre est le dioxyde de carbone, gaz responsable de l'effet de serre et de ses effets plus que négatifs sur l'environnement.

Cependant, l'activité humaine n'engendre pas que du dioxyde de carbone. Elle émet une variété de polluant avec des effets tout aussi variés que ce soit sur l'environnement ou sur l'être humain. On retrouve des polluants cancérigènes comme l'amiante, certains sont des perturbateurs endocriniens comme les organochlorés, d'autres sont neurotoxique comme le plomb.

Les polluants bien que majoritairement d'origine humaine peuvent aussi être d'origine naturelle. On peut prendre l'exemple du mercure qui provient en parti de l'activité volcanique.

La multiplication et la diversité des polluants ont conduit les autorités à mettre en place des programmes de surveillance pour guider l'action publique et permettre un contrôle des substances nocives qui sont disséminées dans l'environnement par l'être humain. Les substances explorées par ces programmes sont variées et vont des pesticides aux métaux.

Les métaux et métalloïdes sont ubiquitaires dans notre environnement et dans les processus industriels. Ce sont des polluants majeurs de notre environnement. Ce travail présente l'analyse de l'exposition de la population française adulte et la toxicologie à différents métaux et métalloïdes.

Les métaux et les métalloïdes étudiés ici sont l'aluminium, l'antimoine, l'argent, l'arsenic, le cadmium, le chrome, le cobalt, le cuivre, l'étain, le mercure, le nickel, le plomb, le thallium, le vanadium et le zinc. Les métaux choisis sont ceux présentant un intérêts toxicologique particulier (comme le plomb) ou particulièrement abondant dans notre environnement (comme l'aluminium). Ces métaux peuvent être à l'origine de maladie chroniques, de cancers... Ainsi :

La surveillance de l'imprégnation de la population aux métaux est un enjeu de santé publique. La répétition des études de biosurveillance est nécessaire pour suivre dans le temps les évolutions des expositions de la population et ainsi contribuer à estimer l'impact des politiques publiques visant à les réduire. (Geneviève CHENE, Directrice générale de santé publique France)

Tout d'abord ce travail présentera les notions de bases de la toxicologie, de la biométrie et de la physique des métaux. Ensuite, chaque élément sera décrit selon

ses propriétés toxicologiques et enfin, cette thèse présentera les différentes études épidémiologiques décrivant l'expositions aux différents métaux dans la population française.

2. Généralités sur les éléments chimiques, la toxicologie et la biométrie

2.1. Définition des éléments chimiques

2.1.1. Les éléments chimiques

Un élément chimique se définit par la quantité de protons au sein du noyau de l'atome. Ainsi un atome d'or aura 79 protons, un atome d'argent 47 protons et un atome d'hydrogène un seul proton. Le nombre de protons définit aussi le numéro atomique, numéro retrouvé dans la classification du tableau périodique des éléments. La quantité de neutrons peut varier au sein du noyau, on parle alors d'isotopes. L'uranium 234 et l'uranium 235 sont tous deux des isotopes de l'uranium. Ils ont tous les deux 92 protons mais l'U235 a un neutron de plus que l'U234 (1-3).

2.1.2. Structure atomique

Un atome est la brique élémentaire qui forme la matière. En combinant différents atomes on obtient des molécules qui peuvent elles-mêmes s'assembler pour en former d'autres plus complexes, par exemple, les protéines. Les possibilités d'assemblage sont infinies. Un atome est constitué de trois particules. Les protons et les neutrons forment le noyau et les électrons qui gravitent en orbite autour de ce noyau. Les atomes sont traditionnellement représentés selon un modèle dit planétaire qui a été théorisé par Bohr (figure 1). Ce modèle planétaire, bien que désuet, a le mérite d'être simple à comprendre et permet de facilement appréhender les interactions atomiques. Dans ce modèle il existe plusieurs orbitales sur lesquelles sont réparties les électrons. Chaque orbitale ne peut contenir qu'un nombre limité d'électrons. Ces orbitales sont appelées couches.

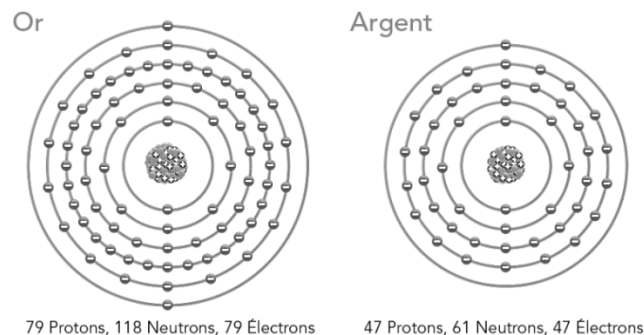


Figure 1 : Structure atomique de l'or et de l'argent selon le modèle de Bohr

Aujourd'hui le modèle atomique faisant consensus est le modèle de Schrödinger. Ce modèle répartit les électrons dans des orbitales atomiques qui sont semblables à des nuages. Ces nuages représentent la probabilité de présence de l'électron au sein de l'orbitale à chaque instant (figure 2) (4-6).

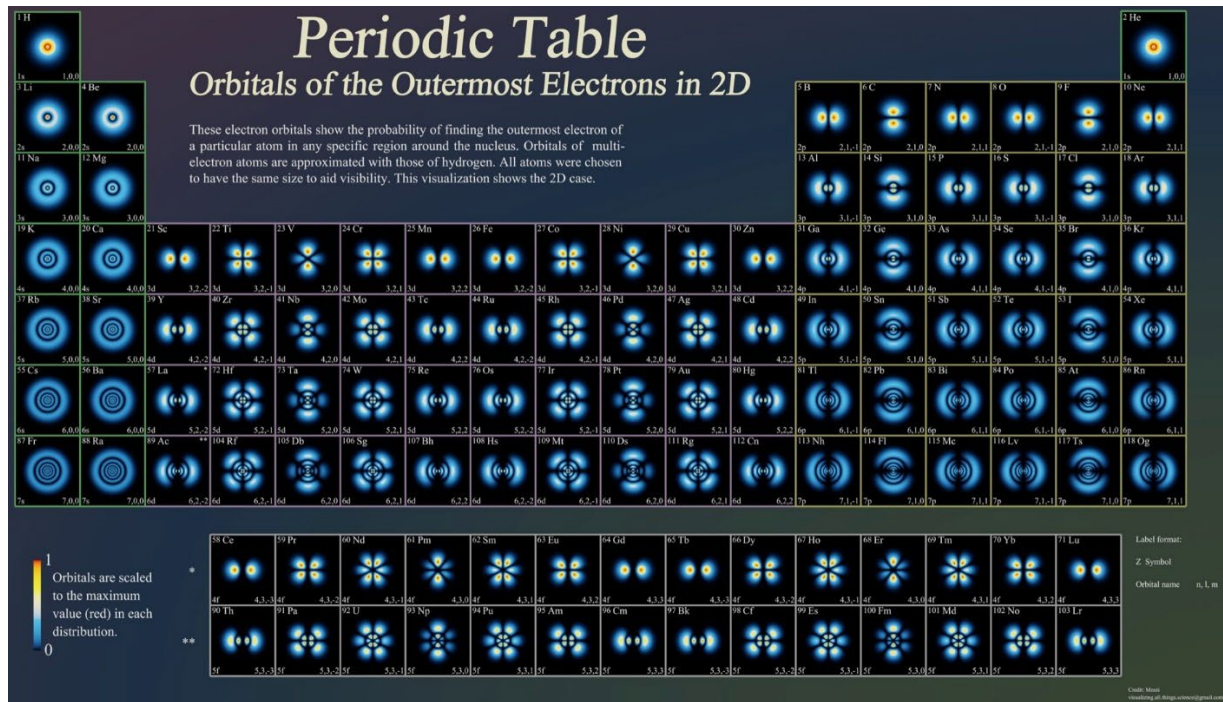


Figure 2 : Tableau périodique avec représentation des éléments avec leurs orbitales de probabilité de présence

2.1.3.Métaux et métalloïdes

Les métaux et métalloïdes sont des éléments qui sont capables de créer des liaisons métalliques.

Les liaisons métalliques (figure 3) sont des liaisons unissant des atomes ionisés positifs (des cations) à l'aide d'électrons délocalisés. Ces électrons délocalisés ont la particularité de pouvoir se déplacer au sein du solide et ne sont pas prisonniers de leur atome d'origine. On peut donc résumer un métal comme un ensemble cristallin de cations qui sont liés ensemble par des électrons mobiles au sein de ce cristal. Ces électrons mobiles expliquent les propriétés physiques des métaux : forte conductivité électrique, thermique et forte malléabilité (7,8).

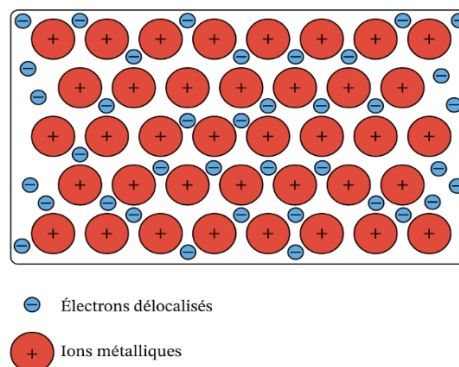


Figure 3 : Représentation schématique d'une liaison métallique

2.1.4. Valence

La valence représente l'état d'oxydation d'un atome. Ainsi dans une molécule ou un ion la valence représente le nombre de liaisons covalentes ou ioniques que l'atome a formé. Lorsque le composé est monoatomique la valence représente la charge de l'atome. Par exemple, le chrome VI a formé 6 liaisons, donc donné 6 électrons.

2.2. Rôle physiologique des métaux et métalloïdes

2.2.1. Métaux et métalloïdes sans intérêt toxicologique particulier (silicium, manganèse, molybdène et fer)

Le sélénium n'est pas traité ici car ce n'est ni un métal ni un métalloïde.

2.2.1.1. *Silicium*

Le silicium est un élément particulier. Son rôle physiologique est assez peu connu. Il est acquis qu'il favorise la densité osseuse, participe à la synthèse de collagène et d'élastine. Il favorise aussi la survie des fibroblastes et des kératinocytes. Cependant son classement dans les oligo-éléments est sujet à débat puisqu'il est très difficile d'induire une carence en silicium, celui-ci étant un des éléments le plus abondant de la croûte terrestre (9–11).

2.2.1.2. *Manganèse*

Le manganèse a de nombreuses fonctions au sein de l'organisme. Il est nécessaire à plusieurs métalloenzymes comme l'arginase ou la glutamine synthétase. Il permet la régulation du stress oxydatif mitochondrial en participant à la structure de la manganèse superoxyde dismutase abrégé Mn-SOD ou SOD 2 (figure 4). Le manganèse catalyse l'hématopoïèse, améliore le système immunitaire et régule le métabolisme des lipides et des glucides (12–14).

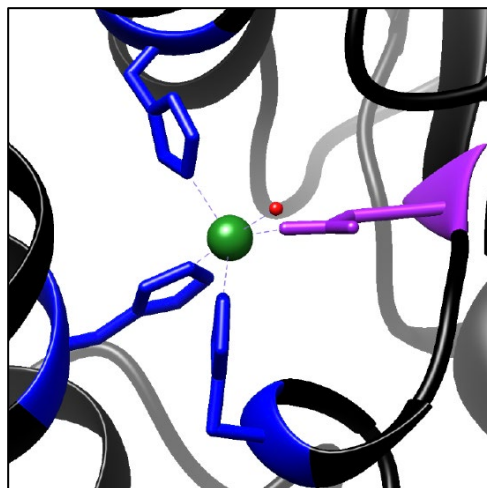


Figure 4 : Site actif de la Mn-SOD (Le Mn est en vert)

2.2.1.3. *Molybdène*

Le molybdène est nécessaire au bon fonctionnement de plusieurs enzymes comme la xanthine oxydase qui catalyse l'hypoxanthine en xanthine. On peut aussi citer

l'aldéhyde oxydase et la sulfite oxydase. Les réactions de ces enzymes sont catalysées par le cofacteur à molybdène (figure 5) (15–17).

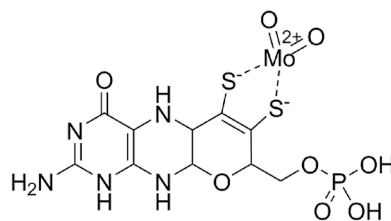


Figure 5 : Structure du cofacteur à molybdène

2.2.1.4. Fer

Le fer joue un rôle crucial dans la biochimie cellulaire, du fait de ses propriétés d'oxydoréduction. Il est souvent incorporé à l'hème (figure 6) où il assure de nombreux rôles. Il permet le transport de l'oxygène jusqu'au tissu et l'export du CO₂ hors de l'organisme, il rentre dans la composition de la myoglobine et des cytochromes P450. Incorporé à l'hème, il est nécessaire au transfert d'électrons au sein des mitochondries et donc à la respiration cellulaire.

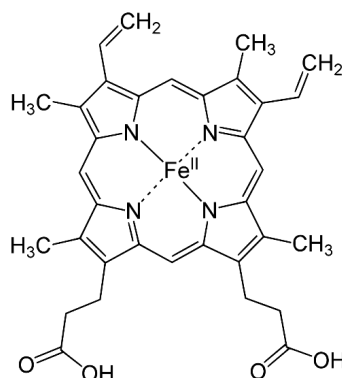


Figure 6 : Structure de l'hème B

Le fer est aussi incorporé à d'autres protéines, notamment dans les protéines fer-soufre comme la NADH déshydrogénase qui est un des complexes de la chaîne respiratoire. La xanthine oxydase citée plus haut contient aussi un centre fer-soufre (figure 7).

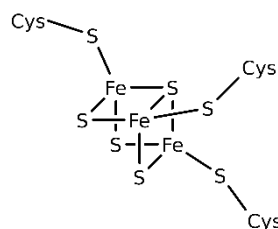


Figure 7 : Exemple d'un centre fer-soufre

Il est aussi indispensable à la synthèse de l'ADN. Le fer libre catalyse la formation de radicaux libres utilisés dans la phagocytose (17–21).

2.2.2. Le cobalt

Chez l'homme, le cobalt entre uniquement dans la composition de la vitamine B₁₂ (cyanocobalamine). Cette vitamine n'est pas synthétisée par l'homme. Seules quelques bactéries, levures et algues permettent sa synthèse. Les apports en vitamine B₁₂ des herbivores sont dus à la présence dans leurs tubes digestifs de bactéries synthétisant cette vitamine. Pour les animaux ne bénéficiant pas d'une telle symbiose, les apports en B₁₂ se font en ingérant d'autres animaux.

La cyanocobalamine permet, dans la plupart des réactions enzymatiques qu'elle catalyse, l'échange d'un atome d'hydrogène entre deux atomes de carbones adjacents.

La cyanocobalamine entre dans deux grandes voies métaboliques comme coenzyme. Une coenzyme est une molécule associée à une enzyme et qui est indispensable à l'activité de cette dernière. La première voie métabolique est la voie permettant l'activation des folates. Dans ce cas, la cyanocobalamine va permettre la formation du tétrahydrofolate à partir de 5-méthyl-tétrahydrofolate. Ce tétrahydrofolate entre ensuite dans les réactions de synthèse de l'ADN.

La deuxième voie dans laquelle la cyanocobalamine est impliquée permet l'isomérisation du méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA. Ce dernier intervient dans la néoglucogenèse et la synthèse d'ATP (adénosine triphosphate).

La vitamine B₁₂ est donc indispensable à la synthèse de l'ADN, et par conséquent à la multiplication cellulaire. Une carence entraîne une anémie mégalo-blastique. Les mégalo-blastes sont des cellules précurseurs des globules rouges. La présence de mégalo-blaste est due à un déficit dans la synthèse d'ADN causé par un manque de B₁₂. L'anémie est le symptôme classique d'une carence, mais il est également possible de développer des lésions nerveuses comme des neuropathies périphériques et des démences. La carence en vitamine B₁₂ est due soit à un régime alimentaire excluant tout produit animal sans supplémentation soit à un défaut d'absorption de la vitamine B₁₂ (figure 8). Ce défaut d'absorption peut être dû à une résection de l'iléon terminal, à la maladie de Biermer, à la maladie d'Imerslund ou bien à un traitement prolongé par inhibiteur de la pompe à protons. Le protoxyde d'azote interfère dans le métabolisme de la vitamine B₁₂ et entraîne une inactivation de celle-ci, les effets toxiques du protoxyde d'azote sont donc les mêmes que ceux provoqués par une carence. La vitamine B₁₂ est stockée dans le foie, ce stock permet une autonomie de 3 à 5 ans sans absorption de vitamine B₁₂ (22–26).

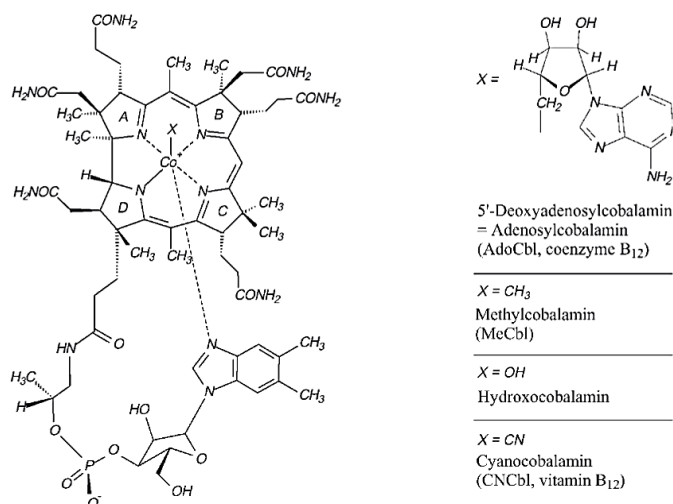


Figure 8 : Structure de la vitamine B12 et ses dérivés

2.2.3. Le chrome

Le chrome est un élément particulier. En effet, il joue un rôle dans l'équilibre glycémique en favorisant l'action de l'insuline mais il n'est pas considéré comme un oligoélément essentiel. En effet, pour qu'un élément soit considéré comme essentiel, il doit avoir une fonction biochimique définie ou il faut que sa carence entraîne des effets délétères et que ces effets soient améliorés par l'administration du dit élément. Or le chrome bien que potentialisant l'effet de l'insuline, n'est pas indispensable à celle-ci. De plus la carence en chrome n'a jamais été démontrée et la supplémentation est controversée et ne fait pas consensus au sein de la communauté scientifique. Par exemple l'European Food Safety Authority (EFSA) conclue qu'il n'y a pas de preuve d'effet bénéfique de la supplémentation en chrome chez les sujets sains et n'émet pas de recommandation concernant un éventuel apport journalier recommandé (AJR) (27–31).

2.2.4. Le cuivre

Le cuivre est un oligo-élément. Il est donc indispensable à la vie car il permet certaines réactions chimiques. Le cuivre n'est présent qu'en très faible quantité dans le corps humain.

Le cuivre atomique n'étant pas soluble dans l'eau, seul le cuivre ionisé sera retrouvé dans le corps humain. Le cuivre est donc présent sous deux formes, l'ion cuivreux Cu^+ et l'ion cuivrique Cu^{2+} . Ces deux ions sont en équilibre constant et vont former un couple oxydo-réducteur permettant son activité aux seins de nombreuses enzymes cuivre-dépendantes (32,33). Les enzymes les plus connues sont l'angiogénine qui entraîne la formation de nouveau vaisseaux sanguins, le facteur V et le facteur VIII qui sont des facteurs indispensables à une hémostasie de qualité.

2.2.5. Le zinc

Cet oligoélément est, après le fer, le plus abondant dans l'organisme. Le corps humain en contient en moyenne 2,5g. Il est estimé que le zinc est utilisé par environ 2800 protéines.

Il peut être impliqué directement dans la réaction de l'enzyme. Dans ce cas le zinc va permettre des réactions de déshydrogénation ou de déshydratation. On le retrouve par exemple dans la superoxyde dismutase 1 en association avec le cuivre. Ensuite le zinc peut jouer un rôle structural, c'est-à-dire que c'est grâce à lui que certaines protéines obtiennent leur structure et peuvent donc être actives. Le zinc peut aussi agir comme modulateur en régulant l'activité des enzymes, dans ce cas il n'est pas indispensable à l'activité catalytique ni à la structure protéique.

Le zinc joue un rôle dans le métabolisme hormonal puisqu'il stabilise la structure de plusieurs hormones peptidiques tels que l'insuline. Il est aussi indispensable à la fonction de certains récepteurs membranaires.

Le zinc intervient dans l'expression génique puisqu'il est le cofacteur de nombreuses enzymes permettant l'expression et la transcription de l'ADN telles que l'ADN polymérase, l'ARNt synthétase, la transcriptase inverse... Le zinc permet la bonne conformation de ces protéines et donc un bon fonctionnement de celle-ci. Il est responsable de la formation d'une structure protéique appelé « doigt de zinc ».

Toutes ces implications du zinc dans l'activité protéique ont de nombreuses conséquences physiologiques. Ainsi le zinc permet une bonne croissance et une bonne multiplication cellulaire. Il permet aussi le maintien de la barrière cutanée et une bonne cicatrisation. Le zinc intervient aussi dans la protection contre les radicaux libres car c'est un antioxydant. Il est aussi indispensable au bon fonctionnement du système immunitaire et des fonctions cérébrales puisqu'il est un neuromodulateur des récepteurs glutamatergiques. Enfin le zinc joue un rôle dans les réactions inflammatoires (34–38).

Tous ces métaux avec un rôle biologique font l'objet d'une homéostasie et leurs concentrations, absorptions et éliminations sont finement régulés par le corps humain. L'étude de ces phénomènes de régulation, dans le cadre de la toxicologie, est appelée toxicocinétique.

2.3. Principe de base de la toxicocinétique

La toxicocinétique est l'étude de ce que fait subir l'organisme à un toxique. Elle est composée de quatre étapes. Il y a tout d'abord l'absorption (A), la distribution (D) qui comprend parfois l'accumulation de la substance étudiée dans certains tissus, le métabolisme (M) ou biotransformation et l'élimination (E). On parle d'étapes ADME. Ces étapes de la toxicocinétique ont toutes lieu en même temps dans des proportions différentes en fonction du temps écoulé entre l'exposition et la mesure. Ainsi, quelques instants après l'exposition, l'absorption est majoritaire. Et dans les phases tardives les processus d'élimination sont majoritaires (39-41). Le cheminement d'un toxique est schématisé par la figure 1 (39)

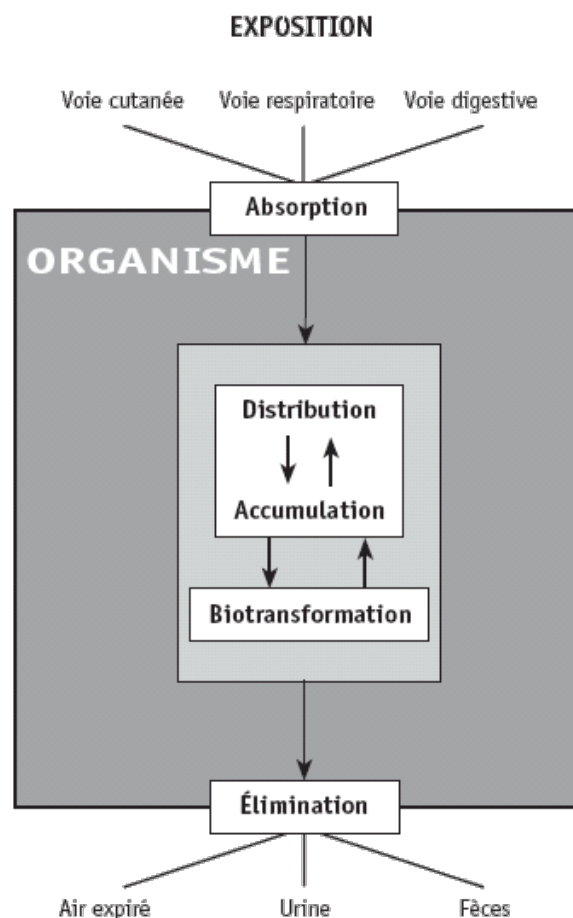


Figure 9 : Cheminement d'un toxique dans l'organisme.

2.3.1. Absorption

L'absorption est l'étape par laquelle le toxique passe du milieu extérieur à la circulation sanguine. Il existe plusieurs voies d'absorption comme la voie digestive (concerne tout le tractus digestif, du sublingual au rectal), la voie respiratoire et la voie cutanée. Il existe d'autres voies qui restent anecdotiques comme la voie oculaire. Lors d'administration en intraveineuse d'un toxique, l'absorption est court-circuitée.

L'absorption d'un toxique dépend de nombreux paramètres comme sa solubilité, son poids moléculaire, la présence de transporteurs ou de pompe d'efflux, la quantité de toxique présente...

Il existe différents mécanismes d'absorption. Le premier est la diffusion passive. Cette diffusion ne nécessite pas d'énergie et n'est pas saturable. Seules les molécules lipophiles ont la capacité de traverser passivement les bicouches lipidiques des cellules. Le pH influe sur cette diffusion car en fonction du pH les molécules voient leurs  tats d'ionisation changer. Une molécule ionisée devient hydrosoluble et ne peut donc plus diffuser passivement.

Un autre mécanisme est la diffusion facilitée via des transporteurs membranaires. Cette diffusion suit le gradient de concentration de la molécule et ne nécessite pas d'énergie. Contrairement à la diffusion passive les molécules empruntent des transporteurs. Cette diffusion est donc saturable.

Le transport actif est la troisième méthode d'absorption. Cette fois-ci l'absorption se fait via des transporteurs actifs qui nécessitent de l'énergie, en général sous forme d'ATP. Ce franchissement de membranes peut se faire dans le sens inverse du gradient de concentration.

Enfin, l'endocytose est un mécanisme d'absorption où les cellules absorbent une substance en formant un repli de leurs membranes qui vont piéger les molécules qui se seront fixées sur leurs parois.

La notion de biodisponibilité est étroitement liée aux étapes d'absorption puisqu'elle décrit la quantité de toxiques qui atteint la circulation sanguine. Par exemple, le méthylphénidate a une biodisponibilité de 30 %. C'est-à-dire que sur une dose de 10 mg, seul 3 mg atteignent la circulation sanguine (39-42).

2.3.2.Distribution

La distribution correspond à l'acheminement des substances absorbées aux différents tissus de l'organismes. Les substances absorbées sont retrouvées sous deux formes dans le sang, une forme libre et une forme fixée aux éléments du sang. Seule la forme libre peut atteindre les tissus corporels. La forme fixée peut se lier à différentes protéines sanguines (albumines, globulines, lipoprotéines...) ou se lier aux cellules sanguines. Certaines substances sont fixées à l'hémoglobine et donc à l'intérieur des érythrocytes. Il existe un équilibre entre les formes libres et fixées car ces fixations sont réversibles. Ainsi, une diminution ou une augmentation des éléments du sang sur lesquelles se fixent la substance absorbée entraine une augmentation ou une diminution de la distribution dans les tissus corporels. La fraction libre dépend donc non seulement de la substance mais peut aussi dépendre de la concentration des différents composés du sang dans les cas où ces composés sont limitants.

Une fois transport  par le sang la substance est diffusée aux tissus.

Cette distribution dépend de plusieurs paramètres notamment la quantité de formes libres, ainsi plus il y aura de formes libres plus la substance diffusera. Les

caractéristiques physico-chimiques de la substances (masse molaire, lipophilie, état d'ionisation...) déterminent aussi la diffusion tissulaire. L'état d'ionisation dépend surtout du pH du milieu (maintenu constant dans le sang par des tampons physiologiques) et influence l'absorption tissulaire.

Le type de tissu influence aussi la diffusion tissulaire. Ainsi la présence de transporteurs actifs ou passifs permettra d'augmenter la diffusion des substances hydrophiles. La perfusion du tissu joue aussi sur la diffusion puisque les tissus bien perfusés reçoivent le plus rapidement et dans de plus grandes quantités les substances absorbées (39–42).

2.3.3.Métabolisme

Le métabolisme est l'ensemble des réactions chimiques par lesquelles passe la substance absorbée. Le métabolisme est le plus souvent hépatique. Ce métabolisme permet une meilleure élimination des substances absorbées en les rendant plus hydrophile. Parfois le métabolisme entraîne la formation de composés plus toxiques que la molécule originellement absorbée, c'est par exemple le cas pour le paracétamol. Il existe des réactions de fonctionnalisation qui modifient ou ajoutent des groupements chimiques aux substances. Le mercure et l'arsenic subissent des réactions de fonctionnalisation. L'arsenic est méthylé en MMA et en DMA et le mercure est oxydé.

Les secondes réactions de métabolisation possible sont les réactions de conjugaison. Ces réactions ajoutent des groupements polaires aux substances. Il existe par exemple la glucuronoconjugaison qui ajoute un acide glucuronique ou bien encore la sulfoconjugaison qui ajoute un groupement sulfate. De nombreux autres groupements peuvent être ajoutés (39,40,42,43). L'antimoine subit des réactions de conjugaison car il est conjugué au glutathion pendant son métabolisme.

2.3.4.Excrétion

L'excrétion est l'étape durant laquelle la substance est rejetée hors de l'organisme. Il existe deux voies principales d'élimination, la voie rénale et la voie digestive. Les autres voies sont les voies pulmonaire, cutanée, lactée, salivaire ou via les phanères. Ces voies ne concernent qu'un petit nombre de substances ou bien sont négligeables en quantité comparés aux deux voies principales.

Cependant la voie d'élimination par les phanères est intéressante dans le cadre de cette thèse car c'est une des voies d'élimination de l'arsenic.

L'élimination rénale utilise deux mécanismes principaux. Le premier est la filtration glomérulaire passive qui laisse passer les substances dont le poids moléculaire est inférieur à 68 000 daltons. Le deuxième mécanisme est la sécrétion tubulaire qui utilise des transporteurs actifs.

L'élimination digestive quant à elle permet l'excrétion des grosses molécules et les substances lipophiles.

Deux paramètres permettent de quantifier l'élimination. Ce sont la clairance et la demi-vie. La clairance correspond au volume de sang épuré d'une substance par unité de temps. Par exemple, la clairance à la créatinine correspond à la quantité de sang que le rein aura débarrassé de sa créatinine. Elle s'exprime en $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$.

La demi-vie d'élimination est la durée nécessaire pour voir la concentration d'une substance diminuer de moitié. Il est admis qu'au-delà de 5 demi-vies une substance est complètement éliminée de l'organisme. Par exemple, le paracétamol a une demi-vie de 2 heures et est complètement éliminé au bout de 10 heures. La notion de demi-vie ne s'applique que pour des éliminations ayant une cinétique d'ordre 1 qui sont exponentielles. Si la substance a une cinétique d'élimination d'ordre 0 (linéaire), cette notion ne s'applique pas. C'est par exemple le cas de l'éthanol (39,40).

2.4. Toxicodynamie

La toxicodynamie est l'étude de ce que fait subir un toxique au corps. Ces effets toxiques peuvent être réparti dans trois grandes familles, les toxiques lésionnel, fonctionnel et mutagènes. Un toxique peut être classé dans plusieurs de ces catégories. Par exemple, le paracétamol est à la fois fonctionnel et lésionnel (44).

2.4.1. Toxique fonctionnel

Un toxique fonctionnel modifie la fonction normale d'un organe. En générale, les effets d'un toxique fonctionnel sont réversibles et corrélés à sa concentration dans l'organisme (44,45).

2.4.2. Toxique lésionnel

Les toxiques lésionnels entraînent une modification structurelle de l'organe atteint. Ces lésions sont souvent irréversibles. Par exemple, la silice entraîne une fibrose pulmonaire et l'éthylisme chronique une cirrhose (44,45).

2.4.3. Toxique cancérigène, mutagène et reprotoxique

Ces différents toxiques ont tous en commun de modifier ou d'altérer l'ADN ainsi que sa bonne duplication. Ainsi, un toxique cancérigène provoque ou augmente la fréquence d'apparition des cancers.

Un toxique mutagène peut produire ou augmenter la probabilité d'apparition des défauts génétique héréditaires.

Un toxique reprotoxique entraîne des atteintes de la fonction sexuelle et des effets délétère sur le développement des descendants.

L'éthanol est un toxique fonctionnel, lésionnel et mutagène. A long terme, il provoque des cancers du l'œsophage, du foie... Il provoque une modification structurelle du foie déjà mentionné ci-dessus. Enfin, à court terme, ses effets psychotropes sont corrélés à sa concentration sanguine. Son dosage est prédictif de la sévérité de ses effets psychotropes (44-48).

2.5. Biométrie et méthodes de dosages des éléments

Les méthodes de dosages détaillées dans ce chapitre sont uniquement celles utilisées par les études décrites par cette thèse.

2.5.1. Matrice et choix selon l'élément.

Trois matrices sont ici utilisées pour mesurer l'exposition à un élément. Le sang total, les urines et les cheveux. Le sang total correspond au plasma et aux éléments figurés du sang (globules rouges, lymphocytes...). Le sang ne subit aucun tri avant l'analyse.

Les analyses dans le sang et dans les urines permettent une analyse de l'exposition à court terme de l'élément (inférieur à 3 mois). Concernant l'analyse des cheveux, elle n'a été réalisée que pour le mercure. Cette matrice permet dans ce cas de mesurer avec précision l'exposition au mercure organique et cela sur plusieurs mois. Plus le cheveu est long plus le dosage peut remonter le temps. Cependant, cette matrice n'est pas très représentative de l'exposition au mercure inorganique (49).

2.5.2. Unités utilisées selon la matrice

2.5.2.1. *Le microgramme par gramme de créatinine*

L'unité de mesure principale rencontrée dans les différentes études évaluant l'imprégnation aux métaux et métalloïdes est le $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine. Cette unité a l'avantage de tenir compte de la dilution urinaire et des différences physiologiques qui peuvent influencer la concentration urinaire d'un élément. Ces différences sont liées à l'état de la fonction rénale, de la quantité de masse maigre, de l'âge, du sexe. Cependant, cette unité ne permet pas la comparaison entre des groupes démographiques différents (homme-femme) puisque la prise en compte de la dilution urinaire est différente selon les critères situés plus haut (50).

2.5.2.2. *Le microgramme par gramme de cheveux*

Cette unité n'est utilisée que pour mesurer l'exposition au mercure total et cela sur plusieurs mois (49).

2.5.2.3. *Le microgramme par litre de sang.*

Cette unité de concentration exprime la quantité d'une substance dans un litre de sang. L'exposition au plomb est mesurée par cette unité.

2.5.3. La limite de détection (LOD)

La limite de détection est la concentration à partir de laquelle une méthode d'analyse peut discerner la présence de la substance à analyser. Au-dessus de cette limite, la substance est considérée comme présente sans toutefois être quantifiable (51).

2.5.4. Limite de quantification (LOQ)

La limite de quantification est la concentration à partir de laquelle une méthode d'analyse peut doser en quantité une substance à analyser (51).

2.5.5. Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS)

La spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) est une technique d'analyse particulièrement bien adaptée aux dosages d'éléments traces (figure 10). Elle permet d'analyser les éléments du lithium à l'uranium même s'ils sont présents à l'état de trace. Cette méthode est capable de quantifier un élément présent à l'état de trace (ng.g^{-1} pour les solides et ng.L^{-1} pour les liquides) (52).

L'analyse par ICP-MS est divisée en quatre étapes. Tout d'abord l'échantillon doit être introduit, puis ionisé par une torche à plasma, séparé en fonction de la masse des éléments et détecté via un comptage d'électrons.

L'échantillon est introduit le plus souvent, via une solution. L'échantillon liquide est donc introduit par une pompe qui le transporte jusqu'à un nébuliseur qui doit créer un aérosol extrêmement fin. Les gouttelettes ont une taille inférieure à $5\text{ }\mu\text{m}$.

Les gouttelettes sont ensuite introduites dans une torche à plasma d'argon. La température y est d'environ $8\,000\text{ }^{\circ}\text{C}$. L'argon est utilisé car c'est un gaz noble qui est chimiquement inerte. Ce plasma permet l'atomisation et l'ionisation quasi complète de la plupart des éléments. Seul l'hydrogène, le carbone, l'azote, l'oxygène, le soufre, le mercure et les halogènes sont partiellement ionisés. Cependant, dans certains cas une analyse de ces éléments est possible. Le plasma (qui contient l'échantillon ionisé) est alors séparé de l'échantillon ionisé.

Ensuite, les éléments ionisés de l'échantillon à analyser sont introduits dans le spectromètre de masse. Tout d'abord, le spectromètre de masse trie les éléments en fonction de leur rapport masse/charge. Ainsi seuls les ions d'intérêt sont sélectionnés et transmis au détecteur. L'ion d'intérêt heurte le détecteur qui va quantifier le nombre de coups reçus et donc permettre la quantification de l'ion d'intérêt (53,54).

Le schéma suivant représente de manière simplifiée la méthode d'analyse par ICP-MS (55).

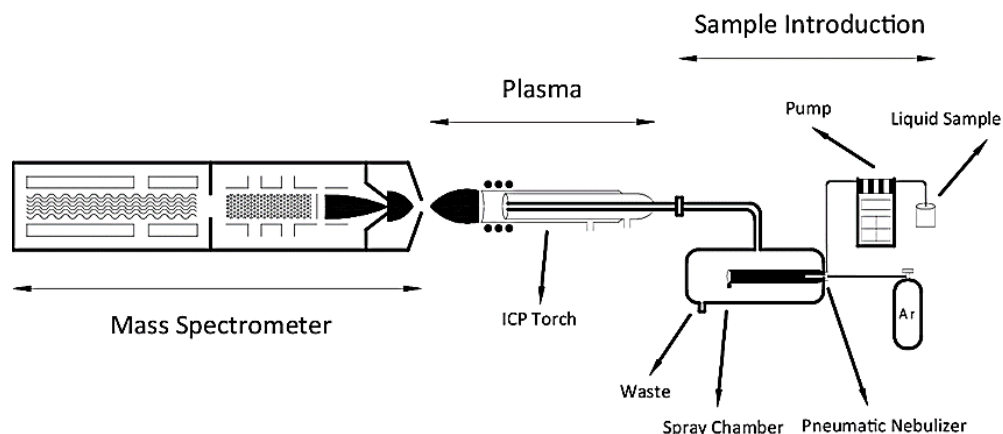


Figure 10 : Schéma des principaux composants de l'ICP-MS(55)

2.5.6. Chromatographie en phase liquide haute performance - ICP-MS

Cette méthode d'analyse est assez semblable à celle décrite plus haut puisque seule la méthode d'introduction de l'échantillon diffère de l'ICP-MS classique. Ici l'échantillon à analyser est tout d'abord introduit dans une colonne chromatographique. Cette méthode permet de séparer finement différents composés d'un échantillon et de les introduire un à un dans l'ICP-MS.

La séparation par chromatographie en phase liquide haute performance (CLHP) est réalisée en faisant passer l'échantillon à analyser dans une colonne qui contient une phase stationnaire (figure 11). L'échantillon est entraîné par une phase mobile liquide. La phase stationnaire va interagir différemment en fonction des composés de l'échantillon. Cette différence d'interaction va entraîner une rétention plus ou moins importante au sein de la colonne et donc un temps de passage plus ou moins long. Plus les composés interagissent avec la phase stationnaire plus ils sont retenus et plus ils mettent de temps à sortir de la colonne. Ainsi il est possible de séparer les composés d'un échantillon en fonction de leurs caractéristiques physicochimiques.

Cette méthode permet notamment de séparer les composés organométalliques les uns des autres et donc de les doser individuellement grâce à l'ICP-MS. En effet l'ICP-MS est incapable de différencier les composés organiques car ceux-ci sont détruits lors de la phase d'ionisation.

Par exemple pour doser et différencier le monométhyle arsenic (MMA) du diméthyle arsenic (DMA) il est nécessaire de les séparer grâce à la CLHP, car une fois ionisé seul l'atome d'arsenic est quantifié. Si ces deux molécules étaient introduites en même temps, l'ICP-MS donnerait la quantité d'arsenic total sans possibilité de différencier les arsénics provenant du MMA et ceux du DMA (56,57).

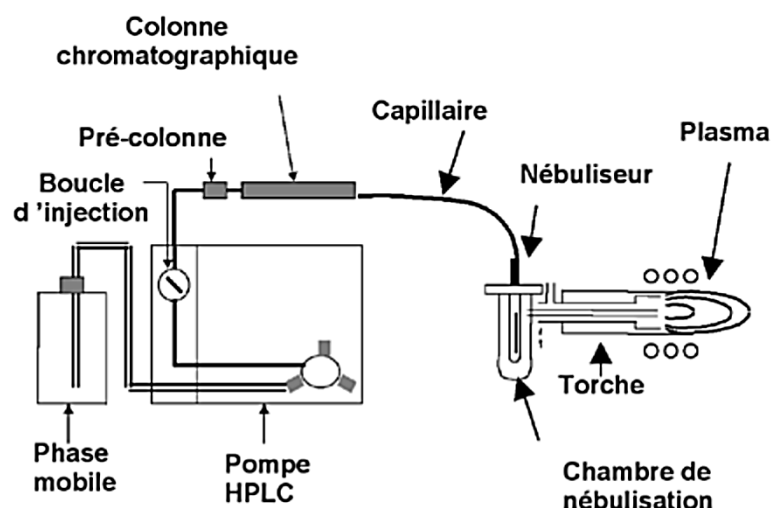


Figure 11 : Schéma du couplage CLHP-ICP-MS (57)

2.5.7.ID-ICP-MS

L'ID-ICP-MS consiste à coupler à l'ICP-MS la méthode de la dilution isotopique. L'échantillon à analyser est dilué avec un isotope radioactif de l'élément à doser qui se comportera comme l'élément à doser. La quantité d'isotope ajouté est précisément connue. Cet ensemble élément à doser-isotope est ensuite analysé par ICP-MS qui donne le rapport entre l'éléments à doser et l'isotope ce qui permet par calcul de déterminer la quantité de l'élément recherché. C'est une méthode à étalon interne qui permet une très grande précision (57–59).

2.5.8.GC-ICP-MS

Cette méthode consiste à coupler à l'ICP-MS un chromatographe en phase gazeuse (GC).

Le principe est assez similaire à la CLHP puisqu'il s'agit de faire interagir l'échantillon avec une phase stationnaire (figure 12). Cette méthode diffère de la CLHP au niveau de la phase mobile. Ici l'échantillon est entraîné par une phase gazeuse. Pour ce faire, il est déposé dans un injecteur qui va chauffer l'échantillon et le rendre volatil. Ainsi il pourra être entraîné par le gaz de transport et voir ses composés séparés par la phase stationnaire puis analysé par l'ICP-MS (57,60).

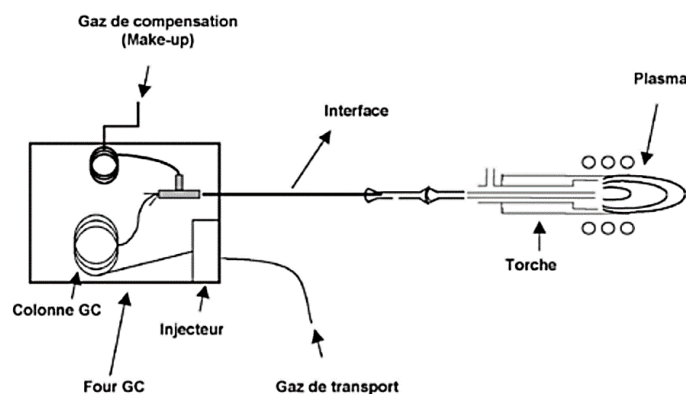


Figure 12 : Schéma du couplage GC-ICP-MS (57)

2.5.9.SAA-ET

La spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (SAA-ET) est une méthode d'analyse basée sur le principe de l'absorption atomique.

L'absorption atomique est un phénomène physique par lequel un atome à l'état fondamental va absorber un photon d'une longueur d'onde précise et passer à un état excité.

Ainsi, si une lumière blanche traverse un atome donné, l'atome va absorber les photons ayant les longueurs d'ondes permettant à celui-ci de passer à un état d'excitation supérieur. En analysant le spectre de cette lumière blanche, on remarquera que ce spectre présente des bandes sombres correspondant aux photons absorbés par l'atome excité (figure 13). Ce spectre est une sorte de carte d'identité atomique.

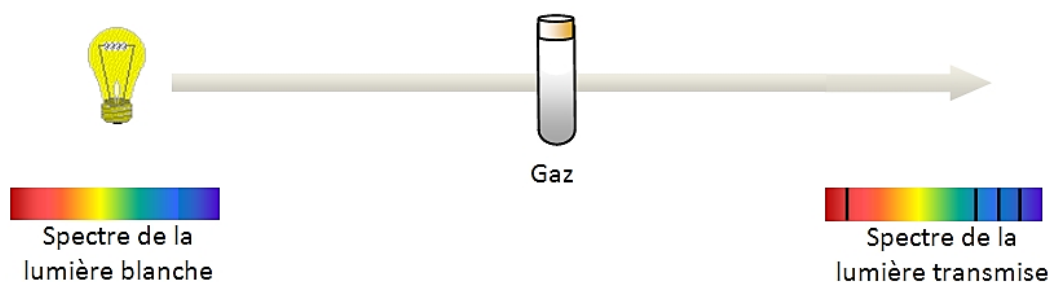


Figure 13 : Schéma du principe d'absorption atomique (61)

En couplant ce principe physique avec la loi de Beer-Lambert qui stipule que l'absorbance d'un composé est proportionnelle à sa concentration et à la longueur traversée par le faisceau lumineux, il est possible de déterminer qualitativement et quantitativement un élément chimique donné.

La SAA-ET est composée de quatre éléments principaux (figure 14). Tout d'abord la source lumineuse va donner un faisceau lumineux d'une longueur d'onde donnée spécifique de l'élément à étudier. Ensuite vient l'atomiseur, un four en graphite qui en chauffant l'élément à environ 2500 °C, va permettre sa réduction en vapeur atomique. Puis le monochromateur et le détecteur vont permettre l'analyse du spectre d'absorption obtenu (62,63).

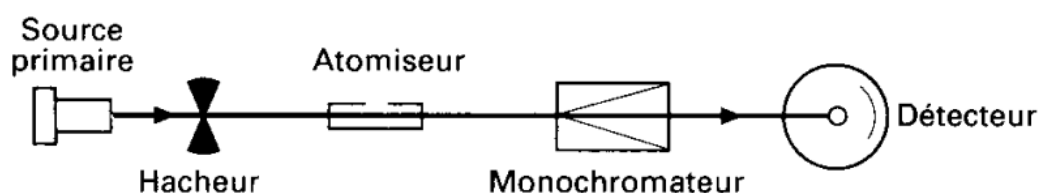


Figure 14 : Schéma d'un spectromètre d'absorption atomique (61)

2.5.10.MP-AES

La spectrométrie d'émission atomique par plasma micro-ondes (MP-AES) est une méthode d'analyse utilisant les mêmes principes physiques que la spectrométrie d'absorption. Ici au lieu de faire passer un atome d'un état fondamental à un état excité et d'en mesurer les conséquences, la spectrométrie d'émission va faire l'exact inverse. Le principe est d'exciter un atome et de mesurer les photons émis par son retour à l'état fondamental.

Il se trouve que les photons émis par une désexcitation sont de même longueur d'onde que ceux absorbé lors d'une excitation (figure 15). Le spectre d'émission d'un atome est l'exact inverse de son spectre d'absorption.

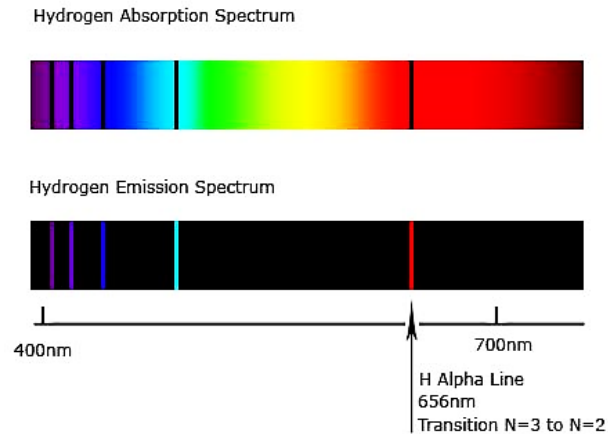


Figure 15 : Spectre d'émission et d'absorption de l'hydrogène (64)

Comme pour l'absorption, les raies d'émissions sont spécifiques à un atome et permettent sa caractérisation.

Le spectromètre d'émission à plasma micro-ondes (figure 16) va donc créer un plasma d'azote à environ 7000 °C pour atomiser et exciter l'échantillon à analyser. L'état d'excitation étant instable, les atomes vont spontanément retourner à leur état fondamental et émettre différents photons de longueurs d'ondes précises. Ce sont ces photons qui vont permettre l'analyse de l'échantillon (63,65,66).

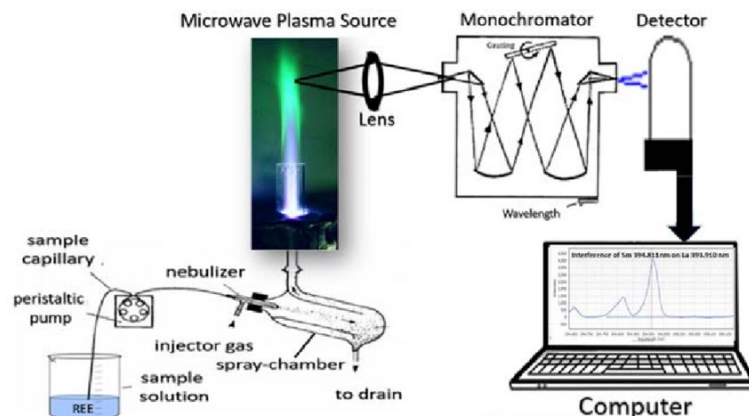


Figure 16 : Schéma d'un appareil MP-AES (67)

2.5.11.Valeur biologique d'interprétations

Une valeur biologique d'interprétation (VBI) est une valeur, le plus souvent une concentration, qui permet d'évaluer le risque ou le niveau d'exposition d'une personne. Ces VBI correspondent le plus souvent au 95^{ème} percentile de la distribution des imprégnations dans la population choisie. Ces valeurs ne sont pas à confondre avec les valeurs biologiques de référence (VBR) établie par l'ANSES. Ces VBR correspondent à des concentrations retrouvées dans la population générale et servent surtout pour évaluer les imprégnations chez les professionnels, par exemple, la VBR du plomb chez la femme en âge de procréer est de 45 $\mu\text{g.L}^{-1}$ de sang. L'ANSES émet aussi des valeurs limites biologiques qui ont pour but de protéger des effets toxiques d'une exposition à long ou moyen terme. Les VBI sont données dans le tableau suivant et proviennent des fiches du précis de biopathologie de biomnis ou de la réglementation française (68–71). Ces VBI relativement anciennes permettront d'établir un premier point de comparaison.

Substance	Matrice	VBI en milieu professionnel	VBI dans la pop. générale
Aluminium	Urine	50 $\mu\text{g.g}^{-1}$	15 $\mu\text{g.g}^{-1}$
Antimoine	Urine	N. C.	0.25 $\mu\text{g.g}^{-1}$
Argent	Urine	N. C.	2 $\mu\text{g.L}^{-1}$
Arsenic inorganique, MMA, DMA	Urine	50.0 $\mu\text{g.g}^{-1}$	10 $\mu\text{g.g}^{-1}$
Cadmium	Urine	5.0 $\mu\text{g.g}^{-1}$	0.5 $\mu\text{g.g}^{-1}$
Chrome	Urine	30.0 $\mu\text{g.g}^{-1}$	1.0 $\mu\text{g.g}^{-1}$
Cobalt	Urine	15.0 $\mu\text{g.g}^{-1}$	2.0 $\mu\text{g.g}^{-1}$
Cuivre	Urine	N. C.	N.C.
Etain	Urine	N. C.	25.0 $\mu\text{g.g}^{-1}$
Mercur	Urine	50.0 $\mu\text{g.g}^{-1}$	5.0 $\mu\text{g.g}^{-1}$
Nickel	Urine	N. C.	3 $\mu\text{g.g}^{-1}$
Plomb (homme)	Sang	400 $\mu\text{g.L}^{-1}$	90 $\mu\text{g.L}^{-1}$
Plomb (femme)	Sang	300 $\mu\text{g.L}^{-1}$	70 $\mu\text{g.L}^{-1}$
Thallium	Urine	N.C.	N.C.
Vanadium	Urine	N.C.	N.C.
Zinc	Urine	N. C.	700 $\mu\text{g.g}^{-1}$

Tableau 1 : Valeur biologique d'interprétation des éléments étudiés

3. Toxicologie des métaux et métalloïdes

3.1. L'aluminium

3.1.1. Présentations

L'aluminium est un métal léger et malléable de numéro atomique 13 (72). L'aluminium est en très grande majorité utilisé dans la fabrication d'alliages. Ces alliages d'aluminium sont utilisés dans de nombreux domaines notamment en aéronautique, en automobile ou plus généralement dans tous les transports. Les alliages d'aluminium entrent aussi dans la fabrication de biens de consommation tels que les miroirs, les ustensiles de cuisine et les emballages (papier d'aluminium, canette, boîte de conserve). On le retrouve en chimie comme explosif, agent de traitement ou catalyseur (73–75). L'aluminium est aussi utilisé dans le milieu de la santé puisqu'il est le principe actif de nombreux antitranspirants, antiacides, et c'est un adjuvant qui entre dans la composition de certains vaccins (76,77).

3.1.2. Expositions

En moyenne, l'aluminium compose 8% de la croûte terrestre, c'est le troisième élément le plus abondant de la croûte terrestre. Cependant les concentrations locales varient en fonction de la composition géologique. L'exposition naturelle à l'aluminium est due à l'activité volcanique et au rejet par les sols. L'aluminium est aussi rejeté par les activités humaines telles que les fonderies, les automobiles, l'agriculture...

Les sources d'expositions à l'aluminium de la population générale sont l'alimentation puis les traitements médicamenteux. L'alimentation apporte en moyenne 5 à 20 mg d'aluminium par jour. Cette quantité varie en fonction des habitudes alimentaires et de l'utilisation d'emballages en aluminium. Les traitements médicamenteux, selon la spécialité, peuvent apporter plusieurs centaines de mg d'aluminium (690 mg pour le Maalox). Les professionnels les plus exposés à l'aluminium sont ceux qui travaillent directement le métal soit pour l'affinage, la découpe, l'usinage, le soudage... (74,75,78).

3.1.3. Toxicocinétique

L'absorption de l'aluminium par voie digestive est très faible car elle est de moins de 1%. Cette absorption est variable suivant la forme ingérée et la présence ou non de certains composés comme l'acide citrique, les phosphates ou les silicates.

L'absorption pulmonaire est aussi très faible car elle est d'environ 2%.

L'absorption cutanée est elle aussi anecdotique puisqu'elle a été estimée à environ 0,010 %.

Une fois absorbé, l'aluminium se lie principalement à la transferrine. De là, il est principalement distribué au squelette et aux poumons. Il est aussi, dans une moindre mesure, retrouvé dans les muscles, la rate, le foie, le cerveau et le cœur.

L'aluminium n'est pas métabolisé.

L'élimination de l'aluminium est principalement rénale. La demi-vie de l'aluminium est variable. Plus la durée d'exposition est longue plus cette demi-vie est longue. De plus l'élimination est triphasique. La première phase d'élimination a une demi-vie d'environ 8 heures, la deuxième phase a une demi-vie d'un an et la dernière de plusieurs dizaines d'années (74,75,79).

3.1.4.Toxicodynamie

- Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'aluminium est relative et dépend du sel formé par l'aluminium. Plus les sels d'aluminium sont solubles plus ils sont irritants ainsi on retrouvera en fonction du site d'administration des inflammations, des ulcérations, des abcès... Malgré tout, l'aluminium utilisé en antitranspirant a démontré son innocuité. La toxicité due à une ingestion massive de sels d'aluminium est causée, non pas par l'aluminium, mais par la toxicité du composé associé (74,75,79).

- Toxicité chronique

Chez les insuffisants rénaux, l'exposition à l'aluminium se fait de deux façons. La première est l'utilisation d'eau de dialyse contenant une quantité significative d'aluminium et la deuxième l'utilisation d'hydroxyde d'aluminium pour contrôler l'hyperphosphatémie. Chez ces patients l'aluminium peut provoquer une ostéomalacie et une anémie hypochrome microcytaire.

L'exposition chronique à l'aluminium, notamment chez les professionnels et chez les patients dialysés dont l'eau de dialyse contient de l'aluminium, peut entraîner des atteintes neurologiques dont des encéphalopathies. Ces atteintes entraînent une diminution de la motricité, de la mémoire, des troubles du langage, des troubles de l'humeur et de l'organisation visuospatiale.

L'application quotidienne de sels d'aluminium en antitranspirant peut entraîner une dermatite d'irritation.

L'aluminium contenu dans les vaccins est accusé de provoquer une atteinte histologique appelée myofasciite à macrophages qui pourrait s'accompagner de signes cliniques comme une asthénie, des myalgies et des arthralgies. Cependant la corrélation entre les signes cliniques et l'atteinte histologique n'est pas démontrée. De plus il n'est pas non plus démontré que la vaccination entraîne un risque réel de développer ces lésions.

Il n'existe aucune preuve de la cancérogénicité de l'aluminium ni de son effet sur la reproduction et le développement (74,75,79).

3.2. L'antimoine

3.2.1. Présentation et utilisation

Le numéro 51 du tableau périodique des éléments chimiques correspond à l'antimoine de symbole Sb (du latin *stibium*). L'antimoine est utilisé dans les batteries au plomb et dans divers alliages pour fabriquer des poinçons d'imprimerie, réaliser des soudures, et allié au plomb dans la fabrication de munitions. L'alliage plomb-antimoine est fortement toxique (80). Les composés d'antimoine sont utilisés comme ignifugeants, pigments, additifs pour la fabrication du caoutchouc ou encore dans le mordantage des tissus (81).

L'antimoine entre dans la composition d'un médicament nommé le Glucantime sous forme d'antimoniote de méglumine. Cette molécule est un antiparasitaire indiqué dans le traitement de la leishmaniose viscérale (appelée Kala-Azar) et dans les cas de leishmaniose cutanée. C'est un traitement par voie parentérale à activité leishmanicide. L'antimoine est aussi largement employé comme souche dans les traitements homéopathique, discipline charlatanesque encore largement répandue dans les officines de France (82).

3.2.2. Expositions

L'antimoine est naturellement retrouvé dans les sols et dans l'atmosphère. Sa concentration tellurique varie en fonction de la nature géologique du sol et de la présence d'industries polluantes (fonderies, industrie de l'émaillage, industrie des métaux non ferreux). L'antimoine est retrouvé à une concentration d'environ 1 mg.kg⁻¹ dans les sols.

Concernant sa concentration aérienne, 41 % de l'antimoine provient de rejets naturels (volcans, aérosols marins, feu de forêt...) et le reste provient de l'industries des métaux non ferreux et de la combustion des ordures et du charbon. La concentration aérienne en antimoine est inférieure au nanogramme par m³.

Les industries polluantes cités ci-dessus sont aussi à l'origine de rejet dans les eaux fluviales et maritimes, les concentrations en antimoine mesurées sont inférieurs au microgramme par litre. Cependant l'eau de boisson est responsable de 35 % des apports quotidiens en antimoine, le reste est fournie par l'alimentation pour un total de 5 à 20 µg.j⁻¹ (81,83). L'antimoine est retrouvé chez 100 % des personnes à une concentration urinaire de 0,05 µg.L⁻¹ (84).

3.2.3. Toxicocinétique

L'absorption par inhalation et par voie cutanée de l'antimoine et de ses composés existe mais n'a pas été mesurée et semble négligeable. L'absorption digestive de l'antimoine est toujours inférieure à 10 % et pour la plupart de ses composés inférieur à 1 % de la dose administrée.

La distribution de l'antimoine par voie orale ou cutanée n'est pas connue et il ne subit pas de métabolisation. Enfin il est éliminé dans la grande majorité par voie fécale car il est peu absorbé.

Les composés pentavalents de l'antimoine ont une distribution principalement extracellulaire puis sont partiellement métabolisés en composés trivalents. Ces composés sont pour partie conjugués au glutathion et éliminés par la bile. Les composés pentavalents non métabolisés sont éliminés par voie urinaire en quelques jours.

Enfin, les composés trivalents ont une distribution principalement érythrocytaire (95 %). Les composés trivalents qui ne sont pas conjugués au glutathion sont éliminés par voie urinaire en plusieurs semaines (81,83).

3.2.4. Toxicodynamie

- Toxicité aigüe

L'antimoine est un irritant. Ainsi, par voie pulmonaire, il entraîne toux, douleur thoraciques, dyspnée et parfois un œdème aigu du poumon. Par voie orale, l'antimoine provoque une hypersialorrhée, une dysphagie, des régurgitations, des vomissements pouvant aller jusqu'au collapsus (81).

Chez l'animal, l'antimoine inhalé (sous forme d'hydruure d'antimoine) provoque des œdèmes pulmonaires, une hémolyse, des dégénérescences graisseuses, une atteinte hépatique, des troubles du rythme et parfois entraîne le décès. Par voie cutanée, l'antimoine (sous forme d'oxyde et de trioxyde d'antimoine) entraîne la mort des animaux. Pour finir, les animaux exposés à de fortes doses uniques d'antimoine inorganique survivent et ne subissent que des diarrhées et des vomissements (83).

- Toxicité chronique

L'antimoine et ses composés étant irritants, ils vont provoquer des dermites d'irritation, des conjonctivites, des stomatites, des pharyngites, des troubles digestifs, des bronchopneumopathies chroniques... L'antimoine provoque aussi des altérations cardiovasculaires. Les trois principales affections causées par l'antimoine sont l'eczéma stibié, la stibiose et la fièvre des métaux.

L'eczéma stibié est dû au contact cutané de particules d'antimoine qui entraîne une dermatite, un rash cutané, une urticaire et peut entraîner une nécrose cellulaire épidermique. L'antimoine pénètre dans le derme par les canaux excréteurs des glandes sudoripares en se dissolvant dans la sueur et vient irriter le derme et entraîne les effets cités ci-dessus.

La stibiose est une pneumoconiose. Cette pneumoconiose est une altération du poumon provoquée par les dépôts de particules solides dans les alvéoles (85). Les manifestations cliniques de la stibiose sont la plupart du temps modérées voire inexistantes et sont composées de toux et de gêne respiratoire ; de rares cas de stibiose ont présenté des syndromes spirométriques restrictifs et des anomalies du transfert du monoxyde de carbone. Le diagnostic se fait par radiographie et révèle des images réticulonodulaires. La stibiose n'évolue pas en fibrose (86).

Ensuite, l'antimoine peut provoquer la fièvre des métaux. Cette affection est un syndrome fébrile qui apparaît 4 à 8 heures après l'exposition. L'hyperthermie est de 39 – 40 °C et s'accompagne de céphalées, d'hypersudation, de frissons, d'une asthénie, de myalgies, d'un goût métallique et d'arthralgie. Cette fièvre disparaît spontanément en 24 – 48 heures et entraîne une tachyphylaxie chez la personne atteinte cependant cette tolérance n'est que de courte durée et disparaît dès l'arrêt de l'exposition. La fièvre des métaux peut survenir dès la première exposition comme après plusieurs années d'exposition.

Enfin, concernant les effets cancérogènes de l'antimoine et de ses composés, seul le trioxyde d'antimoine est classé comme cancérogène probable et est responsable de tumeurs pulmonaires chez l'animal. Les autres composés ne semblent pas être cancérogènes. L'antimoine augmente cependant l'incidence des avortements et perturbe les cycles menstruels chez les personnes exposées. L'antimoine ne possède pas d'effet génotoxique (87).

3.3. L'argent

3.3.1.Présentation et utilisations.

L'argent, de numéro atomique 49, est un métal malléable et très ductile. Il est utilisé dans nombreux domaines. L'argent est le plus souvent retrouvé sous différents degrés d'oxydation (Ag métallique pur, ion argent, Ag^+ , Ag^{2+} voir Ag^{3+}), ou sous la forme de composés chimiques (nitrate d'argent, carbonate d'argent, docosanoate d'argent...). Son rôle dans la joaillerie et dans la frappe de monnaie est bien connu mais celui dans l'industrie l'est moins. En effet, on le retrouve dans nombre de soudures et de composants électroniques. Il rentre aussi dans la composition des émulsions photographiques, des piles et de certains colorants (88,89).

L'utilisation de l'argent en médecine est relativement restreinte, on le retrouve principalement dans la Flammazine (Sulfadiazine et argent) et dans les pansements à l'argent (90,91). Il est aussi utilisé traditionnellement sous forme buvable de gluconate d'argent pour ses hypothétiques propriétés de modificateur de terrain au cours de la phase de convalescence de maladies infectieuses. Un modificateur de terrain est censé aider le corps à combattre la maladie sans que ce modificateur ne combatte la maladie directement. Il est important de préciser que la notion de « terrain » est tirée de la théorie homéopathique qui n'a aucune valeur scientifique. L'argent colloïdal utilisés pour ses propriétés anti-infectieuses était disponible sous forme buvables jusqu'en 1990, on ne le retrouve plus que pour la voie externe.

L'argent colloïdal est aussi connu sous le nom de nano-argent. Le nano-argent est formé d'argent métallique sous forme de nanoparticules d'environ 10 nm de diamètre (92,93).

3.3.2.Expositions :

La population générale est exposée à l'argent par l'alimentation, via notamment l'additif E-174, les apports moyens sont inférieurs à 10µg/j. Cette population est surtout

exposée à l'argent par le biais du nano-argent. Le nano-argent, utilisé pour ses propriétés biocides, se retrouve dans certains cathéters urinaires, du ciment pour os (NanoSilver®). Il est aussi retrouvé dans certains textiles techniques, des tambours de machine à laver, des réfrigérateurs, des climatiseurs, des emballages... Cependant, les produits contenant du nano-argent se cantonnent à quelques gammes et la majorité des produits disponibles sur le marché n'en contient pas.

Certaines personnes volontairement à l'argent par le biais de certains compléments alimentaires contenant de l'argent colloïdal (94).

En milieu industriel, les travailleurs les plus exposés sont ceux pratiquant les dépôts électrolytiques (galvanoplastie) (95).

3.3.3.Toxicocinétique :

Les sels d'argent sont faiblement absorbés par le système digestif (<10 %) au contraire des vapeurs d'argent qui elles sont fortement absorbée par le système respiratoire (>90 %). L'absorption cutanée est possible si la peau est abîmée. On peut par exemple citer le cas des grands brûlés qui présentent une barrière cutanée déstructurée et à qui on applique quotidiennement une grande quantité de sulfadiazine argentique.

Concernant l'argent nanométrique, l'absorption par voie orale est de l'ordre de 1 à 4 % et dépend de la taille des particules, de leur forme, et des possibles revêtements de surfaces. L'absorption respiratoire a été montrée mais non quantifiée et il a été mis en évidence une absorption par les peaux lésées (grands brûlés).

Le nano-argent a un tropisme pour le foie, la rate, le rein et le poumon et lors d'une absorption respiratoire de l'argent est retrouvé dans le cerveau. Certaines études ont aussi montré un passage de la barrière hémato-encéphalique, de la barrière hémato-testiculaire et du placenta.

Le métabolisme de l'argent n'est pas documenté et son élimination est principalement biliaire (88,93).

3.3.4.Toxicodynamie

- Toxicité aigüe :

Les sels d'argent ont une toxicité quasi-nulle à l'exception du nitrate d'argent. Le nitrate d'argent étant caustique, un contact cutané ou oculaire provoque une brûlure qui doit être traitée par un rinçage abondant à l'eau claire et comme une brûlure classique.

En cas d'ingestion, le nitrate d'argent provoque une atteinte gastro-entérique sévère ainsi qu'une méthémoglobinémie. Le traitement consiste en une administration de chlorure de sodium pour précipiter l'argent et en un traitement de la méthémoglobinémie par du bleu de méthylène.

La toxicité aigüe du nano-argent est très faible voire inexistante. Il n'entraîne aucun effet clinique ou comportemental, on rapporte seulement des effets sur les organes

primo-exposés. Ainsi, par voie respiratoire, on relève des signes d'inflammation pulmonaires qui sont l'augmentation du nombre de neutrophiles, la hausse de la concentration en cytokines et en protéines, un accroissement de l'activité lactate déshydrogénase et une accumulation du nano-argent

Par voie orale et à fortes doses, le nano-argent n'entraîne pas d'effets toxiques significatifs. Par voie cutanée et voie oculaire il n'induit pas d'irritation.

- Toxicité chronique

L'absorption systémique de l'argent au long cours provoque l'argyrie. C'est une coloration définitive bleu-gris de la peau et des muqueuses. Une forme moins poussée de l'argyrie est l'argyrose qui correspond à une coloration bleue de la conjonctive et qui se retrouve principalement en milieu professionnel.

Un contact répété avec le nitrate ou l'oxyde d'argent peuvent produire une dermite d'irritation. L'inhalation de ces composés peut provoquer une bronchopneumopathie chronique. Quelques cas d'atteintes glomérulaires, d'atteintes tubulaires et d'encéphalopathie ont été rapportés.

L'exposition chronique au nano-argent semble provoquer des effets généraux limités. Ainsi, il est rapporté que ce nano-argent pourrait avoir un effet sur le système immunitaire et une toxicité cérébrale, mais l'état actuel des connaissances est bien trop faible pour pouvoir en tirer des conclusions. Par voie pulmonaire, les effets cliniques sont inexistant, seules des altérations histologiques du foie, des perturbations biochimiques (cholestérol et enzyme hépatique) et une augmentation de la concentration d'argent dans les poumons et le cerveau ont été rapportés. Par voie orale les mêmes effets hépatiques décrits ci-dessus ont été rapportés en plus d'une atteinte tubulaire rénale et des altérations intestinales (perte de microvillosités, signes d'inflammation). A part une perte de poids, aucun effet toxique général n'a été montré. Le nano-argent ne semble pas avoir d'effet génotoxique ni foetotoxique.

Certains chélateurs (dimercaprol, pénicilline, dimercaptopropane sulfonate) augmentent l'excrétion urinaire de l'argent (88,93,95,96).

3.4. L'arsenic

3.4.1. Présentation :

L'arsenic occupe le case numéro 33 du tableau périodique des éléments (97). L'arsenic est utilisé dans de nombreux domaines mais surtout dans la métallurgie. On le retrouve en alliage avec le plomb pour augmenter la dureté des ogives de munitions mais aussi dans différents alliages utilisés dans la fabrication de semi-conducteurs.

Il est également utilisé pour ses propriétés toxiques dans certains insecticides, fongicides, herbicides et traitement du bois (97,98). L'arsenic est aussi présent dans quelques thérapies humaines et vétérinaires. On peut notamment citer l'exemple du trioxyde d'arsenic indiqué dans le traitement des leucémies promyélocytaires aiguës (99), mais aussi la liqueur de Fowler prétendument utilisée comme tonique respiratoire dans le milieu hippique.

3.4.2.Exposition :

L'arsenic se retrouve dans l'environnement de plusieurs manières. Les principales causes de pollution à l'arsenic sont d'origine humaine. Ainsi la métallurgie, les centrales thermiques et l'utilisation et la production de produits arséniés rejettent dans les milieux une quantité non négligeable d'arsenic.

Ensuite, l'arsenic est rejeté dans l'environnement par l'érosion des roches, les feux de forêt et l'activité volcaniques.

La population générale se retrouve donc en contact avec l'arsenic via l'alimentation et principalement les produits de la mer. Les professionnels travaillant dans les industries citées ci-dessus peuvent être exposés à de grandes quantités d'arsenic (98,100).

3.4.3.Toxicocinétique

L'absorption de l'arsenic est principalement digestive, puisque son absorption est évaluée à 95 %. Ce taux d'absorption décroît avec la diminution de l'hydrosolubilité des composés d'arsenic. L'absorption de l'arsenic par voie pulmonaires est évaluée à environ 40 %.

Quand l'arsenic est absorbé, il se lie en majorité à l'hémoglobine puis aux protéines plasmatiques. Ainsi on retrouve trois fois plus d'arsenic dans les érythrocytes que dans le plasma. La demi-vie de l'arsenic dans le sang est d'une heure. Ensuite, l'arsenic est distribué dans la très grande majorité des tissus à l'exception du cerveau puisqu'il ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. En cas d'exposition chronique, l'arsenic se concentre et s'accumule surtout dans les phanères et la peau.

Le métabolisme de l'arsenic est hépatique. Cette métabolisation fait appel à des réactions d'oxydo-réduction et de méthylation. La première réaction transforme l'arsenic pentavalent (arséniate) en arsenic trivalent (arsénite). Ensuite l'arsenic est métabolisé par méthylation en acide monométhylarsinique (MMA) puis en acide diméthylarsinique (DMA). Ce métabolisme est auto-inhibiteur en cas d'absorption massive.

L'élimination est urinaire et relativement rapide (à faible dose) puisqu'environ 40 à 80 % de la dose est éliminée dans les trois jours (98,100).

3.4.4.Toxicodynamie :

Il est important de noter que les produits de la mer apportent une grande quantité d'arsenic. Cependant, cette affirmation est à nuancer. Ainsi une grande partie de l'arsenic apporté l'est sous forme organique (arsénocholine et arsénobétaïne). Ces formes organiques sont considérées comme non toxiques. Par exemple dans les poissons l'arsenic organique représente plus de 95 % de l'arsenic total (101). Les composés organiques de l'arsenic retrouvés dans les produits de la mer sont, par exemple, issus de molécules permettant à ces animaux de réguler la pression osmotique exercée par leur environnement salé. L'atome d'arsenic y remplace l'atome d'azote (102).

- Toxicité aiguë :

À la suite d'une intoxication massive d'arsenic les effets sont rapides et arrivent en quelques heures. Les premiers symptômes sont digestifs et intenses. On retrouve nausées, vomissements, hémorragies gastro-intestinales, douleurs abdominales et diarrhées. Ces troubles digestifs ont pour conséquences une instabilité hémodynamique et un désordre électrolytique entraînant une tachycardie et une hypotension. La baisse soudaine de tension entraîne une diminution de la perfusion rénale et donc une insuffisance rénale par atteinte tubulaire directe. Chez les cas les plus graves on peut retrouver une encéphalopathie, une myocardite, une anémie hémolytique, des convulsions, une hépatite, une détresse respiratoire et puis la mort.

Chez l'homme, la dose létale est de 1 à 3 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Chez les survivants, la guérison est lente. Durant la période de rémission on retrouve une neuropathie périphérique, des troubles neuropsychiques avec céphalées, confusion, amnésie, hallucinations, irritabilité et modification de la personnalité. La neuropathie périphérique induite par l'arsenic commence à se développer au niveau des extrémités puis progresse et on observe une diminution des réflexes ostéotendineux et potentiellement une tétraplégie. Associé à ces symptômes neurologiques, il est retrouvé des atteintes dermatologiques et des phanères (rash, alopecie et dermite) (98,100).

- Toxicité chronique :

Lors d'une exposition cutanée chronique à l'arsenic, les effets dermatologiques sont les plus précoces mais aussi les plus nombreux à apparaître. Ces effets sont variables et vont de la simple éruption à une ulcération. Deux types de lésions dermatologiques sont caractéristiques de la toxicité de l'arsenic, la mélanodermie et l'hyperkératose. La mélanodermie touche plus particulièrement les zones de frottement et colore la peau d'une teinte grisâtre (98,100).

Les effets pulmonaires d'une exposition chronique sont rhinites, gingivites, laryngites. Il semblerait que l'exposition chronique à l'arsenic soit un facteur de risque de la bronchopneumopathie chronique obstructive (98).

Le foie est aussi touché lors d'une exposition chronique. On retrouve chez les patients touchés une hépatomégalie, une fibrose et éventuellement une cirrhose. Les cas les plus graves peuvent développer de l'ascite.

Les personnes exposées chroniquement à l'arsenic peuvent développer des atteintes neurologiques qui sont semblables aux effets neurologiques développés à la suite d'une intoxication aiguë décrits plus haut. Ces effets sont le plus souvent réversibles bien que des séquelles puissent subsister.

Les atteintes cardiaques sont possibles chez les patients exposés chroniquement à l'arsenic. Le principal effet toxique est un effet vasoconstricteur, ainsi on retrouve une augmentation de la prévalence de syndrome de Raynaud, d'hypertension et d'acrocyanose. La maladie du pied noir est aussi imputée à l'arsenic (bien que d'autre

facteurs de risques existent). Cette maladie est due à une moindre perfusion sanguine des pieds qui entraine des ulcérations, une coloration noire et possiblement une gangrène sèche. Les populations exposées présentent aussi une augmentation de la prévalence de trouble du rythme (allongement de l'intervalle Q-T et modifications du segment S-T).

L'exposition à l'arsenic est corrélée à un plus grand risque de développer un diabète.

L'arsenic est aussi un mutagène avéré puisqu'on retrouve une augmentation des cancers suivant dans les populations exposées chroniquement :

- Cancers de la peau,
- Cancers du poumon,
- Cancer de la vessie et de la prostate,
- Cancer du foie.

Trois mécanismes de cancérog nese ont été clairement relié à l'arsenic. Le premier correspond au stress oxydatif induit par la métabolisation de l'arsenic. Ainsi des espèces réactive de l'oxygène sont formées pendant ces étapes de métabolisation. Le deuxième mécanisme est la création d'aberration chromosomiques et le troisième est l'altération de facteurs de croissance.

Enfin, l'arsenic est reconnu comme étant tératogène mais seulement in-vitro. Il n'y a pas de consensus sur ses effets in-vivo et les études manquent (98,100)

3.5. Le cadmium

3.5.1.Présentation et utilisation :

Découvert en 1809 par Magnus Martin Pontin, le cadmium est l'élément chimique de numéro atomique 48. Rare dans la croûte terrestre, le cadmium n'est en moyenne présent qu'à concentration de 0,15 g.t⁻¹. Son extraction provient donc majoritairement de la métallurgie du zinc dont il est un sous-produit. Ses utilisations sont nombreuses. On le retrouve dans les batteries Nickel-Cadmium, comme colorants dans certains émaux et glaçures et comme métal de nombreux alliages de soudures ou à mémoire de forme. Le cadmium est aussi présent dans la composition des barres de contrôles des centrales nucléaires, permettant la régulation des flux de neutrons (103,104).

3.5.2.Exposition :

La principale source d'exposition au cadmium est alimentaire et en augmentation depuis 2004. De plus le risque sanitaire lié au cadmium ne peut être  cart e chez les enfants de moins de trois ans. Le cadmium se retrouve en majorité dans les végétaux, les abats et les produits de la mer (105). Les produits de la mer apportent en moyenne 8   25 % de l'apport total en cadmium dans la population générale (106).

Le cadmium retrouvé dans l'air est majoritairement d   ux activités anthropiques comme la métallurgie, la combustion des produits pétroliers, ordures

ménagères et charbons. Les autres sources sont naturelles, on y retrouve les éruptions volcaniques et l'érosion des sols par les vents. Le cadmium présent dans l'eau provient de l'érosion des sols et du lessivage des décharges industrielles et des rejets anthropiques (mines, effluents industriels).

Les autres sources d'exposition sont respiratoires. L'exposition professionnelle se fait par cette voie, les travailleurs exposés sont les ouvriers métallurgistes ou travaillant dans les industries utilisant le cadmium (piles, revêtements, plastiques...) Enfin, la cigarette est une source d'exposition importante puisqu'une cigarette apporte 2 µg de cadmium (104,105).

3.5.3.Toxicocinétique

L'absorption pulmonaire du cadmium est en moyenne de 64 % mais peut monter jusqu'à 100 % pour les composés les plus hydrosolubles. L'absorption peut se faire sur plusieurs semaines après une exposition unique. Par voie orale le taux d'absorption est en moyenne de 5 % et est lié à la solubilité du composé dans l'eau, plus celui-ci est soluble plus il est absorbé. Les carences en calcium, fer, zinc, cuivre ou en protéines entraînent une augmentation de l'absorption digestive car ces composés n'entrent plus en compétition lors de l'absorption du cadmium.

Le cadmium est transporté par l'hémoglobine et les métallothionéines. Ces métallothionéines sont des protéines soufrées de bas poids moléculaire riches en groupement sulfhydriles créant des liaisons fortes avec le cadmium et dont la synthèse est directement activée par le cadmium. Ces métallothionéines neutralisent le cadmium. Le cadmium se retrouve conjugué aux métallothionéines principalement au niveau du foie, des muscles et des reins. Le cadmium n'est pas métabolisé.

L'élimination du cadmium se fait par les fèces, les urines et les phanères et possède une longue demi-vie. Au niveau hépatique, il possède une demi-vie de 4 à 19 ans et est éliminé en étant conjugué au glutathion, il s'agit de la principale voie d'élimination du cadmium. L'élimination urinaire est minoritaire mais proportionnelle à la charge corporelle en cadmium. Le complexe cadmium-métallothionéines est éliminé par le glomérule où il est dissocié puis réabsorbé par les cellules tubulaires. Le cadmium y est à nouveau conjugué aux métallothionéines. La demi-vie rénale est d'environ 6 à 38 ans. Le cadmium s'accumule donc dans les reins. L'élimination des concentrations sanguines et urinaires est biphasique. Durant la première phase, la demi-vie est de 100 jours et pendant la deuxième phase de l'ordre de 25 ans (104,105,107).

3.5.4.Toxicodynamie

- Toxicité aigüe :

Le cadmium absorbé par voie orale entraîne des troubles digestifs violents à type de gastro-entérite, vomissements, diarrhée, myalgies et parfois une cytolysé hépatique. Les pertes dues aux symptômes digestifs entraînent une hypovolémie et des désordres électrolytiques et hémodynamiques. Ces désordres aggravent l'insuffisance rénale liée à la toxicité intrinsèque du cadmium. La mort survient dans les cas d'intoxication

massive et est précédée d'une acidose métabolique, d'une coagulopathie de consommation et d'un collapsus cardiovasculaire. La dose toxique est d'environ 10 mg et la mort survient à partir de 350 mg de cadmium (104,107,108).

Par voie respiratoire, la toxicité survient après quelques heures. Le cadmium inhalé entraîne une irritation du tractus respiratoire, une dyspnée, une cyanose et de la toux, c'est ce que l'on appelle une pneumopathie cadmique. Cette pneumopathie s'aggrave en bronchoalv olite hémorragique et est mortelle dans 15 à 25 % des cas 1 à 3 jours après l'exposition. Les survivants ne présentent pas de séquelles. La dose mortelle correspond à une exposition de 5 mg.m⁻³ pendant 8 heures et les effets toxiques apparaissent à partir d'une dose de 1 mg.m⁻³ pendant 8 heures. Le cadmium par voie pulmonaire peut aussi entraîner une fièvre des métaux (déjà détaillé en 3.2.4) ainsi qu'une atteinte rénale et hépatique qui restent modérées.

- Toxicité chronique non cancérogène :

La toxicité chronique du cadmium provient notamment de son caractère cumulatif. Son élimination très lente implique son accumulation dans l'organisme et l'apparition de signes de toxicité bien après la fin de l'exposition (108).

L'intoxication chronique au cadmium touche principalement le rein. On retrouve principalement une atteinte tubulaire proximal entraînant une fuite des protéines de bas poids moléculaires. D'autres atteintes peuvent être retrouvées comme : une enzymurie, une aminoacidurie, une glycosurie, une hypercalciurie, une fuite phosphocalcique etc. Si l'intoxication se prolonge et s'aggrave le tubule distal peut être atteint entraînant une modification du pH urinaire. La diminution de la clairance à la créatinine n'apparaît que tardivement.

Le cadmium entraînant une fuite phosphocalcique, il perturbe la minéralisation osseuse entraînant une fragilité osseuse notamment au niveau du bassin. Il accélère l'ostéoporose.

L'élévation des concentrations sanguine en cadmium est corrélée à une augmentation de la mortalité par maladie cardiovasculaires

La toxicité pulmonaire du cadmium est liée à l'effet irritant des particules de cadmium entraînant une rhinite, une bronchite, une anosmie et de l'emphysème. Il a aussi été rapporté des altérations des paramètres ventilatoires chez les personnes les plus exposées. Ces atteintes sont le plus souvent réversibles (109,110).

- Toxicité chronique cancérogène et reprotoxique :

Le cadmium est cancérogène. Il augmente la probabilité d'apparition des cancers bronchopulmonaires, de la prostate, des testicules, de l'estomac et des organes h matopo i tiques.

Chez les rongeurs le cadmium est tératogène et foetotoxiques. Chez l'humain, le cadmium diminue le poids des nouveau-nés et augmente la probabilité de complications obstétriques (109,110).

3.6. Le chrome

3.6.1.Présentation :

Le chrome occupe la 24^{ème} place du tableau périodique des éléments et fait partie de la famille des métaux de transitions au même titre que le cuivre, le fer, le zinc... Le chrome est un élément assez commun sur terre, il est en moyenne présent à une concentration de 100 à 200g par tonne de croûte terrestre (111).

Le chrome est omniprésent dans la vie quotidienne, son utilisation est quasi universelle. On le retrouve dans les aciers inoxydables puisque c'est l'ajout de chrome qui rend l'acier résistant à la rouille. Les prothèses chirurgicales sont composées d'un alliage à très forte teneur en chrome. Le chrome est aussi utilisé en dépôt électrolytique pour protéger certaines pièces de la corrosion et les rendre esthétique, on peut citer l'exemple des pare-chocs automobiles.

Le chrome est aussi présent dans nombre de pigments (chromates de plomb, de zinc, de strontium et de baryum). C'est de cette propriété à former des composés colorés que le chrome tire son nom, qui vient du grec $\chiρῶμα$ (*chroma*) signifiant couleur (112).

Enfin le chrome est aussi utilisé dans certains processus de tannage du cuir, dans le mordantage des tissus ou encore dans certains traitements protecteurs du bois (notamment le CCA cité plus haut) (113).

3.6.2.Exposition :

Le Chrome n'est pas un élément volatil. Il n'est présent qu'à de très faibles doses (environ 10 ng.m⁻³) et seulement sous la forme de particules qui se déposent très rapidement sur le sol. On retrouve par conséquent du chrome atmosphérique à proximité des industries chimiques, des centrales à charbon ou à gaz.

On retrouve du chrome dans tous les sols, c'est un élément que l'on peut qualifier d'ubiquitaire. Et il est retrouvé sous deux formes : le chrome trivalent (Cr^{III}) et le chrome hexavalent (Cr^{VI}). Le Cr^{III} est très peu soluble au contraire du Cr^{VI}. Le Cr^{III} est majoritairement d'origine naturelle et le Cr^{VI} provient en majorité des activités humaines. Ainsi les industries de tannages, textiles et pigmentaires relargue du Cr^{VI} dans les cours d'eau.

Enfin, la population est exposée au chrome quotidiennement par les objets de la vie courante qui sont composés d'acier inoxydable (montres, ustensiles de cuisine...). En moyenne une personne est exposée à une dose quotidienne de 100 µg.

3.6.3.Toxicocinétique

L'absorption du chrome est liée à de nombreux paramètres comme la taille des aérosols, le niveau d'oxydation ou encore l'activité phagocytaire au niveau des poumons. Le niveau de valence des composés détermine en grande partie leur solubilité. Ainsi plus ils seront solubles plus ils seront absorbés. Par conséquent le Cr^{VI} passe plutôt bien la barrière cutanée au contraire du Cr^{III}. De même le Cr^{VI} passe à plus de 50 % la barrière pulmonaire alors que le Cr^{III} n'est absorbé qu'à hauteur de 10 %.

L'absorption digestive du Chrome est assez faible car le Cr^{VI} qui se retrouve ingéré est, pour la majeure partie, oxydé en Cr^{III} . Le Cr^{III} a un taux d'absorption digestif d'environ 2% et le Cr^{VI} a lui un taux d'absorption de seulement 10% dû à son oxydation en Cr^{III} .

Le Cr^{III} retrouvé dans la circulation sanguine est fixé aux transferrines plasmatiques. Le Cr^{VI} passe dans les hématies et se fixe sur l'hémoglobine, et est ensuite oxydé en Cr^{III} . Il se retrouve donc piégé à l'intérieur des hématies car leur membrane est quasiment étanche au Cr^{III} .

On retrouve le chrome dans tous les tissus mais il est présent en majorité au niveau du foie, des reins et du site d'absorption.

L'élimination du chrome se fait sous forme de Cr^{III} et dans la très grande majorité par les reins (90 %) et le reste est éliminé par voie biliaire.

3.6.4. Toxicodynamie :

- Toxicité aigüe :

Le chrome hexavalent est irritant et ses effets toxiques par contact direct dépendent de la quantité et du temps de contact. En cas d'ingestion à forte dose on retrouve une inflammation massive du tube digestif qui entraîne des douleurs abdominales, des vomissements, des diarrhées et possiblement des hémorragies. La mort peut survenir par collapsus circulatoire. Les effets systémiques d'une exposition massive au chrome sont une insuffisance rénale aigüe, une atteinte hépatique, une coagulopathie et une hémolyse. Une intoxication massive peut aussi se faire par passage cutané.

- Toxicité chronique :

L'exposition chronique au chrome entraîne principalement des pathologies cutanées et respiratoires.

Les pathologies cutanées sont dues au pouvoir irritant du chrome. On peut retrouver de l'eczéma, des prurits, des dermites ou des éruptions parfois suintantes. Une lésion typique de l'exposition au chrome est le « trou de chrome ». C'est une ulcération non douloureuse de moins d'un centimètre et souvent indolore. Le contact cutané avec du chrome peut engendrer une sensibilisation et donc entraîner une réaction eczémateuse après une absorption pulmonaire ou digestive.

Les effets respiratoires rencontrés après une exposition chronique au chrome sont : des épistaxis, des rhinorrhées chroniques, des rhinites, une atrophie de la muqueuse nasale, des ulcérations et même des perforations de la cloison nasale. On retrouve aussi des pneumonies, des bronchites et une diminution des capacités respiratoires. Des cas de sensibilisation par absorption pulmonaire ont été répertoriés.

Chez une personne sensibilisée au chrome les principales réactions allergiques retrouvées sont une dermatite et une crise d'asthme. Cependant après une exposition à certains sels de chrome les réactions peuvent être plus violentes. On retrouve alors des dermatites, des prurits nasopharyngés, de la toux, des érythèmes, des bronchospasmes et une diminution des capacités respiratoires.

L'exposition chronique au chrome est suspectée d'entraîner des atteintes du tractus intestinal, des atteintes rénales, hépatiques et hématologiques mais un consensus sur ces atteintes n'est pas encore apparu.

Enfin le chrome trivalent et le chrome élémentaire sont dénués d'effets cancérigènes. Seuls les sels de chromes et le chrome hexavalent sont cancérigènes et seules les personnes travaillant dans les industries produisant ou utilisant ces composés voient leurs risques de développer un cancer bronchopulmonaire augmenter.

L'effet du chrome sur la reproduction humaine est encore en débat et aucun consensus n'est apparu (113,114).

3.7. Le cobalt

3.7.1.Présentation

Le cobalt est un métal de transition, son numéro atomique est le 27. C'est un métal blanc-gris et brillant. Ce métal est utilisé pour former des alliages aux utilisations spécifiques. On le retrouve dans des aciers de grande dureté utilisés en aéronautique, automobile ou encore dans la fabrication d'outils d'usinage. Le cobalt permet aussi la fabrication d'aimants permanents et de céramiques de grande dureté. Cet élément est aussi très utilisé pour la fabrication de batterie lithium-ion, famille de batteries utilisé pour les appareils électroniques et les voitures électriques. Le cobalt est aussi nécessaire à la fabrication de la vitamine B12 par les bactéries capables de la synthétiser. Enfin, le cobalt est utilisé par l'industrie chimique pour la fabrication de pigments, catalyseurs ou polymérisateurs (115–119).

3.7.2.Expositions

Le cobalt est un élément rare dans la croûte terrestre. Il est en moyenne présent à une concentration inférieure à 40 mg.kg⁻¹. Les sources naturelles d'exposition sont comme souvent, le volcanisme et les feux de forêts qui relarguent le cobalt dans l'atmosphère.

Les industries énergétiques et métallurgiques ainsi que les rejets des véhicules thermiques sont responsables des rejets humains en cobalt. La concentration atmosphérique en cobalt est inférieure à 2 ng.m⁻³ et celle des eaux est inférieures à 5 µg.L⁻¹.

L'apport moyen en cobalt pour la population générale est inférieur à 50 µg.j⁻¹ et est alimentaire. Les prothèses en alliage de cobalt en s'usant relargue du cobalt et expose donc les porteurs à ce métal. Les personnes les plus exposés au cobalt sont les professionnels des industries de production du cobalt (115,118).

3.7.3.Toxicocinétique

L'absorption du cobalt est extrêmement variable. Elle dépend des variabilités individuelles, de l'état nutritionnel et de la solubilité des composés du cobalt. L'absorption pulmonaire varie de 52 à 78% et l'absorption digestive varie de 5 à 97 %. Enfin l'absorption cutanée est quasi-nulle car inférieure à 1%.

Le cobalt absorbé est lié aux protéines plasmatiques qui le distribuent à l'ensemble de l'organisme. Le cobalt est retrouvé préférentiellement dans le foie et les reins.

Le cobalt ne subit aucun métabolisme.

L'élimination du cobalt est urinaire et biphasique. La demi-vie de la première phase est de quelques jours, et la demi-vie de la deuxième phase est de quelques années (115,118,120).

3.7.4.Toxicodynamie

- Toxicité aiguë

L'intoxication aiguë par le cobalt est mal documentée chez l'homme. Les composés du cobalt étant irritants, ils peuvent entraîner des irritations de la peau et des muqueuses allant de la simple rougeur à l'ulcération. Par voie digestive le cobalt pourrait entraîner des diarrhées, des vomissements et des brûlures du tractus digestif (115,118,120).

- Toxicité chronique

L'intoxication par voie pulmonaire est la mieux décrite chez l'homme. En effet c'est par cette voie que sont exposés les ouvriers travaillant le cobalt. L'intoxication chronique entraîne chez l'homme une irritation respiratoire, de l'asthme et des pneumonies.

Les ouvriers exposés peuvent aussi développer une pathologie nommée « alvéolite fibrosante ». Tout d'abord les patients développent une toux, des dyspnées, des rhinites et des conjonctivites. Si l'exposition continue, des crépitations apparaissent à l'examen, les patients s'amaigrissent, parfois ressentent de la fièvre et développent un syndrome restrictif avec diminution de la perméabilité des alvéoles. Cette insuffisance respiratoire induite par le cobalt peut à la longue entraîner une insuffisance cardiaque. Ces symptômes sont dus à la fibrose interstitielle qui s'installe progressivement chez les ouvriers exposés au cobalt.

Le cobalt est aussi toxique pour le cœur. Une exposition chronique à cet élément entraîne des anomalies fonctionnelles ventriculaires et une cardiomégalie entraînant une insuffisance cardiaque. De plus, le cobalt entraîne une augmentation de l'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre d'hématies.

Le contact cutané avec le cobalt peut entraîner des dermites, de l'eczéma, et parfois une sensibilisation. Cette sensibilisation peut entraîner des réactions anaphylactiques.

La cancérogénicité du cobalt n'est pas établie et ses effets sur la reproduction ne sont pas connus chez l'homme. Seul des données chez l'animal sont disponibles. Chez le

rat, le cobalt entraîne une oligospermie et une diminution de la taille des testicules (115,118,120).

3.8. Le cuivre

3.8.1.Présentation :

Le cuivre est un métal de transition de numéro atomique 29 (111,121). C'est un métal de couleur rouge et assez malléable utilisé dans de très nombreux domaines. Ainsi le cuivre a remplacé le plomb dans le réseau d'adduction d'eau, il compose la chemise des ogives de munitions de petit calibre, il compose aussi très majoritairement le réseau électrique et électronique... Le cuivre est retrouvé dans de nombreux alliages comme le bronze ou le laiton. Les pièces de monnaies sont pour la plupart fabriquées en alliage de cuivre (maillechort ou cupronickel).

Le cuivre est aussi utilisé comme antifongique en culture biologique dans la bouillie bordelaise (sulfate de cuivre). Il est aussi indispensable dans les processus physiologiques puisqu'il permet notamment l'angiogenèse, la respiration mitochondriale ou encore l'absorption du fer (122-125).

3.8.2.Exposition :

On retrouve le cuivre de manière ubiquitaire dans les sols à une concentration d'environ 40 mg.kg⁻¹. Les principales sources d'expositions naturelles sont, comme pour la plupart des éléments étudiés, dues à l'érosion ou aux feux de forêts qui libèrent le cuivre dans les eaux et l'atmosphère.

Concernant l'exposition d'origine humaine, celle-ci est due aux activités industrielles, au trafic routier et aux activités agricoles. Dans la population générale, la dose quotidienne moyenne absorbée est d'environ 2 mg.j⁻¹. Ce cuivre est principalement d'origine alimentaire. La part du cuivre absorbée via l'eau est dépendante de l'état du réseau d'adduction d'eau. (125,126).

3.8.3.Toxicocinétique :

L'absorption du cuivre se fait majoritairement par voie orale. L'absorption pulmonaire du cuivre est de l'ordre de 50 %, ainsi l'exposition chronique à du sulfate de cuivre entraîne une accumulation du cuivre.

Par voie orale et donc digestive, l'absorption du cuivre est très variable et dépend de la forme chimique du cuivre. Le jéjunum et l'estomac sont les lieux principaux d'absorption du cuivre. On estime que le taux d'absorption du cuivre est en moyenne de 50 %. Le mécanisme d'absorption du cuivre est saturable et est réduit par l'absorption d'un réducteur (vitamine C par exemple) car les ions cuivriques (Cu²⁺) sont réduits en ions cuivreux (Cu⁺) moins absorbés.

L'absorption cutanée du cuivre est très faible voire inexistante.

Une fois absorbé, le cuivre est distribué. Tout d'abord le cuivre se fixe aux protéines plasmatiques (albumine, transcupréine et acides aminés) puis il atteint le foie.

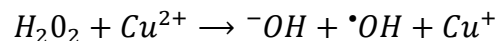
Au niveau du foie, le cuivre est transmis à la protéine ATP7B puis à la céruléoplasmine. C'est lié à la céruléoplasmine que le cuivre est distribué aux autres organes. Les organes où le cuivre est le plus retrouvé sont les reins, le foie, les muscles et la moelle osseuse (125,126).

Le cuivre ne subit pas un métabolisme d'élimination. Il est cependant impliqué dans certaines voies métaboliques dont le métabolisme de neurotransmetteurs, le métabolisme du fer et dans d'autres métabolismes. Il est aussi un cofacteur de nombreuses métalloprotéines. La toxicité du cuivre provient de l'inhibition enzymatique du système pyruvate-oxydase. De plus, en grande quantité, le cuivre produit des radicaux libres.

L'élimination du cuivre est à 98% biliaire (122,125,126).

3.8.4.Toxicodynamie :

Le cuivre en trop grande concentrations dans les cellules entraine la formation de radicaux libres selon la formule suivante :



Ces radicaux libres réagissent avec les lipides, les protéines ou encore l'ADN (33).

- Toxicité aiguë

Le cuivre ne présente aucune toxicité cutanée à court terme.

Contrairement à la voie cutanée, l'intoxication au cuivre par voie pulmonaire entraine certains effets. Pour les cas les plus bénins il est rapporté l'apparition d'un gout sucré dans la bouche. Pour les cas les plus graves on retrouvera chez eux une fièvre des métaux comme décrit au 3.2.4.

Enfin, l'intoxication par voie orale résulte le plus souvent d'ingestion massive de cuivre, volontaire ou accidentelle. Celui-ci provoquera un syndrome dysentérique qui a pour symptôme : nausées, vomissement, diarrhées, douleurs abdominales. Ce syndrome pourra entrainer une léthargie, une hémolyse et une rhabdomyolyse. Le foie et le rein peuvent aussi subir des dommages. Les premiers troubles surviennent à partir d'une dose de 120 µg.kg⁻¹ et la mort peut survenir à partir d'une dose de 150 mg.kg⁻¹ (125,126).

- Toxicité chronique

Très peu de données sont disponibles pour évaluer la toxicité chronique cutanée du cuivre. Il est seulement rapporté quelque cas d'irritations.

L'exposition chronique au cuivre entraine la formation d'un anneau brun sur le pourtour de l'iris ou encore la coloration verdâtre des cheveux et des ongles.

L'exposition pulmonaire chronique au cuivre entraine une irritation du tractus respiratoire. Le cuivre entraine aussi des complications plus sévères. Ainsi on retrouve

parfois des pneumopathies interstitielles chez les professionnels fortement exposés et non protégés.

Concernant la toxicité chronique du cuivre par voie digestive, celui-ci entraîne principalement des atteintes gastro-intestinales. On retrouve des nausées et douleurs abdominales. Quand l'exposition est conséquente, des atteintes digestives peuvent être retrouvées. Le cuivre peut aussi entraîner une stéatose, une anémie et une hépatite.

La maladie de Wilson est une maladie héréditaire qui entraîne une accumulation de cuivre dans le foie. Ses principaux effets sont les suivants : lésions cérébrales, troubles de la personnalité, hépatite, cirrhoses et anémie.

Une autre maladie de l'homéostasie du cuivre est la maladie de Menkes. Cette maladie héréditaire entraîne une carence en cuivre. Cette carence en cuivre est fatale, les enfants atteints n'atteignent pas l'âge adulte. Les enfants atteints présentent des cheveux clairsemés et dépigmentés, un retard de croissance et du développement, des vomissements, une peau pâle et des convulsions.

La cancérogénicité du cuivre ne semble pas établie et ne fait pas l'objet d'un consensus. (32,125–128)

3.9. L'étain

3.9.1. Présentations

L'étain est un métal de numéro atomique 50, il est de couleur argentée. C'est un métal omniprésent et utilisé quotidiennement. Ce métal est utilisé en alliage pour former notamment le bronze, il est utilisé en brasure ou pour fabriquer des instruments. L'étain est aussi utilisé en étamage dans les casseroles en cuivre et pour former la couche réfléchissante des miroirs. (129,130)

3.9.2. Expositions

La présence d'étain dans l'environnement est assez faible et en très grande majorité due aux activités humaines. Ainsi on retrouvera les plus grandes concentrations d'étain aux abords des industries utilisant ou produisant ce métal. L'apport alimentaire de l'étain est en moyenne inférieur à 10 mg.j⁻¹ et est en majorité une conséquence de l'utilisation de boîte de conserve étamée. (129,131)

3.9.3. Toxicocinétique

L'étain n'est que très peu absorbé par voie pulmonaire, cutanée ou digestive. Du fait de son très faible passage dans la circulation sanguine, l'étain peut s'accumuler au niveau des alvéoles pulmonaires. Quand l'étain est absorbé, il se fixe au niveau des globules rouges et est retrouvé au niveau des os, du foie et des reins. L'excrétion de l'étain est urinaire (129,132).

3.9.4. Toxicodynamie

- Toxicité aigüe

La toxicité de l'étain est assez faible. Lorsqu'il est inhalé en forte dose l'étain provoque une fièvre des métaux déjà traitée plus haut. Quand l'étain est ingéré il entraîne des atteintes digestives tels que des nausées, vomissements ou diarrhées (129,131).

- Toxicité chronique

La toxicité chronique de l'étain est aussi faible. Une exposition à l'étain par voie pulmonaire entraîne une stannose. C'est une pneumoconiose bénigne due à l'accumulation de l'étain dans les alvéoles. L'étain ne semble pas cancérogène ni reprotoxique (129,131).

3.10. Le mercure

3.10.1. Présentation

Le mercure, à température ambiante, se présente sous la forme d'un liquide argenté et son numéro atomique est le 80. Le mercure est ou a été utilisé dans de nombreux domaines. On le retrouve dans l'industrie électrique pour la fabrication de piles, lampes et tubes luminescents. Dans le domaine médical le mercure a été le composant du mercurochrome, des amalgames dentaires ou un traitement de référence de la syphilis. Le mercure est retrouvé dans la fabrication d'explosifs et de composants d'amorçage comme le fulminate de mercure. Il est aussi utilisé pour l'orpaillage puisqu'il s'amalgame à l'or et permet une extraction facile du métal précieux. Enfin, l'utilisation du mercure la plus connue du grand public est la fabrication d'instruments de mesure comme les thermomètres médicaux.

Il est bon de noter que du fait de sa toxicité toutes ces utilisations sont pour la plupart interdites ou fortement réglementées en Europe et en France (133–135).

3.10.2. Exposition

Les sources d'émissions naturelles de mercure sont principalement le dégazage naturel de la croûte terrestre et l'activité volcanique. Il est estimé que ces rejets naturels sont de l'ordre de 3000t par année. Les rejets de mercure dus aux activités humaines sont estimés à 4500t par an et proviennent de l'exploitation des mines, de la combustion de produits pétroliers et de l'incinération des déchets.

En moyenne le mercure n'est que très peu présent dans les eaux (environ 100 ng.L⁻¹) et l'environnement. Cependant les concentrations peuvent être beaucoup plus élevées si l'environnement est pollué par de l'orpaillage ou des activités industrielles, et peuvent entraîner des conséquences non négligeables pour les populations locales.

La population générale est exposée au mercure via l'alimentation et en particulier par les produits de la mer. Le mercure marin est surtout retrouvé sous une forme organique : le méthylmercure (MeHg). Le cas du méthylmercure est détaillé en 3.10.5.

Le mercure s'accumule dans la chaîne alimentaire. Et plus un organisme marin est en haut de cette chaîne plus il accumule du mercure. Par exemple, une sardine contient en moyenne 100 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ de mercure et le saumon en moyenne 500 $\mu\text{g.kg}^{-1}$. Les amalgames dentaires sont aussi source d'exposition au mercure.

3.10.3.Toxicocinétique

L'absorption du mercure est très bonne quand il est sous forme de vapeur et qu'il est absorbé par les poumons, ainsi le taux d'absorption du mercure est estimé à environ 80 %. Contrairement à la voie pulmonaire, la voie digestive ne permet qu'une très faible absorption du mercure. L'ingestion de mercure n'entraîne pas de symptôme. Enfin il n'existe pas d'information concernant l'absorption du mercure métallique par voie cutanée.

Après avoir été absorbé, le mercure subit l'étape de la distribution. Une fois dans la circulation sanguine, il se distribue principalement dans les hématies. La concentration du mercure est deux fois plus importante dans les hématies que dans le plasma. Le mercure élémentaire est ensuite oxydé en ion Hg^{2+} . Le mercure métallique est lipophile il passe donc la barrière hémato-encéphalique et la barrière foeto-placentaire et est distribué dans l'ensemble de l'organisme. Le mercure s'accumule dans le cerveau à cause du mécanisme d'oxydation du mercure élémentaire. La fraction de mercure élémentaire qui n'est pas encore oxydé passe la barrière hémato-encéphalique (BHE), puis est oxydé dans le cerveau en ions Hg^{2+} qui ne peuvent plus traverser la BHE. Il y a donc accumulation.

Une fois absorbé le mercure est métabolisé. Il subit une réaction d'oxydation principalement au niveau des hématies, du foie, des reins, du cerveau et dans une moindre mesure dans le reste du corps. L'enzyme responsable de l'oxydation est l'hydrogène peroxydase.

L'élimination du mercure est principalement urinaire et dans une moindre mesure fécale. La demi-vie est de l'ordre d'un ou deux mois. Lors d'une exposition courte d'environ 36 heures à une dose de mercure, l'élimination suit un modèle à double compartiment. Ainsi le mercure en excès est éliminé dans le mois qui suit l'exposition et le mercure qui a été stocké est éliminé dans un second temps (après deux mois). Lors d'une exposition au long cours, c'est-à-dire de plusieurs années, l'élimination du mercure suit un modèle à un compartiment avec une demi-vie de 55 jours (133,136,137).

3.10.4.Toxicodynamie

- Toxicité aigue

La toxicité cutanée et digestive du mercure métallique est pratiquement nulle car celui-ci n'est pas absorbé. Lors d'une ingestion il sera nécessaire de surveiller que le mercure ne soit pas allé dans les poumons à la suite d'une fausse route ou que le métal ne soit piégé par l'appendice. Dans les deux cas le mercure métallique piégé entraîne une inflammation de la zone provoquant soit une appendicite soit une inflammation du poulmon.

L'inhalation de vapeur de mercure entraîne la mort dans les cas les plus graves. Le mercure inhalé est irritant et provoque donc une pneumopathie avec œdème, de la toux et des troubles respiratoires. Il est aussi retrouvé des troubles digestifs, une asthénie, une hyperthermie et parfois une encéphalopathie. Les atteintes rénales sont possibles mais souvent discrètes. La mort survient par une asphyxie due à une alvéolite hémorragique.

Lorsqu'il est sous forme de sel, le mercure est un irritant très puissant. Ainsi lorsqu'il est ingéré sous cette forme, il provoque des troubles digestifs sanglants qui s'apparente à des brûlures chimiques. Ces signes évoluent ensuite vers des hémorragies abondantes et possiblement des perforations intestinales. Ces pertes liquidiennes entraînent un choc hémodynamique et donc une défaillance cardiovasculaire. Des atteintes rénales et pulmonaires peuvent aussi être retrouvées (133,136,137).

- Toxicité chronique

Les principales atteintes d'une intoxication chronique au mercure concernent le rein et le système nerveux central.

Les atteintes neurologiques sont les principaux symptômes d'une intoxication au mercure. Les premiers symptômes sont céphalées, asthénie, trouble du sommeil, trouble de l'humeur et de la personnalité. Ensuite et selon la gravité de l'intoxication, on peut retrouver des troubles de la mémoire, de la concentration. Les cas les plus graves présentent en plus des tremblements signe d'une lésion cérébelleuse et une chute importante des capacités cognitives. Ces atteintes sont proportionnelles à la durée et à la sévérité de l'exposition. Il faut aussi noter que la récupération des fonction cérébrales après traitement et arrêt de l'exposition n'est pas garanti. Les symptômes moteurs sont pour la plupart réversibles a contrario des atteintes cognitives.

Les atteintes rénales sont aussi possibles en cas d'intoxication chronique. Ici aussi les effets sont dose-dépendants. Ainsi les atteintes possibles sont une simple protéinurie, une lésion du tubule proximal voire des lésions glomérulaires. Cependant, les glomérulopathies sont dues à un mécanisme immunotoxique et ne surviennent pas obligatoirement.

Chez les enfants l'intoxication au mercure entraîne des symptômes assez différents des adultes puisque l'intoxication est appelée « pink disease » ou encore acrodynie. Les enfants touchés présentent des tuméfactions froides, humides et cyanotiques des extrémités associées à une desquamation. Des troubles du comportement sont aussi présent et l'on retrouve une apathie, une irritabilité et des insomnies. Ce tableau est complété d'une hypertension artérielle, d'une tachycardie et de sudations.

Le mercure entraîne aussi un *mercurialentis* qui correspond à un reflet brun de la capsule du cristallin.

Enfin certains intoxiqués présentent une stomatite, inflammation des muqueuses buccales.

Les données disponibles ne permettent pas de trancher en faveur d'une cancérogénécité. Les effets reprotoxiques sont eux clairement démontrés (133,136–138).

3.10.5.Cas particulier du méthylmercure

Le méthylmercure (MeHg) est une des formes les plus toxiques du mercure du fait de sa très bonne absorption. Le MeHg est principalement introduit dans l'alimentation humaine via les produits de la mer. En effet le MeHg peut être produit par différents microorganisme marins. Le MeHg alors produit dans les eaux est absorbé par les différents organismes aquatiques. Il se passe ensuite un phénomène de bio accumulation qui entraine une augmentation de la concentration du MeHg le long de la chaine alimentaire. Ainsi les prédateurs tels que le saumon sont les plus concentrés en mercure. L'exposition au MeHg est donc alimentaire et fortement variable en fonction des habitudes d'alimentation.

Le MeHg entraine des paresthésies buccales et des extrémités, des troubles de la marche et des mouvements anormaux. Il a aussi une toxicité auriculaire et visuelle puisque qu'il entraine une hypoacousie et une baisse de l'acuité visuelle. Si l'intoxication est forte, le MeHg entraine une encéphalopathie avec syndrome cérébelleux, confusion, cécité et surdité. Une atteinte rénale est possible.

A long terme le MeHg augmente le risque de maladie coronarienne. Il est aussi f etotoxique et tératogène. Il diminue les capacités cognitives des enfants de personnes fortement exposées (133,139,140).

3.11. Le nickel

3.11.1. Présentations

Le nickel est un métal de transition qui occupe la 28 me place du tableau périodique des éléments (141). Ce métal est utilisé dans de très nombreux domaines. Il est utilisé en alliage avec le fer pour créer des aciers inoxydables, avec le cuivre pour former du maillechort et du monel. Ainsi le nickel rentre dans la composition des pièces de monnaies, ustensiles de cuisine, instruments de musique... Ce métal est donc ubiquitaire. Le nickel est aussi très utilisé en chimie puisque on le retrouve dans les électrolytes de certains types de batteries, dans certains pigments ou catalyseurs (142–144).

3.11.2. Exposition

Le nickel est ubiquitaire dans l'environnement. Il est présent, en moyenne, à hauteur de 1% dans la croûte terrestre. Le nickel est aussi retrouvé dans l'environnement à cause des pollutions anthropiques. Ainsi la combustion d'énergies fossiles et l'incinération des déchets rejettent du nickel dans l'atmosphère. De plus les activités industrielles impliquant le nickel sont aussi responsables de la pollution environnementale au nickel. Enfin l'exposition au nickel est aussi due à sa présence quasi-universelle dans les alliages métalliques qui nous entourent.

L'apport alimentaire en nickel est d'environ 200 $\mu\text{g.j}^{-1}$ et en fonction de la composition des ustensiles de cuisine et de la robinetterie. L'apport alimentaire peut atteindre 1 mg.j^{-1} (142,144).

3.11.3. Toxicocinétique

L'absorption pulmonaire du nickel est d'environ 30 % pour les composés les moins hydrosolubles et l'absorption atteint 60 % pour les composés hydrosolubles. Concernant l'absorption par voie orale celle-ci varie énormément. Ainsi le nickel absorbé par l'eau de boisson rejoint le sang à hauteur d'environ 30 % alors que lorsqu'il est administré par la nourriture, le nickel est absorbé à 1%. D'autres paramètres comme une carence martiale, la présence de lait entier, café ou jus d'orange influencent le taux d'absorption digestif du nickel. En moyenne le nickel est absorbé par voie orale à hauteur de 5% de la dose absorbée. Enfin, l'absorption cutanée est très faible mais suffisante pour provoquer des dermites de contacts.

Le nickel, une fois absorbé, se lie aux protéines plasmatiques (albumine, L-histidine et α_2 -macroglobuline) puis il est distribué à tout l'organisme. Cependant on retrouve des taux de nickel plus élevés au niveau des reins, du foie, de la thyroïde, des surrénales, de la rate et du pancréas. De fortes concentrations pulmonaires de nickel sont retrouvées dans les cas d'exposition par inhalation.

Le nickel n'est pas métabolisé.

L'élimination du nickel est urinaire lorsqu'il a été absorbé et digestive quand il n'a pas été absorbé puisqu'il ne fait que passer. La demi-vie du nickel est inférieure à 24 heures (142,144).

3.11.4. Toxicodynamie

- Toxicité aiguë

La toxicité aiguë pulmonaire du nickel se répartit en deux phases, une première phase aiguë puis une phase subaiguë. La phase aiguë est caractérisée par des céphalées, vertiges, nausées, vomissement et irritabilité. Ensuite, après une période asymptomatique apparaît la phase subaiguë avec toux sèche, dyspnée, cyanose, tachycardie, sudation et syndrome gastro-intestinal. Dans les cas d'intoxication pulmonaire les plus graves, la mort survient par détresse respiratoire.

Par voie orale l'intoxication par le nickel entraîne nausées, vomissement, diarrhées, crampes abdominales, céphalées et ébriété. Les intoxications les plus graves entraînent un arrêt cardiaque et des comas.

L'effet toxique le plus commun pour la population générale est la dermite de contact (142,144).

- Toxicité chronique

L'exposition chronique respiratoire entraîne une irritation du tractus supérieur. Les symptômes observés sont une rhinite, des ulcérations de la cloison nasale, une anosmie, une sinusite, une bronchite... Quelques cas d'asthme ont été observés.

Les reins peuvent aussi être atteints puisque les travailleurs contaminés peuvent développer des atteintes tubulaires. Cependant ces atteintes restent rares.

Enfin l'exposition chronique au nickel par voie cutanée entraîne une allergie de contact. La sensibilisation survient après le port répété de bijoux fantaisie ou après une exposition professionnelle.

Les dérivés inorganiques du nickel sont classés dans le groupe 1 (cancérigène pour l'homme) puisqu'ils entraînent une augmentation du risque de cancer du poumon du sinus et du nez chez les travailleurs exposés. Le nickel élémentaire est lui classé dans les cancérogènes probables.

Les effets sur la reproduction humaine sont mal connus. Cependant, chez l'animal le nickel est embryotoxique et peut entraîner une atteinte des tubes séminifères.

3.12. Le plomb

3.12.1.Présentation

Le plomb est l'élément de numéro atomique 82 et fait partie de la famille des métaux pauvres. C'est un métal malléable, gris et dense. C'est l'élément stable le plus lourd (145,146). Le plomb est ubiquitairement présent dans la croûte terrestre. Son utilisation est très ancienne puisqu'il servait à la fabrication de canalisations d'adduction d'eau pendant l'empire romain. Aujourd'hui, il est encore largement utilisé. Ainsi le plomb est utilisé à 70 % pour la fabrication de batteries automobiles. Il est aussi utilisé pour la fabrication de munitions (147), la soudure, la fabrication de lest et la production de cristal. Il entre aussi dans de nombreux composés chimiques. Le plomb n'est plus utilisé dans les essences.

3.12.2.Expositions

Les rejets naturels de plomb sont anecdotiques et les sources de pollution de l'environnement sont en majorité humaines. Les rejets atmosphériques de plombs sont principalement dus à l'industrie de fonte du plomb et non au parc automobile puisque l'essence plombée n'est plus utilisée.

Concernant la pollution de l'eau, celle-ci est due aux activités sidérurgiques.

Le plomb est naturellement présent dans les sols, mais ceux-ci peuvent être contaminés par les retombées atmosphériques et les déchets industriels.

L'alimentation est l'une des sources d'exposition au plomb. Le plomb peut être apporté par des plantes cultivées sur un sol pollué. La consommation de foie et de reins d'animaux élevés sur un sol pollué entraîne également une exposition au plomb. Enfin, il est possible d'être exposé au plomb via les ustensiles de cuisine recouverts d'émail au plomb, l'utilisation de boîtes de conserve soudées au plomb (rares de nos jours) et l'utilisation d'ustensiles en alliage d'étain.

L'exposition par l'eau de boisson est elle aussi possible quand les réseaux d'adduction sont encore en plomb. Ainsi l'eau peut solubiliser le plomb de canalisations.

Ce phénomène est encore plus important si les eaux sont acides et qu'elles n'ont pas été traitées.

La troisième voie d'exposition au plomb est l'inhalation de poussière. La teneur en plomb des poussières est très variable et dépend de plusieurs facteurs. Le premier est la contamination de l'environnement par une industrie utilisant le plomb, qu'elle soit présente ou ancienne. Le deuxième facteur est l'emport des poussières de plomb du lieu de travail au domicile par les travailleurs. Enfin le troisième facteur est le plus important et correspond à la pollution du logement par les peintures au plomb. Lorsqu'elle se dégradent, elles tombent en morceaux qui peuvent être inhalés ou ingérés.

Enfin il est possible de s'exposer au plomb par la pratique d'activités utilisant le plomb : tir sportif, poteries artisanales, soudure au plomb... (148,149).

3.12.3.Toxicocinétique

L'absorption pulmonaire du plomb est possible pour les vapeurs et les poussières avec un faible diamètre (inférieur à 5 μm). Les poussières les plus grosses sont drainées vers le tube digestif. Il a été estimé que 30 % du plomb inhalé était absorbé.

L'absorption digestive du plomb se fait activement au niveau de la lumière intestinale et est donc saturable. La diffusion passive du plomb représente moins de 20% de la quantité absorbée. L'absorption du plomb dépend aussi de l'âge de la personne exposée. Les enfants de moins de deux ans ont un taux d'absorption du plomb de l'ordre de 50%, les enfants de dix ans absorbent le plomb à hauteur de 20 % et le taux d'absorption chez l'adulte est inférieur à 10 %. Différents facteurs facilitent l'absorption du plomb : la vitamine D, les graisses, le phosphore, le zinc, la vitamine B1, le magnésium, les carences martiales et les régimes pauvres en calcium.

Une fois absorbé le plomb se fixe à 95 % aux hématies où il reste piégé. Le reste est fixé à l'albumine et est mobile. Cette fraction du plomb est donc stockable dans les tissus. Le plomb sanguin a une demi-vie de 30 jours et représente 2% du plomb total. Les tissus mous stockent 10% du plomb total et c'est celui-ci qui est biologiquement actif. Le plomb des tissus mous a une demi-vie de 60 jours. Enfin le plus grand réservoir de stockage du plomb est l'ensemble des tissus osseux qui totalisent environ 90 % du plomb total. Le plomb s'y fixe par compétition avec l'ion calcium dans les cristaux d'hydroxyapatite. Le plomb osseux a une demi-vie d'environ 10 ans. En cas de modification du métabolisme osseux, le plomb peut être massivement relarg . Le plomb s'accumule dans les phanères.

Le plomb passe la BHE ainsi que la barrière placentaire, la plombémie foétale est corrélée à celle de la mère.

L'élimination du plomb est principalement urinaire puisque 75% du plomb éliminé utilise cette voie. Le reste est éliminé par voie fécale. Dans les cas d'exposition chronique, le plomb peut aussi être éliminé par les phanères. L'élimination est triphasique. La première phase a une demi-vie de quelques heures, la deuxième phase a une demi-vie d'une trentaine de jours et enfin la troisième phase a une demi-vie d'environ 10 ans (148,149).

3.12.4. Toxicodynamie

L'activité toxique du plomb résulte de la perturbation de plusieurs voies métaboliques. Par exemple, le plomb inhibe ainsi l'acide aminolévulinique déshydratase érythrocytaire. Le plomb a aussi une activité oxydante et productrice de radicaux libres. Le plomb modifie l'homéostasie du calcium et a une action sur les récepteurs du glutamate. Enfin, la toxicité chronique du plomb est décrite selon la plombémie plus que par le niveau d'exposition ou la voie d'exposition. Le plomb peut être considéré comme un toxique sans seuil car même pour des plombémies très basses, il existe des effets toxiques (148,149).

- Toxicité aigue

L'intoxication aigue au plomb reste rare. Ses premiers effets sont digestifs. On retrouve des coliques douloureuses, des crampes abdominales et des vomissements. Chez l'enfant, il est possible de retrouver une constipation. Ces signes sont accompagnés de lésions tubulaires avec une albuminurie, une oligurie et une diminution de la clairance à la créatinine. La formulation sanguine est aussi touchée lors d'une intoxication car le plomb entraîne une anémie en inhibant la synthèse de l'hème. Les intoxications les plus graves entraînent des lésions du système nerveux central (SNC) comme des céphalées, des agitations, des hallucinations, une encéphalopathie, un coma voire des convulsions. Des séquelles sont possibles. Enfin le foie est, lui aussi, touché. Le plomb entraîne une cytolysé hépatique et une diminution de la synthèse des cytochromes P450 et donc une diminution du métabolisme hépatique.

L'intoxication aigüe doit être traitée sous risque de se transformer en intoxication chronique (148,149).

- Toxicité chronique chez l'enfant

Les premiers effets d'une intoxication au plomb apparaissent chez l'enfant assez tôt, ainsi lorsque la plombémie est inférieure à 100 $\mu\text{g.L}^{-1}$ le plomb a déjà un effet sur le métabolisme. On observe chez l'enfant un retard du développement. La puberté est retardée ainsi que la maturité sexuelle et le gain staturo-pondéral est inhibé. A ce stade les reins sont aussi touchés puisque le plomb diminue le débit de filtration glomérulaire. A ce niveau de contamination, le plomb a aussi des effets neurologiques chez l'enfant car les premiers troubles cognitifs apparaissent et l'acuité auditive diminue. Le plomb entraîne une diminution du quotient intellectuel qui est directement corrélé à la plombémie. Ces troubles cognitifs sont définitifs. Ce niveau d'intoxication au plomb peut entraîner un retard pondéral à la naissance chez le nouveau-né.

A partir de 400 $\mu\text{g.L}^{-1}$ les enfants peuvent développer une encéphalopathie subaiguë. Cette forme subaiguë se traduit par une diminution de l'activité motrice, des troubles du sommeil et du comportement (irritabilité, apathie...).

L'encéphalopathie est possible dès une plombémie de 700 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Les enfants atteints développent les symptômes d'une hypertension intracrânienne : céphalées, vomissements, confusion, somnolence, troubles de l'équilibre, coma et convulsions.

Au-delà de $1000 \mu\text{g.L}^{-1}$, l'intoxication de l'enfant peut entraîner la mort. Les atteintes neurologiques dues au plomb entraînent des séquelles souvent invalidantes (déficit cognitif, épilepsies, troubles du comportement...).

- Toxicité chronique chez l'adulte

Chez l'adulte, lorsque la plombémie est inférieure à $100 \mu\text{g.L}^{-1}$, le plomb entraîne une élévation de la pression artérielle, une diminution de la filtration glomérulaire et une augmentation du risque de maladie rénale chronique.

Au-delà de $100 \mu\text{g.L}^{-1}$ le spermogramme est altéré.

Pour une plombémie comprise en 200 et $400 \mu\text{g.L}^{-1}$, la vitesse de conduction nerveuse diminue, les niveaux de protoporphyrine-zinc augmentent, signant une diminution de la synthèse de l'hème. Enfin on retrouve aussi une diminution de la synthèse de vitamine D. Ce niveau d'intoxication entraîne aussi des conséquences sur la reproduction humaine. Ainsi le risque d'avortement est augmenté et le sperme est altéré en qualité et en composition. Une intoxication au plomb entraîne des conséquences directes sur la spermatogenèse. Cette intoxication diminue la concentration et la mobilité des spermatozoïdes. Elle diminue aussi le volume des éjaculats et augmente la quantité de spermatozoïdes mal formés.

Le plomb empêche la formation de l'hème (figure 17) en inhibant trois enzymes qui sont détaillées dans le schéma suivant (150) :

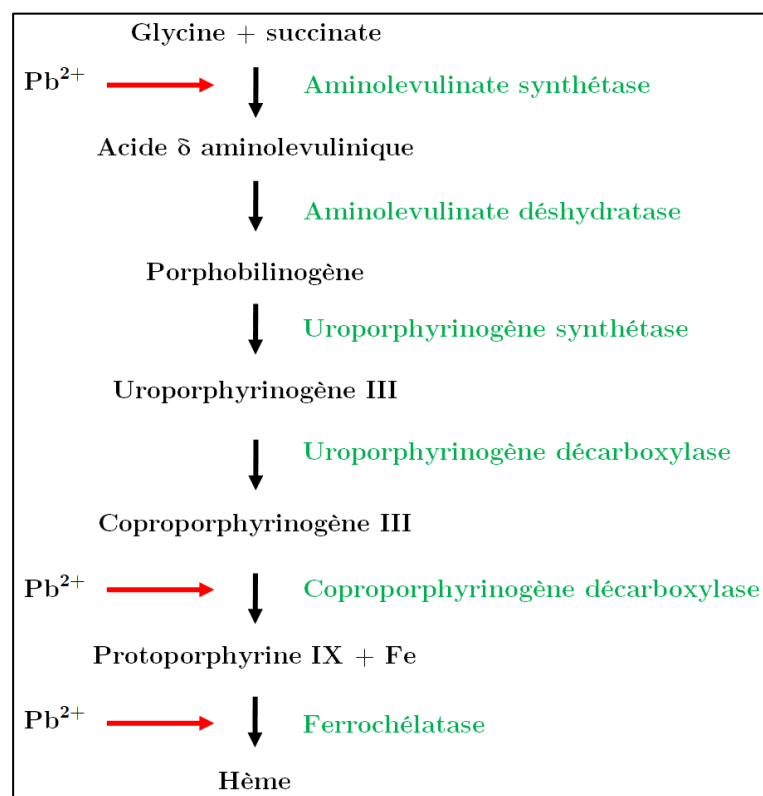


Figure 17 : Schéma de l'inhibition enzymatique par le plomb

A partir de $400 \mu\text{g.L}^{-1}$, la perturbation de la synthèse de l'hème, une hémolyse, une diminution de la production d'érythropoïétine (EPO) et du transport du fer

entraînent une légère diminution des niveaux d'hémoglobine. A ce niveau d'exposition, les reins commencent à être touchés puisque l'on retrouve les signes d'une atteinte tubulaire (enzymurie et protéinurie) qui reste malgré tout réversible. Enfin, les premiers signes neurologiques apparaissent, ainsi les intoxiqué ressentent une fatigue, des troubles émotionnels, des pertes de mémoires, des troubles du sommeil...

Ensuite, une plombémie supérieure à 500 $\mu\text{g.L}^{-1}$ augmente le risque de néphropathie glomérulaire et tubulaire. Cependant cette néphropathie n'apparaît qu'après une très longue exposition (plus de 10 ans), elle n'est pas réversible. Les patients pourront, à ces concentrations, commencer à ressentir des effets digestif (douleurs abdominales et constipations) causés par une atteinte du système nerveux autonome (SNA).

Au-delà de 700 $\mu\text{g.L}^{-1}$ l'anémie est caractérisée et les vitesses de conduction de l'influx nerveux dans l'axone commencent à être inférieures à la normale.

Quand la plombémie dépasse 1000 $\mu\text{g.L}^{-1}$ la neuropathie périphérique devient évidente, l'intoxiqué est touché par une paralysie pseudo-radiale, des tremblements des extrémités, une diminution de la force des extenseurs, parfois une diminution de la sensibilité et potentiellement un déficit moteur d'autres territoires (muscles des bras, membres inférieurs, thorax, larynx...). De plus à ces niveaux de concentrations, le plomb entraîne une colique saturnine qui se caractérise par des douleurs abdominales intenses, des constipations et possiblement des vomissements.

A partir de 1500 $\mu\text{g.L}^{-1}$ le foie est atteint et présente une cytolysse. Le rein est quant à lui atteint du syndrome de Fanconi. Ce syndrome entraîne une fuite massive de substances de l'organisme (glucose, phosphate, bicarbonates, potassium, acides aminés...) causé par un défaut de réabsorption tubulaire (151).

Enfin la mort survient quand la plombémie dépasse les 2000 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Comme écrit plus haut, la plombémie du fœtus est corrélée à celle de la mère. Bien que non tératogène le plomb est toxique pour le développement du système nerveux du fœtus.

Une exposition longue durée au plomb augmente le risque de cancer des poumons de l'estomac et des reins (148,149).

3.13. Le thallium

3.13.1.Présentation

Le thallium est un métal pauvre voisin du mercure et du plomb. Son numéro atomique est le 81. C'est un métal mou et gris argenté. Le thallium est de nos jours assez peu répandu dans les usages domestiques. On le retrouvait dans certains rodenticides, médicaments ou cosmétiques maintenant interdits. L'acétate de thallium était notamment utilisé pour traiter la syphilis ou la tuberculose. Aujourd'hui ses utilisations sont assez spécifiques. Il est utilisé dans la fabrication du verre pour modifier son indice de réfraction, dans la fabrication de semi-conducteurs et de certains lasers. En chimie, il est utilisé pour la fabrication de pigments, de colorants. Enfin le thallium-

^{201}Tl , isotope radioactif est utilisé en médecine comme produit d'imagerie cardiaque (152-155).

3.13.2.Expositions

Le thallium est rare dans la croûte terrestre. Sa concentration y est, en moyenne, de 1 mg.kg^{-1} . Cependant on le retrouve en très forte concentration dans le charbon. Ainsi les centrales thermiques brûlant du charbon sont de grosses émettrices de thallium atmosphérique. Les autres émissions de thallium se font par les industries d'affinage du cuivre, du plomb, du fer et du zinc. Ces émissions polluantes sont les principales sources d'exposition au thallium de la population française. Certaines plantes peuvent accumuler du thallium : ainsi, en cas de feux de forêt, le thallium peut être rejeté de manière naturelle dans les eaux et l'atmosphère. Les concentrations de thallium dans les eaux sont inférieures à $10 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$. Les apports alimentaires en thallium sont estimés à moins de $10 \text{ }\mu\text{g.j}^{-1}$ (152,153).

3.13.3.Toxicocinétique

L'absorption pulmonaire du thallium est très bonne à condition que les composés soient solubles dans l'eau et d'une granulométrie suffisamment fine pour atteindre les alvéoles. De plus l'absorption par voie orale est elle aussi très bonne car elle est supérieure à 90% de la dose ingérée.

Le thallium, une fois absorbé, est retrouvé pour un tiers dans le plasma et pour les deux autres tiers dans les hématies. Ensuite il diffuse à travers tout le corps sous forme ionique. On le retrouve en grande quantité dans le foie et les reins, en très faible quantité dans le cerveau ; et pas du tout dans les tissus adipeux. Le thallium passe la barrière placentaire.

Le thallium n'est pas métabolisé. Cependant le thallium a une structure similaire au potassium ce qui fait qu'il est traité comme tel par les cellules.

L'élimination du thallium est urinaire et sa demi-vie d'environ 5 jours. Il est aussi éliminé par les phanères.

3.13.4.Toxicodynamie

La toxicité du thallium se fait selon 5 modes d'action :

- Le thallium s'accumule dans les tissus riches en potassium et inhibe les métabolismes potassium-dépendants ce qui diminue la synthèse adénosine triphosphate (ATP).
- Le thallium entraîne une séquestration de la riboflavine (vitamine B2) via une inhibition enzymatique ce qui inhibe la production d'ATP.
- Il réduit la formation de kératine grâce à sa capacité à former des ponts-disulfures.
- Il endommage les ribosomes entraînant une diminution de la synthèse protéique.
- Il attaque les gaines de myéline du système nerveux (156).

- Toxicité aiguë

L'intoxication au thallium entraîne dans un premier temps la triade : nausées, vomissements et diarrhées.

L'atteinte neurologique est une des spécificités de la toxicité du thallium. Quelques jours après l'intoxication, le thallium entraîne des paresthésies et des hyperesthésies douloureuses des extrémités qui progressent de manière ascendante et s'aggravent pendant environ un mois. Les cas les plus graves développent des paralysies des muscles respiratoires. Le système nerveux central n'est pas épargné par le thallium. Ainsi, les intoxiqués souffrent d'asthénie, de céphalées, de troubles de l'humeur et d'insomnies.

L'atteinte du système nerveux autonome se traduit par une constipation, une hypertension artérielle et des troubles du rythme cardiaque.

Le thallium a aussi une toxicité cardiaque directe car il entraîne des troubles de la conduction et de la repolarisation.

L'intoxication au thallium entraîne une alopecie environ deux semaines après la contamination. Cette alopecie est réversible et c'est ce symptôme qui permet en général le diagnostic.

Des atteintes rénales et hépatiques sont possibles (153,157,158).

- Toxicité chronique

La toxicité chronique du thallium est assez mal documentée. Il semblerait que l'exposition chronique au thallium entraîne principalement des effets neurologiques tels qu'une asthénie, des céphalées, des troubles de la mémoire. Les cas les plus graves développent des troubles sensitivomoteurs. Une alopecie et des troubles gastro-intestinaux sont aussi retrouvés.

La cancérogénicité du thallium ne fait pas l'objet d'un consensus scientifique. Les effets sur la reproduction humaine du thallium sont mal connus. Chez l'animal il entraîne une diminution de la qualité du sperme et une diminution du poids des nouveau-nés (153,157).

3.14. Le vanadium

3.14.1. Présentation

Le vanadium est un métal de transition de numéro atomique 23. Il se présente souvent sous forme d'un métal gris-blanc avec une structure cristalline marquée (159). Le vanadium est utilisé dans deux grands domaines. Le premier et principal est la métallurgie et le deuxième la chimie. En métallurgie il est associé à d'autres éléments pour former différents alliages. Ces alliages sont utilisés pour la fabrication de moteurs d'avions, d'outillages, de chaudières, de châssis... Le vanadium a comme propriété d'absorber les rayons X ce qui en fait un métal de choix pour l'industrie nucléaire.

L'utilisation du vanadium en chimie est vaste. Ses dérivés minéraux sont utilisés comme catalyseurs, absorbant des UV, fabrication de batteries, pigments... (160–162)

3.14.2. Expositions

Le vanadium rejeté par l'environnement est principalement d'origine naturelle. Les rejets anthropiques sont minoritaires et sont dus aux activités industrielles. Le vanadium est assez peu présent dans les eaux de surface, sa concentration est en moyenne inférieure à 3 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Ces concentrations augmentent dans les régions volcaniques. Les taux atmosphériques de vanadium sont aussi très faibles, à distance des industries, la concentration est inférieure à 10 ng.m^{-3} . La source principale d'exposition de la population générale est l'alimentation, les apports en vanadium varient de 6 à 30 $\mu\text{g.j}^{-1}$. Les ouvriers les plus exposés sont ceux travaillant dans les industries produisant le métal (161,162).

3.14.3. Toxicocinétique

L'absorption du vanadium dépend de la solubilité de ses composés. La voie principale d'absorption mais aussi d'exposition est la voie pulmonaire. L'absorption du vanadium par cette voie est inférieure à 25%.

Par voie orale, le vanadium est encore moins absorbé. Les composés les mieux absorbés ne le sont qu'à environ 1%. Il en est de même pour la voie cutanée puisque pour une peau saine, l'absorption est quasi-nulle.

Le vanadium qui a pu être absorbé se trouve lié en majorité à la transferrine. Il est ensuite distribué au rein qui constitue le principal lieu de stockage. On retrouve du vanadium dans les os, le foie et les poumons. Le vanadium s'accumule dans le placenta sans traverser la barrière placentaire.

Le vanadium ne subit aucune réaction de métabolisation.

Le vanadium non absorbé est éliminé par voie digestive. La partie absorbée est éliminée principalement par voie rénale (90 %). L'élimination est triphasique. La première phase a une demi-vie d'une heure, la deuxième une demi-vie d'environ 24 heures et la dernière phase une demi-vie d'environ 10 jours (161,162).

3.14.4. Toxicodynamie

- Toxicité aigue

L'intoxication aigue par vanadium survient majoritairement par voie pulmonaire, le vanadium étant très peu absorbé par voie orale. L'intoxication aigue est le plus souvent retrouvée chez les ouvriers exposés aux vapeurs de vanadium. L'intensité de l'intoxication dépend du type de composés inhalé et de la quantité inhalé. Pour les intoxications les moins graves les symptômes sont une rhinite, une irritation de la gorge, des expectorations, une conjonctivite et éventuellement une diarrhée. Si l'intoxication est plus grave, les troubles digestifs sont beaucoup plus présents avec notamment des vomissements. Les symptômes respiratoires sont eux aussi exacerbés, avec l'apparition de bronchites et de bronchospasmes. Enfin, en cas d'intoxication

sévère, tous les symptômes précédents sont exacerbés et des atteintes du système nerveux sont retrouvées (tremblements, asthénie...).

Le contact du vanadium avec la peau peut entraîner des irritations et des brûlures sur la zone de contact.

L'intoxication aiguë par voie orale est très peu connue (161,162).

- Toxicité chronique

La toxicité chronique du vanadium est assez peu marquée. Chez les travailleurs exposés par voie pulmonaire la toxicité du vanadium semble due à son caractère irritant. Ainsi on retrouve chez ces personnes des irritations pulmonaires et oculaires, de la toux et des expectorations. Quelques bronchites sont aussi rapportées. Le vanadium irrite aussi le nez, il entraîne parfois une anosmie et une érosion du septum nasal.

Concernant les autres effets du vanadium, les exposés chroniques peuvent voir leur langue se tacher de noir. Le vanadium peut aussi entraîner des troubles neurologiques comme des céphalées, une asthénie, des vertiges, des tremblements et des troubles de l'humeur. Enfin, il est aussi rapporté quelques cas d'atteintes cardiaques, les patients présentaient des extrasystoles, des bradycardies et des palpitations.

Le vanadium ne semble pas cancérigène et il n'existe pas de données chez l'homme permettant d'affirmer que le vanadium est tératogène. Seules des données chez le rat sont disponibles. Le vanadium donné à des rates à des doses toxiques a entraîné des effets fœtotoxique (retard d'ossification, retard dans la prise de poids et de taille, non fermeture de la fente palatine...) (161,162).

3.15. Le zinc

3.15.1.Présentation

Le zinc est un métal gris de numéro atomique 30. Il est utilisé de nombreuses manières. Son usage principal est pour la galvanisation, ce procédé consiste à recouvrir de zinc une pièce en acier pour protéger ce dernier de la corrosion. Ensuite le zinc entre dans la composition de plusieurs alliages. On peut citer le laiton, le maillechort ou encore le zamak. Le zinc est aussi utilisé comme matériaux de couverture dans le bâtiment, dans la fabrication de batteries zinc-ion ou encore dans la fabrication de pièces de monnaie. Son utilisation en chimie est aussi courante. Les dérivés du zinc sont utilisés comme lubrifiants, catalyseurs, additifs de carburants, pigments anticorrosion ou fertilisants. Le zinc est aussi utilisé en médecine, il est, par exemple, le principe actif de l'Oxyplastine® indiqué dans les irritations de la peau (163–166).

3.15.2.Expositions

Comme pour la plupart des éléments décrits dans cette thèse, les sources d'exposition naturelle sont les éruptions volcaniques, les feux de forêts et le transport par les vents. Les sources humaines d'émission de zinc sont les activités industrielles

(métallurgie, galvanisation...), les épandages de fertilisants agricoles, la combustion des moteurs thermiques et l'usure des couvertures et pneumatiques.

Le zinc est naturellement présent dans la croûte terrestre, c'est un des éléments les plus abondants. La concentration dans les sols varie selon leur nature mais elle est en moyenne de 10 à 300 mg.kg⁻¹. Les concentrations du zinc dans les eaux sont en moyenne inférieures à 20 µg.L⁻¹ et les concentrations atmosphériques sont inférieures au microgramme par mètre cube. Les apports alimentaires dans la population générale sont d'environ 20 mg.j⁻¹. En milieu professionnel l'exposition se fait principalement par inhalation de vapeurs de zinc (163,167,168).

3.15.3.Toxicocinétique

L'absorption du zinc par voie pulmonaire n'est pas bien quantifiée mais elle dépend de la taille des aérosols et de la solubilité de ces derniers, plus ils sont fins et solubles plus ils sont absorbés. L'absorption du zinc par voie digestive est variable. Elle dépend de la quantité et du type de nourriture. Par exemple, elle est diminuée par les phosphates et le calcium et facilitée par l'eau de boisson. L'absorption dépend aussi de l'état nutritionnel, une personne carencée aura une plus grande absorption qu'une personne non carencée. Le taux d'absorption chez une personne non carencée est d'environ 30% et peut atteindre 90 % en cas de carence. L'absorption est jéjunale, saturable et fait appel à des transporteurs actifs.

Le zinc absorbé est en majorité plasmatique. Il se lie notamment à l'albumine. Il est ensuite distribué à l'ensemble de l'organisme. Il est ensuite principalement retrouvé au niveau des os, des muscles, du foie et du pancréas. Le zinc n'est pas métabolisé mais peut se lier aux métallothionéines.

Le zinc est éliminé surtout par voie digestive dans un pourcentage d'environ 80 %. La part d'élimination rénale dépend de l'âge, du sexe et d'éventuels traitements chélateurs et est d'environ 20 %. L'élimination est biphasique. La première phase a une demi-vie d'environ 10 jours et la deuxième phase d'environ un an (34,167,168).

3.15.4.Toxicodynamie

- Toxicité aiguë

La toxicité aiguë par inhalation du zinc est le plus souvent rencontrée chez les ouvriers des industries utilisant le zinc. Le zinc entraîne une baisse des capacités pulmonaires et une opacification du parenchyme. Dans les cas les plus graves, le zinc peut entraîner des œdèmes pulmonaires, des hémorragies sous pleurales, des fibroses, des nécroses du poumon et donc la mort par asphyxie.

Le zinc quand il est utilisé à haute température entraîne la fièvre des fondeurs. Cette affection a été détaillée au 3.2.4 de cette thèse.

Par voie cutanée, le zinc n'est pas toxique.

Par voie orale, une intoxication aiguë au zinc entraîne des vertiges, des léthargies et des difficultés motrices. De plus le zinc entraîne l'augmentation de l'amylasémie et

de la lipasémie. Enfin certains composés du zinc sont irritants et peuvent donc selon le site d'exposition entraîner des brûlures oculaires, des irritations, des ulcères... (163,167,168).

- Toxicité chronique

Une intoxication chronique au zinc peut entraîner des symptômes digestifs tels que nausées, vomissements, douleurs gastriques, ulcères et constipation. Ensuite, le zinc peut entraîner une anémie car il entre en compétition avec le cuivre qui joue un rôle dans la formation des hématies. Il entraîne aussi une diminution de la ferritine et de l'hématocrite. Enfin le zinc pris longuement à forte dose entraîne des altérations de la réponse immunitaire (leucopénie, altérations fonctionnelles des lymphocytes).

L'inhalation chronique de vapeurs de zinc entraîne un asthme allergique et des pneumopathies interstitielles.

Le zinc ne semble pas être cancérigène ni repro toxique (163,167,168).

4. Enquêtes épidémiologiques explorant l'expositions aux éléments

Ces études servent d'état des lieux de la santé nutritionnelle de la population générale ou de populations cibles. Elles permettent, au travers de mesures anthropométriques et d'échantillons biologiques, de mettre en place des indicateurs mesurables au sein de ces populations, afin de piloter les politiques de santé publique. Ces études successives se sont notamment intéressées à mesurer l'exposition à de nombreux xénobiotiques et notamment des éléments minéraux tels que les métaux et métalloïdes.

4.1. Contexte des politiques de santé publique.

4.1.1. Les PNNS (Plan national nutrition santé)

La nutrition joue un rôle important dans la santé publique puisque que les trois dimensions de la nutrition (alimentation, activité physique et état nutritionnel) jouent un rôle prépondérant sur la morbidité et la mortalité au sein d'une population. Une bonne alimentation et une bonne activité physique permettent d'éviter nombre de cancer et maladies cardio-vasculaires. Devant les vertus d'une bonne nutrition les pouvoirs publics ont mis en place différentes mesures et objectifs pour améliorer l'état nutritionnel et physique de la population française. Ces ensembles de mesures et d'objectifs sont rassemblés dans les PNNS qui sont régulièrement actualisé.

Les PNNS sont un ensemble de programmes quinquennaux gouvernementaux ayant pour objectif d'améliorer l'état de santé par la nutrition de la population française. Pour cela, ces plans fixent différents objectifs comme par exemple, une diminution de la quantité de sels consommé par les adultes, une diminution de la sédentarité ou encore la mise en place d'études permettant le suivi de différents indicateurs nutritionnels. En cela, ils s'inscrivent dans les orientations de la stratégie nationale de santé.

Le premier PNNS s'est déroulé de 2001 à 2005 et a mis en place les premiers outils de communication et les premières études de suivi dont l'ENNS que nous aborderons dans ce travail. Le PNNS 2, de 2006 à 2010, a continué le travail du précédant PNNS et a impliqué les collectivités et les marques de l'agroalimentaire pour atteindre ses objectifs. Le PNNS 3 (2011 à 2015) a accés son action sur la diminution de l'obésité et est responsable de l'étude Esteban décrite plus loin. Enfin le PNNS 4 s'est déroulé de 2019 à 2023 (169,170).

4.1.2. Les PNSE (Plan national santé environnement)

Les PNSE sont des plans similaires aux PNNS. Cependant, au lieu de traiter de la nutrition et de l'activité physique, les PNSE s'occupent des effets de l'environnement sur la santé de la population française. Tout comme les PNNS, les PNSE sont renouvelés tous les cinq ans. Le premier PNSE s'est tenu de 2004 à 2008, le deuxième

de 2010   2014, le troisième de 2015   2019 et le quatrième de 2021 à 2025. Les PNSE ont plusieurs objectifs dont ceux de mener des actions d'informations auprès du grand public, étudier et limiter les expositions environnementales à certaines substances et pathogènes (171).

4.2. CALIPSO

4.2.1.Présentation et objectifs

L' tude CALIPSO est l'étude des Consommations Alimentaires de produits de la mer et Imprégnation des forts consommateurs aux éléments traces, aux polluants et Oméga 3.

Cette étude résulte d'une commande de la DGAL (Direction Générale de l'Alimentation)   l'INRA (Institut National de Recherche Agronomique) et est paru en aout 2006. L'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) a contribué à la méthodologie et à l'interprétation des résultats de l'étude.

Cette étude s'inscrit dans un contexte ambigu puisque les toxicologues considèrent les produits de la mer comme des vecteurs de contamination à différents polluants ( l ments traces métalliques) et les nutritionnistes considèrent ces produits comme des aliments de haute qualité. Ainsi le PNNS préconise la consommation de poisson, de fruits de mers et de poisson gras en alternance au moins deux fois par semaine pour assurer des apports en oméga 3 suffisants (172 174). Calipso a donc été mise en place pour préciser les conséquences de ces préconisations.

L' tude CALISPO a plusieurs objectifs.

Tout d'abord, elle a eu pour but l'évaluation des apports en acides gras polyinsaturé de la famille des oméga 3 dans les populations étudiées, ainsi que celle de la composition en oméga 3 de différents produits de la mer. Elle s'est aussi intéressée aux biomarqueurs de l'apport en oméga 3.

Ensuite l'étude a eu pour objectif de quantifier le risque toxicologique des éléments-traces et des polluants organiques persistants dans le cadre d'une forte consommation de produits de la mer. Les polluants étudiés ici sont le mercure, le plomb, le cadmium, l'arsenic et l'étain. Ces éléments sont tous toxiques et leurs effets sont détaillés en partie 4. Les autres substances étudiées par CALIPSO ne seront pas ici traitées.

Enfin le dernier objectif de cette étude était de quantifier les habitudes de consommation des produits de la mer chez les forts consommateurs.

Pour répondre à ces objectifs, trois sous-études ont été menées. La première est une étude de la consommation alimentaire en produits de la mer. La deuxième est une étude des biomarqueurs sanguins et urinaires de l'exposition aux contaminants et aux oméga 3, et la troisième est une étude des teneurs en oméga 3 et polluants des produits de la mer achetés directement par les populations étudiées.

CALIPSO s'est concentrée sur les populations du littoral puisque ces populations sont les plus à risque d'être exposées à différents toxiques.

Nous nous intéresserons ici uniquement à l'exposition aux éléments étudiés par CALIPSO (174,175).

4.2.2.Méthodologie

4.2.2.1. Méthodologie des dosages biologiques des éléments traces.

Le bilan biologique des participants à l'étude a été réalisé fin 2004 et analysé par des laboratoires situés sur les 4 sites de prélèvements. Les matrices et les performances des méthodes analytiques sont décrites dans le tableau ci-après (176).

Substance	Matrice	Méthode	LOD ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	LOQ ($\mu\text{g.L}^{-1}$)
Arsenic total	Urine	ICP-MS	1.3	5
Arsenic inorganique	Urine	ICP-MS	N.C.	10.0
Cadmium	Sang total	ICP-MS	0.03 - 0.3	0.1 - 1
Cadmium	Urine	ICP-MS	0.1	0.5
Mercure	Sang total	ICP-MS	0.3	1.0
MéthylMercure	Sang total	ICP-MS	0.3	1.0
Plomb	Sang total	ICP-MS	0.03	0.7
Plomb	Urine	ICP-MS	0.15	0.5

Tableau 2 : Méthode, matrice et performances analytiques du dosage des métaux et métalloïdes (CALIPSO 2006)

4.2.2.2. Méthodologie des dosages alimentaires des éléments traces.

L'échantillon des produits de la mer analysés est composé de 159 produits frais, surgelés ou en conserve. Les poissons et crustacés frais ont été inclus quand leur consommation dépassait 1 g.j^{-1} par personnes. Enfin tous les prédateurs et produits de la mer en conserve ont été inclus.

L'échantillonnage de chaque produit a été réalisé selon plusieurs critères :

- Quantités et fréquences de consommation
- Modes de conservation (frais, congelés, en conserve...)
- Lieux d'approvisionnement (marché, poissonnier, pêche...)
- Origine du produit

Les performances analytiques et les méthodes de dosages sont décrites dans le tableau ci-après (176).

Substance	Méthode	LOD ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	LOQ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)
Plomb	ICP-MS	0.0004	0.001
Cadmium	ICP-MS	0.0004	0.001
Mercuré	GC – ICP- MS	0.0008	0.003
MéthylMercuré		0.0007	0.002
Arsenic	CLHP – ICP - MS	0.002	0.005
Arsénobétaïne		0.005	0.002
As(III)		0.002	0.008
DMA		0.002	0.008
MMA		0.007	0.02
As(V)		0.01	0.03
Organostanneux	MP AES		
MBT		0.0002	0.0005
DBT		0.0001	0.0004
TBT		0.00008	0.0003
MPT		0.0002	0.0008
DPT		0.0002	0.0005
TPT		0.0002	0.0005
MOT		0.0002	0.0005
DOT		0.0002	0.0008
TOT		0.0002	0.0008

Tableau 3 : Méthode, et performances analytiques du dosage des métaux et métalloïdes alimentaires (CALIPSO 2006)

4.2.2.3. Population de l'étude

La population de l'échantillon a été recruté sur quatre zones géographique. Ces quatre zones sont celle du Havre, de Lorient, la Rochelle et Toulon. Ces zones regroupent environ 25 communes. Elles ont été choisies car elles comportent un port de pêche permettant l'approvisionnement en produit de la mer en direct et permettent aussi la pêche à pied. Les sujets ont été choisis selon une méthode qui consiste à faire du porte-à-porte tous les cinq numéros selon un itinéraire choisi. Le nombre de participants devait être, au minimum de 1000.

Les critères d'inclusion à l'étude sont les suivants :

- Les sujets devaient être âgés de plus de 18 ans et sans limite d'âge maximum

- Consommer des produits de la mer au moins deux fois par jour
- Résider de manière permanente sur le littoral.
- Aucune distinction selon le sexe

Les critères d'exclusion pour le volet biologique sont les suivants :

- Refus de participer
- Souffrir de pathologies modifiant les taux d'imprégnation des contaminants (diabète, atteintes rénales, hypertension...)

Concernant la mesure de l'exposition alimentaire aux éléments traces, les effectifs des échantillons de population sont d'en moyenne 250 personnes par zone géographique.

Enfin, les échantillons sur lesquels ont été mesurés les concentrations en éléments traces ont un effectif d'environ 100 personnes par zone géographique (176)

4.3. EAT-2

4.3.1.Présentation et objectifs

L' tude EAT 2 ou Etude de l'Alimentation Totale 2 a été publiée en 2011. L'étude a été réalisée par l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) et financée par les ministères en charge de la santé, de la consommation et de l'alimentation.

L'EAT 2 repose sur un modèle international standardisé par l'OMS (organisation mondiale de la santé). Cette standardisation permet une comparaison entre les pays réalisant les mêmes études.

Une EAT consiste à analyser un échantillon de produits alimentaires représentatifs de la consommation de la population étudiée. Pour ce faire, l'EAT 2 s'est basée sur les données de l'étude INCA 2 (Etude individuelle des consommations alimentaires 2) qui décrit les habitudes de consommation des adultes et enfants français en qualité et en quantité. Ce qui fait la force de la méthode des EAT c'est que les échantillons alimentaires sont directement prélevés sur les points de vente finaux et préparés (lavés, cuisinés...) comme ils sont consommés. Ainsi les données obtenues sont les plus réalistes possibles.

L'étude a été initiée en 2006 et a duré 4 ans. Cette étude est la suite de l'étude EAT 1 conduite de 2001 à 2005. Cependant l'EAT 1 n'est pas de la même envergure que l'EAT 2. Cette dernière a recensé 400 substances chimiques de plus que l'EAT 1 et a étendu les prélèvements à l'ensemble du territoire et à des saisons différentes. EAT 1 ne s'était content  que d'une trentaine de substances échantillonnées sur trois villes.

L'objectif de l'EAT 2 a été de mesurer l'exposition « bruit de fond » par voie alimentaire de la population française à diverses substances.

La mesure de cette exposition « bruit de fond » permet l'évaluation du risque encouru par les consommateurs. Ainsi le législateur peut créer ou réviser une

réglementation concernant une substance toxique ou bien créer des recommandations de consommation en cas de substance bénéfique. Ensuite la surveillance des ces substances permet aussi d'établir les priorités de surveillance et de lutte quand des substances toxiques sont présentes en trop forte concentration dans les aliments. Pour finir, la surveillance régulière de ces substances permet d'évaluer l'efficacité des mesures prises par le législateur et les autorités de santé publique.

L'EAT 2 a mesuré 445 substances dont la présence est soit naturelle soit due à une contamination artificielle. Les substances qui sont ajoutées ou utilisées pendant le processus de fabrication, distribution et conservation ont aussi été analysées. Dans le cadre de cette thèse, seuls les 18 contaminants inorganiques compris dans cette étude seront étudiés (177–179).

4.3.2.Méthodologie

4.3.2.1. *Méthodologie des échantillonnages alimentaires*

Les données permettant l'échantillonnage alimentaire sont issues de l'enquête individuelle et nationale sur les consommations alimentaires Inca 2. Cette enquête a permis d'identifier les habitudes alimentaires de la population française. Si les données d'Inca 2 étaient incomplètes, les données du panel d'achat TNS-Secodip ont été utilisées.

Les aliments inclus dans Inca 2 ont été choisis selon deux critères principaux :

- Les aliments les plus consommés en quantité (gramme par semaine) et par plus de 5 % de la population.
- Les aliments susceptibles d'être de grands contributeurs à l'exposition des contaminant étudiés par EAT 2 dont les éléments traces.

Les échantillons ont été achetés dans les 8 régions (Nord-Ouest, Est, Ile-de-France, Ouest, Centre, Centre-Est, Sud-Ouest, Sud-Est) de l'étude Inca2 à deux périodes différentes (printemps-été et automne-hiver) et dans deux paires de villes différentes afin de garantir une bonne représentativité. Les aliments ont ensuite été répartis en neuf listes. Une liste nationale qui correspond aux aliments retrouvés de manière uniforme sur le territoire et provenant d'un seul producteur et huit listes régionales. Les listes régionales regroupent les aliments pouvant présenter des niveaux de contaminations variant avec la localisation géographique. Ces variations peuvent être dues aux modes de production ou à la pression environnementale.

Ainsi, 1319 échantillons ont été analysés représentant 212 aliments et 41 familles d'aliments (180).

4.3.2.2. *Méthodologie des dosages des éléments traces*

L'ensemble des éléments qui nous intéressent ont été analysés par ICP-MS. Les échantillons analysés ont été préparés et consommés. C'est-à-dire que les parties non comestibles ont été écartées puis les parties comestibles ont été cuisinées selon les méthodes déclarées dans l'étude Inca 2. Les performances analytiques sont détaillées dans le tableau ci-dessous (180).

Substance	Méthode	LOQ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)
Aluminium	ICP-MS	0.472
Antimoine	ICP-MS	0.001
Argent	ICP-MS	0.084
Arsenic	ICP-MS	0.010
Cadmium	ICP-MS	0.001
Chrome	ICP-MS	0.020
Cobalt	ICP-MS	0.002
Cuivre	ICP-MS	0.023
Etain	ICP-MS	0.003
Mercure	ICP-MS	0.010
Nickel	ICP-MS	0.053
Plomb	ICP-MS	0.005
Vanadium	ICP-MS	0.020
Zinc	ICP-MS	0.100

Tableau 4 : Méthode, et performances analytiques du dosage des métaux et m tallo ides alimentaires (EAT-2 2011)

4.4. ENNS

4.4.1. Présentation et objectifs

L'étude nationale nutrition santé ou ENNS est une étude menée en 2006 et 2007 par l'USEN (unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle) qui est une unité partagée entre l'institut de veille sanitaire, l'université Paris XIII et le conservatoire national des arts et métiers.

Cette grande étude fait suite à la mise en place du premier PNNS en 2001. Ce plan avait pour objectif d'améliorer la santé de la population française en étudiant et en améliorant son statut nutritionnel. Pour cela, différents objectifs ont été mis en place et des repères de consommation ont été diffusés au grand public. Le 9 aout 2004 a été votée une loi de santé publique qui a fixé 10 objectifs de santé publique (181). Ces objectifs ont été intégré dans le PNNS 2 (2006   2010).

Pour répondre à ces objectifs et pouvoir évaluer l'efficacité des mesures des PNNS successifs, les autorités de santé ont eu besoin de données descriptives et représentatives de la population française. L'ENNS a donc été mise en place.

L'ENNS avait trois critères pour guider son déroulement

- Avoir un échantillon aléatoire qui soit représentatif de la population française,
- Recueillir des données de suffisamment bonne qualité,
- Recueillir les données de l'activité physique, des apports alimentaires et nutritionnels et explorer certains marqueurs biologiques.

Pour ce faire l'étude, a donc mené différents recueils de données. L'ENNS rassemble une enquête alimentaire, une enquête anthropométrique et des mesures biologiques. Le programme biosurveillance de l'InVS (institut de veille sanitaire) a profité des mesures biologiques réalisées pendant l'ENNS pour analyser les taux de certains métaux, m tallo ides et pesticides. Ce sont ici les dosages des métaux et m tallo ides qui nous intéressent (182).

4.4.2.Méthodologie

4.4.2.1. Méthodologie de dosage :

Les matrices et les méthodes de dosages sont décrites dans le tableau ci-dessous (183).

Substance	Matrice	Méthode	LOD ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	LOQ ($\mu\text{g.L}^{-1}$)
Antimoine	Urine	ICP-MS	0.003	0.009
Arsenic total	Urine	ICP-MS	0.020	0.060
Arsenic inorg., MMA, DMA	Urine	ID-ICP-MS	0.5	0.75
Cadmium	Urine	ICP-MS	0.004	0.013
Chrome	Urine	ICP-MS	0.006	0.018
Cobalt	Urine	ICP-MS	0.001	0.004
Etain	Urine	ICP-MS	0.017	0.050
Mercure	Cheveux	ID-ICP-MS	0.01 $\mu\text{g.g}^{-1}$	0.03 $\mu\text{g.g}^{-1}$
Nickel	Urine	ICP-MS	0.043	0.129
Plomb	Sang	SAA-ET	2	10
Vanadium	Urine	ICP-MS	0.012	0.041

Tableau 5 : Méthode, matrice et performances analytiques des dosages des métaux et m tallo ides (ENNS 2006 - 2007)

3.4.2.2.Population de l'étude

L'échantillon utilisé pour cette étude a été composé par tirage au sort grâce aux données de l'INSEE (institut national de la statistique et des études économiques). Pour cela le territoire a été divisé en huit régions :

- Ile-de-France
- Nord, Picardie, Basse-Normandie et Haute-Normandie
- Bretagne, Pays de la Loire et Poitou-Charentes
- Centre, Bourgogne, Limousin et Auvergne
- Aquitaine, Midi-Pyrénées
- Languedoc-Roussillon et Provence-Alpes-Côte d'Azur
- Rhône-Alpes et Franche-Comté
- Lorraine, Alsace et Champagne-Ardenne.

Chaque région ainsi formée a été divisée en unité primaire géographique (UP). Ces UP correspondent à un degré d'urbanisation. Ainsi les UP se répartissent de la manière suivante :

- Strate 0 pour les UP rurales
- Strate 1 pour les UP de moins de 20 000 habitants
- Strate 2 pour les UP de 20 000 à 100 000 habitants
- Strate 3 pour les UP de plus de 100 000 habitants
- Strate 4 pour la ville de Paris.

Ce découpage du territoire français a permis de créer 32 strates de tirage au sort. Les sujets de l'étude ont donc été tirés au sort dans ces strates en fonction de la répartition de la population française dans ces strates. Cette méthode a permis un tirage au sort représentatif de la population française au sein du territoire français.

Les critères d'inclusion à l'étude pour la population adulte sont les suivants :

- Être âgé de plus de 18 ans
- Résider en France en février 2006 et février 2007
- Aucune distinction selon le sexe

Les critères d'exclusion sont :

- Age supérieur à 74 ans
- Absence de compréhension du français
- Etat de santé nécessitant une nutrition artificielle
- Refus de participation
- Déménagement prochain
- Résident de foyer collectifs

L'échantillon sur lequel a été mesuré le métal urinaire est composé de 1991 personnes. L'effectif sur lequel le dosage du mercure capillaire a été réalisé est de 365 personnes (183).

4.5. ESTEBAN

4.5.1.Présentation

L'étude ESTEBAN est une étude nationale de santé publique conduite de 2014 à 2016. Cette étude s'inscrit directement dans la lignée de l'étude ENNS déjà abordée dans cette thèse et constitue une sorte d'ENNS 2. Cette étude a pour but d'être réalisée tous les sept ans afin de garantir un suivi rigoureux des paramètres étudiés.

ESTEBAN étude est composée de trois sous études avec chacune leurs objectifs. Les objectifs principaux de l'étude ESTEBAN sont les suivants :

- Mesurer l'imprégnation de la population de France métropolitaine à des substances ayant un effet toxique ou présumé.
- Décrire les consommations alimentaires, l'activité physique et l'état nutritionnel de cette même population.
- Chez les enfants, estimer la prévalence des maladies allergiques. Chez les adultes, estimer la prévalence du diabète, des maladies rénales chroniques, de la BPCO et de l'asthme ainsi que les facteurs de risque cardio-vasculaire (184).

Dans le cadre de cette thèse, seule la partie de biosurveillance nous intéresse. Cette partie a été mis en place par le PNSE 2 suite à la loi du 3 aout 2009 qui prévoit « *un programme de biosurveillance permettant de mettre en relation la santé de la population et l'état de son environnement et d'évaluer les politique publiques en matière de lien entre la santé et l'environnement* » (185).

Cette partie a permis de surveiller la présence de substances chimiques et éventuellement leurs biomarqueurs dans le sang, les urines ou encore les cheveux. De plus ce volet s'inscrit en parallèle d'autre programmes étrangers comme le GerES allemand, le NHANES américain ou encore l'ECMS canadien (184,186).

4.5.2.Méthodologie

Les articles publiés dans le cadre de la biosurveillance qui seront traités ici sont les suivants :

- Imprégnation de la population française par l'arsenic, le cadmium, le chrome total, le cuivre, le nickel, le plomb et le mercure (49,50,187-191).
- Evaluation de l'imprégnation de la population française par les métaux grâce aux dosages urinaires (192).
- Résumé de l'imprégnation de la population française par les métaux et métalloïdes (193).

4.5.2.1. Méthodologie de dosage

Au total 2419 échantillons ont été analysés pour la population adulte. Les matrice, méthodes et performances analytiques sont résumées dans le tableau ci-dessous (49,50,187-192).

Substance	Matrice	Méthode	LOD ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	LOQ ($\mu\text{g.L}^{-1}$)
Aluminium	Urine	ICP/MS	0.2	0.5
Antimoine	Urine	ICP/MS	0.003	0.008
Arsenic total	Urine	CLHP – ICP/MS	0.01	0.04
Arsenic inorg., MMA, DMA	Urine	CLHP – ICP/MS	0.2	0.5
Cadmium	Urine	ICP/MS	0.002	0.005
Chrome	Urine	ICP/MS	0.02	0.08
Cobalt	Urine	ICP/MS	0.01	0.04
Cuivre	Urine	ICP/MS	0.07	0.024
Etain	Urine	ICP/MS	0.01	0.03
Mercure	Cheveux	ICP/MS	0.005 $\mu\text{g.g}^{-1}$	0.012 $\mu\text{g.g}^{-1}$
Mercure	Urine	ICP/MS	0.012	0.040
Nickel	Urine	ICP/MS	0.02	0.07
Plomb	Sang total	ICP/MS	0.6	2
Thallium	Urine	ICP/MS	0.001	0.004
Vanadium	Urine	ICP/MS	0.004	0.02
Zinc	Urine	ICP/MS	0.3	1

Tableau 6 : Méthode, matrice et performances analytiques du dosage des métaux et métalloïdes (ESTEBAN 2014 - 2016)

4.5.2.2. Population de l'étude

La population étudiée par ESTEBAN est un échantillon de la population française âgée de 6 à 74 ans. ESTEBAN avait pour objectif de recruter 4000 adultes, hommes et femmes. Pour ce faire, les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Résider en France métropolitaine.
- Être âgé de 18 à 74 ans pour la population adulte.
- Être joignable par téléphone.
- Parler et comprendre le français.
- Accepter de participer à la totalité de l'étude.

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Être atteint d'une pathologie empêchant le bon déroulement de l'étude (nutrition artificielle, contre-indication au prélèvement sanguin...).

- Déménagement hors des zones de l'étude dans les deux mois suivant l'inclusion.
- Être indisponible pendant les 2 mois suivant l'inclusion.

Le tirage au sort des participants a utilisé le même découpage que pour l'étude ENNS décrite plus haut et selon les données du recensement général des populations de 1999. Les dosages des éléments-traces métalliques se font lors d'une visite médicale soit au domicile des participants soit en centre d'examen de santé de l'assurance maladie (186).

4.6. Analyse des résultats

4.6.1.L'aluminium

L'aluminium est très peu étudié, seul l'étude ESTEBAN a mesuré l'imprégnation dans la population générale. L'étude EAT 2 a mesuré les apports quotidiens. L'apport quotidien moyen est de 40.3 mg.j^{-1} (178,192).

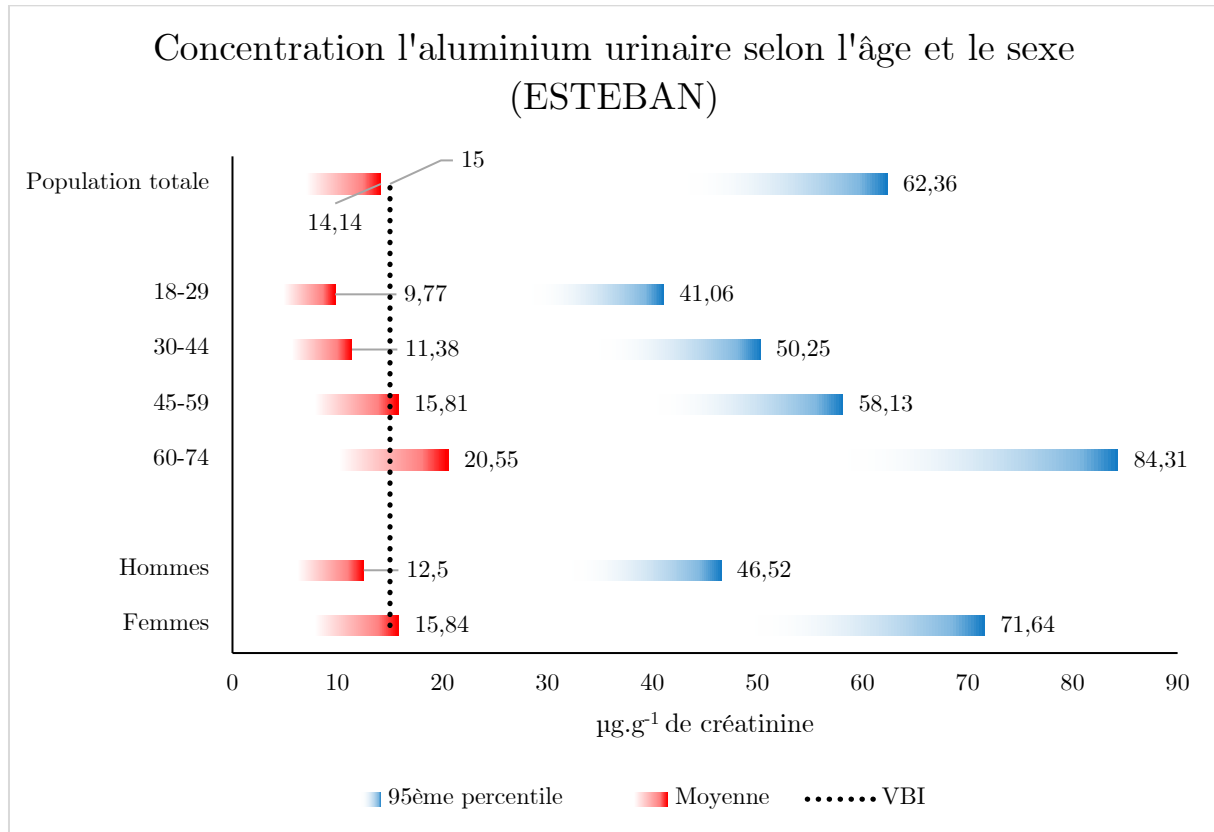


Figure 18 : Concentration l'aluminium urinaire selon l'âge et le sexe (ESTEBAN)

Grace au graphique ci-dessus, on peut conclure que les concentrations moyennes d'aluminium sont équivalentes à la VBI et ce peu importe la classe d'âge et les types de population. Les femmes ont une concentration moyenne supérieure aux hommes. L'aluminium s'accumule avec le temps. On peut observer que les 95^{ème} percentiles sont quasiment cinq fois plus élevés que les moyennes ce qui témoigne d'une forte variabilité inter-individuelle. Malheureusement, l'ENNS n'a pas mesuré l'imprégnation pour cet élément. Il n'y a donc pas de point de comparaison pour évaluer la tendance des niveaux d'imprégnations.

4.6.2.L'antimoine

L'antimoine n'a pas été étudié par CALIPSO. Les apports moyens calculés par EAT 2 sont de $0.04 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Le graphique ci-dessous expose les données des études ENNS et ESTEBAN (178,192,194).

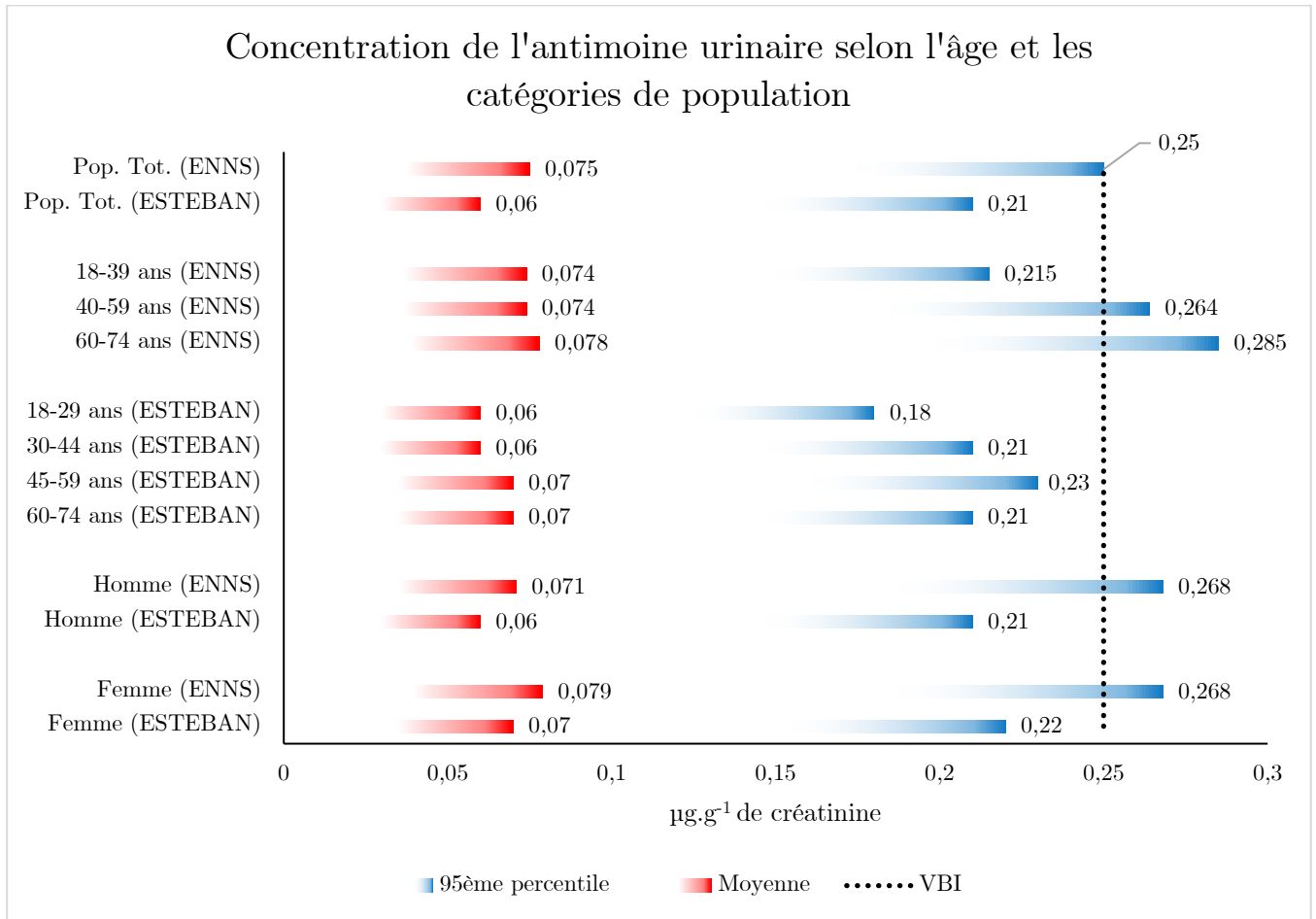


Figure 19 : Concentration de l'antimoine urinaire selon l'âge et les catégories de population

Concernant les concentrations en antimoine des populations féminine, masculine et générale, il n'y a pas de différence entre les deux études. Les taux d'imprégnation sont stables sur les sept ans qui séparent les études.

L'évolution des concentrations urinaire en antimoine dans chaque classe d'âge suit la même logique et restent en dessous de la VBI. Il n'y a pas de différence entre les deux études.

4.6.3.L'argent

L'argent n'est que très peu étudié, seuls les apports ont été mesuré par EAT 2. Ils sont d'en moyenne de $2.65 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Cependant cette moyenne a été calculé en excluant les individus avec des taux inférieur à la LOQ et 82 % de la population de l'échantillon avait un taux inférieur à cette LOQ. Cela pourrait témoigner des très faibles niveaux de contamination de la population par l'argent (178).

4.6.4.L'arsenic

On rappelle que l'arsenic organique n'est pas considéré comme toxique. Seul l'arsenic inorganique est toxique. L'arsenic inorganique, le MMA et le DMA seront abrégés en Asi. L'arsenic total est la somme de l'arsenic inorganique et de l'arsenic organique.

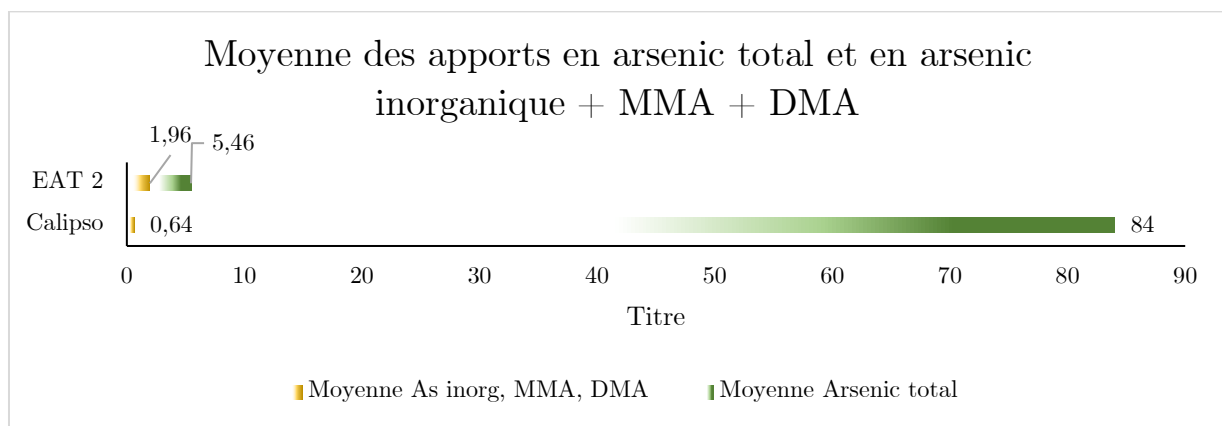


Figure 20 : Moyenne des apports en arsenic total et en arsenic inorganique + MMA + DMA

Les apports en Asi pour la population générale évalués par EAT 2 sont de $1.96 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{sem}^{-1}$. Les apports en Asi des produits de la mer chez les forts consommateurs sont de $0.64 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{sem}^{-1}$.

On remarque que la consommation de produit de la mer augmente fortement l'exposition à l'arsenic organique ainsi le rapport arsenic total/Asi est de 130 pour l'étude CALIPSO alors qu'il est de 2.8 pour EAT 2.

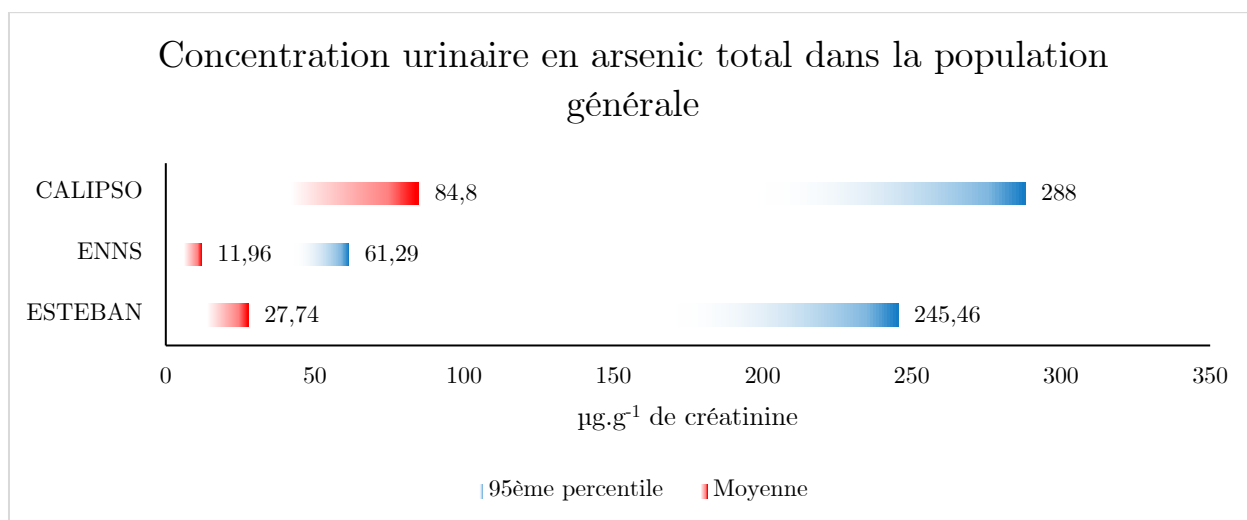


Figure 21 : Concentration urinaire en arsenic total dans la population générale

Les concentrations urinaires moyennes en arsenic total dans la population générale ont presque triplée entre ENNS et ESTEBAN. On remarque aussi que les concentrations moyennes d'arsenic total pour CALIPSO sont bien plus élevées que les concentrations moyennes d'ENNS ce qui montre que la consommation de produits de la mer induit une surconsommation d'arsenic total.

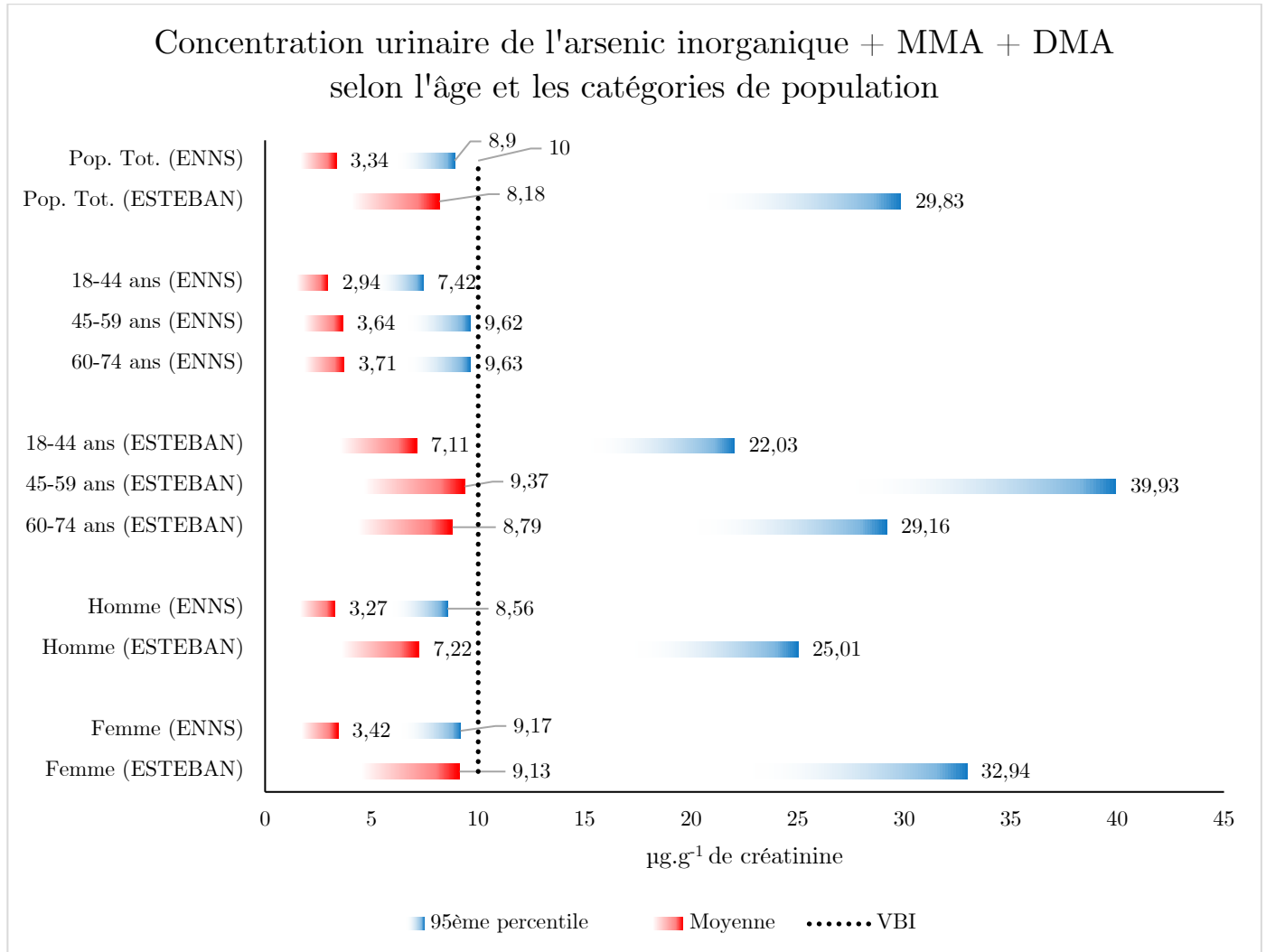


Figure 22 : Concentration urinaire de l'arsenic inorganique + MMA + DMA selon l'âge et les catégories de population

Les concentrations d'Asi suivent la même évolution entre l'étude ENNS et l'étude ESTEBAN que ce soit pour la population générale, féminine ou masculine. On remarque aussi que les concentrations moyennes chez ESTEBAN sont au niveau de la VBI alors que sept ans avant elles étaient bien inférieure. Les 95^{ème} percentiles d'ESTEBAN sont bien supérieur à la VBI.

Les concentrations moyennes d'Asi selon les classes d'âge sont aussi en augmentation entre ENNS et ESTEBAN. Cependant, l'arsenic ne semble pas s'accumuler avec l'âge, les taux moyens ne sont pas différents. Les évolutions des concentrations en fonction des classes d'âges entre ENNS et ESTEBAN suivent la même tendance que les concentrations moyennes de la population générale (178,187,194,195).

4.6.5. Le cadmium

Les apports de cadmium calculés par EAT 2 dans la population générale sont de $1.12 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{sem}^{-1}$. Chez les forts consommateurs de produits de la mer, les apports en cadmium marin sont de $2.44 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{sem}^{-1}$. On rappellera que les apports évalués par CALIPSO sont uniquement dus aux produits de la mer, les aliments terrestres ne sont pas compris dans le calcul. Les données d'imprégnations rapportées par CALIPSO, ENNS et ESTEBAN sont résumés dans le graphique ci-dessous.

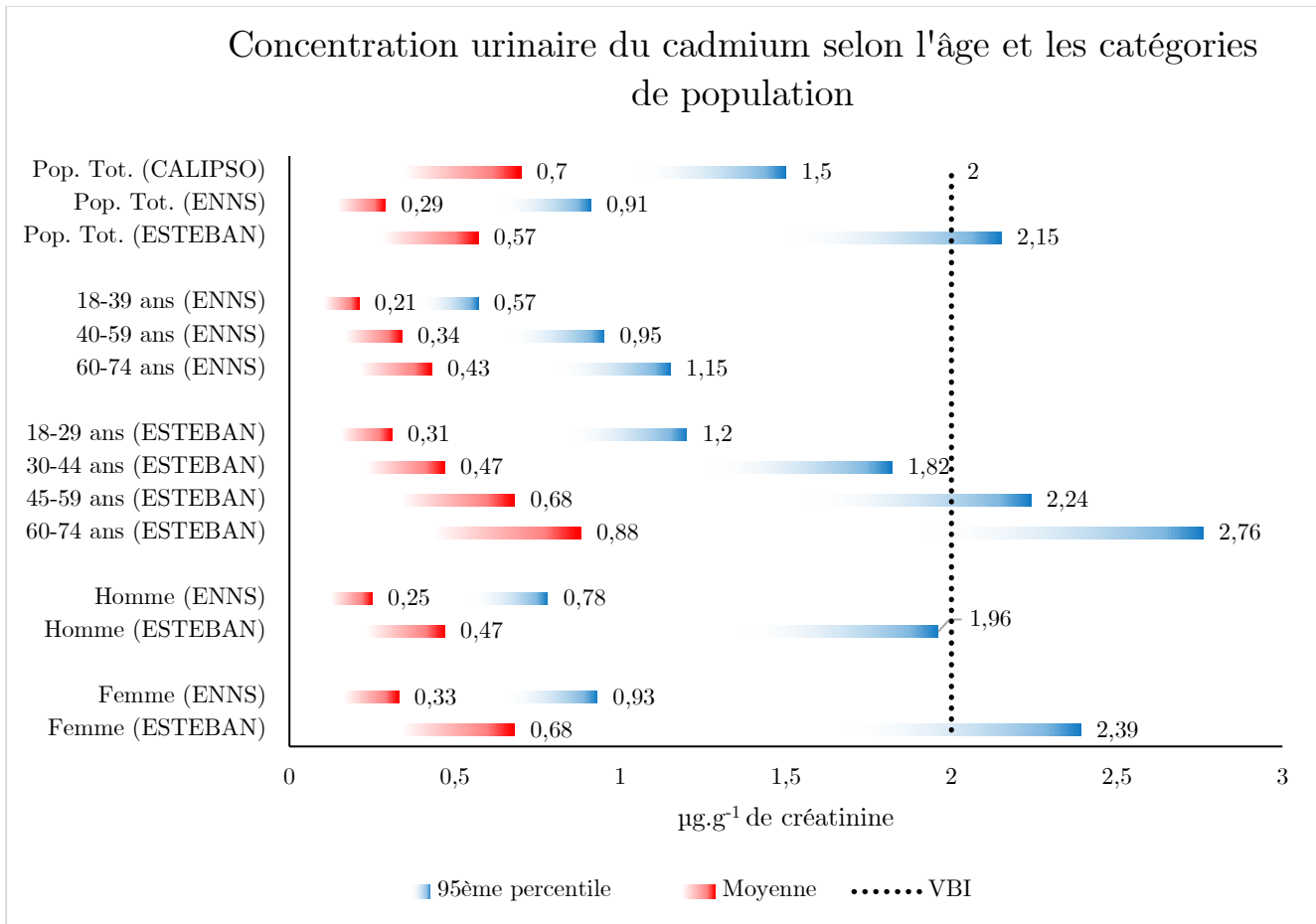


Figure 23 : Concentration urinaire du cadmium selon l'âge et les catégories de population

Concernant les concentrations urinaires en fonction du sexe, elles sont plus élevées chez ESTEBAN par rapport à ENNS. En sept ans, les concentrations moyennes de cadmium urinaires des hommes et des femmes ont doublées. Cependant, elles restent inférieures à la VBI.

Pour la population générale le constat est le même entre ENNS et ESTEBAN. Les forts consommateurs de produits de la mer ont cependant une concentration moyenne plus élevée que la concentration moyenne évaluée par ENNS. On peut donc conclure que la consommation de produit de la mer augmente l'imprégnation au cadmium par augmentation de l'exposition.

On peut aussi observer que la concentration moyenne d'ESTEBAN n'est pas différente de celle de CALIPSO. L'augmentation des concentrations en cadmium entre 2006, date de CALIPSO, et 2014 a permis à la population générale de rattraper la

population fortement exposée au cadmium par les produits maritimes. Il serait intéressant de connaître les taux de cadmium des populations étudiées par CALIPSO en 2014 pour savoir si cette hausse touche aussi les forts consommateurs de produit de la mer.

Les concentrations en cadmium urinaire suivent la même évolution entre ENNS et ESTEBAN et cela pour chaque classe d'âge. De plus, dans chaque étude, les concentrations moyennes augmentent entre chaque classe d'âge. Le cadmium s'accumule avec l'âge.

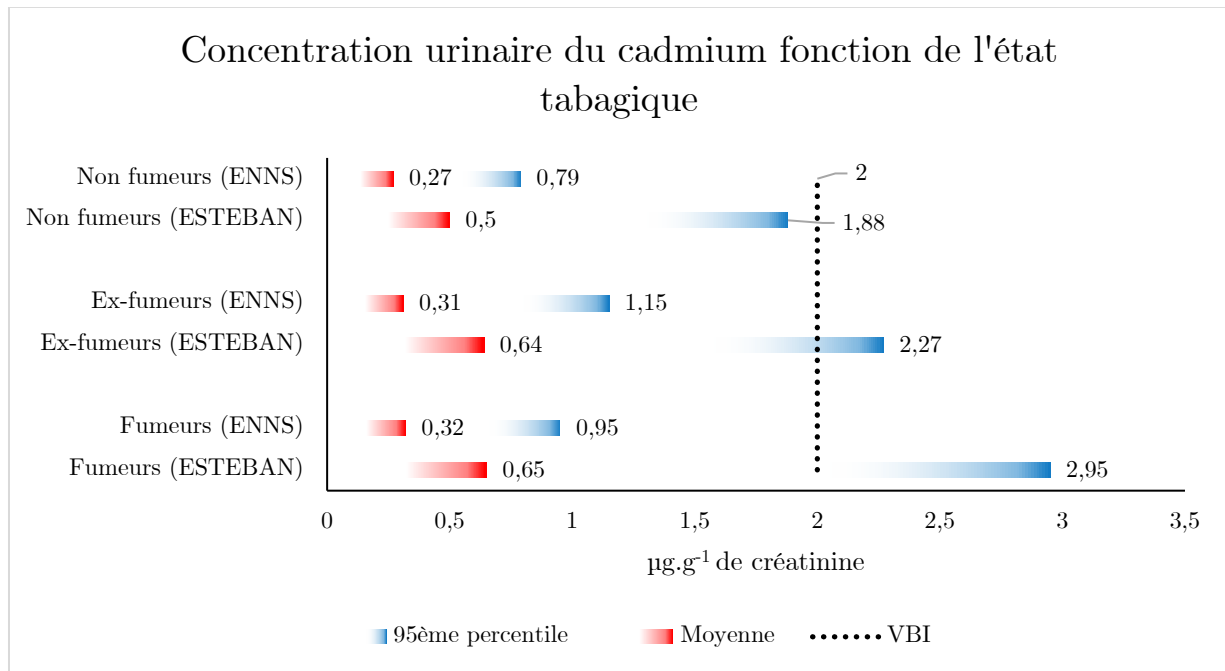


Figure 24 : Concentration urinaire du cadmium fonction de l'état tabagique

Enfin, peu importe le statut tabagique, les taux de cadmium sont eux aussi doublé entre ENNS et ESTEBAN. Dans les deux études, il y a une différence entre fumeurs et non-fumeurs. Le tabac est donc un facteur de contamination au cadmium. Enfin, il n'y a pas de différence entre fumeurs et ex-fumeurs, ce qui montre encore une fois que le cadmium a tendance à s'accumuler (178,188,194,195).

4.6.6. Le chrome

Le chrome n'est pas étudié par CALIPSO. Ses apports moyens sont de 277 µg/j. Les imprégnations de la population en chrome sont détaillées dans la figure suivante.

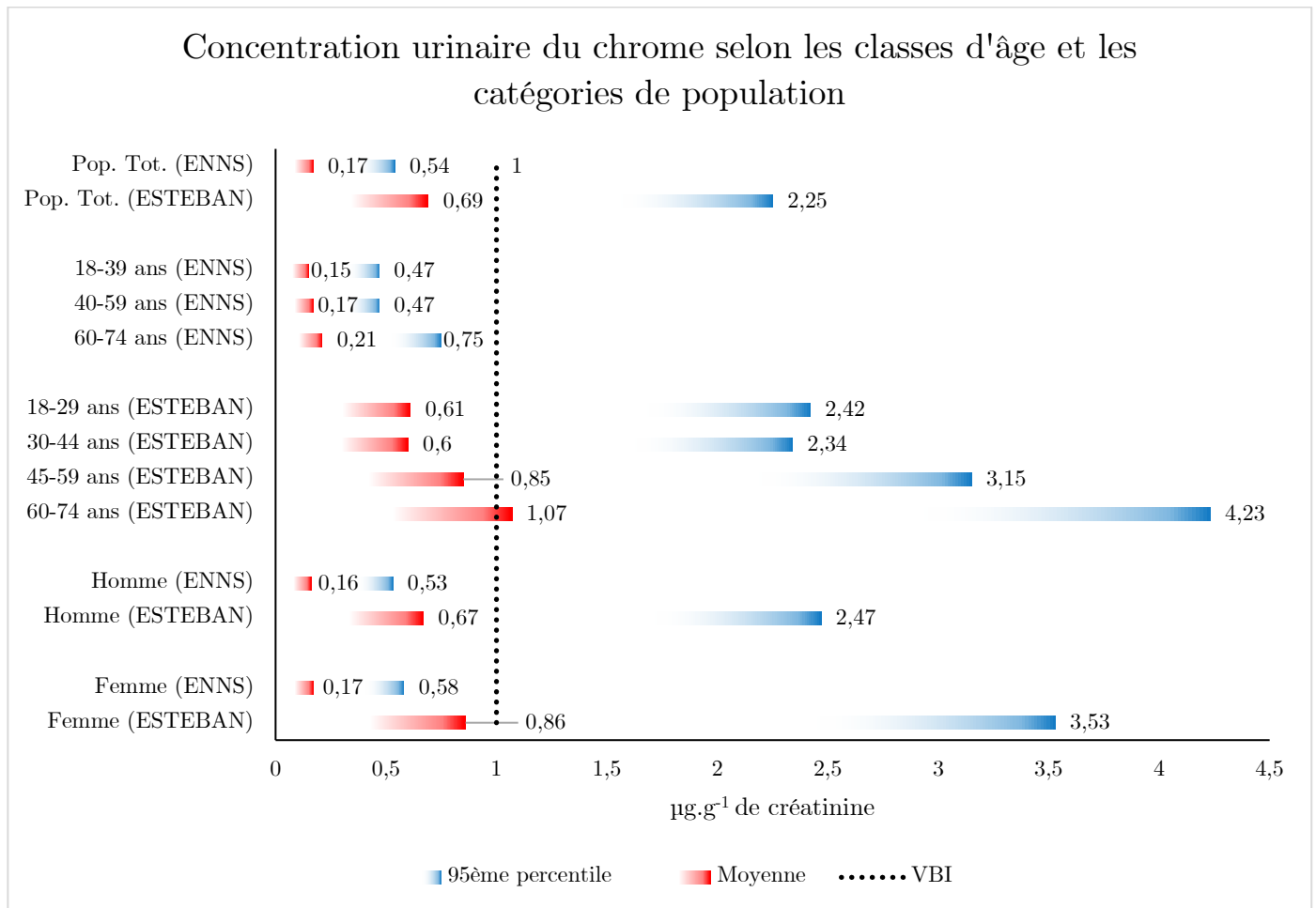


Figure 25 : Concentration urinaire du chrome selon les classes d'âge et les catégories de population

Les deux études ENNS et ESTEBAN ont mesuré l'imprégnation en chrome des populations. On rappelle que sept ans séparent ces deux études. Que ce soit pour les hommes et les femmes, les concentrations moyennes ont augmenté de quasiment 400 à 500 %. Le constat est le même pour la population générale.

Concernant les imprégnations en fonction des catégories d'âge, ce sont les mêmes résultats. Chaque catégorie d'âge voit sa concentration moyenne en chrome multipliée par 4 à 5. Ensuite, on remarque que pour ESTEBAN le chrome a tendance à s'accumuler avec l'âge, ainsi les concentrations de chrome passent du simple au double entre la tranche d'âge la plus jeune et celle la plus vieille. Ce qui n'est pas le pour l'ENNS, ici les concentrations augmentent de seulement de 25 % entre les deux classes d'âge 18-39 et 60-74.

Cependant ces résultats sont à nuancer, Seule la catégorie des 60-74 ans à un taux moyen supérieur à la VBI. Malgré tout, toutes les catégories de l'étude ESTEBAN ont un 95^{ème} percentile largement supérieur à cette VBI ce qui témoigne d'une

importante variabilité inter-individuelle des concentrations en chrome urinaire (178,183,189).

4.6.7. Le Cobalt

Les apports en cobalt évalués par EAT 2 sont en moyenne de $0,18 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Selon cette même étude le contributeur majoritaire chez l'adulte est le café. Le graphique ci-dessous résume les imprégnations relevées par ENNS et ESTEBAN.

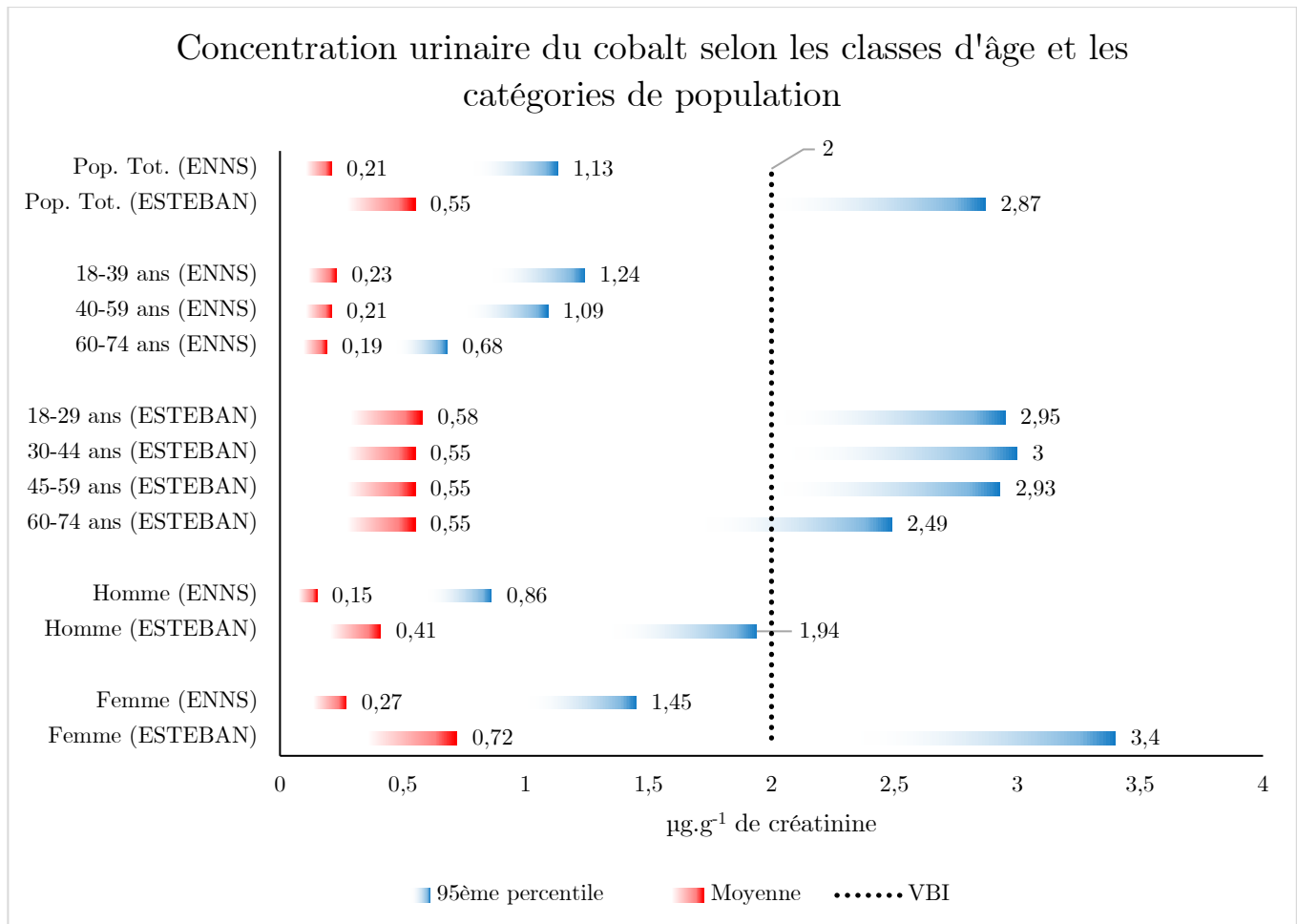


Figure 26 : Concentration urinaire du cobalt selon les classes d'âge et les catégories de population

On remarque que les imprégnations des populations masculine et féminine sont plus importantes pour l'étude ESTEBAN. En sept ans, les concentrations moyennes ont doublé.

Concernant les concentrations moyennes de cobalt urinaire en fonction des classes d'âges, le constat est le même. Elles sont plus importantes pour ESTEBAN. Les concentrations ont aussi doublé. Cependant, il n'y a pas de différence entre les classes d'âges d'une même étude (178,192,194).

4.6.8. Le cuivre

ENNS et CALIPSO n'apporte aucune donnée concernant le cuivre. ESTEBAN est la première étude à mesurer l'imprégnation au cuivre de la population française. Aucune comparaison temporelle n'est donc possible.

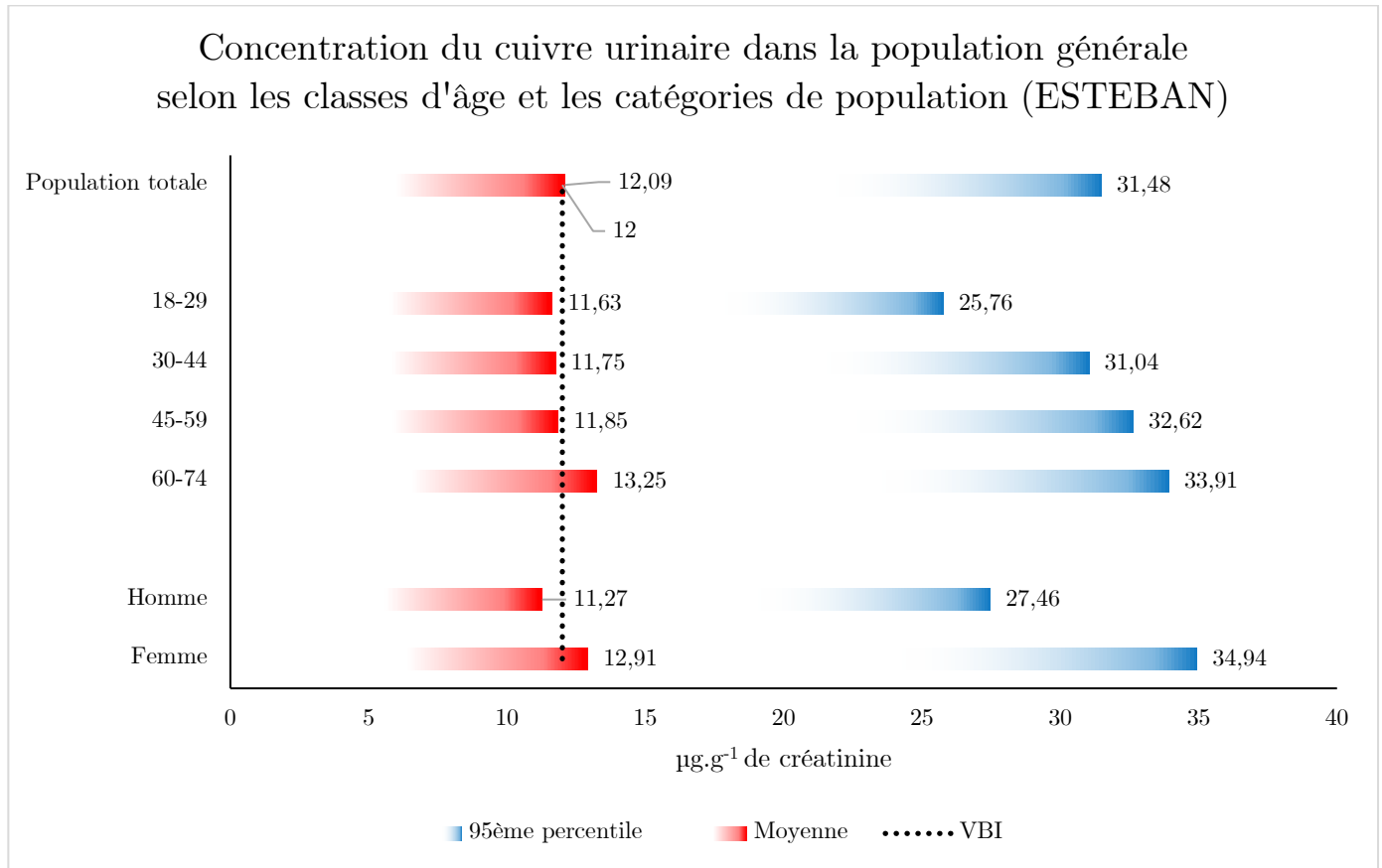


Figure 27 : Concentration du cuivre urinaire dans la population générale selon les classes d'âge et les catégories de population (ESTEBAN)

Les concentrations moyenne de la population française ne sont pas différentes entre les hommes et les femmes ni en fonction des classes d'âges. On remarque aussi que les concentrations moyenne sont au niveau de la VBI. Le seul déterminant qui augmente le cuivre est le tabagisme (50).

4.6.9.L'étain

CALIPSO et EAT 2 fournissent les données d'exposition. La population forte consommatrice de produits de la mer a un apport moyen d'organostanneux de $0,1 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{sem}^{-1}$. EAT 2 rapporte un apport d'étain total de $27,3 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{sem}^{-1}$. Malheureusement EAT 2 ne fournit pas de données concernant les organostanneux on ne peut donc comparer les deux valeurs fournies. CALIPSO précise que les produits de la mer sont les principaux contributeurs d'exposition aux organostanneux. On peut donc poser l'hypothèse que les apports évalués par EAT 2 seraient en très grande majorité des apports d'étain inorganique.

Les données d'ENNS et ESTEBAN sont résumées dans le graphique suivant.

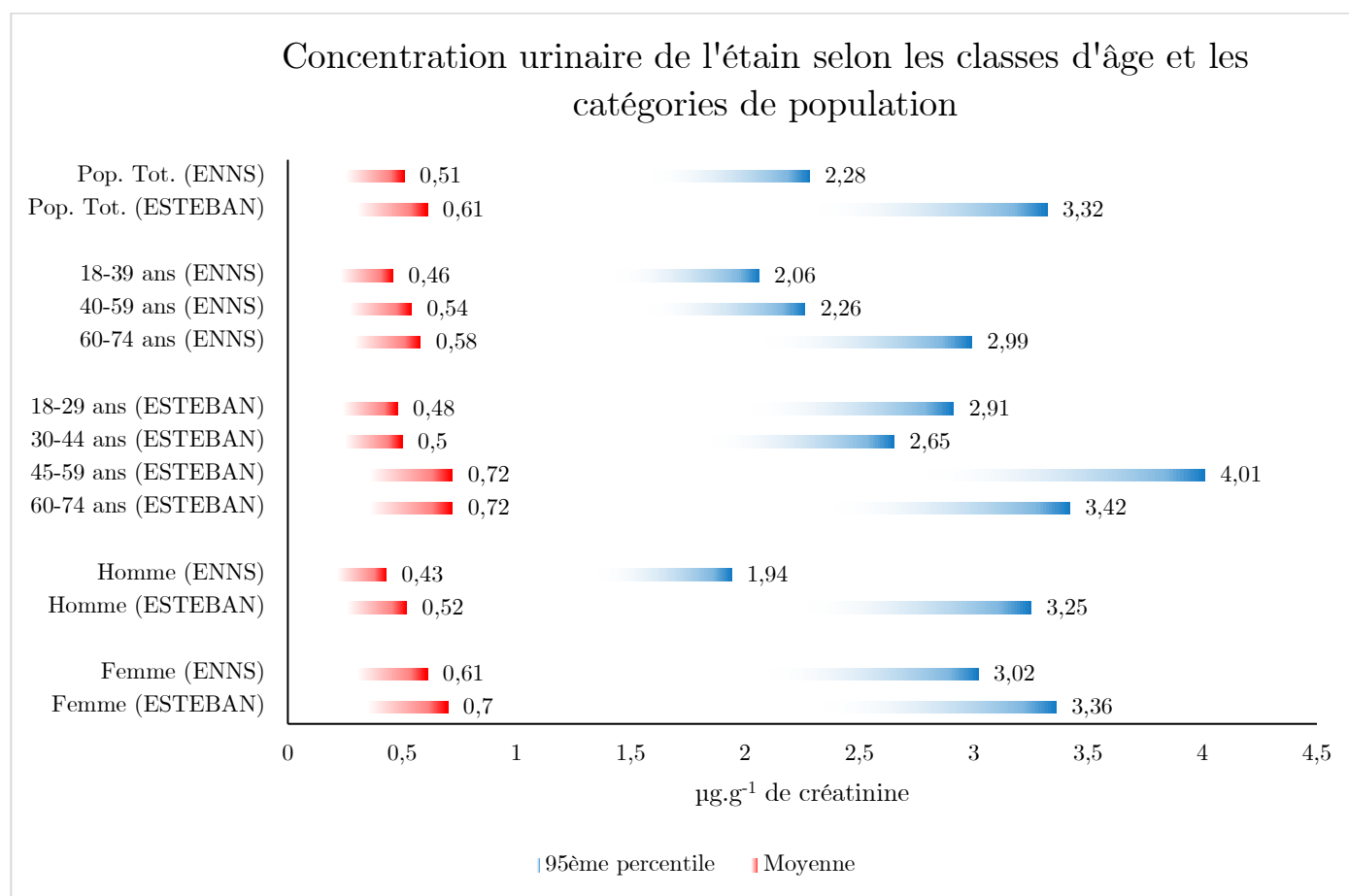


Figure 28 : Concentration urinaire de l'étain selon les classes d'âge et les catégories de population

Les concentrations urinaires moyennes en étain de l'étude ESTEBAN sont plus élevées pour les hommes, les femmes et la population totale que les concentrations trouvées dans l'étude ENNS.

Concernant les concentrations moyennes en fonction des classes d'âge seul les classes d'âge 45-59 ans et 60-74 ans ont concentrations supérieures entre ESTEBAN et ENNS. De plus on remarque une légère accumulation de l'étain avec l'âge dans ESTEBAN et ENNS (178,192,194,195). Cependant toutes ces valeurs restent largement inférieures à la VBI qui est de $25 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine. Celle-ci ne figure pas dans les

graphiques pour des questions de lisibilité de ces derniers. L'ajout de la VBI aurait entraîné un tassement des données des études.

4.6.10. Le mercure

Les apports en mercure ont été évalués par EAT 2 et CALIPSO. Seuls les apports en méthylmercure ont été évalués par les deux études. Ils sont schématisés dans la figure 29. L'apport moyen en mercure inorganique est de $1,26 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{sem}^{-1}$ pour l'échantillon d'EAT 2. Les apports moyens en mercure total sont de $1,48 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{sem}^{-1}$ pour la population étudiée par CALIPSO.

Seuls les apports en méthylmercure sont donc comparables. On rappelle que le méthylmercure est la forme de mercure la plus toxique.

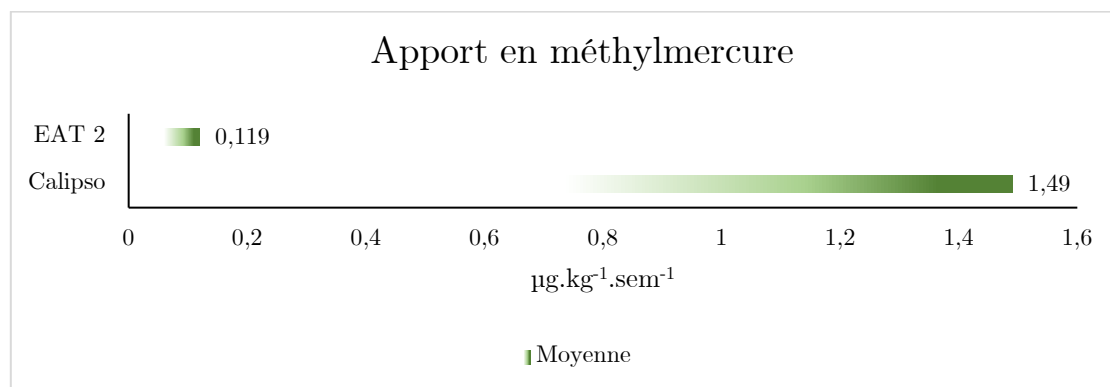


Figure 29 : Apport en méthylmercure

On remarque que les apports en méthylmercure par les produits de la mer sont largement supérieurs chez les forts consommateurs en comparaison aux apports de la population générale.

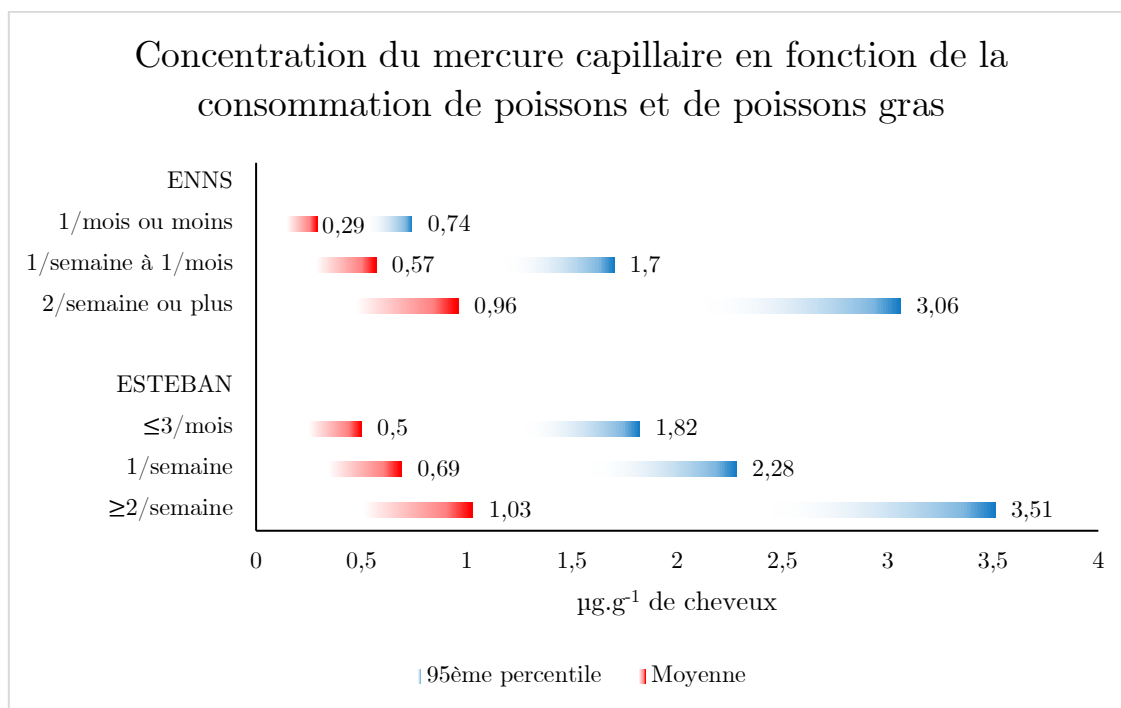


Figure 30 : Concentration du mercure capillaire en fonction de la consommation de poissons et de poissons gras

Les données d'imprégnations fournies par CALIPSO sont en $\mu\text{g.L}^{-1}$ de sang, elles ne sont donc pas comparables aux données fournies par ENNS et ESTEBAN qui sont exprimées en $\mu\text{g.g}^{-1}$ de cheveux. Cependant ENNS et ESTEBAN ont étudiés les imprégnations en mercure en fonction de la quantité de produits de la mer consommés. Les données sont résumées dans le graphique ci-dessus.

On s'aperçoit que les concentrations moyennes en mercure capillaire sont corrélées à la consommation de poisson, que ce soit chez ENNS ou ESTEBAN. Plus la consommation de produits de la mer est forte, plus l'imprégnation en mercure est forte.

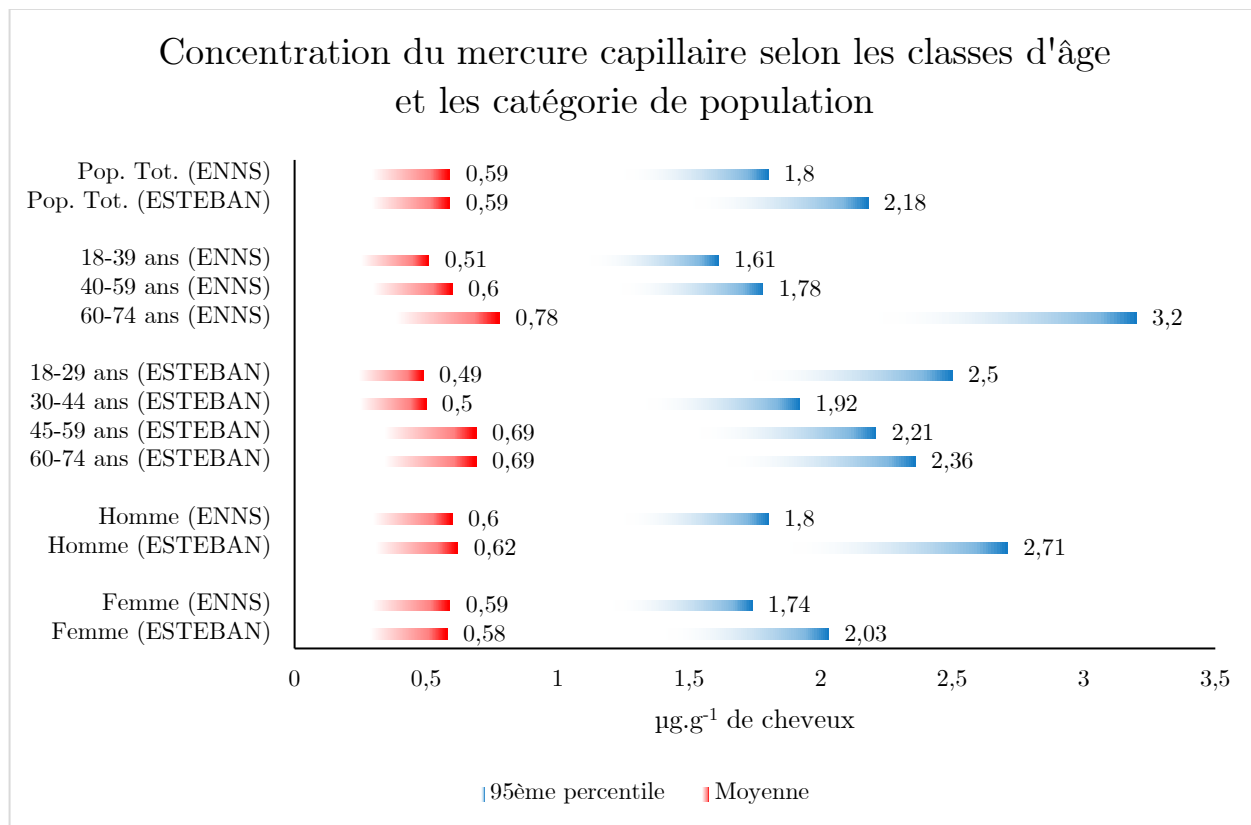


Figure 31 : Concentration du mercure capillaire selon les classes d'âge et les catégories de population

Concernant l'évolution de l'imprégnation en mercure, on remarque que les concentrations moyennes entre ENNS et ESTEBAN ne sont pas différentes. Cela pour la population générale, féminine et masculine.

La concentration capillaire en mercure par classe d'âge suit la même tendance. Enfin, les différences d'imprégnation en fonction de l'âge ne sont pas différentes des unes des autres. Le mercure ne s'accumule pas en fonction de l'âge. Il n'existe pas de VBI pour la concentration capillaire.

4.6.11. Le nickel

Le nickel n'a pas été étudié par CALIPSO. Les apports moyens en nickel évalués par EAT 2 sont de $2,33 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Les données d'ENNS et ESTEBAN sont résumés dans les graphiques ci-dessous.

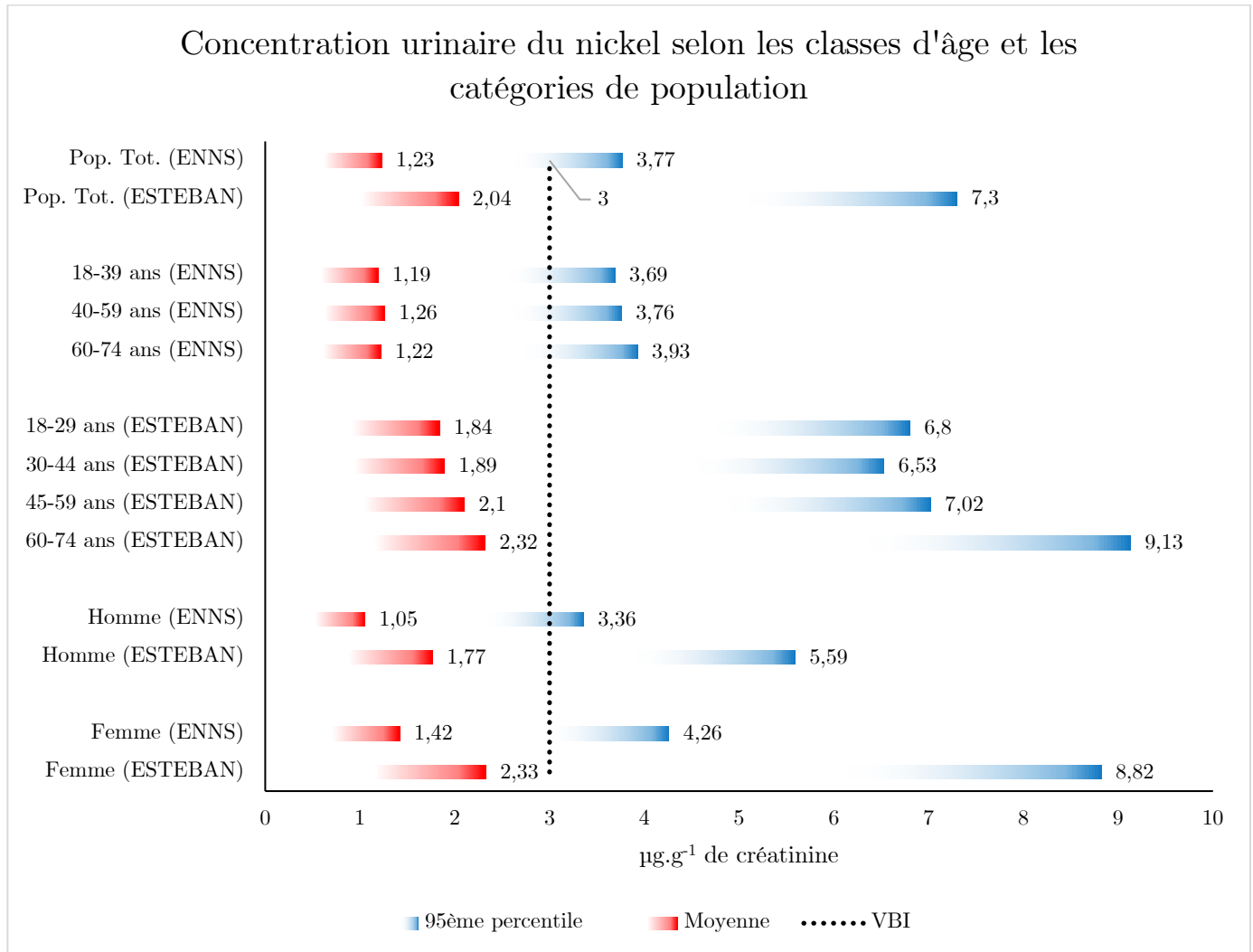


Figure 32 : Concentration urinaire du nickel selon les classes d'âge et les catégories de population

Les concentrations urinaires du nickel dans les populations féminine et masculine sont plus importantes entre ENNS et ESTEBAN. En sept ans, ces concentrations ont presque doublé.

Le constat est identique concernant les classes d'âges. Les concentrations sont plus élevées dans l'étude ESTEBAN. Les taux moyens ne sont en revanche pas différents en fonction des classes d'âges. Cependant, les concentrations sont toutes inférieures à la VBI de $3 \mu\text{g.g}^{-1}$ (178,190,194).

4.6.12. Le plomb

Les apports en plomb évalués par EAT 2 s'élèvent en moyenne à $1.4 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{sem}^{-1}$. Les apports fournis par les produits de la mer (étudié par CALIPSO) chez les gros consommateurs sont de $0.41 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{sem}^{-1}$. Les apports mesurés par CALIPSO sont inférieurs à ceux mesurés par EAT 2 car CALIPSO ne prend pas en compte tous les aliments du régime alimentaire et se concentre sur les produits de la mer.

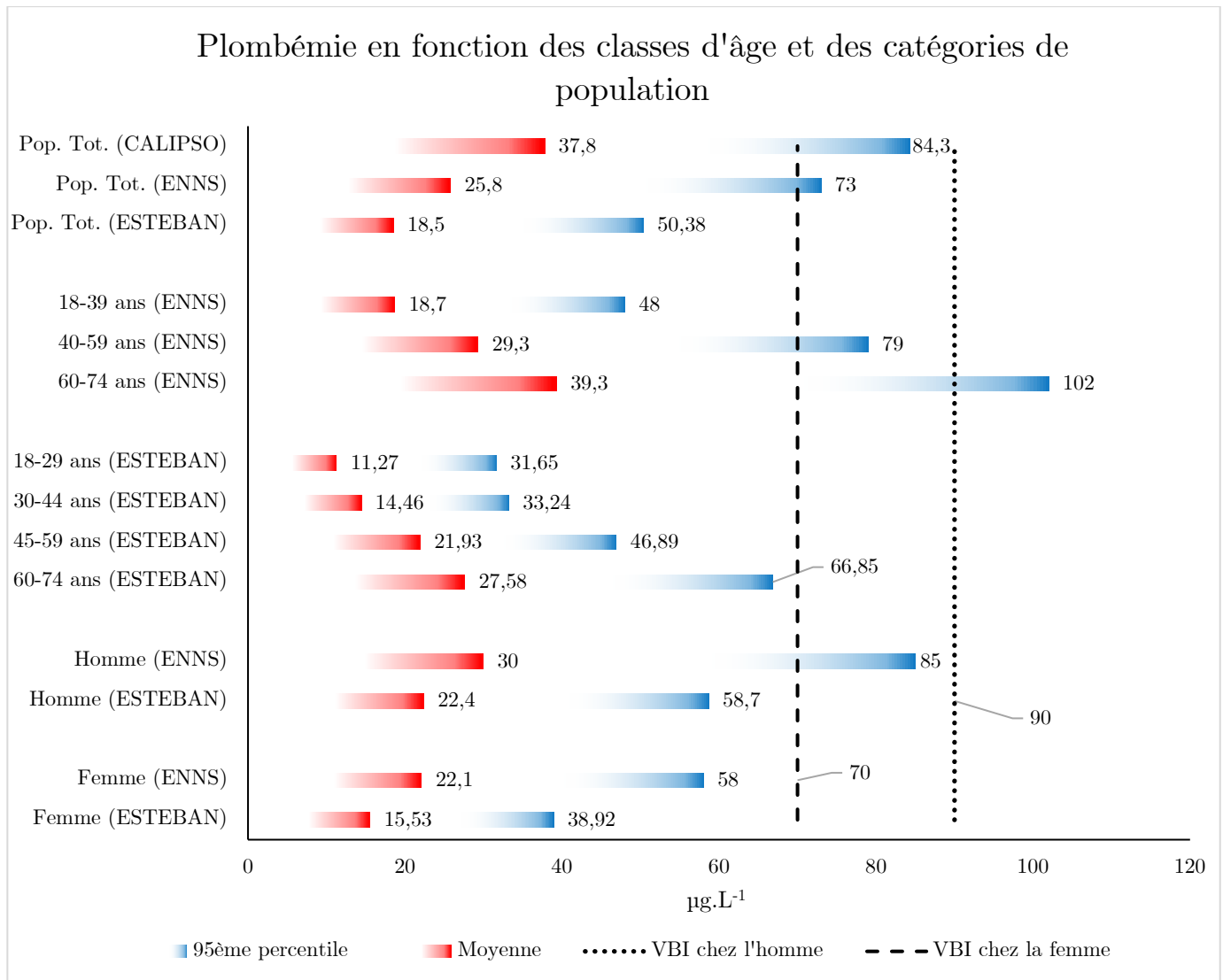


Figure 33 : Plombémie en fonction des classes d'âge et des catégories de population

Les plombémies en fonction du sexe montrent une évolution favorable entre ENNS et ESTEBAN. En sept ans les concentrations moyennes ont diminuées d'environ 25 %. Dans tous les cas, les plombémies sont inférieures aux VBI.

Concernant la plombémie des populations générales, elles suivent la même tendance à la baisse. On remarque aussi que les concentrations moyennes des forts consommateurs de produits de la mer sont plus élevées que les concentrations moyennes d'ENNS, la consommation de produits de la mer est un facteur favorisant une forte plombémie. Il manque des données qui permettraient d'étudier la variation de la plombémie chez les forts consommateurs de produits de la mer.

La plombémie en fonction des classes d'âges suit la même évolution entre ENNS et ESTEBAN. On remarque aussi une augmentation des plombémies moyenne en fonction de l'âge qui témoigne de l'accumulation biologique du plomb.

On rappelle que le plomb est un toxique sans seuil, c'est-à-dire qu'il a un effet toxique dès qu'il est présent dans l'organisme. Toute diminution des plombémies est intéressante pour la santé publique. Les diminutions des plombémies s'expliquent par les mesures prise par les autorités pour éliminer le plomb de l'environnement. On peut citer l'interdiction des essences aux plombs, remplacement des canalisations, traitement des eaux de boissons, rénovation des habitats... (178,191,194,195).

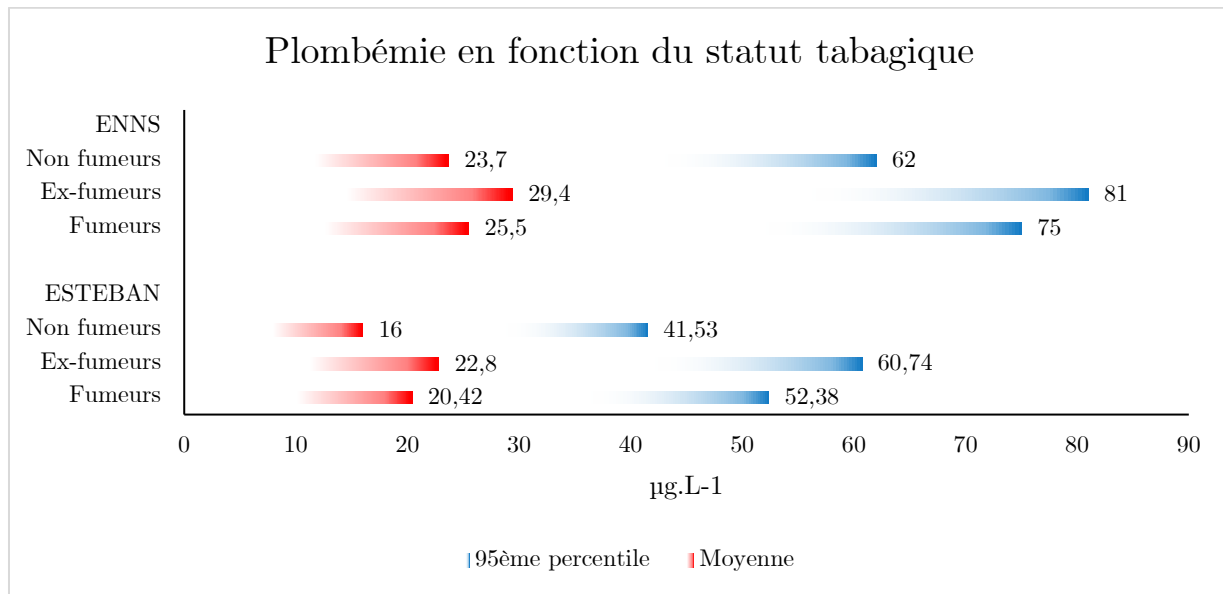


Figure 34 : Plombémie en fonction du statut tabagique

La plombémie suivant le statut tabagique suit la même évolution à la baisse entre ENNS et ESTEBAN. Ensuite, dans l'étude ESTEBAN, la plombémie des fumeurs et ex-fumeurs est supérieur à celle des non-fumeurs ce qui serait en faveur d'une accumulation du plomb au fur et à mesure du temps. Cependant dans l'étude ENNS, il n'y a pas de différence entre fumeurs et non-fumeurs.

4.6.13. Le thallium

Le thallium n'est pas étudié par ENNS, CALIPSO ni EAT 2, il n'y a donc pas de données d'exposition. Seul ESTEBAN décrit les imprégnations à ce métal. Les données d'ESTEBAN sont décrites dans les graphiques suivants (192).

Les données entre les hommes et les femmes montrent que les femmes sont plus contaminées que les hommes sans qu'aucune explication ne soit donnée par ESTEBAN ni par les différentes sources consultées pour écrire ce travail.

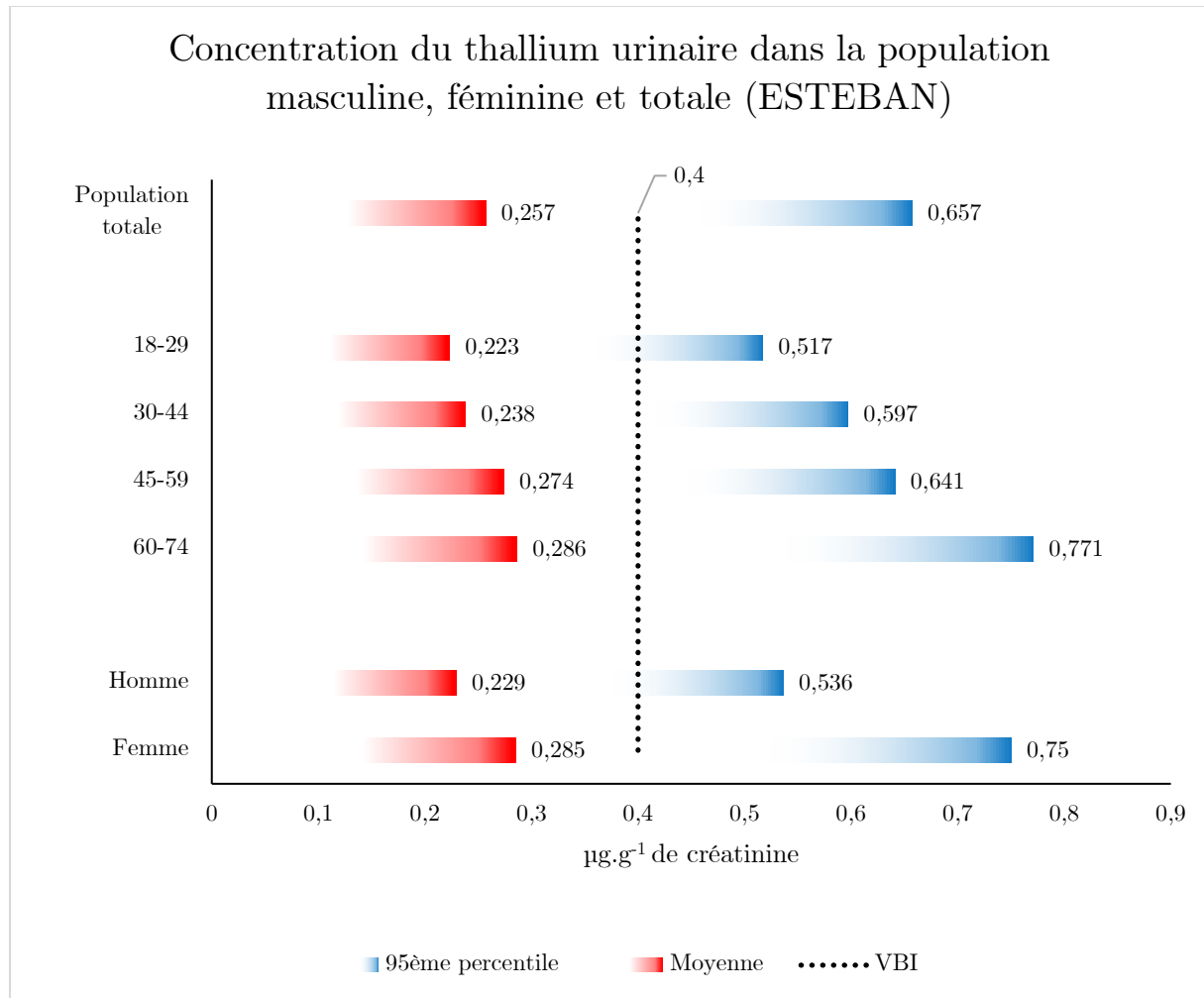


Figure 35 : Concentration du thallium urinaire dans la population masculine, féminine et totale (ESTEBAN)

Concernant les imprégnations des classes d'âge, on remarque une légère augmentation avec l'âge. ESTEBAN a permis d'établir la première VBI établi à l'échelle nationale. Cette VBI est de 0.65 µg.g⁻¹ de créatinine.

Aucune comparaison temporelle n'est possible.

4.6.14. Le vanadium

Le vanadium n'a pas été étudié par CALIPSO. L'étude EAT 2 rapporte une apport moyen de $0.86 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Les données récoltées par l'ENNS et ESTEBAN sont résumées dans les graphiques ci-dessous (178,192,194).

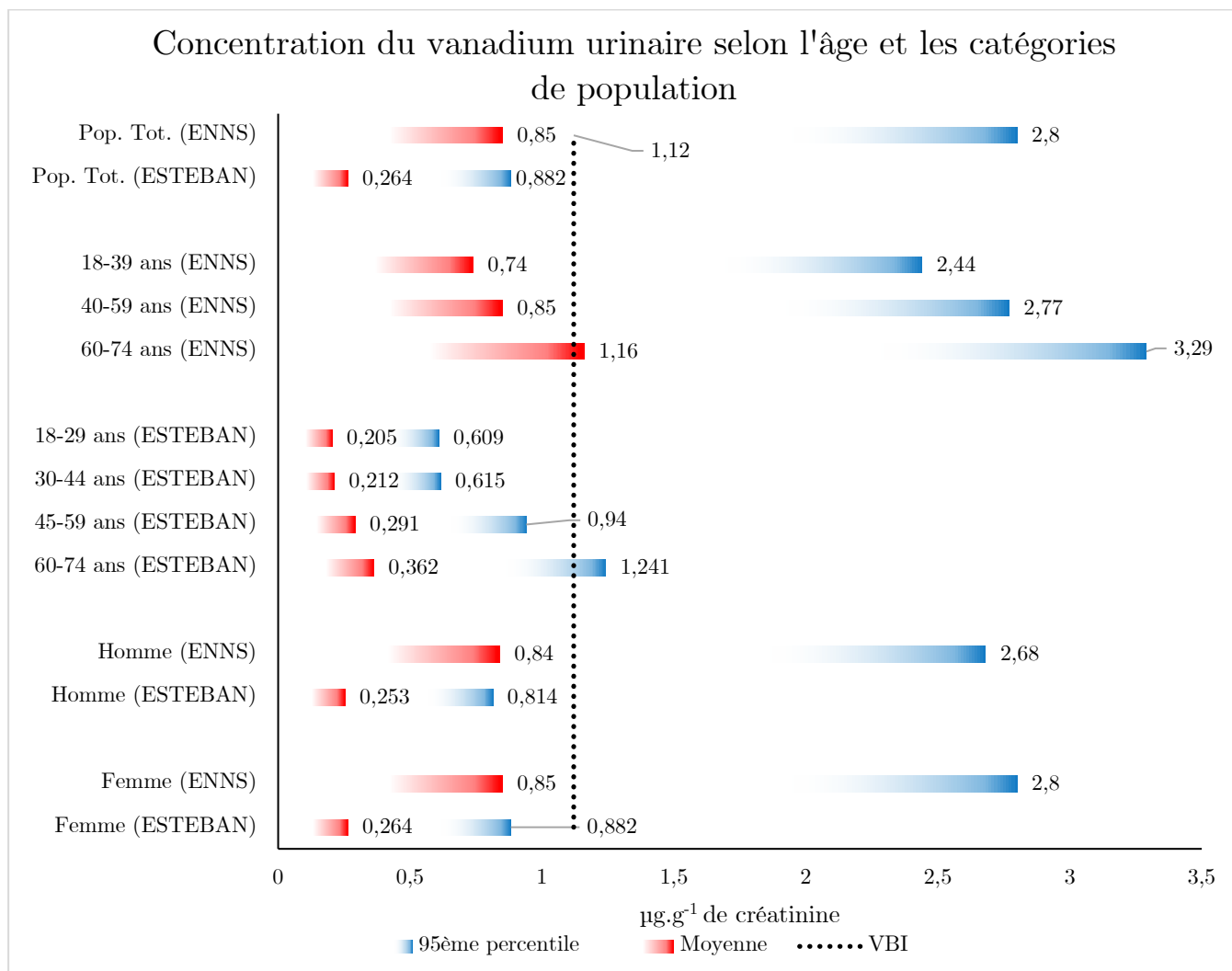


Figure 36 : Concentration du vanadium urinaire selon l'âge et les catégories de population

Chez les hommes et chez les femmes, les concentrations en vanadium sont plus faibles entre l'ENNS et ESTEBAN. Il en va de même pour la population générale. Les concentrations sont diminuées d'un facteur 3.

Concernant l'évolution des concentrations en fonction des classes d'âge, on remarque la même diminution. Enfin dans chaque étude, on remarque que les concentrations urinaires moyennes du vanadium augmentent avec l'âge ce qui laisse supposer une accumulation de celui-ci.

Aucune VBI n'est disponible pour la population française autre que celle formulée à partir de l'ENNS et d'ESTEBAN.

4.6.15. Le zinc

Les apports moyens en zinc mesurés par EAT 2 sont de 7.93 mg.j⁻¹. Le zinc n'est pas étudié par CALIPSO ni ENNS, seul ESTEBAN fournit des taux d'imprégnation. Ces taux d'imprégnation sont décrits dans les deux figures suivantes (192).

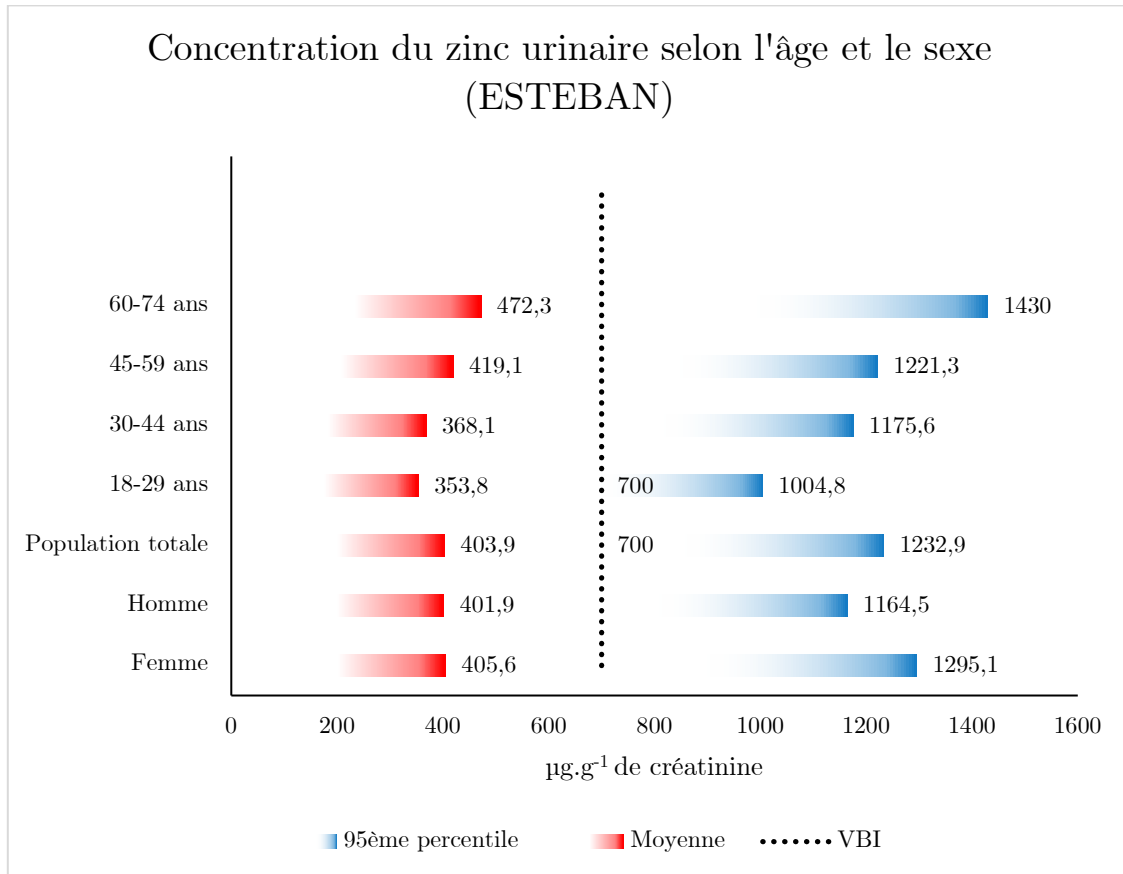


Figure 37 : Concentration du zinc urinaire selon l'âge et le sexe (ESTEBAN)

D'après ce graphique, les concentrations en zinc ne sont pas différentes entre les hommes et les femmes. De plus seul les classes d'âge 18-29 ans et 60-74 ans sont différentes, il y a une augmentation des taux entre ces classes d'âge. Cela peut traduire une accumulation du zinc avec l'âge. Aucune comparaison temporelle n'est possible car ENNS ne fournit aucune donnée.

5. Conclusion

L'exposition de la population française à l'arsenic, au cadmium, au chrome, au cobalt, à l'étain et au nickel a augmenté. L'exposition à l'antimoine, au cuivre et au mercure est restée stable. Seul le plomb et le vanadium ont une évolution favorable puisque leurs expositions ont diminué.

Pour l'aluminium, l'argent, le zinc et le thallium, il n'y a pas assez de données pour conclure. Ce manque de données sera comblé avec les prochaines itérations de l'étude ESTEBAN qui a vocation à se répéter tous les sept ans.

Les analyses présentées dans ce travail ne constituent qu'un état des lieux ponctuels de l'exposition de la population française aux différents métaux. Aucune interprétation toxicologique peut en être tirée puisque les études d'exposition et d'imprégnation n'ont pas fait l'objet d'un suivi toxicologique. Ainsi, bien que la plupart des études montrent une augmentation de l'imprégnation par les métaux étudiés, il est impossible d'affirmer si cette augmentation n'a que peu de répercussions sanitaires ou au contraire si cela peut engendrer un problème de santé publique.

Ensuite ces études ont permis d'établir de nouvelles VBI. Puisque pour la plupart des métaux les imprégnations ont augmenté, ces VBI vont-elles aussi voir leurs valeurs augmenter. Etant donné que les conséquences toxicologiques de cette augmentation n'ont pas été évaluées, augmenter les VBI pourrait donc conduire à faire passer pour normal des niveaux d'imprégnations toxiques.

Par conséquent, d'autres études d'expositions sont nécessaires pour continuer d'évaluer l'imprégnation de la population française. Ces prochaines études devraient aussi comporter un volet toxicologique pour pouvoir corréler l'imprégnations aux effets toxicologiques. Enfin il faut que les futures études gardent une uniformité dans les échantillons de populations et les méthodes d'analyses pour permettre une évaluation temporelle des imprégnations.

Enfin, l'actualité nous rappelle que la surveillance par les autorités sanitaires de l'exposition des métaux et métalloïdes est nécessaire. Ainsi le 29 octobre 2024 les ONG Bloom et Foodwatch ont publié un rapport révélant les résultats d'une étude décrivant la contamination du thon en conserve par le mercure et dénonçant l'inaction des autorités. Les autorités doivent donc suivre et étudier, à minima, l'exposition et les conséquences toxicologiques des métaux les plus toxiques que sont le plomb, le mercure et, dans une moindre mesure, l'arsenic (196).

Bibliographie :

1. Élément chimique. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 29 juin 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%89l%C3%A9ment_chimique&oldid=215085280
2. Uranium 235. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 29 juin 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Uranium_235&oldid=211799368
3. Isotope. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 29 juin 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Isotope&oldid=212904305>
4. Atome. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 29 juin 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Atome&oldid=215949423>
5. Introduction à l'atome - Parlons sciences [Internet]. 2021 [cité 29 juin 2024]. Disponible sur: <https://parlonssciences.ca/ressources-pedagogiques/documents-dinformation/introduction-a-latome>
6. Orbitale atomique. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 29 juin 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Orbitale_atomique&oldid=211200161
7. Liaison métallique. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 29 juin 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Liaison_m%C3%A9tallique&oldid=184052490
8. Métal. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 29 juin 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9tal&oldid=215915185>
9. Silicon. In: Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements [Internet]. [cité 28 juin 2024]. Disponible sur: <https://nap.nationalacademies.org/read/11537/chapter/39>
10. Silicon. In: Wikipedia [Internet]. 2024 [cité 28 juin 2024]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Silicon&oldid=1230383673#cite_note-106
11. Richard E. Vieillissement cutané, silicium et concept scientifique anti-âge d'origine marine [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04300257v1/file/RICHARD%20Elora.pdf>
12. Li L, Yang X. The Essential Element Manganese, Oxidative Stress, and Metabolic Diseases: Links and Interactions. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 5 avr 2018 [cité 28 juin 2024];2018:7580707. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5907490/>

13. Chemistry LibreTexts [Internet]. 2018 [cité 28 juin 2024]. Manganese Superoxide Dismutase (MnSOD). Disponible sur: [https://chem.libretexts.org/Courses/Saint_Marys_College_Notre_Dame_IN/CHEM_342%3A_Bio-inorganic_Chemistry/Readings/Metals_in_Biological_Systems_\(Saint_Mary's_College\)/Manganese_Superoxide_Dismutase_\(MnSOD\)](https://chem.libretexts.org/Courses/Saint_Marys_College_Notre_Dame_IN/CHEM_342%3A_Bio-inorganic_Chemistry/Readings/Metals_in_Biological_Systems_(Saint_Mary's_College)/Manganese_Superoxide_Dismutase_(MnSOD))
14. Otten JJ, Pitz Hellwig J, D. Meyers L. Manganese. In: Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements [Internet]. Institute of Medicine. [cité 28 juin 2024]. Disponible sur: <https://nap.nationalacademies.org/read/11537/chapter/39>
15. Cofacteur à molybdène. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 28 juin 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cofacteur_%C3%A0_molybd%C3%A8ne&oldid=148548379
16. Duhamel JF, Leportier M, Bureau F, Madjidi A, Nivot S, Verine C, et al. Le molybdène chez l'enfant: rappel physiologique et carences observées dans la pathologie digestive grave et les anomalies congénitales de son métabolisme. Nutr Clin Métabolisme [Internet]. 1 janv 1988 [cité 28 juin 2024];2(1):5-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0985056288800025>
17. Xanthine oxydase. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 28 juin 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Xanthine_oxydase&oldid=209197857
18. Grandchamp B. Cahier de formation biologie médicale N°48: Métabolisme du fer, physiologie et pathologie [Internet]. BIOFORMA. 2011. 160 p. (Cahier de formation biologie médicale; vol. 48). Disponible sur: <https://lesbiologistesmedicaux.fr/images/cahiers/2011-Bioforma-48-M%C3%A9tabolisme%20du%20fer.pdf>
19. Pierre Alain. Fer - Effets [Internet]. [cité 28 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-elements/fer/fer-effets/>
20. Hème [Internet]. [cité 28 juin 2024]. Disponible sur: <http://www.enzyme.wikibis.com/heme.php>
21. Protéine fer-soufre. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 28 juin 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Prot%C3%A9ine_fer-soufre&oldid=212743394
22. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Carence en vitamine B12 - Troubles de la nutrition. Disponible sur:

<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-la-nutrition/vitamines/carence-en-vitamine-b12>

23. Guéant JL, Coelho D, Nicolas JP. La vitamine B12 et les maladies génétiques associées. Bull Académie Natl Médecine [Internet]. juin 2014 [cité 27 juin 2024];198(6):1141-56. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001407919312646>
24. Trepreau J. Perception du stress métallique (nickel/cobalt) par le système de signalisation transmembranaire Cnr chez *Cupriavidus metallidurans* CH34.
25. Vitamine B12 et acide folique [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/vitamine-b12-et-acide-folique>
26. Protoxyde d'azote (NO₂). In: Toxicologie clinique - sixième édition. Lavoisier. 2017. p. 826-7.
27. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 25 juin 2024]. Chrome - Sujets spéciaux. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/sujets-speciaux/complements-alimentaires/chrome>
28. Chromium [Internet]. The Nutrition Source. 2021 [cité 25 juin 2024]. Disponible sur: <https://nutritionsource.hsph.harvard.edu/chromium/>
29. Dietary Reference Values for chromium | EFSA [Internet]. 2014 [cité 25 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3845>
30. Wang H, Hu L, Li H, Lai YT, Wei X, Xu X, et al. Mitochondrial ATP synthase as a direct molecular target of chromium(III) to ameliorate hyperglycaemia stress. Nat Commun [Internet]. 28 mars 2023 [cité 25 juin 2024];14(1):1738. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-37351-w>
31. Vincent JB. New Evidence against Chromium as an Essential Trace Element. J Nutr [Internet]. déc 2017 [cité 25 juin 2024];147(12):2212-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002231662210636X>
32. Picot A. Le cuivre : des bénéfices aux risques. Assoc Toxicol Chim. 2011;
33. Laliberté J, Labbé S. Les bases moléculaires de l'approvisionnement en cuivre: Leçons tirées de la levure. médecine/sciences [Internet]. mars 2008 [cité 25 juin 2024];24(3):277-83. Disponible sur: <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/2008243277>
34. Maares M, Haase H. A Guide to Human Zinc Absorption: General Overview and Recent Advances of In Vitro Intestinal Models. Nutrients [Internet]. 13 mars 2020

- [cité 19 mai 2024];12(3):762. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/3/762>
35. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 25 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=prot%C3%A9ine%20%C3%A0%20doigts%20de%20zinc>
 36. Doigt de zinc. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 25 juin 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Doigt_de_zinc&oldid=193607553
 37. Métabolisme du zinc [Internet]. Disponible sur: <https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BCM/2021/METABOLISME%20DU%20ZINC.pdf>
 38. BIOMNIS. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées : Le Zinc [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/ZINC.pdf>
 39. Notions -Quel est le cheminement d'un toxique dans l'organisme ? - CNESST [Internet]. [cité 18 juin 2024]. Disponible sur: <https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/toxicologie/notions-toxicologie/Pages/04-quel-est-cheminement-toxique-dans-organisme.aspx>
 40. Bensakhria A. Toxicocinétique. In 2018. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/326020428_TOXICOCINETIQUE
 41. Principes de la pharmacotoxicologie. In: Toxicologie clinique - sixième édition. Lavoisier. 2017. p. 15-111.
 42. Etapes du devenir du médicament [Internet]. [cité 18 juin 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament>
 43. *N*-Acétyl-*p*-benzoquinone imine. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 2 nov 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=N-Ac%C3%A9tyl-p-benzoquinone_imine&oldid=207252306
 44. Toxicodynamie. In: Toxicologie clinique - sixième édition. Lavoisier. 2017. p. 30-4.
 45. Notions - Qu'est-ce qu'un effet toxique ? - CNESST [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/toxicologie/notions-toxicologie/Pages/05-effet-toxique.aspx>
 46. Alcool et cancer • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/nutrition-activite-physique/alcool-et-cancer/>

47. Mutagène. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Mutag%C3%A8ne&oldid=189694392>
48. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2013 [cité 16 oct 2024]. Substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR). Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/substances-cancerogenes-mutagenes-et-toxiques-pour-la-reproduction-cmr>
49. Imprégnation de la population française par le mercure. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016.
50. Imprégnation de la population française par le cuivre. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016.
51. INRS. Interprétation statistique des résultats de mesure [Internet]. 2024. 22 p. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/dms/inrs/PDF/metropol-resultat-interpretation-statistique.pdf>
52. Eurofins Scientific [Internet]. [cité 19 juin 2024]. ICP-MS. Disponible sur: <https://www.eurofins.fr/materials-and-engineering-sciences/nos-techniques/icp-ms/>
53. Moesch C. Utilisation de l'ICP-MS en biologie clinique. Ann Toxicol Anal [Internet]. 2007 [cité 19 juin 2024];19(1):11-21. Disponible sur: <http://www.ata-journal.org/10.1051/ata:2007003>
54. IRAMIS [Internet]. [cité 19 juin 2024]. Analyse par spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif (ICP-MS). Disponible sur: https://iramis.cea.fr/Phoce/Vie_des_labos/Ast/ast_sstechnique.php?id_ast=348
55. ResearchGate [Internet]. [cité 19 juin 2024]. FIG. 1: Schematic of ICP-MS major components: sample introduction... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Schematic-of-ICP-MS-major-components-sample-introduction-system-plasma-torch-and-mass_fig1_255785750
56. Chromatographie en phase liquide à haute performance. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 19 juin 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Chromatographie_en_phase_liquide_%C3%A0_haute_performance&oldid=213191102
57. Paucot H, Garraud H. Apport de la Technique ICP-MS à l'analyse toxicologique : la spéciation des métaux. Ann Toxicol Anal [Internet]. 2007 [cité 19 juin 2024];19(1):87-96. Disponible sur: <http://www.ata-journal.org/10.1051/ata:2007013>

58. Dilution isotopique ICP MS. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 19 juin 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Dilution_isotopique&oldid=207749590
59. Palos M. Détermination de métalloprotéines par dilution isotopique associée à la spectrométrie de masse à plasma induit afin d'assurer la traçabilité métrologique en biochimie clinique [Internet] [phdthesis]. UPPA; 2016 [cité 19 juin 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01673370>
60. Chromatographie en phase gazeuse. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 19 juin 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Chromatographie_en_phase_gazeuse&oldid=212929860
61. administrateur. Chimie Analytique. 2019 [cité 21 juin 2024]. Spectroscopie d'absorption atomique. Disponible sur: <https://chimieanalytique.com/spectrophotometrie-absorption-atomique/>
62. Spectroscopie d'absorption atomique par four graphite. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 21 juin 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Spectroscopie_d%27absorption_atomique_par_four_graphite&oldid=209659884
63. El Khroub. Spectrométrie d'absorption et d'émission atomiques [Internet]. 2021. Disponible sur: https://fac.umc.edu.dz/vet/Cours_Ligne/cours_21_22/Biochimie_med_A4/Les_spectroscopies.pdf
64. Spectra & Energy Levels | Revision World [Internet]. [cité 2 nov 2024]. Disponible sur: <https://revisionworld.com/a2-level-level-revision/physics/particles-radiation-quantum-phenomena/spectra-energy-levels>
65. Spectrophotométrie d'émission de flamme. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 22 juin 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Spectrophotom%C3%A9trie_d%27%C3%A9mission_de_flamme&oldid=210608674
66. Spectre d'émission. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 22 juin 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Spectre_d%27%C3%A9mission&oldid=204063274
67. ResearchGate [Internet]. [cité 2 nov 2024]. Figure 5. Schematic diagram explains the principle of MP-AES and REE... Disponible sur:

https://www.researchgate.net/figure/Schematic-diagram-explains-the-principle-of-MP-AES-and-REE-analysis-modified-after_fig2_371387869

68. Deutsche Forschungsgemeinschaft, éditeur. List of MAK and BAT values 2015. Weinheim: Wiley-VCH; 2015.
69. SAMAMA MM, GERMAIN D, INGRAND J, KAMOUN P. Précis de biopathologie. Biomnis. Lyon; 2007. 798 p.
70. Article R4412-152 - Code du travail - Légifrance [Internet]. [cité 2 juill 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000018530550/
71. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2019 [cité 5 nov 2024]. Les valeurs limites biologiques pour les agents chimiques en milieu professionnel. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-valeurs-limites-biologiques-pour-les-agents-chimiques-en-milieu-professionnel>
72. PubChem. Aluminum [Internet]. [cité 14 mai 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5359268>
73. Aluminium. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 14 mai 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Aluminium&oldid=215073571>
74. PICHARD A. Aluminium et dérivés. INERIS. 23 juill 2009;
75. BAUD F, GARNIER R. Aluminium. In: Toxicologie clinique - sixième édition. Lavoisier. Paris; 2017. p. 1045-9.
76. VIDAL [Internet]. [cité 14 mai 2024]. Aluminium hydroxyde: substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/aluminium-hydroxyde-260.html>
77. ETIAXIL Détranspirant [Internet]. [cité 14 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.cooper.fr/etiaxil-d%C3%A9transpirant-aisselles-peaux-sensibles-15-ml>
78. Maalox - RCP [Internet]. [cité 14 mai 2024]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0248150.htm>
79. JARGOT D, LA ROCCA B, MARC F, NIKOLOVA-PAVAGEAU N, MATERA V, ROBERT S, et al. Aluminium et ses composés minéraux - Fiche toxicologique n°36. INRS. avr 2021;
80. Antimoine. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Antimoine&oldid=186903995>

81. BAUD F, GARNIER R. Antimoine. In: Toxicologie clinique - sixième édition. Lavoisier. Paris; 2017. p. 1050-2.
82. VIDAL [Internet]. [cité 13 oct 2021]. GLUCANTIME 1,5 g/5 ml sol inj. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/glucantime-1-5-g-5-ml-sol-inj-7589.html>
83. Antimoine et ses dérivés - Fiches INERIS [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.unige.ch/antimony/files/5914/7723/9711/Ineris2007.pdf>
84. Fillol C, Oleko A, Gane J, Saoudi A, Zeghnoun A. Imprégnation de la population française par les métaux urinaires. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Santé publique France. Saint Maurice; 2021. 52 p.
85. Pneumoconiose. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pneumoconiose&oldid=180232956>
86. INRS. Maladies professionnelles causées par l'antimoine et ses dérivés. août 2018;19.
87. BISSON M, BONNOMET V, MIGNE-FOUILLEN V. Antimoine et ses dérivés. INERIS. 2007;54.
88. BAUD F, GARNIER R. Argent. In: Toxicologie clinique - sixième édition. Lavoisier. Paris; 2017. p. 1052-4.
89. Argent. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Argent&oldid=185445014>
90. Flammazine (RCP) [Internet]. 2021 [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67682145&typedoc=R&ref=R0334811.htm>
91. HAS. Avis de la CNEDiMTS -URGOTUL Ag Lite Border. 2024.
92. Commission de la transparence. Avis de la commission - Granions de sélénium [Internet]. 2004 [cité 5 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032061.pdf>
93. Gouzy A, Denize C. Argent et nano-argent. INERIS. 19 mai 2015;44.
94. Granions d'Argent [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.granions.fr/granions-d-argent.html>
95. SAVARY B. Nanoargents : de la production à l'utilisation, quels sont les risques ? :5.

96. BISSON M. Synthèse des différentes analyses relatives à la toxicologie des nanoparticules d'argent lors d'expositions environnementales par voie respiratoire ou orale. INERIS; 2018.
97. Arsenic. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 20 mars 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Arsenic&oldid=211359453#cite_note-10
98. BAUD F, GARNIER R. Arsenic. In: Toxicologie clinique - sixième édition. Lavoisier. Paris; p. 1054-60.
99. Trisenox - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité 20 mars 2024]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230203158200/anx_158200_fr.pdf
100. LA ROCCA B, HOUEIX N, ANDRES S. Arsenic et ses dérivés organiques. INERIS. 7 avr 2010;
101. Leblanc JC, Volatier JL, Sirot V, Bemrah-Aouachria N. 3.2 : Contamination en éléments traces. In: CALIPSO - Etude des consommations alimentaires de produits de la mer et imprégnation aux éléments traces, Polluants et Oméga 3. p. 61-9.
102. Oremland RS, Stolz JF. Arsenic, microbes and contaminated aquifers. Trends Microbiol [Internet]. 1 févr 2005 [cité 8 juin 2024];13(2):45-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0966842X04002689>
103. Cadmium. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 27 déc 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cadmium&oldid=185943556>
104. BAUD F, GARNIER R. Cadmium. In: Toxicologie clinique - sixième édition. Paris: Lavoisier; p. 1073-8.
105. Oleko A, Fillol C, Saoudi A, Zeghnoun A, Bilondo M, Gane J, et al. Imprégnation de la population française par le cadmium. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. Santé publique France. Saint Maurice; 2021. 43 p. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr>
106. Leblanc JC, Volatier JL, Sirot V, Bemrah-Aouachria N. Exposition au cadmium par les produits de la mer. In: CALIPSO, Etude des consommations alimentaires de produits de la mer et imprégnation aux éléments traces, polluants et Oméga 3. AFSSA. PARIS; p. 91.
107. BISSON M, HOUEIX N. Cadmium et ses dérivés - Fiche INERIS [Fichier PDF]. INERIS. avr 2014;111.
108. Cadmium et composés minéraux - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 27 déc 2021]. Disponible sur:

https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_60

109. BAUD F, GARNIER, R. Cadmium. In: Toxicologie clinique - sixième édition. Lavoisier. Paris; 2017. p. 1073-8.
110. BISSON M, HOUEIX N. Cadmium et ses dérivés. INERIS. avr 2014;111.
111. PubChem. Tableau périodique des éléments [Internet]. [cité 25 mars 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/periodic-table/>
112. CHROME : Etymologie de CHROME [Internet]. [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/etymologie/chrome>
113. BAUD F, GARNIER R. Chrome. In: Toxicologie clinique - sixième édition. Paris: Lavoisier; 2017. p. 1081-3.
114. PICHARD A, BISSON M, DIDERICH R. Chrome et ses dérivés. INERIS. 16 févr 2005;
115. BAUD F, GARNIER R. Cobalt. In: Toxicologie clinique - sixième édition. Lavoisier. Paris; p. 1085-9.
116. PubChem. Cobalt [Internet]. [cité 16 mai 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/104730>
117. Cobalt. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 16 mai 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cobalt&oldid=214903409>
118. PICHARD A, BISSON M, GAY G, HOUEIX N. Cobalt et ses dérivés. INERIS. 24 avr 2006;
119. PubChem. Cyanocobalamin [Internet]. [cité 16 mai 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/166596686>
120. ATSDR. Toxicological Profile for Cobalt. janv 2023;
121. PubChem. Copper [Internet]. [cité 26 mars 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23978>
122. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology. Copper. Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother [Internet]. nov 2003;57(9):386-98. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14652164/>
123. Cuivre. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 26 mars 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cuivre&oldid=213478550>

124. PubChem. Cupric Sulfate [Internet]. [cité 26 mars 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24462>
125. BAUD F, GARNIER R. Cuivre. In: Toxicologie clinique - sixième édition. Lavoisier. Paris; 2017. p. 1089-92.
126. BISSON M, BOULEVERT E, MARLIERE M. Cuivre et ses composés. INERIS. 19 déc 2019;
127. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 25 juin 2024]. Maladie de Wilson - Troubles de la nutrition. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-la-nutrition/mineraux/maladie-de-wilson>
128. Orphanet: Maladie de Menkes [Internet]. [cité 25 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/565>
129. BAUD F, GARNIER R. Etain. In: Toxicologie clinique - sixième édition. Lavoisier. Paris; 2017. p. 1092-3.
130. Étain. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 8 avr 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%89tain&oldid=211284646>
131. ATSDR. Tin and its compound [Internet]. [cité 8 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp55-c2.pdf>
132. Etain et composés, Biotox - INRS [Internet]. [cité 8 avr 2024]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_30
133. BAUD F, GARNIER R. Mercure. In: Toxicologie clinique - sixième édition. Lavoisier. Paris; p. 1111-9.
134. PubChem. Mercury [Internet]. [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23931>
135. Mercure. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Mercure_\(chimie\)&oldid=213633096](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Mercure_(chimie)&oldid=213633096)
136. INERIS. Mercure - fiche substance [Internet]. [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: https://substances.ineris.fr/substance/7439-97-6#archive_entity
137. BISSON M, VINCENT JM, HOUEIX N, DIDERICH R, MAGAUD H. Mercure et ses dérivés. INERIS. 20 sept 2010;
138. CISMef. Acrodynie - CISMef [Internet]. Rouen University Hospital; [cité 14 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.cismef.org/page/acrodynie>

139. Méthylmercure. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 26 mai 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9thylmercure&oldid=213798013>
140. National Research Council. Toxicological effects of methylmercury [Internet]. The National Academies Press. Washington, DC.; 2000. Disponible sur: <https://doi.org/10.17226/9899>
141. PubChem. Nickel [Internet]. [cité 13 mai 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/935>
142. BAUD F, GARNIER R. Nickel. In: Toxicologie clinique - sixième édition. Lavoisier. Paris; p. 1124-7.
143. Nickel. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 13 mai 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Nickel&oldid=214903405>
144. PICHARD A, BISSON M, HOUEIX N, GAY G. Nickel et ses dérivés. INERIS. 27 juill 2006;
145. PubChem. Lead [Internet]. [cité 17 avr 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5352425>
146. PubChem. Periodic Table of Elements [Internet]. [cité 17 avr 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/periodic-table/>
147. Hornady Manufacturing, Inc [Internet]. [cité 17 avr 2024]. Hornady. Disponible sur: <https://www.hornady.com/bullets/rifle/22-cal-224-55-gr-v-max-100>
148. BAUD F, GARNIER R. Plomb. In: Toxicologie clinique - sixième édition. Lavoisier. Paris; p. 1138-61.
149. AMARA A, BISSON M, HULOT C, MARESCAUX N. Plomb et ses dérivés inorganiques. INERIS. 29 juill 2016;
150. Elsevier Masson SAS [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Tout-en-un de toxicologie | Livre | 9782294778216. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/tout-en-un-de-toxicologie-9782294778216.html>
151. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine - Syndrome de Fanconi [Internet]. [cité 21 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=Fanconi%20%28Syndrome%20de%29>
152. Environnement et changement climatique Canada. Le thallium et ses composés. Gouv Can [Internet]. mars 2024; Disponible sur: <https://publications.gc.ca/site/fra/9.925593/publication.html>

153. BAUD F, GARNIER R. Thallium. In: Toxicologie clinique - sixième édition. Lavoisier. Paris; p. 1197-200.
154. PubChem. Thallium [Internet]. [cité 22 mai 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5359464>
155. Thallium. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 22 mai 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Thallium&oldid=214903079>
156. Kemnic TR, Coleman M. Thallium Toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 22 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513240/>
157. CONERLY O, RIETH S, BLAIN RB. Toxicological review of thallium and compounds. U Environmental Prot Agency [Internet]. sept 2009; Disponible sur: <https://iris.epa.gov/static/pdfs/1012tr.pdf>
158. Thallium | Toxicological Profile | ATSDR [Internet]. [cité 20 mai 2024]. Disponible sur: <https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=309&tid=49>
159. PubChem. Vanadium [Internet]. [cité 15 mai 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23990>
160. Vanadium. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 15 mai 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Vanadium&oldid=214903420>
161. BAUD F, GARNIER R. Vanadium. In: Toxicologie clinique - sixième édition. Lavoisier. Paris; p. 1207-9.
162. Bisson M, Bonnomet V, Lethielleux L, Tack K. Vanadium et ses composés. INERIS. 23 mars 2012;
163. PICHARD A, BISSON M, DIDERICH R. Zinc et ses dérivés. INERIS. 14 mars 2005;
164. Zinc. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 19 mai 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Zinc&oldid=214903398>
165. PubChem. Zinc [Internet]. [cité 19 mai 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23994>
166. Résumé des caractéristiques du produit - OXYPLASTINE 46 %, pommade - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=R&specid=60756600>

167. BAUD F, GARNIER R. Zinc. In: Toxicologie clinique - sixième édition. Lavoisier. Paris; p. 1210-2.
168. Zinc (7440-66-6) | PSC [Internet]. [cité 19 mai 2024]. Disponible sur: https://substances.ineris.fr/substance/7440-66-6#toxicology_entity__repeated_dose_toxicity
169. Chauliac M. Le Programme national nutrition santé: conception, stratégies, mise en œuvre, impacts: Trib Santé [Internet]. 4 janv 2016 [cité 26 mai 2024];n° 49(4):29-39. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-les-tribunes-de-la-sante1-2015-4-page-29.htm?ref=doi>
170. Ministères des solidarités et de la santé. Programme national nutrition santé 2019 - 2023. 93 p.
171. Ministère de la Transition Écologique et de la Cohésion des Territoires [Internet]. [cité 26 mai 2024]. Le plan national santé environnement (PNSE). Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/plan-national-sante-environnement-pnse>
172. Ministères des solidarités et de la santé. Axe 2 - Encourager les comportements favorables. In: Programme national nutrition santé 2019 - 2023. p. 41.
173. Alimentation - Les Français trop exposés aux métaux lourds - Actualité - UFC-Que Choisir [Internet]. 2021 [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/actualite-sante-et-alimentation-les-francais-trop-exposes-aux-metaux-lourds-n92992/>
174. Leblanc JC, Volatier JL, Sirot V, Bemrah-Aouachria N. Introduction. In: CALIPSO - Etude des consommations alimentaires de produits de la mer et imprégnation aux éléments traces, Polluants et Oméga 3. p. 7-8.
175. Leblanc JC, Volatier JL, Sirot V, Bemrah-Aouachria N. Etats des lieux. In: CALIPSO - Etude des consommations alimentaires de produits de la mer et imprégnation aux éléments traces, Polluants et Oméga 3. p. 9-19.
176. 1.2 Méthodologie de l'étude. In: CALIPSO - Etude des consommations alimentaires de produits de la mer et imprégnation aux éléments traces, Polluants et Oméga 3. 2006. p. 21-33.
177. Seité E. Dossier de presse - Résultats de l'étude nationale de surveillance des expositions alimentaires aux substances chimiques. (Etude de l'alimentation Totale 2; 2006-2010). 2011 [cité 5 mai 2024]; Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/PRES2011CPA20.pdf>
178. ANSES. Etude de l'alimentation totale française 2 - EAT 2. Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-oestrogènes. Vol. 1. 2011. 346 p.

179. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2019 [cité 5 mai 2024]. Les études de l'Alimentation Totale (EAT). Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-%C3%A9tudes-de-l'alimentation-totale-eat>
180. 3. Méthode de l'étude. In: Etude de l'alimentation totales française 2 - EAT 2 Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-oestrogènes. 2011. p. 17-25.
181. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (1).
182. Unité de surveillance de d'épidémiologie nutritionnelle (USEN). Introduction. In: Etude nationale nutrition santé (ENNS, 2006) - Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du PNNS. 2007. p. 4-10.
183. Frery N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. [Internet]. Saint Maurice : InVS; 2011. 151 p. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/186263/2318499?version=1>
184. Esteban [Internet]. [cité 5 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/esteban>
185. LOI n° 2009-967 du 3 août 2009 de programmation relative à la mise en œuvre du Grenelle de l'environnement (1). 2009-967 août 3, 2009.
186. Weber F, Contrerès J, Delamaire C, Fillol C, Lemoisson C, Oleko A, et al. Etude Esteban - Protocole. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/65322/1209688?version=2>
187. Imprégnation de la population française par l'arsenic. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016.
188. Imprégnation de la population française par le cadmium. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016.
189. Imprégnation de la population française par le chrome total. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016.
190. Imprégnation de la population française par le nickel. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016.
191. Imprégnation de la population française par le plomb. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016.

192. Imprégnation de la population française par les métaux urinaires. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016.
193. Imprégnation de la population française par les métaux et métalloïdes. Programme national de biosurveillance. 2021;
194. Fréry N, Fillol C, Garnier R, Falq G, Bidondo ML, Guldner L, et al. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement – Étude ENNS 2006–2007. *Toxicol Anal Clin* [Internet]. 1 déc 2017 [cité 30 avr 2024];29(4):441-82. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352007817301907>
195. Leblanc JC, Volatier JL, Sirot V, Bemrah-Aouachria N. CALIPSO - Etude des consommations alimentaires de produits de la mer et imprégnation aux éléments traces, Polluants et Oméga 3. 2006. 162 p.
196. Guterman J. Du poison dans le poisson [Internet]. Bloom; 2024 oct. Disponible sur: https://bloomassociation.org/wp-content/uploads/2024/10/rapport-Mercure-FR.pdf?utm_campaign=CP%20FR%20-%20Mercure&utm_medium=email&utm_source=Mailjet

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e)

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21601466

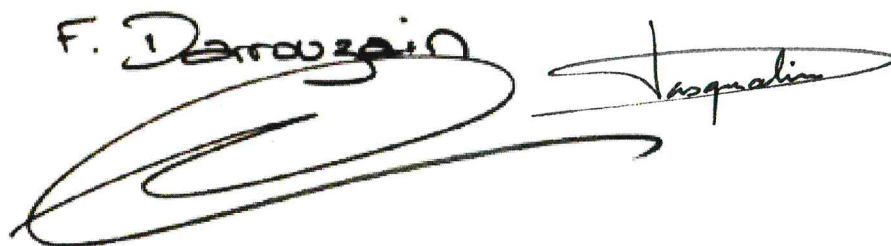
N° Thèse : 3

Nom et Prénom : Hadrien FURON

Sujet : Analyse épidémiologique et toxicologique de l'exposition de la population française
aux principaux métaux et métalloïdes

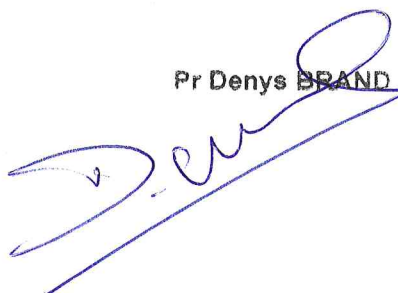
Tours, le : 31/01/2025

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

F. Darrouzein 

Vu et Transmis :

Le Doyen Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND 

NOM, PRÉNOM de l'étudiant Hadrien FURON

N° 3

TITRE DE LA THÈSE

Analyse épidémiologique et toxicologique de l'exposition de la population française aux principaux métaux et métalloïdes.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le présent travail vise à présenter l'exposition de la population générale aux principaux métaux et métalloïdes. Les métaux étudiés sont l'aluminium, l'argent, l'arsenic, le cadmium, le chrome, le cobalt, le cuivre, l'étain, le mercure, le nickel, le plomb, le thallium, le vanadium et le zinc.

Dans un premier temps ce manuscrit expose les bases physiques des atomes, les rappels toxicologiques, physiologiques et techniques d'analyses des métaux dans les populations

Ensuite, chaque élément étudié est décrit selon ses utilisations, ses propriétés toxicologiques, sa présence dans l'environnement et l'exposition des populations.

Pour continuer, ce travail décrit le contexte épidémiologique et les études sur lequel il s'appuie.

Enfin, il en présente une synthèse et discute de son impact sur la population générale française.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Métaux, ESTEBAN, EAT 2, CALIPSO, ENNS, toxicologie, épidémiologie, pharmacie, officine

JURY

PRÉSIDENT : M. Pierre BREDELOUX, Professeur, Faculté de Pharmacie de Tours

MEMBRES :

M. François DARROUZAIN, Directeur, Pharmacien, Praticien hospitalier, CHRU de Tours

M. Côme PASQUALIN, Directeur, Pharmacien, maître de conférences, Université de Tours.

Mme Estelle ANDRADES, Pharmacienne, La Chartre-sur-le-Loir.

M. Clément BRUNO, Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHRU de Tours.

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE Amphithéâtre A 50, 16h, faculté de pharmacie de Tours