

SANTÉ
ENVIRONNEMENT
TRAVAIL

JUILLET 2021

ÉTUDES ET ENQUÊTES
IMPRÉGNATION
DE LA POPULATION FRANÇAISE
PAR LE CHROME TOTAL

Programme national de biosurveillance,
Esteban 2014-2016

Résumé

Imprégnation de la population française par le chrome total

Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016

Le chrome peut exister dans des états d'oxydation allant de -2 à +6, mais se trouve le plus souvent dans les états d'oxydation trivalent (Cr III) et hexavalent (Cr VI). Ces deux formes (Cr III et Cr VI) sont les plus importantes car les autres formes sont instables et sont rapidement converties en Cr III qui est à son tour oxydé en Cr VI [1]. Le Cr VI est plus toxique que le Cr III par son potentiel oxydant élevé et le fait qu'il pénètre facilement les membranes biologiques. L'ensemble des composés du chrome VI sont classés par le Centre international de recherches contre le cancer (CIRC) comme cancérigène pour l'homme (groupe 1). Ils sont associés à une augmentation du risque de cancer du poumon chez les travailleurs de certaines industries et également aux cancers du nez et des sinus nasaux. Plusieurs dérivés de Cr VI comme le trioxyde de chrome ou les chromates de zinc sont également classés cancérigènes (groupe 1A) par l'Union européenne (CLP), mutagènes (classe 1B) et toxiques pour la reproduction (catégorie 1A) [2, 3].

En France, l'étude nationale nutrition santé (ENNS) avait permis d'estimer en population générale pour la première fois les niveaux d'imprégnation par le chrome total chez les adultes vivant en France continentale en 2006 et 2007. En 2011, le volet périnatal du programme national de biosurveillance (Elfe) avait permis de connaître les niveaux d'imprégnation par le chrome total chez les femmes enceintes françaises. Par ailleurs, des études françaises avaient permis d'étudier l'exposition professionnelle au chrome dans certaines industries [4, 5]. Toutefois, aucune étude jusqu'à présent n'avait mesuré le chrome total dans la population des enfants vivant en France.

Les résultats acquis au travers de l'étude transversale Esteban (Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition) permettent ainsi de mesurer pour la première fois les niveaux d'imprégnation par le chrome total urinaire de la population des enfants vivant en France continentale âgée de 6 à 17 ans, et de fournir une nouvelle estimation de cette exposition pour les adultes jusqu'à 74 ans, entre avril 2014 et mars 2016. Le chrome était largement quantifié aussi bien chez les enfants (99,9%) que chez les adultes (97,7%). Les moyennes géométriques de chrome total urinaire étaient respectivement de 1,12 $\mu\text{g L}^{-1}$ (1,11 $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine) et 0,58 $\mu\text{g L}^{-1}$ (0,77 $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine) chez les enfants et les adultes. La recherche des déterminants de l'exposition avait montré chez les enfants une diminution des niveaux d'imprégnation avec l'âge (-18%), une tendance à l'augmentation avec la consommation de pains et leurs dérivés. Chez les adultes, la présence d'implants orthopédiques métalliques ainsi que la consommation de poissons augmentaient les niveaux d'imprégnation par le chrome total urinaire de respectivement 32% et 4%.

Dans la population française en 2014-2016, les concentrations urinaires en chrome sont plus élevées que celles retrouvées dans les études en Europe. Les niveaux mesurés chez les adultes dans Esteban étaient plus élevés que ceux mesurés dans ENNS, 10 ans auparavant. Chez les enfants, Esteban a permis d'obtenir une première description de la concentration en chrome dans la population qui sera utile pour étudier les tendances temporelles lors de prochaines enquêtes de biosurveillance.

MOTS-CLÉS : BIOSURVEILLANCE ; ESTEBAN ; IMPRÉGNATION ; EXPOSITION ; SUBSTANCES CHIMIQUES ; ENVIRONNEMENT ; POPULATION GÉNÉRALE ; CHROME URINAIRE ; URINES, MÉTAUX ; DÉTERMINANTS ; ENFANTS, VALEURS DE RÉFÉRENCE D'EXPOSITION (VRE).

Citation suggérée : Oleko A, Fillol C, Zeghnoun A, Saoudi A, Gane J. *Imprégnation de la population française par le chrome total. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016.* Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 42 p. Disponible à partir de l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr>

Abstract

Impregnation of the french population by total chromium

National Human Biomonitoring Program, Esteban 2014-2016

Chromium may exist in oxidation states ranging from -2 to +6, but is most commonly found in trivalent (Cr III) and hexavalent (Cr VI) oxidation states. These two forms (Cr III and Cr VI) are the most important because the other forms are unstable and are quickly converted into Cr III, Cr III in turn is oxidized into Cr VI [1]. Cr VI is more toxic than Cr III due to its high oxidant potential and the fact that it easily penetrates biological membranes. All chromium VI compounds are classified by the International Agency for Research Against Cancer (IARC) as carcinogenic to humans (Group 1). They are associated with an increased risk of lung cancer in workers in some industries and also nasal and nasal sinus cancers. Several Cr VI derivatives are also classified as carcinogenic (Group 1A) by the European Union (CLP), mutagenic (Class 1B) and toxic to reproduction (Category 1A) [2].

In France, the National Health Nutrition Study (ENNS) for the first time made it possible to estimate the levels of total chromium impregnation in adults living in continental France in 2006 and 2007. In 2011, the perinatal part of the national biomonitoring program (Elfe) made it possible to know the levels of total chromium impregnation in French pregnant women. In addition, studies in France have investigated occupational exposure to chromium in some industries [4, 5]. However, no studies to date have measured total chromium in the population of children living in France.

The results acquired through the Esteban cross-sectional study (Health Study on the Environment, Biomonitoring, Physical Activity and Nutrition) measure for the first time the levels of total urinary chromium impregnation in the population of children living in continental France aged 6 to 17, and provide a new estimate of this exposure for adults up to 74 years of age between April 2014 and March 2016. Quantification rates were almost 100% for both children (99.9%) and adults (97.7%). Geometric means of total urinary chromium were 1.12 µg/L (1.11 µg/g creatinine) and 0.58 µg/L (0.77 µg/g creatinine) respectively in children and adults. The investigation of the determinants of exposure showed in children a decrease in impregnation levels with age (-18%), a tendency to increase with the consumption of breads and their derivatives. In adults, the presence of metallic orthopedic implants and fish consumption increased total urinary chromium impregnation levels by 32% and 4% respectively.

In the French population in 2014-2016, urinary chromium concentrations are higher than those found in studies in Europe. The levels measured in adults in Esteban were higher than those measured in ENNS 10 years earlier. In children, Esteban has provided a first description of the chromium concentration in the population, which will be useful to study temporal trends in future biomonitoring surveys.

KEY WORDS: BIOMONITORING; ESTEBAN; IMPREGNATION; EXPOSURE; CHEMICALS; ENVIRONMENT; GENERAL POPULATION; URINARY CHROMIUM; METALS; DETERMINANTS; CHILDREN, URINES, EXPOSURE REFERENCE VALUE.

ISSN : 2609-2174 - ISBN-NET : 979-10-289-0711-2 - RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE - DÉPÔT LÉGAL : JUILLET 2021

Auteurs

Amivi Oleko, Clémence Fillol, Abdelkrim Zeghnoun, Abdessattar Saoudi, Jessica Gane

Santé publique France, Direction santé environnement travail, Saint Maurice, France

L'étude a été réalisée avec la participation des ministères des solidarités et de la santé et de la transition écologique et solidaire, des centres d'examens de santé de l'Assurance Maladie et du Cetaf (Centre technique d'appui et de formation des centres d'examen de santé).

Sommaire

Introduction	7
1. Généralités sur le chrome	8
1.1 Utilisations et réglementations	8
1.2 Exposition de la population	10
1.2.1 Les expositions environnementales	10
1.2.2 Les expositions alimentaires	10
1.2.3 Les expositions professionnelles	11
1.2.4 Grossesse et allaitement	11
1.2.5 Exposition au tabac	11
1.2.6 Expositions médicales	11
1.3 Devenir dans l'organisme	12
1.3.1 Absorption et distribution	12
1.3.2 Élimination - Excrétion	12
1.4 Effets sanitaires	13
1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques de chrome	14
2. Matériel et méthodes	16
2.1 Contexte du programme national de biosurveillance et de l'étude Esteban	16
2.2 Les Objectifs	16
2.3 Population	16
2.4 Recueil des données	17
2.5 Collecte et traitement des échantillons biologiques d'urines	17
2.6 Dosage de chrome et de la créatinine urinaire	18
2.6.1 Dosage du chrome urinaire	18
2.6.2 Dosage de la créatinine urinaire	19
2.7 Analyses statistiques	19
2.7.1 Plan de sondage et pondérations	19
2.7.2 Traitement des données manquantes et censurées à gauche	19
2.7.3 Prise en compte de la dilution urinaire	20
2.7.4 Description des niveaux d'imprégnation	20
2.7.5 Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation	20
2.7.6 Logiciels utilisés	20
3. Résultats des analyses descriptives de l'imprégnation par le chrome chez les enfants	21
3.1 Résultats du dosage chez les enfants	21
3.1.1 Niveaux de chrome urinaire chez les enfants	21
3.1.2 Niveaux élevés	22
3.2 Niveaux d'imprégnation par le chrome total mesurés dans les études antérieures chez les enfants ..	22
4. Recherche des déterminants des concentrations urinaires en chrome total chez les enfants	24
5. Résultats des analyses descriptives chez les adultes	26
5.1 Résultats du dosage chez les adultes	26
5.1.1 Niveaux de chromurie chez les adultes	26
5.1.2 Niveaux élevés	27
5.2 Niveaux de chrome total urinaire mesurés dans les études antérieures chez les adultes	28
5.2.1 Études conduites en France	28
5.2.2 Études conduites à l'étranger	28
6. Recherche des déterminants des concentrations en chrome total dans les urines chez les adultes	30
7. Discussion	32

8. Valeurs de référence d'exposition (VRE) de chrome total à partir des résultats de chrome urinaire de l'étude Esteban	34
9. Conclusion	36
Annexe. Liste des variables testées dans les modèles multivariés chez les enfants et les adultes	37
Références bibliographiques	38

Introduction

Le chrome (Cr), métal blanc grisâtre, dur, très résistant à l'usure, existe sous différents états d'oxydation. Il est stable et se trouve naturellement dans des minerais (environ 0,02% de la croûte terrestre), essentiellement sous forme de Cr III. Le chrome est un élément naturel, ubiquitaire, très répandu : on le trouve dans les roches, le sol, dans la poussière et les gaz volcaniques. Le chrome existe majoritairement sous deux degrés d'oxydation : trivalent et hexavalent [6]. Quasiment tout le chrome trouvé dans les roches est de forme III, le minéral le plus abondant étant la chromite. Le chrome sous sa forme III est très stable. Le chrome VI, deuxième état le plus stable, est rare à l'état naturel. Les chromates et les dichromates, formes les plus souvent observées dans l'environnement, proviennent généralement de rejets industriels ou domestiques. Les composés du chrome VI sont de puissants oxydants. La majeure partie du Cr VI présent dans l'environnement résulte de l'activité anthropogénique, il est relativement stable dans l'air et dans l'eau pure, mais est réduit à l'état trivalent au contact de la matière organique dans le sol, l'eau et par les organismes vivants. La forme métallique pure Cr 0 se présente rarement naturellement, elle est principalement produite à partir des sources anthropiques. La métallurgie, le secteur des produits réfractaires et l'industrie chimique sont les principaux utilisateurs du chrome. Les composés de Cr VI, espèce la plus toxique, sont largement utilisés dans des applications qui comprennent : les pigments pour les colorants textiles, les peintures, les encres, les plastiques, les inhibiteurs de corrosion, les agents de conservation du bois, la finition des métaux, le chromage et le tannage du cuir. Le Cr VI peut être présent sous forme d'impureté dans le ciment, il peut être généré et dégagé lors des opérations de coulage, de soudage et de découpe de l'acier. Les composés du Cr VI tels que l'acide chromique ou les dichromates sont des oxydants puissants et leur exposition aiguë peut causer des effets irritants et corrosifs au site de contact. Une exposition cutanée à ces composés du Cr VI peut induire une toxicité systémique grave notamment rénale. L'inhalation prolongée de Cr VI peut, dans certaines circonstances, mener à l'ulcération et à la perforation du septum nasal et au cancer du poumon. Le Cr, particulièrement le Cr VI mais également le Cr III, est sensibilisant : la dermatite allergique est l'effet le plus commun.

L'étude transversale Esteban a permis pour la première fois de disposer d'une distribution de chrome total urinaire sur un échantillon représentatif national d'enfants âgés de 6 à 17 ans et d'adultes âgés de 18 à 74 ans et d'effectuer une comparaison avec les niveaux d'imprégnation de l'Étude ENNS conduite par Santé publique France en 2006-2007 [7].

Après un rappel des généralités sur le chrome, ses principales sources d'exposition et les effets de cette exposition sur la santé (1), ce document présente la méthode adoptée pour la collecte des données et leur analyse (2), puis les résultats descriptifs des niveaux d'imprégnation par le chrome total observé dans le cadre de l'étude Esteban (3) et enfin les résultats de la recherche des déterminants de l'exposition au chrome total dans les deux populations cibles : enfants et adultes (4).

1. GÉNÉRALITÉS SUR LE CHROME

1.1 Utilisations et réglementations

Les utilisations du chrome sont multiples. Le Cr, métal gris lustré de haute pureté et ses composés sont utilisés dans le secteur de la métallurgie, de la chimie, du traitement de surfaces et des matériaux réfractaires, notamment pour la fabrication de superalliages à base de nickel et de cobalt. Ces alliages sont utilisés dans l'aéronautique, l'automobile, le nucléaire ou encore dans les prothèses médicales et dentaires. Le secteur de la métallurgie du fer représente 90% de l'usage du chrome [6, 8]. L'industrie de production de l'acier inoxydable est le plus gros consommateur de chrome. Le chrome se retrouve dans l'air, le sol et l'eau par les activités industrielles qui utilisent le chrome, comme les industries de galvanoplastie, de tannage du cuir, de production de textiles et de fabrication de produits à base de chrome. Le chrome peut également être rejeté dans l'environnement par la combustion de gaz naturel, de pétrole ou de charbon [9]. Le chrome et ses composés sont également utilisés dans la conception de produits de consommation tels que les cuirs (tannage), les bois traités, le revêtement de l'acier pour emballage alimentaire (cannettes, conserves, boîtes), les pigments de peinture et les colorants des plastiques. Les autres domaines, certes mineurs, d'utilisation du chrome et ses composés sont ceux de la photographie, des systèmes de refroidissement, de la pyrotechnie et de la gravure de lithographie, de la fabrication de savons, de détergents et de produits d'entretien. L'industrie chimique utilise le chrome sous sa forme de Cr III et de Cr VI pour la fabrication d'autres composés chromés en tant que : (i) réactif dans la production de cire (principalement utilisée dans des plastiques de différents types dont, par exemple, l'emballage alimentaire), (ii) en tant que catalyseur notamment pour la production de molécules organiques et pour la fabrication de polyéthylène [10].

La capacité de production mondiale de chrome métal était en 2010 de 40 000 tonnes, dont 7 000 tonnes en France [11], alors qu'en 2013 cette capacité mondiale était de 30 000 tonnes. La Russie était le premier producteur mondial. En 2012, l'industrie française a utilisé 12 000 tonnes de minerais de chrome et 6 000 tonnes de composés du Cr VI. Le chrome est donc largement présent dans notre environnement moderne. De nombreux objets de la vie courante en contiennent.

Plusieurs règlements européens encadrent l'usage du Cr VI :

- Règlement (UE) n° 301/2014 du 25/03/14 sur les articles en cuir¹, ceux qui entrent en contact avec la peau ne peuvent pas être mis sur le marché s'ils contiennent une certaine concentration de chrome VI (sensibilisations et réaction allergique).
- La directive n° 2009/48/CE du Parlement européen et du Conseil du 18 juin 2009 relative à la sécurité des jouets définit les limites de migration du chrome dans les jouets ou composants de jouets, qui sont les suivantes² :
 - pour le chrome trivalent, la limite de migration pour différents types de jouets est 37,5 mg/kg de matière de jouet sèche, friable, poudreuse ou souple ; 9,4 mg/kg de matière de jouet liquide ou collante ; 460 mg/kg de matière grattée du jouet.
 - concernant le chrome hexavalent, la limite de migration pour différents types de jouets est 0,02 mg/kg de matière de jouet sèche, friable, poudreuse ou souple ; 0,005 mg/kg de matière de jouet liquide ou collante ; 0,2 mg/kg de matière grattée du jouet.
- Le règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 interdit la présence des sels de chrome, acide chromique et ses sels dans les produits

¹ https://aida.ineris.fr/consultation_document/30198

² <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex:32009L0048>

cosmétiques. Une exception est faite pour les trioxydes de dichrome de couleur verte à la condition qu'ils ne contiennent pas d'ions chromates³.

- Le règlement UE 2012/231 de la Commission du 9 mars 2012 établit les spécifications des additifs alimentaires, notamment pour le chrome trivalent, oligoélément essentiel présent dans les aliments tels que les fruits, les légumes et les céréales ; sa teneur dans ces aliments pouvant varier selon le type de sols dans lequel les aliments ont été cultivés⁴.
- Le règlement⁵ REACH oblige les producteurs et les importateurs de substances en quantité supérieure à une tonne à soumettre une demande d'enregistrement. Plusieurs composés du chrome sont soumis à autorisation au titre de l'annexe XIV du règlement REACH. Ces substances seront interdites d'utilisation et de mise sur le marché sauf autorisation à partir :
 - du 21 mai 2015 pour le chromate de plomb, le jaune de sulfochromate de plomb, le rouge de chromate, de molybdate et de sulfate de plomb,
 - du 21 septembre 2017 pour le trioxyde de chrome, l'acide chromique, l'acide dichromique, le dichromate de sodium, le dichromate de potassium, le dichromate d'ammonium, le chromate de potassium, le chromate de sodium,
 - du 22 janvier 2019 pour le trichromate de dichrome, le chromate de strontium, l'hydroxyoctaoxodizincaté dichromate de potassium, le chromate octahydroxyde de pentazinc.

En France, une limite de qualité pour le chrome total est fixée à 50 µg L⁻¹ dans les eaux brutes utilisées pour la production d'eau destinée à la consommation humaine (EDCH) et dans les eaux distribuées. La réglementation ne fixe pas de limites spécifiques pour le chrome VI cependant les ARS peuvent demander des analyses complémentaires pour ce paramètre. La toxicité du chrome VI est jugée plus préoccupante que celle du chrome III. L'Anses a estimé une concentration maximale en chrome VI à 6 µg L⁻¹. Malgré l'absence de réglementation sur le chrome VI, l'instruction n° DGS/EA4/2019/142 du 21 juin 2019 relative à la gestion des risques sanitaires en cas de présence de chrome dans les eaux destinées à la consommation humaine définit les actions à mener en cas de présence de chrome dans les EDCH afin de tenir compte du risque sanitaire associé à la présence de chrome VI.

L'Anses suite à une saisine, a réalisé en 2013-2015 et en 2018, deux campagnes de mesures de l'occurrence de chrome hexavalent et de chrome total dans les eaux destinées à la consommation humaine. L'ensemble des résultats obtenus lors des deux campagnes d'analyse (ciblée et non ciblée) respectent la limite de qualité de 50 µg L⁻¹ de chrome total. Concernant les sites d'intérêt étudiés lors de la première campagne :

- Environ 10% des échantillons d'eaux prélevés en réseau de distribution présentaient une concentration en Cr VI > à 6 µg L⁻¹ avec une concentration maximale égale à 24 µg L⁻¹
- Le chrome total se trouve majoritairement sous forme hexavalente quelle que soit l'origine de l'eau. Le Cr VI a tendance à augmenter en sortie de station de traitement et en réseau de distribution vraisemblablement en raison de l'impact de la chloration sur l'oxydation du chrome [12].

Concernant les gros débits et points de prélèvement aléatoires étudiés lors de la seconde campagne, quel que soit le point de prélèvement, les concentrations sont toujours inférieures à 4 µg L⁻¹ pour le chrome total, et toujours inférieures à 3 µg L⁻¹ pour le chrome VI.

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

⁴ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A02012R0231-20140414>

⁵ Règlement 1907/2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques.

1.2 Exposition de la population

Les sources de chrome sont à la fois naturelles et anthropiques. La majorité du chrome naturel provient des minerais. Les principales sources d'exposition au chrome de la population générale sont :

1.2.1 Les expositions environnementales

La présence dans l'environnement du chrome VI se fait principalement par des industries qui l'utilisent. Les principales sources d'émission de chrome dans l'environnement (eau, air et sol) sont les industries (chimie, production de ciment, etc.), la combustion de gaz naturel, d'huile et de charbon et les usines d'incinérations d'ordures ménagères [13]. Les émissions de chrome dans l'environnement se font de manière prépondérante vers le milieu aquatique (environ 94% des émissions totales en France en 2012). Le chrome, peu volatil dans l'air [6], est rejeté dans l'atmosphère essentiellement sous forme de particules. Le chrome atmosphérique est associé en majeure partie à des matières particulaires, il est donc éliminé sous formes de retombées sèches et par les précipitations. Le temps de séjour du chrome dans l'atmosphère est évalué à moins de 14 jours [14]. Dans les sols et les sédiments, selon l'Ineris en 2005, le chrome VI est largement transformé en Cr III [6, 13].

1.2.2 Les expositions alimentaires

L'alimentation (nourriture et eaux de boissons), représente la principale voie d'exposition au chrome pour la population générale.

Dans le cadre de la deuxième étude de l'alimentation totale (EAT2) conduite par l'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), l'apport moyen en chrome dans la population générale française a été estimé à 277 µg/jour chez les adultes [15]. Ces apports moyens sont plus élevés que ceux estimés lors de la première étude (EAT 1) d'un facteur de 3 à 4. Chez les adultes, les aliments contributeurs majoritaires de l'apport de chrome sont le pain (8%) les produits de panification sèche et les boissons alcoolisées (5% pour les deux groupes). Chez les enfants, les contributeurs majoritaires à l'apport de chrome sont le lait (9%) et les pâtes (6%). Parmi les échantillons analysés, les plus fortes teneurs moyennes sont retrouvées dans les huiles (1,0 mg/kg), le chocolat (0,87 mg/kg), le beurre (0,64 mg/kg) et la margarine (0,59 mg/kg). Les analyses portent sur le chrome total et aucune donnée existante ne permet de quantifier la part de Cr III et de Cr VI dans les aliments [15].

Par rapport à l'EAT1, l'EAT2 met en évidence une hausse des expositions pour le chrome. En l'absence de VTR nationale, le niveau de risque associé à cette exposition n'a pas pu être caractérisé. Seule existe une réglementation relative à l'eau de consommation humaine.

Dans l'EATi, chez les 7-12 mois, les pots légumes-viande ou légumes-poisson apparaissent également comme contributeurs majeurs à l'exposition (18%). Chez les 13-36 mois enfin, seules les boissons chaudes (boissons chocolatées) contribuent à plus de 10% à l'exposition (11%) [16].

Dans l'Étude nationale nutrition santé 2006-2007 (ENNS), après ajustement sur les facteurs de variation (créatinine, âge), les facteurs retrouvés associés aux concentrations urinaires de chrome total sont : la consommation de coquillages et crustacés ainsi que la consommation de bière et de cidre [7].

Les matériaux métalliques au contact de l'eau dans les installations fixes de production, traitement et distribution de l'eau potable peuvent aussi être sources de relargage de chrome dans l'eau de boisson [15], constituant ainsi une source d'exposition au chrome.

Enfin, certains nouveaux aliments à usage diététique, peuvent constituer des sources importantes d'apports en chrome III. Au Canada par exemple, il est permis d'utiliser le picolinate de chrome comme source de chrome dans les aliments à usage diététique à une dose journalière de 500 µg [17].

1.2.3 Les expositions professionnelles

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

En milieu de travail en France, la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) est égale à 0,1 mg/m³ pour le chromate de tert-butyle et à 0,005 mg/m³ pour le chrome hexavalent et ses composés [5, 18, 19]. D'après cette même source, les valeurs moyennes d'exposition professionnelle (VME) sont de 0,001 mg/m³ pour le chrome hexavalent et ses composés et de 2 mg/m³ pour le chrome (métal), les composés de chrome inorganiques (II) et insolubles (III). En France, le rapport d'expertise collective de l'Anses en 2010 avait mis en évidence qu'il était impératif d'abaisser la VLEP du chrome hexavalent à la valeur la plus basse possible ; ainsi ces valeurs sont susceptibles d'évoluer [10]. Le rapport de l'INRS de 2018 relatif au contrôle du risque chimique sur les lieux de travail sur la période 2013-2017 montrait une augmentation de l'exposition au Cr VI et ses composés dans certains secteurs d'activités comme la réparation/installation de machines, la métallurgie, la fabrication d'autres matériels de transport, les agents de traitement de surface, les opérateurs de production des métaux, la sidérurgie et première transformation [20].

Pour ce qui concerne l'exposition professionnelle au chrome et en particulier au Cr VI, le projet européen de biosurveillance HBM4EU, mène une étude multicentrique pour caractériser l'exposition professionnelle au Cr VI dans neuf pays européens (étude sur les chromates) reposant sur les mesures dans l'air inspiré, les globules rouges (GR) et les urines [21, 22].

1.2.4 Grossesse et allaitement

Le chrome peut être transféré aux fœtus par le placenta et aux nourrissons par le lait maternel [9]. Des concentrations de chrome ont été retrouvées dans les tissus, cependant sa concentration dans les tissus diminue avec l'âge. La plupart des dosages effectués dans le lait maternel révèle la présence de chrome à des teneurs moyennes de 0,3 µg L⁻¹ environ [23].

1.2.5 Exposition au tabac

Les fumeurs sont exposés au chrome VI dans la mesure où la cigarette en contient. Le chrome est un composant de la fumée de tabac. L'air intérieur des habitations de fumeurs contiennent 10 à 400 fois plus de chrome que l'air extérieur [9].

1.2.6 Expositions médicales

Quelques publications [24-27] indiquent que dans certaines conditions, les prothèses chirurgicales sont susceptibles de libérer de grandes quantités des métaux qui les constituent et d'augmenter, en conséquence les concentrations de ceux-ci, en particulier celles du chrome, dans les liquides et tissus biologiques. Les implants métalliques peuvent être composés de différents métaux ou d'alliages de composition variable. Les métaux habituellement cités sont : le chrome, le cobalt, le titane, le nickel, le molybdène et le tungstène. À l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), une évaluation de l'exposition aux ions métalliques relargués chez les porteurs d'implants orthopédiques métalliques et des modalités de leurs dosages est engagée.

1.3 Devenir dans l'organisme

1.3.1 Absorption et distribution

La plus faible toxicité des composés Cr III est généralement attribuée à leur taux d'absorption moindre que celui des composés Cr VI. Une fois absorbé, le Cr VI est réduit en Cr III, processus durant lequel des intermédiaires hautement réactionnels ainsi que des espèces réactionnelles de l'oxygène sont formées. L'absorption du chrome par voie orale est faible (inférieure à 10%) et varie en fonction de l'état d'oxydation du chrome, le Cr III inorganique étant peu absorbé comparé au Cr VI. Elle dépend aussi de la solubilité des composés, les formes solubles étant mieux absorbées que les formes insolubles.

L'absorption réelle du chrome dépend de nombreux facteurs comme son état d'oxydation, la taille des particules, leur solubilité et l'activité de phagocytose des macrophages alvéolaires. Dans la majorité des cas, les composés de chrome VI sont plus facilement absorbés que les composés trivalents, ceci est en partie lié à la capacité qu'ont les composés de chrome hexavalent de traverser les membranes [13]. La majorité du chrome VI absorbé est rapidement et presque totalement réduit en chrome III [9], ainsi la majorité du chrome présent dans l'organisme est sous forme réduite chrome III. Les composés solubles du chrome ont une bonne absorption **pulmonaire**. Des données chez l'animal suggèrent une absorption pulmonaire de 53 à 85 % pour les composés de chrome VI. Cependant l'absorption **intestinale** du chrome est faible de l'ordre, de 0,5 à 2 % [28]. Pour les doses habituellement retrouvées dans la nourriture, l'estomac réduit le chrome VI en chrome III ce qui explique la faible biodisponibilité du chrome VI. Une différence entre les enfants et les adultes pourrait être observée dans la réduction au niveau de l'estomac du Cr III en Cr VI.

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

Dans l'organisme, le chrome trivalent se fixe sur les transferrines plasmatiques et est largement distribué dans l'organisme. Une pénétration du chrome III dans les érythrocytes a été rapportée. En revanche le chrome VI pénètre rapidement dans les érythrocytes et se fixe sur les chaînes β de l'hémoglobine. Le principal mécanisme de protection contre l'activité du Cr VI dans les poumons et l'estomac est extracellulaire, il passe par une réduction du Cr VI en Cr III par un mécanisme dépendant du NADPH impliquant l'ascorbate [29].

1.3.2 Élimination - Excrétion

Le chrome est **éliminé** essentiellement par excrétion dans les urines (>80 %) sous forme de chrome III [18]. L'élimination urinaire du chrome est plus rapide lors d'une exposition par voie respiratoire que par voie orale [9]. Les demi-vies du chrome sanguin sont de 7 heures, 1-4 jours et 3-12 mois. L'élimination urinaire est triphasique (demi-vies d'élimination : 4-7 heures, 15 à 30 jours, 4 ans).

Si tout le Cr VI absorbé était converti rapidement et complètement en Cr III, il ne devrait pas y avoir de différence dans la demi-vie urinaire. La différence dans les demi-vies d'excrétion après l'administration de Cr III et de Cr VI semble refléter une réduction incomplète du Cr VI en Cr III ainsi qu'une rétention plus longue du Cr VI dans les tissus [9]. Les érythrocytes relarguent lentement le chrome. Enfin, 10% de la dose absorbée sont éliminées par voie biliaire, de plus faibles quantités sont excrétées via les phanères, le lait maternel, la sueur [23]. Un adulte en bonne santé reçoit quotidiennement 30 à 100 μg de chrome dans son alimentation et élimine 2 à 10 μg de chrome par litre dans les urines [13]. Il y a une accumulation du chrome au cours de la semaine et tout au long de l'année chez les plus exposés.

1.4 Effets sanitaires

La cinétique et la toxicité des composés du chrome dépendent principalement de l'état d'oxydation du composé et de sa solubilité dans les milieux biologiques.

Le **chrome trivalent**, présent naturellement à l'état de trace, est un oligoélément indispensable pour le métabolisme du cholestérol, des triglycérides, des graisses et du glucose. Le chrome trivalent potentialise l'action de l'insuline par le biais du « glutathion like », il est donc nécessaire à l'utilisation et au métabolisme cellulaire du glucose. Les carences en chrome induisent une augmentation des concentrations d'insuline circulante, une hyperglycémie, une hypercholestérolémie, une hypertriglycéridémie, une baisse du HDL-cholestérol, une augmentation des graisses corporelles, une diminution de la numération spermatique et de la fertilité avec un raccourcissement de l'espérance de vie [23]. Chez l'homme, une déficience en chrome peut produire des symptômes semblables à ceux observés dans le diabète ou les maladies cardiovasculaires. Cette déficience en chrome est surtout observée chez les patients recevant une nutrition parentérale totale à long terme. En cas de carence profonde, des effets neurologiques peuvent être observés. Chez l'enfant, aucune carence en chrome n'a été décrite en dehors d'une malnutrition protéino-énergétique sévère. Les apports nutritionnels conseillés (ANC) proposés en France sont de 50 à 70 µg de Cr III/jour chez l'adulte et de 125 µg/j à partir de 70 ans [30]. Il est difficile à ce jour de proposer des ANC chez les enfants compte tenu de l'existence d'une incertitude sur les besoins et les risques de déficience. En 2010, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) avait conclu que le chrome III n'était pas génotoxique ni cancérigène mais sa toxicité à long terme est moins bien connue notamment l'effet d'une supplémentation au long cours sur les acides nucléiques. Le chrome III est classé dans le groupe 3 du CIRC.

Le trioxyde de chrome ainsi que les autres composés du Cr VI sont reconnus pour leur caractère cancérigène certain chez l'homme. Ils ont été classés dès 1990 dans le **groupe 1** par le CIRC. Chez l'homme, le cancer associé est celui des poumons. En effet des études menées dans plusieurs pays sur des salariés de la production des chromates ont largement mis en évidence un excès de risque pour le cancer du poumon [13]. Certaines études montrent aussi une augmentation des cancers nasaux, des sinus et de l'estomac [3].

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

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

Une revue de la littérature a été faite pour évaluer l'impact des formes toxiques du chrome VI sur la grossesse et les conséquences sur l'enfant. Parmi les 16 études sélectionnées et analysées, 4

retrouvaient une association faible entre le chrome VI et le neuroblaste, ainsi que ses dommages sur l'ADN et les lymphocytes. Aucune de ses études ne montraient une association entre l'exposition au chrome VI et un petit poids à la naissance ni des effets sur le développement de l'enfant [31, 32]. Il est fortement conseillé qu'une femme enceinte ne soit pas exposée au chrome VI et ce pendant toute la durée de la grossesse et pendant l'allaitement du fait de sa génotoxicité sur les cellules germinales. De même il est prudent de ne pas démarrer une grossesse dans les 3 mois suivant une exposition du père et dans le mois suivant une exposition maternelle [20].

Les situations de stress telles que l'âge, la grossesse, l'exercice intense, les traumatismes physiques aggravent le déficit, car les pertes urinaires deviennent accrues [30]. Le stress induit par la grossesse sur le glucose et l'insuline, entraîne une déplétion des réserves de chrome qui serait impliquée dans le diabète gestationnel [33]. Une étude d'intervention a montré qu'une supplémentation en chrome entraîne une baisse significative du glucose et de l'insuline dans le groupe supplémenté [34]. Une modification du métabolisme du chrome a été mise en évidence chez les personnes diabétiques (type II) même si le mécanisme d'action reste controversé pour l'instant. En effet plusieurs études montrent l'effet antioxydant du chrome chez les diabétiques de type II après une supplémentation [35, 36]. De plus, compte tenu de l'implication du chrome dans le métabolisme osseux, via ses relations notamment avec les corticoïdes, les déficits en chrome pourraient s'avérer être un des facteurs de risque de l'ostéoporose.

Par ailleurs, les résultats d'une étude conduite auprès des travailleurs d'une industrie de chromate ont permis d'observer une augmentation du niveau d'homocystéine dans le plasma et une diminution significative dans le sérum de la vitamine B9, et de l'acide folique [9, 37]. L'hyperhomocystéinémie chez ces travailleurs exposés étaient principalement induite par une déficience en vitamine B9 et folate. Ces changements métaboliques pourraient entraîner de dysfonctionnements rénaux.

1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques de chrome

L'exposition au chrome peut entraîner une augmentation des concentrations de chrome dans le sang (sang total, sérum et érythrocytes), l'urine, l'air expiré, les cheveux et les ongles. Parmi ceux-ci, les augmentations de chrome dans le sang et l'urine sont considérées comme les indicateurs les plus fiables de l'exposition [9]. Le chrome est habituellement mesuré dans les urines. La concentration urinaire de chrome total, principalement sous forme de chrome III, est un bon indicateur de l'exposition au chrome VI, celui-ci étant rapidement réduit en chrome III dans l'organisme [9]. Le chrome peut également être dosé dans les cheveux, les globules rouges (Cr VI) les lymphocytes, le plasma et le sang total.

Le chrome III jouant un rôle essentiel dans la régulation du taux d'insuline dans le sang et la tolérance au glucose, son élimination peut être perturbée chez les personnes diabétiques ainsi que chez les femmes enceintes.

Il est important de rappeler que les niveaux normaux de chrome dans les liquides biologiques et les tissus humains doivent être interprétés avec prudence. La faible sensibilité des méthodes de détection les plus couramment utilisés et l'omniprésence de chrome dans les laboratoires par son caractère ubiquitaire rendent difficile la détection de faibles niveaux de chrome dans le sang et les urines. Etant donné que le chrome III est un nutriment essentiel et se trouve dans les aliments, il y aura toujours un certain taux de chrome dans l'organisme. Le taux de chrome dans le sang ou l'urine plus élevé que la normale peut indiquer une exposition récente au chrome, toutefois il est difficile de prédire d'éventuels effets sur la santé d'une telle exposition.

Les globules rouges : le Cr VI est la seule forme de chrome inorganique à pénétrer dans les cellules. La présence d'une quantité mesurable de chrome dans les globules rouges est donc un indicateur d'une exposition récente au Cr VI, mais elle n'entraîne pas nécessairement d'effets nocifs. La présence de chrome dans les globules rouges ne peut donc être attribuée qu'à une exposition au Cr VI [38]. Le chrome intra-érythrocytaire est le seul qui soit spécifique d'une exposition au Cr VI.

Plasma ou sang total : le chrome dans ces matrices biologiques indique la présence de chrome total parce que le chrome VI est réduit en chrome III. Par ailleurs, plusieurs paramètres comme l'alimentation, l'absorption gastro-intestinale, la capacité individuelle de réduction du chrome VI peuvent affectés le niveau de chrome dans le sang.

Urines : le chrome urinaire est une bonne indication de l'exposition au chrome total. La présence de chrome total dans l'urine peut représenter une exposition au Cr III et/ou au Cr VI [38].

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1 Contexte du programme national de biosurveillance et de l'étude Esteban

En France, la loi du Grenelle de l'environnement (n° 2009-967 du 3 août 2009) a conduit à l'élaboration d'un programme national de biosurveillance de la population française. Ce programme a été inscrit dans le plan national santé environnement (PNSE) 2 puis 3. Ce programme, préparé entre mai 2009 et mars 2010 par un Comité de pilotage mis en place et animé par Santé publique France⁶, reposait sur la mise en place de deux études :

- **Le volet périnatal** mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe (Étude longitudinale française depuis l'enfance, 2011). L'objectif était d'estimer l'exposition des femmes enceintes et de leurs enfants in utero à certains polluants présents dans l'environnement et les déterminants de ces niveaux d'imprégnation [39, 40]. Ce volet a fourni pour la première fois en France des indicateurs nationaux fiables et pertinents sur l'imprégnation aux polluants environnementaux des femmes enceintes dont le chrome urinaire.
- L'étude nationale transversale en population générale nommée **Esteban** (Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition), dont un des volets a été conçu pour estimer l'imprégnation de la population générale âgée de 6 à 74 ans à diverses substances de l'environnement et pour améliorer la compréhension des déterminants de l'exposition. La phase de collecte des données de l'étude Esteban a eu lieu d'avril 2014 à mars 2016.

2.2 Les Objectifs

Les objectifs principaux du volet surveillance biologique des expositions de l'étude Esteban concernant le chrome urinaire étaient les suivants :

- décrire les niveaux de chrome urinaire de la population française continentale, mesurés à partir du prélèvement des premières urines du matin recueilli et établir de nouvelles valeurs de référence d'exposition ;
- étudier les variations temporelles et géographiques des niveaux d'imprégnation par le chrome urinaire par une comparaison avec les résultats d'études antérieures menées en France et à l'étranger ;
- analyser les déterminants des niveaux d'imprégnation de la population.

2.3 Population

La population cible de l'étude Esteban était constituée de l'ensemble des personnes résidant en France continentale âgées de 6 à 74 ans et vivant dans un ménage ordinaire sur la période d'étude.

Les inclusions des participants se sont déroulées entre avril 2014 et mars 2016, au cours de quatre vagues successives, de durées égales, afin d'équilibrer les inclusions en fonction de la saisonnalité des expositions environnementales et de l'alimentation. La population cible de l'étude Esteban était

⁶ Réunissant la Direction générale de la santé, la Direction générale de la prévention des risques, la Direction générale du travail, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail aujourd'hui regroupées au sein de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

constituée de l'ensemble des personnes résidant en France continentale âgées de 6 à 74 ans et vivant dans un ménage ordinaire sur la période d'étude.

Pour être éligibles, les individus devaient résider au moins quatre jours par semaine dans leur résidence habituelle, maîtriser suffisamment la langue française, ne pas déménager en dehors des zones géographiques couvertes au cours de la période d'étude et ne pas souffrir d'une pathologie rendant impossible la réalisation de l'étude (alimentation artificielle entérale ou parentérale, contre-indication à un prélèvement sanguin). Le dosage du chrome dans les urines a été réalisé sur l'ensemble des participants enfants et adultes ayant réalisé un examen de santé et dont on disposait de quantité suffisante d'urines pour le dosage des métaux soit 1 052 enfants et 2 419 adultes.

2.4 Recueil des données

Les données relatives aux trois grandes thématiques étudiées dans Esteban ont principalement été recueillies par questionnaires (renseignés en face à face avec un enquêteur se rendant au domicile des participants et par auto-questionnaires papier ou via internet selon le choix des participants).

Des données démographiques, socio-économiques, sur l'alimentation, l'activité physique, la sédentarité, l'environnement résidentiel et professionnel, la santé générale et la consommation de soins ont été recueillies à travers la passation de différents questionnaires. D'autre part, l'ensemble des mesures et des prélèvements biologiques (sang veineux, urines, mèche de cheveux) a été effectué dans le cadre d'un examen de santé. Pour ce faire, Santé publique France s'est appuyé sur le réseau des centres d'examen de santé de l'Assurance maladie (CES). Pour les enfants, et les adultes qui en avaient exprimé le choix, l'examen de santé était effectué à domicile, avec la venue d'un infirmier diplômé d'état (IDE). Les traitements immédiats des prélèvements biologiques ont été réalisés dans les laboratoires d'analyses rattachés aux CES.

Des informations plus détaillées sur l'ensemble des données recueillies et sur les aspects opérationnels de la réalisation de l'étude Esteban sont disponibles dans un article spécifique décrivant le protocole de l'étude [41].

2.5 Collecte et traitement des échantillons biologiques d'urines

Le **recueil urinaire** était effectué au réveil afin de collecter les premières urines du matin. Les participants devaient remplir par miction directe, un pot en polypropylène (PP) de haute densité d'une contenance de 250 mL, remis par les enquêteurs lors de visites préalables au domicile des participants. Un volume de 200 mL était souhaité même s'il était attendu que la quantité prélevée chez les enfants soit moins importante (notamment chez les 6-10 ans). Le pot contenant les urines était ensuite placé dans un sachet opaque, puis remis aux infirmiers lors de l'examen de santé, conservé au frais entre +4°C et +10°C et à l'abri de la lumière avant le transport vers les laboratoires.

À l'arrivée des prélèvements urinaires dans les laboratoires, aucun traitement n'était nécessaire hormis leur homogénéisation. Les échantillons ont ensuite été aliquotés en petits volumes (1 mL, 2 mL, 5 mL et 10 mL) à l'aide de pipettes en verre afin d'éviter de potentielles contaminations ou adsorption pouvant impacter les dosages de certains biomarqueurs urinaires comme les bisphénols par exemple. Les cryotubes de cryoconservation sont en polypropylène (PP) de haute densité également.

L'ensemble des échantillons biologiques en provenance des laboratoires ont été transportés par camion réfrigéré au Centre de ressources biologiques (CRB) de l'hôpital Bretonneau au CHU de Tours afin d'y être conservé dans des congélateurs à -80°C pour les échantillons d'urines et à température ambiante pour les prélèvements de cheveux. Le transport des échantillons des laboratoires vers la biothèque était organisé de façon régulière tout au long de la phase de collecte. Une fiche de suivi et de traçabilité des prélèvements renseignée aux différentes étapes avait permis

de connaître les conditions de réalisation, de traitement et de stockage des prélèvements de chaque participant et de prendre en compte les écarts ou anomalies observés.

Les échantillons urinaires ont été transportés congelés entre -80°C et -60°C sous carboglace et sonde de température, vers le laboratoire de dosage. Le temps de transport des échantillons de la biothèque vers le laboratoire en charge du dosage des métaux était inférieur à 24 heures. Les échantillons ont été conservés au sein du laboratoire à l'abri de la lumière et à une température de -20°C . Le laboratoire ChemTox a respecté les procédures décrivant les conditions de mise en œuvre pour assurer la conservation des échantillons selon les directives reconnues au plan international et, également, en cas de panne (alarmes, groupe de secours, etc.).

2.6 Dosage de chrome et de la créatinine urinaire

2.6.1 Dosage du chrome urinaire

Le laboratoire **ChemTox** (France, 67) disposait d'un volume de 10 mL pour réaliser l'analyse de tous les métaux urinaires d'Esteban dont le chrome. Les échantillons d'urine étaient conditionnés en tubes en polypropylène de 5 mL et 10 mL. Afin de limiter au maximum la manipulation des échantillons pour éviter d'éventuelles contaminations lors de la réunion de tubes, l'analyse a été préférentiellement réalisée sur les tubes de 10 mL lorsqu'ils étaient disponibles.

Le laboratoire a développé une méthode analytique permettant le dosage de 27 éléments métalliques par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) après calibration externe et dilution de l'échantillon au 1/10 dans l'acide nitrique (standard interne ^{103}Rh et isotope ^{202}Hg).

La limite de quantification (LOQ) a été calculée sur la base de 3 fois l'intensité moyenne du bruit de fond déterminé sur le signal le moins sensible suite à la réalisation de mesures répétées ($n=10$), à un niveau de concentration estimé proche de cette valeur. La limite de détection (LOD) du chrome était de $0,02 \mu\text{g L}^{-1}$ et la LOQ était de $0,08 \mu\text{g L}^{-1}$. Le laboratoire a réalisé un étalonnage complet tous les 100 échantillons à l'aide de 5 niveaux de concentration et vérifié l'étalonnage proche de la LOQ tous les 20 échantillons. Un « blanc méthode » a été analysé tous les 10 échantillons pour garantir le circuit analytique ainsi que des contrôles de qualité internes (CQI) au cours des séries analytiques sur plusieurs niveaux de concentration, pour établir des cartes de contrôle et satisfaire aux critères de Westgard. Le laboratoire a utilisé des matériaux de référence urine Seronorm pour vérifier la justesse de sa méthode et a participé à des contrôles de qualité externes organisés par le centre de toxicologie du Québec.

Les calculs de justesse, fidélité intermédiaire et d'incertitude ($k=2$) ont été réalisés sur 3 niveaux de concentrations (proche LOQ, moyen et élevé). Les biais de justesse et les coefficients de variabilité (CV) associés à la fidélité intermédiaire étaient inférieurs à 30% selon les niveaux de concentration.

Six échantillons dits « témoins » (ampoule d'eau ultrapure en verre) ont été envoyés au laboratoire pour être dosés dans les mêmes conditions que les échantillons de l'étude. Aucun des échantillons témoins ne présentait de concentration en chrome urinaire à un niveau quantifiable montrant ainsi l'absence d'une éventuelle contamination par l'environnement de préparation des échantillons ou liée au matériel de collecte et de cryoconservation.

Afin d'apprécier la fidélité intermédiaire des analyses, des répliqués ont été introduits à l'aveugle dans les séries analytiques, c'est-à-dire que deux cryotubes d'urines appartenant au même participant ont fait l'objet d'un dosage, avec des identifiants différents. Six couples de répliqués ont été analysés, avec des résultats concordants.

Ainsi, 2 419 échantillons « adultes » et 1 052 échantillons « enfants » ont été analysés pour le chrome urinaire.

2.6.2 Dosage de la créatinine urinaire

Le laboratoire **ChemTox** (France, 67) disposait d'un volume de 0,5 mL d'urine pour réaliser le dosage de la créatinine urinaire, facteur d'ajustement des résultats de métaux urinaire.

L'analyse était réalisée par spectrophotométrie à 546 nm selon la méthode de Jaffé qui consiste à mesurer l'intensité de la coloration du complexe rouge-orangé formé par la créatinine et l'acide picrique en milieu basique. La mesure était effectuée en cinétique : la vitesse de formation de la coloration étant proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon. Le domaine de mesure s'étendait de 0,1 à 54 mmol L⁻¹. Les coefficients de variabilité (CV) de répétabilité et de fidélité intermédiaire étaient inférieurs à 2%. L'incertitude (k=2) était inférieure à 3% et les biais de justesse inférieurs à 4%.

2.7 Analyses statistiques

Afin de tenir compte de l'excrétion urinaire de la créatinine de l'individu pour lequel le dosage de chrome urinaire a été réalisé, les résultats de dosage ont été ajustés sur la concentration en créatinine. La distribution de niveaux d'imprégnation est présentée pour le chrome urinaire à la fois en µg L⁻¹ et en µg g⁻¹ de créatinine.

2.7.1 Plan de sondage et pondérations

Le plan de sondage de l'étude Esteban est stratifié à trois degrés. Au premier degré, un échantillon stratifié d'unités primaires (communes ou regroupements de communes) a été tiré au sort. Au deuxième degré, dans chaque unité primaire, des ménages ont été tirés au sort par échantillonnage téléphonique. Au troisième degré, un seul individu (adulte ou enfant) a été tiré au sort parmi les membres éligibles du ménage (méthode Kish). La stratification a été réalisée en fonction de deux variables : la région (8 zones géographiques) et le degré d'urbanisation (5 strates : rural ; < 20 000 habitants ; 20 000-100 000 habitants ; > 100 000 habitants, Paris). Le plan d'échantillonnage est décrit de façon détaillée dans l'article précédemment publié sur le protocole de l'étude Esteban [41].

Le dosage du chrome urinaire a été réalisé sur l'ensemble des individus enfants et adultes qui avaient participé au volet examen de santé de l'étude et pour lesquels on disposait d'un volume suffisant d'urines (10 mL pour l'ensemble des métaux) en biothèque pour permettre de réaliser ce dosage.

Le processus de calcul des pondérations a été effectué en trois étapes. La première étape a consisté à établir des pondérations initiales dues au plan de sondage. En second lieu, les poids de sondage ont été ajustés par rapport à la non-réponse totale. Cette étape a été réalisée en utilisant la méthode des scores [42], méthode basée sur le principe des groupes de réponse homogènes et faisant appel à des informations disponibles à la fois pour les répondants et les non-répondants. Enfin, un calage a été effectué en utilisant les marges issues du recensement permettant à la population d'étude d'être comparable avec la population source selon certains critères (âge, sexe, niveau de diplôme, vit seul ou en couple...).

2.7.2 Traitement des données manquantes et censurées à gauche

Les données manquantes des variables issues des différents questionnaires et les valeurs censurées à gauche des biomarqueurs (niveaux biologiques inférieurs à la LOD ou LOQ) ont été imputées en utilisant la méthode d'imputation multiple par équations chaînées. Cette méthode est très flexible permettant à la fois d'imputer des variables quantitatives, qualitatives et censurées. Elle

est implémentée dans la package ICE de Stata [43]. Les valeurs imputées ne pouvant pas être traitées comme des données réelles mesurées, le processus d'imputation a été répété une dizaine de fois afin d'obtenir des jeux de données complets. Ces derniers ont été analysés séparément et les résultats ont été combinés afin de tenir compte de l'incertitude liée aux données imputées [44].

2.7.3 Prise en compte de la dilution urinaire

Pour les analyses descriptives, des tableaux séparés sont présentés pour la concentration en chrome exprimée par volume d'urine et la concentration en chrome exprimée par gramme de créatinine urinaire. La créatinine étant liée à différents facteurs, nous avons opté pour la solution proposée par Barr [45] qui consiste à séparer la concentration en biomarqueur et la créatinine dans le modèle multivariable. Les concentrations en créatinine ont été introduites dans le modèle après transformation logarithmique. Dans cette étude, les individus présentant des concentrations en créatinine $< 0,3 \text{ g L}^{-1}$ et $> 3 \text{ g L}^{-1}$ ont été incluses dans les différentes analyses.

2.7.4 Description des niveaux d'imprégnation

La distribution des niveaux d'imprégnation est décrite sous forme de percentiles (10, 25, 50, 75, 90, 95) et d'une moyenne géométrique (MG) avec les intervalles de confiance à 95% (IC95%) pour la moyenne géométrique et le percentile 95. Les résultats sont présentés chez les enfants et les adultes par tranche d'âges et par sexe, et pour les adultes en fonction du statut tabagique. L'ensemble des analyses prend en compte le plan de sondage de l'étude.

2.7.5 Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation

L'étude des facteurs de risques liés aux niveaux d'imprégnation par le chrome mesurés dans les urines a été réalisée à partir d'un modèle linéaire généralisé (GLM) prenant en compte le plan de sondage de l'étude. Les concentrations en chrome ont été log-transformées afin de favoriser la normalité des résidus du modèle.

Certains facteurs de risque et d'ajustement ont été sélectionnés *a priori* au vu de la littérature sur les facteurs influençant les niveaux d'imprégnation par le chrome. D'autres facteurs d'exposition ont été sélectionnés lors de la modélisation en se basant sur le critère d'information d'Akaike (AIC). La forme de la relation entre les niveaux d'imprégnation par le chrome et les facteurs de risque et d'ajustement quantitatifs a été ajustée en utilisant des fonctions splines. La colinéarité entre les facteurs inclus dans le modèle, l'homoscédasticité et la normalité des résidus ont été examinées. Pour étudier la robustesse des résultats, en particulier l'effet des valeurs extrêmes des niveaux d'imprégnation par le chrome, une analyse de sensibilité a été effectuée en excluant de l'analyse les individus ayant des valeurs extrêmes (99^e percentile).

Les résultats sont présentés sous forme de pourcentage de variation des concentrations en chrome total associé à une augmentation interquartile des facteurs d'exposition quantitatifs ; par rapport à une référence pour les facteurs d'exposition qualitatifs.

Les facteurs de risque des niveaux d'imprégnation par le chrome testés dans les modèles construits pour les adultes et les enfants sont listés en annexe.

2.7.6 Logiciels utilisés

L'imputation des données manquantes ou censurées a été réalisée avec le module ICE de la version 14 de Stata [46]. Les analyses statistiques (descriptives et multivariées) ont été réalisées avec le package Survey [47] du logiciel R [48].

3. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES DE L'IMPRÉGNATION PAR LE CHROME CHEZ LES ENFANTS

Le chrome a été analysé chez les 1052 sujets enfants qui disposaient d'un échantillon de 10 mL d'urines. Les analyses statistiques de l'imprégnation par le chrome ont été réalisées sans exclure les participants ayant une concentration en créatinine inférieure à 0,3 g L⁻¹ ou > 3 g L⁻¹ ainsi que les participants ayant déclaré avoir fumé dans les 3 heures précédant le prélèvement urinaire.

3.1 Résultats du dosage chez les enfants

3.1.1 Niveaux de chrome urinaire chez les enfants

Les résultats d'imprégnation par le chrome total urinaire en µg L⁻¹ et ajustées sur la créatinine (en µg g⁻¹ de créatinine) sont présentés dans les tableaux 1 et 2.

Chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, le chrome total était détecté et quantifié dans la quasi-totalité des échantillons urinaires analysés (99,9%). La moyenne géométrique (MG) des niveaux d'imprégnation par le chrome était égale à 1,12 µg L⁻¹ (1,11 µg g⁻¹ de créatinine). Le 95^e percentile (P95) de la distribution de chrome était égal à 2,89 µg L⁻¹ (4,33 µg g⁻¹ de créatinine).

La concentration urinaire moyenne en chrome total était de 1,45 µg g⁻¹ de créatinine chez les enfants de 6 à 10 ans et de 0,73 µg g⁻¹ de créatinine chez les 15 à 17 ans. Ainsi après ajustement sur la créatinine, les moins âgés semblaient être plus imprégnés par le chrome total.

I TABLEAU 1 I

Distribution des niveaux de chrome total urinaire (µg L⁻¹) des enfants âgés de 6 à 17 ans en France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC à 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC à 95% P95
Total	1052	1,12	[1,05 ; 1,21]	0,56	0,78	1,13	1,57	2,11	2,89	[2,41 ; 3,51]
Total*	1015	1,14	[1,06 ; 1,23]	0,56	0,79	1,14	1,58	2,12	2,95	[2,43 ; 3,58]
Age (ans)										
[6-10]	477	1,15	[1,06 ; 1,25]	0,57	0,78	1,14	1,60	2,13	2,61	[2,28 ; 3,25]
[11-14]	389	1,18	[1,08 ; 1,29]	0,59	0,81	1,20	1,61	2,24	3,17	[2,33 ; 4,20]
[15-17]	186	1,00	[0,86 ; 1,17]	0,46	0,68	1,01	1,40	1,97	3,26	[1,96 ; 6,71]
Sexe										
Garçon	535	1,14	[1,06 ; 1,22]	0,57	0,79	1,16	1,60	2,16	2,84	[2,40 ; 3,33]
Fille	517	1,11	[1,01 ; 1,23]	0,55	0,76	1,09	1,53	2,05	3,28	[2,18 ; 6,58]

LOD = 0,02 µg L⁻¹ ; % > LOD = 99,9

LOQ = 0,08 µg L⁻¹ ; % > LOQ = 99,9

* Exclusion des sujets avec créatinine < 0,3 g/L et > 3 g/L.

I TABLEAU 2 I

Distribution des niveaux de chrome total urinaire ($\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine) des enfants âgés de 6 à 17 ans en France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC à 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC à 95% P95
Total	1052	1,11	[1,02 ; 1,20]	0,47	0,68	1,03	1,65	2,71	4,33	[3,42 ; 5,00]
Total*	1015	1,07	[0,99 ; 1,16]	0,46	0,68	1,01	1,56	2,44	3,75	[2,94 ; 4,75]
Age (ans)										
[6-10]	477	1,45	[1,31 ; 1,60]	0,68	0,94	1,35	2,13	3,24	4,67	[3,58 ; 6,02]
[11-14]	389	1,05	[0,95 ; 1,17]	0,47	0,68	0,98	1,50	2,60	4,30	[3,00 ; 5,38]
[15-17]	186	0,73	[0,63 ; 0,85]	0,36	0,50	0,67	0,96	1,41	2,31	[1,37 ; 5,31]
Sexe										
Garçon	535	1,10	[1,00 ; 1,22]	0,44	0,65	1,01	1,80	3,07	4,47	[3,55 ; 4,97]
Fille	517	1,11	[1,01 ; 1,22]	0,48	0,74	1,04	1,51	2,43	4,04	[2,76 ; 6,20]

* Exclusion des sujets avec créatinine $< 0,3 \text{ g/L}$ et $> 3 \text{ g/L}$.

3.1.2 Niveaux élevés

Parmi les 1 052 enfants étudiés, 8 enfants âgés de 6 à 16 ans, dont 6 filles, avaient leur concentration en chrome total urinaire supérieure à $8,33 \mu\text{g L}^{-1}$ ($10,42 \mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine). Six des 8 enfants avaient des chromuries comprises entre $8,76$ et $11,70 \mu\text{g L}^{-1}$. Deux filles âgées de 6 et 16 ans avaient des chromuries particulièrement plus élevées : $30,35 \mu\text{g L}^{-1}$ et $37,32 \mu\text{g L}^{-1}$ (valeur maximale). Les consommations alimentaires ne semblaient pas expliquer ces niveaux d'imprégnation. Les parents des deux 2 filles avaient déclaré travailler dans des collectivités (adjoints administratif et technique) et en milieu hospitalier (cuisinière).

3.2 Niveaux d'imprégnation par le chrome total mesurés dans les études antérieures chez les enfants

En l'état actuel des connaissances, aucune étude n'a mesuré les niveaux d'imprégnation par le chrome dans la population des enfants français. De même au niveau international peu de données existent. Les études réalisées en Espagne, en Belgique et en Italie auprès des enfants montraient des niveaux d'imprégnation par le chrome urinaire moins élevés que ceux observés dans Esteban. Dans l'analyse conduite ici, le choix a été fait de présenter les distributions de l'imprégnation en conservant les individus ayant une créatinine trop faible ou trop élevée. Les résultats du tableau 3 montrent qu'en retirant ces individus ayant des créatinines soient $< 0,3 \text{ g L}^{-1}$ ou $> 3 \text{ g L}^{-1}$, la distribution des concentrations urinaire de chrome total est peu impactée tout en nous permettant une comparaison plus juste avec les études espagnoles et l'étude italienne.

I TABLEAU 3 I

Niveaux de chrome total urinaire observés dans les études antérieures en France et à l'étranger chez les enfants ($\mu\text{g L}^{-1}$ ou $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine)

Pays	Années d'étude	Étude	n	Âge (ans)	MG $\mu\text{g L}^{-1}$ ($\mu\text{g g}^{-1}$ creat.)	P95 $\mu\text{g L}^{-1}$ ($\mu\text{g g}^{-1}$ creat.)	LOD/LOQ ($\mu\text{g L}^{-1}$)	> LOQ %
France	2014-2016	Esteban	1052	6-17	1,12 (1,11)	2,89 (4,33)	LOD=0,02 ; LOQ=0,08	99,9%
France ⁽¹⁾	2014-2016	Esteban	1015	6-17	1,14 (1,07)	2,95 (3,75)	LOD=0,02 ; LOQ=0,08	99,9%
Espagne (Sud)	2010-2012	[49]	393	6-11	0,44 (0,93)	ND	LOD=0,075	93,6% (>LOD)
Espagne (Sud-Ouest)	2003-2004	[50]	227	5-17	0,39 (0,43)	1,59 (1,82)	LOD=0,50	33,5% (>LOD)
Belgique	2007-2011	Flehs II [51]	533	14-15	0,345	1,46	ND	98,7%
Italie	2007-2008	[52]	122	5-11	0,33	ND	LOD=0,01 ; LOQ=0,03	100% (>LOD)

ND=Non déterminé

⁽¹⁾ Exclusion des enfants avec créatinine < 0,3 g L⁻¹ et > 3 g L⁻¹.

4. RECHERCHE DES DÉTERMINANTS DES CONCENTRATIONS URINAIRES EN CHROME TOTAL CHEZ LES ENFANTS

Chez les enfants les niveaux de chromurie diminuaient avec l'âge. Une diminution de 18% était observée chez les enfants âgés de 14 ans par rapport à ceux âgés de 8 ans.

Une tendance à l'augmentation des niveaux d'imprégnation par le chrome total urinaire était observée chez les enfants avec la consommation de pain et les produits de la panification.

Une tendance à l'augmentation des niveaux de chromurie était observée chez ceux qui étaient moins à l'aise financièrement par rapport à ceux qui déclaraient l'être (référence).

Une association négative était observée avec la consommation d'eau de robinet. Cette association persistait après suppression des valeurs extrêmes.

La recherche des déterminants n'avait pas mis en évidence d'autres associations entre les concentrations en chrome total urinaire et toutes les autres variables testées.

I TABLEAU 4 I

Déterminants des concentrations en chrome total mesurées dans les urines chez les enfants de 6 à 17 ans (variables qualitatives)

Variables qualitatives	Effectif n (%)**	% de variation	IC95% du % de variation
Sexe du participant *			
Fille	517 (50,38)	Référence	
Garçon	535 (49,62)	-2,41	[-11,94 ; 8,15]
État matrimonial du référent (en couple)*			
Oui	936 (81,51)	Référence	
Non	116 (18,49)	2,35	[-16,52 ; 25,49]
Ressenti sur l'état financier du foyer*			
Vous êtes à l'aise	221 (16,27)	Référence	
Ça va	394 (34,11)	-4,79	[-17,02 ; 9,24]
C'est juste	103 (9,96)	13,23	[-5,72 ; 36,00]
Il faut faire attention/arrive difficilement/avec des dettes	330 (39,66)	15,49	[-0,72 ; 34,34]

*variables d'ajustements forcés dans le modèle

** n = effectif dans l'échantillon ; % dans la population

I TABLEAU 5 I

Déterminants des concentrations en chrome total mesurées dans les urines chez les enfants de 6 à 17 ans (variables quantitatives)

Variables quantitatives	P50 [P25 – P75]	Variation entre P25 et P75	
		% de variation	IC95% du % de variation
Âge du participant (années)*	11 (8 ; 14)	-18,04	[-29,14 ; -5,2]
Consommation de chocolat g/j	11,32 [6,20 ; 18,66]	4,34	[-1,99 ; 11,08]
Consommation de pains, biscottes g/j	63,49 [48,61 ; 81,02]	7,36	[-0,59 ; 15,96]
Consommation d'eau du robinet g/j	431,38 [183,66 ; 712,8]	-8,58	[-13,31 ; -3,60]
Log de créatinine ($\mu\text{g L}^{-1}$)	0,07 [-0,30 ; 0,43]	28,98	[20 ; 38,62]

*variables d'ajustements forcés dans le modèle

5. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES CHEZ LES ADULTES

Le chrome a été analysé chez les 2 419 sujets adultes qui disposaient d'un échantillon de 10 mL d'urines. Les analyses statistiques pour le chrome ont été réalisées sans exclure les participants adultes ayant une concentration en créatinine inférieure à 0,3 g L⁻¹ ou > 3 g L⁻¹ ainsi que ceux ayant déclaré avoir fumé dans les 3 heures précédant le prélèvement urinaire.

5.1 Résultats du dosage chez les adultes

5.1.1 Niveaux de chromurie chez les adultes

Les résultats d'imprégnation par le chrome urinaire sont présentés dans les tableaux 6 et 7.

98,2% des adultes avaient des niveaux de chromurie supérieurs à la LOD de 0,02 µg L⁻¹. 97,7% présentaient des concentrations quantifiables en chrome urinaire supérieures à la LOQ de 0,08 µg L⁻¹.

La moyenne géométrique était égale à 0,58 µg L⁻¹ (0,77 µg g⁻¹ de créatinine). Le 95^e percentile de la distribution des niveaux d'imprégnation par le chrome urinaire était égal à 1,70 µg L⁻¹ (3,13 µg g⁻¹ de créatinine).

Le niveau d'imprégnation moyen chez les fumeurs était de 0,51 µg L⁻¹, de 0,63 µg L⁻¹ chez les ex-fumeurs et de 0,58 µg L⁻¹ chez les non-fumeurs (exposés ou non au tabagisme passif).

I TABLEAU 6 I

Distribution des niveaux de chrome total urinaire (µg L⁻¹) des adultes âgés de 18 à 74 ans en France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC à 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC à 95% P95
Total	2419	0,58	[0,54 ; 0,61]	0,24	0,39	0,62	0,95	1,35	1,70	[1,56 ; 1,80]
Total*	2107	0,61	[0,57 ; 0,65]	0,27	0,42	0,65	0,99	1,39	1,74	[1,62 ; 1,85]
Age (ans)										
[18-29]	161	0,62	[0,52 ; 0,74]	0,25	0,46	0,69	1,07	1,41	1,89	[1,40 ; 2,62]
[30-44]	609	0,53	[0,48 ; 0,57]	0,22	0,35	0,58	0,86	1,29	1,71	[1,48 ; 1,99]
[45-59]	893	0,60	[0,56 ; 0,64]	0,25	0,40	0,64	0,98	1,37	1,61	[1,47 ; 1,74]
[60-74]	756	0,58	[0,54 ; 0,62]	0,26	0,38	0,60	0,93	1,34	1,68	[1,45 ; 1,92]
Sexe										
Homme	1060	0,61	[0,57 ; 0,67]	0,24	0,42	0,69	1,03	1,41	1,75	[1,61 ; 1,96]
Femme	1359	0,54	[0,51 ; 0,58]	0,24	0,37	0,56	0,88	1,29	1,64	[1,48 ; 1,79]
Statut tabagique										
Fumeurs	508	0,51	[0,45 ; 0,58]	0,18	0,35	0,59	0,88	1,26	1,62	[1,43 ; 1,81]
Ex fumeurs	636	0,63	[0,59 ; 0,68]	0,28	0,40	0,63	1,02	1,38	1,70	[1,49 ; 1,90]
Non-fumeurs exposés ou non au tabagisme passif	1275	0,58	[0,55 ; 0,62]	0,24	0,39	0,62	0,96	1,36	1,71	[1,54 ; 1,93]

LOD = 0,02 µg L⁻¹ ; % > LOD = 98,2

LOQ = 0,08 µg L⁻¹ ; % > LOQ = 97,7

* Exclusion des sujets avec créatinine < 0,3 g/L et > 3 g/L.

I TABLEAU 7 I

Distribution des niveaux de chrome total urinaire ($\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine) des adultes âgés de 18 à 74 ans en France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC à 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC à 95% P95
Total	2419	0,77	[0,71 ; 0,83]	0,29	0,47	0,77	1,29	2,10	3,13	[2,73 ; 3,45]
Total *	2107	0,69	[0,65 ; 0,74]	0,28	0,45	0,72	1,11	1,77	2,25	[2,09 ; 2,45]
Age (ans)										
[18-29]	161	0,61	[0,49 ; 0,75]	0,21	0,39	0,64	1,05	1,74	2,42	[1,76 ; 3,70]
[30-44]	609	0,60	[0,55 ; 0,66]	0,24	0,36	0,60	0,95	1,67	2,34	[2,02 ; 3,00]
[45-59]	893	0,85	[0,79 ; 0,91]	0,35	0,55	0,85	1,31	2,14	3,15	[2,79 ; 3,35]
[60-74]	756	1,07	[0,99 ; 1,16]	0,42	0,69	1,07	1,71	2,73	4,23	[3,42 ; 5,51]
Sexe										
Homme	1060	0,67	[0,62 ; 0,74]	0,25	0,42	0,68	1,14	1,90	2,47	[2,16 ; 2,93]
Femme	1359	0,86	[0,80 ; 0,94]	0,33	0,55	0,86	1,43	2,35	3,53	[3,23 ; 3,89]
Statut tabagique										
Fumeurs	508	0,61	[0,53 ; 0,70]	0,23	0,37	0,66	1,09	1,84	2,36	[2,09 ; 2,91]
Ex fumeurs	636	0,89	[0,82 ; 0,97]	0,35	0,57	0,88	1,44	2,36	3,43	[3,08 ; 3,80]
Non-fumeurs exposés ou non au tabagisme passif	1275	0,80	[0,73 ; 0,86]	0,31	0,49	0,79	1,31	2,10	3,26	[2,71 ; 3,74]

* Exclusion des sujets avec créatinine $< 0,3 \text{ g/L}$ et $> 3 \text{ g/L}$.

5.1.2 Niveaux élevés

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

Parmi les 2 419 adultes ayant fait l'objet d'un dosage de chrome total urinaire, 27 adultes âgés de 18 à 69 ans (âge moyen=51,4 ans), dont 14 hommes, avaient leur concentration en chrome urinaire supérieure au 99^e percentile ($2,97 \mu\text{g L}^{-1}$ soit $6,07 \mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine). Parmi ces 27 adultes, 14 avaient déclaré travailler dans un domaine d'activité pouvant les exposer à savoir « l'usinage, l'affinage et le polissage de métaux » au moment de l'enquête, 5 ont déclaré y avoir travaillé et 1 autre avait déclaré travailler dans le domaine de la « fabrication ou utilisation de vernis, peinture, teinture, encre, colorants, enduits ».

La valeur maximale de chromurie chez les adultes était de $67,1 \mu\text{g L}^{-1}$ et concernait une femme âgée entre 45 et 59 ans. Elle avait déclaré travailler dans un domaine d'activité professionnelle pouvant l'exposer au chrome à savoir « l'usinage, l'affinage, et le polissage de métaux ». Ses données de consommations alimentaires n'étaient pas disponibles (données manquantes). Elle n'avait déclaré aucune activité de loisirs et ne disposait pas de matériel ou d'implants orthopédiques pouvant l'exposer au chrome.

5.2 Niveaux de chrome total urinaire mesurés dans les études antérieures chez les adultes

5.2.1 Études conduites en France

En **France**, seule l'étude **ENNS** conduite en 2006-2007 a permis de connaître les niveaux de chrome total urinaire en population des adultes de 18 à 74 ans sur un échantillon de 1 991 adultes âgés de 18 à 74 ans. L'imprégnation moyenne était de $0,19 \mu\text{g L}^{-1}$ ($0,17 \mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine) et le 95^e percentile de la distribution était de $0,65 \mu\text{g L}^{-1}$ ($0,54 \mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine) [7]. Les niveaux mesurés dans ENNS étaient très inférieurs à ceux observés dans Esteban (MG= $0,58 \mu\text{g L}^{-1}$ et P95= $1,70 \mu\text{g L}^{-1}$), 10 ans plus tard. À noter que les laboratoires de dosages ainsi que les LOD et LOQ étaient différents entre ENNS et Esteban.

L'étude de biosurveillance **Imepoge** réalisée en 2008-2010 sur un échantillon d'adultes du nord de la France et âgé de 20 à 59 ans montrait une MG, égale à $0,38 \mu\text{g L}^{-1}$ ($0,33 \mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine) et un P95, égal à $1,60 \mu\text{g L}^{-1}$, ces niveaux sont plus proches de ceux observés dans la présente étude Esteban.

Le volet périnatal du programme national de biosurveillance français, supporté par **la cohorte Elfe**, cité ici à titre indicatif, avait permis d'estimer les niveaux d'imprégnation par le chrome urinaire chez les femmes enceintes âgées de 18 à 47 ans, ayant accouché en 2011 [39]. La concentration moyenne était de $0,30 \mu\text{g L}^{-1}$ et le P95 était de $1,74 \mu\text{g L}^{-1}$ soient des niveaux presque similaires à ceux observés dans l'étude Esteban chez les femmes de 18 à 74 ans (MG= $0,54 \mu\text{g L}^{-1}$ et P95= $1,64 \mu\text{g L}^{-1}$).

5.2.2 Études conduites à l'étranger

Les concentrations en chromurie mesurées dans le programme national de biosurveillance (Esteban) chez les adultes âgés de 18 à 74 ans sont supérieures à celles mesurées dans des études similaires réalisées à l'étranger.

En **Italie**, l'étude **SIVR Study** en population générale réalisée en 2012-2015 avait exclu les fumeurs et les personnes professionnellement exposés aux métaux [53]. Les niveaux moyens de chromurie dans cette étude sont inférieurs à ceux observés en France dans Esteban.

L'étude conduite en **Belgique** auprès de 1 022 adultes de 18 à 80 ans a mis en évidence une concentration moyenne urinaire de chrome de $0,10 \mu\text{g L}^{-1}$ ($0,10 \mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine). Les MG et le P95 sont très inférieurs à ceux d'Esteban [54].

Une concentration médiane à $0,35 \mu\text{g L}^{-1}$ ($0,42 \mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine) [55] a été obtenue dans une étude conduite au **Royaume-Uni** auprès de 132 adultes de 18 à 66 ans, ces concentrations étaient inférieures à celles observées dans Esteban.

Au Canada, dans l'Enquête canadienne sur les mesures de santé (ECMS) la concentration de chrome dans les globules rouges (chrome VI) a été mesurée auprès des participants de 3 à 79 ans dans le cycle 5 (2016-2017). La MG n'a pas été calculée (plus de 40% des échantillons étaient inférieurs à la LOD ($0,12 \mu\text{g L}^{-1}$)) et le P95 était de $0,33 \mu\text{g L}^{-1}$ [$0,26$; $0,39$] [56]. Le chrome total a été mesuré dans les cheveux des participants âgés de 20-59 ans. Étant donné que l'ECMS n'a pas utilisé les mêmes matrices biologiques qu'Esteban, les résultats ne sont pas présentés dans le tableau 8.

Aux **États-Unis**, l'étude Nhanes (*National Health and Nutrition Examination Survey*) dans sa troisième réédition (Nhanes III 1988-1992) avait permis de mesurer les concentrations en chrome urinaire : la MG était égale à $0,13 \mu\text{g L}^{-1}$ ($0,12 \mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine) [57]. En 2015-2016, c'est le chrome sanguin qui avait été dosé auprès de 3442 individus adultes. La MG n'avait pas été calculée

car plus de 40% des échantillons étaient inférieurs à la LOD (0,41 µg L⁻¹), le P95 était de 1,08 [0,75 ; 1,49] µg L⁻¹ [58].

Plusieurs études dans la littérature portent sur des populations exposées. À titre d'exemple, en **Chine**, une étude transversale menée dans une zone à proximité d'usine de ferrochrome montrait une médiane en chromurie de 1,28 µg L⁻¹ [59]. La méthode développée pour déterminer la voie prédominante lors d'une exposition par voies multiples a permis de montrer que la poussière a un effet plus important sur la concentration en Cr dans l'urine [59].

I TABLEAU 8 I

Niveaux de chrome total urinaire observés dans les études antérieures en France et à l'étranger chez les adultes (µg L⁻¹ ou µg g⁻¹ de créatinine)

Pays	Années d'étude	Étude	n	Âge (ans)	MG µg L ⁻¹ (µg g ⁻¹ créat.)	P95 µg L ⁻¹ (µg g ⁻¹ créat.)	LOD/LOQ (µg L ⁻¹)	> LOQ %
France	2014-2016	Esteban	2419	18-74	0,58 (0,77)	1,70 (3,13)	LOD=0,02 ; LOQ=0,08	97,7%
France ⁽¹⁾	2014-2016	Esteban	2107	18-74	0,61 (0,69)	1,74 (2,25)	LOD=0,02 ; LOQ=0,08	97,7%
France	2008-2010	Imepoge [60]	1910	20-59	0,38 (0,33)	1,60 (1,80)	LOD=0,064	85,3% (>LOD)
France ⁽¹⁾	2006-2007	Enns [7]	1991	18-74	0,19 (0,17)	0,65 (0,54)	LOD=0,006 ; LOQ=0,018	98,0%
France	2011	Elfe* [39]	990	18-47	0,30 (0,41)	1,74 (2,71)	LOD=0,006 ; LOQ=0,02	96,2%
Angleterre	2014**	[55]	123	18-66	0,35 (Méd)	0,79	LOQ=0,148	84%
Italie ⁽²⁾	2012-2015	SIVR [53]	260	18-60	0,22	0,6	LOQ=0,050	95,8%
Belgique	2010-2011	[54]	1022	18-80	0,10 (0,10)	0,45 (0,27)	LOD=0,04 ; LOQ=0,13	82% (>LOD)
Italie (Sud) ⁽²⁾	2010-2012	[61, 62]	279	18-77	0,5	1,3	ND	ND
Italie ⁽³⁾	2012-2015	SIVR [53]	260	18-60	0,22	0,60	0,05	95,8%
Chine ***	2017	[59]	134	61,9 ±9,2	1,28 (Méd)	1,57 (P75)	LOD=1,0	82% (>LOD)

ND=Non disponible

Méd=Médiane

* Femmes enceintes

** Année de publication

*** Nord Est milieu rural, zones situées à proximité d'usine de ferrochrome

⁽¹⁾ Créatinine comprise entre 0,3 et 3 g L⁻¹

⁽²⁾ Population générale, exclusion des travailleurs exposés aux métaux et les fumeurs

⁽³⁾ Non exposés, non-fumeurs

6. RECHERCHE DES DÉTERMINANTS DES CONCENTRATIONS EN CHROME TOTAL DANS LES URINES CHEZ LES ADULTES

Les déterminants ont été étudiés après ajustement sur les facteurs de confusion : l'indice de masse corporelle (IMC), âge, sexe, diplôme et la présence d'au moins un enfant dans le ménage.

Parmi les facteurs alimentaires analysés, seule la consommation de poissons entraînait une légère augmentation de l'imprégnation par le chrome. En effet, une augmentation de 4% de la chromurie était observée chez ceux qui consommaient 25 g/j (P75) de poissons par rapport à ceux qui en consommaient 16 g/j (P25).

Une association négative était observée avec la consommation de tabac. Les fumeurs avaient une chromurie plus basse de 12,7% par rapport aux non-fumeurs exposés ou non au tabagisme passif.

Seulement 99 adultes portaient des implants orthopédiques métalliques. Leur niveau d'imprégnation par le chrome urinaire était plus élevé de 31,7% par rapport à ceux qui n'en portaient pas.

Les résultats sont détaillés dans les tableaux 9 et 10 ci-dessous pour l'ensemble des déterminants testés.

I TABLEAU 9 I

Déterminants des concentrations en chrome total mesurées dans les urines chez les adultes de 18 à 74 ans (variables qualitatives)

Variables qualitatives	Effectif n (%)**	% de variation	IC95% du % de variation
Sexe du participant *			
Femme	1 359 (52,07)	Référence	
Homme	1 060 (47,93)	-6,42	[-14,75 ; 2,72]
Présence d'enfant(s) dans le foyer*			
Pas d'enfant de moins de 18 ans	1 622 (65,03)	Référence	
Au moins un enfant de moins de 18 ans	797 (34,97)	-9,13	[-18,82 ; 1,70]
Diplôme du participant *			
Aucun, CEP, BEP, BEPC, CAP, Brevet élémentaire, Brevet de compagnon	678 (47,95)	Référence	
Baccalauréat (Général, Technologique)	462 (20,25)	-2,28	[-11,68 ; 8,12]
1 ^{er} cycle	601 (15,15)	2,90	[-9,96 ; 17,60]
2 ^e cycle	678 (16,65)	-3,88	[-12,06 ; 5,06]
Statut tabagique			
Non-fumeurs exposés ou non au tabagisme passif	1 275 (51,56)	Référence	
Ex fumeurs	636 (24,07)	5,98	[-1,81 ; 14,40]
Fumeurs	508 (24,37)	-12,68	[-21,72 ; -2,60]
Implants orthopédiques métalliques			
Non	2 260 (96,51)	Référence	
Oui	99 (3,49)	31,68	[13,95 ; 52,17]

*Variables d'ajustements forcés dans le modèle

** n = effectif dans l'échantillon ; % dans la population

I TABLEAU 10 I

Déterminants des concentrations en chrome total mesurées dans les urines chez les adultes de 18 à 74 ans (variables quantitatives)

Variables quantitatives	P50 [P25 – P75]	Variation entre P25 et P75	
		% de variation	IC95% du % de variation
Âge du participant (années)*	48 [35 ; 59]	4,35	[-5,98 ; 15,82]
Consommation de poissons g/j	19,85 [15,99 ; 25,09]	3,94	[0,81 ; 7,18]
Consommation de légumes g/j	186,45 [139,06 ; 237,14]	6,56	[-0,16 ; 13,74]
Log de créatinine ($\mu\text{g L}^{-1}$)	-0,24 [-0,76 ; 0,25]	61,74	[49,84 ; 74,58]
Indice de masse corporelle (IMC) (Kg/m^2)	24,88 [22,28 ; 28,36]	8,89	[3,64 ; 14,39]
Consommation de cidre mL/j	1,48 [0 ; 2,01]	-1,21	[-3,25 ; 0,87]

*Variables d'ajustements forcés dans le modèle

7. DISCUSSION

L'expression de la concentration d'une substance chimique par gramme de créatinine permet de tenir compte des effets de la dilution urinaire ainsi que de certaines différences physiologiques : fonction rénale, masse maigre de l'organisme [45]. L'excrétion de la créatinine peut varier selon plusieurs facteurs comme l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'activité physique, la quantité d'eau ou de liquide consommée, les régimes alimentaires, l'état de santé... Il n'est pas conseillé de comparer les concentrations corrigées en fonction de la créatinine de différents groupes démographiques ou ethniques (ex : adultes/enfants, hommes/femmes...). La revue de littérature réalisée par Truchon [63] au Canada sur la surveillance biologique de l'exposition professionnelle avait permis de mettre en évidence que les concentrations urinaires des indicateurs biologiques corrigées par la densité spécifique qui permet d'évaluer la capacité du rein à concentrer les urines sont moins influencées par l'âge, le sexe et la masse musculaire des individus que les résultats corrigés par la créatinine. Or la difficulté à ce jour est que plusieurs valeurs de référence ou valeurs guides disponibles sont exprimées en fonction de la créatinine.

Le guide de l'OMS de 1996 : *Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace* (population adulte exposée professionnellement) [64] recommande d'exclure les individus ayant des concentrations en créatinine $< 0,3 \text{ g L}^{-1}$ ou $> 3 \text{ g L}^{-1}$ des analyses statistiques dans les études de biosurveillance. La justification de l'OMS était le risque de ne pas détecter des analytes présents à de faibles concentrations dans des échantillons d'urine très dilués alors que des échantillons très concentrés peuvent impliquer des changements dans les mécanismes d'excrétion rénale avec le risque que les analytes mesurés ne reflètent pas fidèlement l'exposition. Or selon Barr [45], les urines très diluées ne devraient plus être rejetées puisque l'on dispose maintenant de méthodes analytiques présentant des limites de détection très basses.

Il existe la même recommandation de la part de la commission allemande de biosurveillance humaine (Standardisation of Substance Concentrations in Urine - Creatinine, 2005). Cet intervalle convient principalement comme critère d'évaluation pour une population active dans le cadre de l'évaluation de l'exposition professionnelle. L'excrétion de la créatinine peut s'avérer significativement plus faible, en particulier chez les enfants et les personnes âgées. De ce fait, en population générale, on peut retrouver une fréquence plus importante d'échantillons d'urines dont les concentrations en créatinine sont inférieures à $0,3 \text{ g L}^{-1}$.

Santé Canada observe de grandes variations en créatinine à la hausse ou à la baisse, dépendant du cycle d'ECMS. Selon le programme américain NHANES, il semble que ces variations soient attendues. Santé Canada n'a pas appliqué la recommandation de l'OMS et de la commission allemande d'exclure ces individus. Ces données sont donc présentées dans les résultats de leurs rapports. L'équipe de NHANES n'a exclu aucun résultat, non plus, basé sur les concentrations en créatinine inférieures à $0,3 \text{ g L}^{-1}$ ou supérieures à 3 g L^{-1} dans les tableaux descriptifs de leurs rapports. D'un autre côté, dans les analyses statistiques utilisées pour étudier les associations entre exposition et effets sur la santé et en fonction de la variable étudiée, elle suit les recommandations de l'OMS.

Au vu de nombre important de sujets Esteban potentiellement concernés par l'exclusion, il a été décidé dans le cadre du programme national de biosurveillance français comme les programmes étrangers nord-américains et canadiens de ne pas exclure les participants adultes ayant une concentration en créatinine inférieure à $0,3 \text{ g L}^{-1}$ ou supérieure à 3 g L^{-1} dans les analyses statistiques sachant que ces individus sont plutôt des femmes plus âgées mais sans autre

caractéristique particulière. Concernant les enfants, étant donné la faible proportion d'individus avec une créatinine anormale et en l'absence de recommandations internationales, il est proposé de les conserver pour la réalisation des analyses. Toutefois, les résultats Esteban sont systématiquement ajustés sur les concentrations en créatinine dans les modèles multivariés. C'est pour cela que nous avons préféré comparer les résultats exprimés en $\mu\text{g L}^{-1}$ avec les études internationales.

Concernant les niveaux d'imprégnation par le chrome total urinaire chez les adultes, la MG de 0,69 [0,65 ; 0,74] $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine observée dans Esteban était proche de celle qui avaient pu être observée dans l'étude de l'Institut national de recherche et de sécurité, INRS chez les professionnels exposés. En effet, en 2018, l'étude de surveillance biologique réalisée auprès de 1912 individus qui travaillaient dans la fabrication d'aciers réfractaires montrait une MG de 0,62 $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine pour le chrome urinaire. Dans cette étude les groupes d'exposition les plus élevés étaient les métalliseurs (MG=2,73 $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine) et les soudeurs (MG=1,10 $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine) [5].

Chez les enfants, une diminution des niveaux de chrome urinaire était observée avec l'âge (-18%) - probablement en lien avec des comportements différents chez les plus jeunes ainsi que leur poids corporel plus petit-, et la consommation d'eau de robinet (-8,6%) alors qu'une tendance à l'augmentation des niveaux de chromurie était observée avec la consommation de pains et de produits dérivés ainsi qu'un ressenti financier difficile dans le foyer. Chez les adultes, il était observé une diminution des concentrations en chrome chez les fumeurs et une augmentation de niveaux d'imprégnation en chrome total urinaire avec la consommation de poissons et chez les porteurs d'implants orthopédiques métalliques.

Concernant les adultes, l'analyse des déterminants de l'exposition au chrome avait montré une relation négative : -12,7% [-21,72 ; -2,6] chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. La distribution des niveaux d'imprégnation montrait une MG de 0,51 $\mu\text{g L}^{-1}$ (0,61 $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine) chez les fumeurs, de 0,63 $\mu\text{g L}^{-1}$ (0,89 $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine) chez les anciens fumeurs et de 0,58 $\mu\text{g L}^{-1}$ (0,80 $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine) chez les non-fumeurs. Cette tendance plus faible des concentrations en chrome urinaire exprimés en $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine étaient également retrouvée chez les fumeurs dans l'étude Imepoge [60, 65]. Cette tendance est à vérifier dans les prochaines études de biosurveillance. Concernant l'augmentation des niveaux d'imprégnation par le chrome total chez les porteurs d'implants orthopédiques métalliques, des éléments dans la littérature prenant en compte la composition, l'usure et la marque des implants confortent cette association [26, 27, 66]. En effet, certains implants selon la composition de l'alliage peuvent libérer de quantités importantes d'ions métalliques à l'origine de l'augmentation des concentrations biologiques en ces métaux.

Dans l'étude Esteban, seule la consommation de poissons a été retrouvée comme déterminant alimentaire influençant la concentration urinaire en chrome. Dans l'étude ENNS 2006-2007, il avait été observé que la consommation de bière ou de cidre, et dans une moindre mesure la consommation des coquillages et crustacés influençaient les concentrations en chrome urinaire [7]. L'étude Elfe [39], n'avait montré aucune association entre les concentrations en chrome urinaire et les consommations alimentaires, peut-être à cause du mode de recueil des consommations alimentaires qui estimaient la fréquence de consommation sur les 3 derniers mois de grossesse. Même si tous les déterminants alimentaires ne sont pas identiques entre ENNS et Esteban, on ne peut pas exclure une augmentation de l'imprégnation de la population depuis ENNS par le chrome notamment par la voie alimentaire. À ce titre, l'étude EAT, a révélé une augmentation de l'apport moyen en chrome total entre l'EAT1 et l'EAT2 d'un facteur de 3 à 4 [15].

8. VALEURS DE RÉFÉRENCE D'EXPOSITION (VRE) DE CHROME TOTAL À PARTIR DES RÉSULTATS DE CHROME URINAIRE DE L'ÉTUDE ESTEBAN

D'une manière générale, la VRE renseigne sur un niveau particulier d'imprégnation de la population générale française (population de référence) au-delà duquel on peut vraisemblablement considérer l'imprégnation comme anormalement élevée. Les VRE ne renseignent pas sur un quelconque effet sanitaire et ne doivent pas être confondues avec les valeurs limites biologiques d'imprégnation. La VRE établie à partir des données d'exposition permet de comparer les résultats mesurés chez un individu ou un sous-groupe de population par rapport à l'imprégnation de la population de référence. Ainsi, il est possible d'identifier des individus surexposés par rapport à la population de référence. En France, les seules VRE existantes pour la population générale sont celles produites à partir des résultats de l'étude ENNS en 2006-2007 pour les adultes âgés de 18 à 74 ans.

Elles étaient égales à 0,50 $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine chez les personnes âgées de moins de 60 ans et à 1 $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine chez les personnes de 60 ans et plus [7]. En effet, les résultats de l'étude ENNS avaient montré que les concentrations urinaires en chrome avaient tendance à augmenter avec l'âge [7]. Cette augmentation de l'excrétion urinaire pourrait s'expliquer par une baisse de l'absorption intestinale, l'installation du processus de vieillissement et l'altération du métabolisme chez les personnes âgées. L'étude Esteban, réalisée en 2014-2016 a permis leur actualisation et a fourni pour la première fois des VRE en chrome total chez les enfants âgés de 6 à 17 ans. La multiplicité des méthodes disponibles pour produire des VRE a conduit Santé publique France à définir et publier une stratégie nationale de production des VRE [67, 68]. La méthode de production des VRE françaises a été inspirée des travaux de la commission allemande de biosurveillance [69] et des travaux canadiens à partir de l'enquête ECMS [70]. C'est donc la valeur arrondie du percentile 95, comprise dans l'intervalle de confiance à 95%, qui a été choisie.

Afin de construire les VRE du chrome total urinaire, il a été décidé de conserver les individus ayant une créatinine $< 0,3$ ou $> 3 \text{ g L}^{-1}$ ainsi que les individus qui ont fumé dans les 2 heures précédant le recueil urinaire.

Chez les enfants, les découpages de la population en 3 classes d'âges (6-10 ans ; 11-14 ans et 15-17 ans) n'avaient pas mis en évidence de différences significatives entre les percentiles 95 de chacune des tranches d'âge ni le découpage par sexe. Il n'a donc pas été jugé pertinent d'établir des VRE tenant compte d'un critère « âge » ou « sexe » comme critère de partition.

La VRE proposée pour la population infantile âgée de 6 à 17 ans exprimée en $\mu\text{g L}^{-1}$ de chrome total est présentée dans le tableau ci-dessous.

I TABLEAU 11 I

Valeurs de référence d'exposition chez les enfants à partir des concentrations en chrome total ($\mu\text{g L}^{-1}$) dans les urines de la population vivant en France continentale, Esteban 2014-2016

Biomarqueur	Effectif	Classe d'âge	P95 (IC95%)	VRE ₉₅
Chrome total	1052	6-17 ans	2,89 [2,41 ; 3,51]	2,9

Chez les adultes, d'après les résultats de l'étude Esteban des niveaux de chrome dans la population adulte âgée de 18 à 74 ans, il n'apparaît pas de différence d'imprégnation par le chrome selon les classes d'âge, ni selon le sexe ou le statut tabagique. Il apparaît donc pertinent d'établir une seule VRE pour les adultes. La VRE proposée pour la population générale adulte âgée de 18 à 74 ans exprimée en $\mu\text{g L}^{-1}$ de chrome total est présentée dans le tableau ci-dessous.

I TABLEAU 12 I

Valeurs de référence d'exposition chez les adultes à partir des concentrations en chrome total ($\mu\text{g L}^{-1}$) dans les urines de la population vivant en France continentale, Esteban 2014-2016

Biomarqueur	Effectif	Classe d'âge	P95 (IC95%)	VRE₉₅
Chrome total	2419	18-74 ans	1,70 [1,56 ; 1,80]	1,7

9. CONCLUSION

Les résultats de l'étude Esteban ont permis de décrire pour la première fois en France la distribution de l'imprégnation chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, de mettre à jour les niveaux d'imprégnation par le chrome urinaire des adultes en France continentale et d'identifier les déterminants de ces niveaux d'imprégnations. Le chrome total urinaire était quantifié à presque 100% aussi bien chez les enfants que les adultes. On observe que les niveaux d'imprégnation étaient plus élevés chez les enfants que chez les adultes, même si les 2 échantillons de population sont différents. Au sein de la population des enfants, les plus jeunes sont plus imprégnés en chrome. Les niveaux de chromurie observés dans la population générale vivant France continentale entre 2014 et 2016 sont plus élevés que ceux des études étrangères.

Chez les adultes, les concentrations en chromurie observées dans Esteban sont plus élevées que celles observées dans ENNS 10 ans auparavant, et plus proches des concentrations observées dans l'étude Imepoge (2008-2010).

Compte tenu des effets néfastes du chrome VI (cancérogène avéré, mutagène et toxicité pour la reproduction (CIRC, CLP, US-EPA)), des résultats de l'EAT2 qui montraient une augmentation des niveaux de contamination des aliments par le chrome, et des niveaux plus élevés de chrome total urinaire dans la population générale française observées dans Esteban par rapport à ENNS, il est important de continuer la surveillance biologique du chrome dans la population. Le chrome total urinaire dans Esteban prend en compte toutes les voies d'exposition. En l'état actuel des connaissances, la part de Cr III semble difficile à obtenir par rapport au Cr VI (dont la toxicité est plus élevée) dans les aliments.

Annexe : Liste des variables testées dans les modèles multivariés chez les enfants et les adultes

Variables

Facteurs d'ajustements

Indice de masse corporelle, IMC
Âge
Sexe
Vie en couple du référent
Ressenti de l'état financier
Nombre d'enfants dans le foyer
Diplôme
Créatinine
Statut tabagique

Déterminants connus de l'exposition

Consommation d'eau de robinet et thé et café
Consommation de boissons non alcoolisées type sodas, limonades, boissons aux fruits, nectars sirop, thés glacés, ...
Consommation de pain et des produits de la panification
Consommation de céréales du petit déjeuner peu ou pas sucrés
Consommation de céréales du petit déjeuner sucré et barres de céréales
Consommation pâtes, riz, semoule de blé
Consommation d'huile, beurre, margarine
Consommation de légumes
Consommation de fruits
Consommation de biscuits, gâteaux, pâtisseries
Consommation de viennoiseries
Consommation de chocolat
Consommation de lait entier
Consommation de fromages
Consommation de yaourt fromages blancs, petits suisse, yaourt 0%
Consommation de poissons gras
Consommations d'autres poissons
Consommation de coquillages et crustacés et mollusques
Consommation d'abats (foie, rognons, gésiers, ...)
Consommation de saucisson, saucisse sèche, chorizo, salami, andouille, jambon cru
Consommation de cacahuètes, amandes, pistaches, noisettes, noix, noix de cajou, olives
Consommation de vins, champagne, mousseux crémant (adultes)
Consommation de cidre (adultes)
Consommation de bière (adultes)
Fréquence de consommation des boîtes de conserve
Fréquence de consommation des aliments pré-emballés
Fréquence de consommation des plats préparés
Présence de matériels orthopédiques métalliques (clous, vis, plaques, ...)
Présence d'implants orthopédiques métalliques (prothèses de hanches, genoux, ...)
Domaines d'activités professionnelles actuels exposant au chrome (chez les adultes)**
Exposition au tabac chez les enfants
Statut tabagique chez les adultes
Activités de loisirs : fréquence matériaux de loisirs métaux ; fréquence activités d'usinage, manipulation de bois traités.
Exposition aux métaux sur le lieu de travail actuel (chez les adultes)
Exposition au chrome sur le lieu de travail actuel (chez les adultes)

** : Recyclage des métaux, découpage et décapage de ferrailles peintes ; Usinage, affinage, polissage de métaux ; Revêtements et traitement thermique des métaux (trempe, électrolyse, galvanisation...) ; Tannage des peaux ; Traitement du bois, usinage de bois traités ; Technicien de surface ; Fabrication ou utilisation de vernis, peinture, teinture, encre, colorants, enduits.

Références bibliographiques

- [1] Unceta N, Séby F, Malherbe J, Donard OF. Chromium speciation in solid matrices and regulation: a review. *Anal Bioanal Chem.* 2010;397(3):1097-111.
- [2] Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques. Chrome et ses composés tri et hexavalent - Choix de valeur toxicologique de référence. . Verneuil-en-Halatte : Ineris; 2019. 38 p. [consulté le 09/04/2021]. Disponible: <https://www.ineris.fr/fr>
- [3] International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100C. Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. A review of human carcinogens. Lyon : WHO, IARC; 2012. 527 p. [consulté le 10/06/2020]. Disponible: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C.pdf>
- [4] Anselmetti J. Etude de l'exposition professionnelle au chrome dans une aciérie produisant des aciers inoxydables [En ligne] [Thèse]. Grenoble: Université Grenoble Alpes; 2017. 161 p. [consulté le 11/06/2020]. Disponible: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01627713/document>
- [5] Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. Biometrologie des expositions professionnelles au chrome hexavalent et à ses composés. Note scientifique et technique [En ligne]. Vandoeuvre : Inrs; 2018. 50 p. [consulté le 11/02/2021]. Disponible: <https://www.inrs.fr/inrs/recherche/etudes-publications-communications/doc/publication.html?refINRS=EL2016-005%2FP2018-045%2Fns361>
- [6] Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques. INERIS Données technico-économiques sur les substances chimiques en France: Chrome et ses composés. Verneuil-en-Halatte : Ineris; 2014. 104p p. [consulté le 11/02/2021]. Disponible: <http://www.ineris.fr/rsde/ouhttp://www.ineris.fr/substances/fr/>
- [7] Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 1. Présentation générale de l'étude. Métaux et métalloïdes [En ligne]. Saint-Maurice ; 2011. 151 p. [consulté le 02/12/2019]. Disponible: <http://www.santepubliquefrance.fr>
- [8] PIPAME. Enjeux économiques des métaux stratégiques pour les filières automobile et aéronautique - Analyses prospectives par métal. Pôle interministériel de prospective et d'anticipation des mutations économiques; 2013. 256 p. Disponible: http://www.entreprises.gouv.fr/files/files/directions_services/etudes-et-statistiques/prospective/automobile/pdf/final-metaux-strategiques.pdf
- [9] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for chromium [En ligne]. Atlanta, Georgia : STSDR- U.S. . Department of health and human services, Public Health Service ; 2012. 592 p. [consulté le 04/05/2020]. Disponible: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp7.pdf>
- [10] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Les composés du chrome hexavalent - Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel – Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : Anses ; 2010. 105 p. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP-Ra-chrome.pdf>
- [11] Vignes J-L, Andre G, Kapala F. Données industrielles, économiques, géographiques sur les principaux produits chimiques, métaux et matériaux : Chrome. Société chimique de France; 2013.
- [12] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Campagnes nationales de mesures de l'occurrence de chrome hexavalent et chrome total dans les eaux destinées à la consommation humaine – Rapport d'appui scientifique et technique [En ligne]. Maisons-Alfort : Anses ; 2019. 41 p. [consulté le 18/05/2020]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABORATOIRE2013SA0246Ra.pdf>
- [13] Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Chrome et ses dérivés. Verneuil-en-Halatte : Ineris; 2005.
- [14] Santé Canada. Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation pour le chrome et ses composés. Environnement Canada - Santé Canada; 1994.

- [15] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Etude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2), Tome 1. Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-oestrogènes. Maisons-Alfort ; 2011. [consulté le 06/12/2019]. Disponible: www.anses.fr
- [16] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Étude de l'alimentation totale infantile (EATi) Tome 2 – Partie 2 Composés inorganiques Rapport d'expertise collective [En ligne]. Maisons-Alfort : Anses; 2016. 292 p. [consulté le 09/12/2019]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2010SA0317Ra-Tome2-Part2.pdf>
- [17] Santé Canada. Deuxième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 2 (2009-2011). Ottawa (Ontario) ; 2013. [consulté le 2015/01/15]. Disponible: http://publications.gc.ca/collections/collection_2013/sc-hc/H128-1-10-601-1-fra.pdf
- [18] Institut national de recherche et de santé. Base de données Biotox, Chrome et chromates [En ligne]. Paris : Inrs; 2019. 6 p. [consulté le 12/05/2020]. Disponible: http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_23
- [19] Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. Base de données Fiches toxicologiques - Trioxyde de chrome Fiche toxicologique n°1 [En ligne]. Vandoeuvre : Inrs; 2019. 10 p. [consulté le 11/02/2021]. Disponible: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_1
- [20] Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. Rapport d'activité pour la période 2013 à 2017. Mesures effectuées dans le cadre du décret 2009-1570 du 15 décembre 2009 relatif au contrôle du risque chimique sur les lieux de travail [En ligne]. Vandoeuvre : Inrs; 2018. 90 p. [consulté le 11/06/2020]. Disponible: <https://travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/rapport-scola-vlep-2018.pdf>
- [21] Galea KS, Porras SP, Viegas S, Bocca B, Bousoumah R, Duca RC, et al. HBM4EU chromates study - Reflection and lessons learnt from designing and undertaking a collaborative European biomonitoring study on occupational exposure to hexavalent chromium. International journal of hygiene and environmental health. 2021;234:113725.
- [22] Santonen T, Alimonti A, Bocca B, Duca RC, Galea KS, Godderis L, et al. Setting up a collaborative European human biological monitoring study on occupational exposure to hexavalent chromium. Environ Res. 2019;177:108583.
- [23] Barceloux DG. Chromium. J Toxicol Clin Toxicol. 1999;37(2):173-94.
- [24] Fritzsche J, Borisch C, Schaefer C. Case report: High chromium and cobalt levels in a pregnant patient with bilateral metal-on-metal hip arthroplasties. Clin Orthop Relat Res. 2012;470(8):2325-31.
- [25] Oppermann M, Borisch C, Schaefer C. Hip arthroplasty with high chromium and cobalt blood levels-- Case report of a patient followed during pregnancy and lactation period. Reprod Toxicol. 2015;53:51-3.
- [26] Ridon P-E. Etude comparative du couple métal-métal en resurfaçage de hanche et en prothèse totale à grand diamètre : analyse du relargage des ions métalliques. [En ligne] [Thèse]. Lille: Université de Lille II; 2016. 107 p. [consulté le 24/03/2021]. Disponible: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-5777>
- [27] Ilo KC, Aboelmagd K, Hothi HS, Asaad A, Skinner JA, Hart AJ. Does modularity of metal-on-metal hip implants increase cobalt: chromium ratio? Hip Int. 2021;31(1):109-14.
- [28] Ducros V. Chromium metabolism. A literature review. Biol Trace Elem Res. 1992;32:65-77.
- [29] De Flora S. Threshold mechanisms and site specificity in chromium(VI) carcinogenesis. Carcinogenesis. 2000;21(4):533-41.
- [30] Roussel A-M, Hininger-Favier I, Favier J. Éléments-trace essentiels en nutrition humaine : chrome, sélénium, zinc et fer. Endocrinologie-Nutrition. 2009.
- [31] McDermott S, Bao W, Aelion CM, Cai B, Lawson AB. Does the metal content in soil around a pregnant woman's home increase the risk of low birth weight for her infant? Environ Geochem Health. 2014;36(6):1191-7.

- [32] McDermott S, Salzberg DC, Anderson AP, Shaw T, Lead J. Systematic Review of Chromium and Nickel Exposure During Pregnancy and Impact on Child Outcomes. *J Toxicol Environ Health A*. 2015;78(21-22):1348-68.
- [33] Morris B, MacNeil S, Fraser R, Gray T. Increased urine chromium excretion in normal pregnancy. *Clin Chem*. 1995;41(10):1544-5.
- [34] Morris BW, Blumsohn A, Mac Neil S, Gray TA. The trace element chromium--a role in glucose homeostasis. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(5):989-91.
- [35] Anderson RA, Roussel AM, Zouari N, Mahjoub S, Matheau JM, Kerkeni A. Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr*. 2001;20(3):212-8.
- [36] Cheng HH, Lai MH, Hou WC, Huang CL. Antioxidant effects of chromium supplementation with type 2 diabetes mellitus and euglycemic subjects. *J Agric Food Chem*. 2004;52(5):1385-9.
- [37] Wang TC, Jia G, Zhang J, Ma YH, Liu LZ, Zhang N, et al. Vitamin B12 and folate deficiency and elevated plasma total homocysteine in workers with chronic exposure to chromate. *Occup Environ Med*. 2011;68(12):870-5.
- [38] Devoy J, Géhin A, Müller S, Melczer M, Remy A, Antoine G, et al. Evaluation of chromium in red blood cells as an indicator of exposure to hexavalent chromium: An in vitro study. *Toxicology Letters*. 2016;255:63-70.
- [39] Dereumeaux C, Fillol C, Saoudi A, Pecheux M, de Crouy Chanel P, Berat B, et al. Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011 - Tome 2 : métaux et métalloïdes [En ligne]. Saint-Maurice : Santé publique France; 2017. 225 p. p. [consulté le 10/09/2019]. Disponible: www.santepubliquefrance.fr
- [40] Dereumeaux C, Saoudi A, Pecheux M, Berat B, de Crouy-Chanel P, Zaros C, et al. Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environment international*. 2016;97:56-67.
- [41] Balicco A, Oleko A, Szego E, Bosch L, Deschamps V, Saoudi A, et al. Protocole Esteban : une Étude transversale de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (2014–2016) *Toxicologie analytique & clinique* 2017; 29:517-37.
- [42] Haziza. D, Beaumont. JF. On the Construction of Imputation Classes in Surveys. *International Statistical Review*. International Statistical Institute (ISI) 2007;75:25-43.
- [43] Royston P, White I. Multiple imputation by chained equations (MICE): Implementation in Stata. *Journal of Statistical Software*. 2011;45:1-20.
- [44] Little RJA, Rubin DB. *Statistical analysis with missing data*. Second edition. Wiley Series in Probability and Statistics. Second edition. New York : Wiley Series in Probability and Statistics; 2002. 408 p.
- [45] Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, Pirkle JL. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environmental health perspectives*. 2005;113(2):192-200.
- [46] StataCorp. *Stata Statistical Software : Release 14*. College Station, TX: StataCorp LP. . 2015.
- [47] Lumley T. *Survey: analysis of complex survey samples*. R package version 3.35-1, 2019. : 2019.
- [48] R Core Team. *A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing. Vienna Australia : 2017. Disponible: <https://www.R-project.org/>.
- [49] Caparros-Gonzalez RA, Giménez-Asensio MJ, González-Alzaga B, Aguilar-Garduño C, Lorca-Marín JA, Alguacil J, et al. Childhood chromium exposure and neuropsychological development in children living in two polluted areas in southern Spain. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2019;252(Pt B):1550-60.
- [50] Aguilera I, Daponte A, Gil F, Hernández AF, Godoy P, Pla A, et al. Urinary levels of arsenic and heavy metals in children and adolescents living in the industrialised area of Ria of Huelva (SW Spain). *Environment international*. 2010;36(6):563-9.

- [51] De Craemer S, Croes K, van Larebeke N, De Henauw S, Schoeters G, Govarts E, et al. Metals, hormones and sexual maturation in Flemish adolescents in three cross-sectional studies (2002-2015). *Environment international*. 2017;102:190-9.
- [52] Protano C, Astolfi ML, Canepari S, Vitali M. Urinary levels of trace elements among primary school-aged children from Italy: The contribution of smoking habits of family members. *Sci Total Environ*. 2016;557-558:378-85.
- [53] Aprea MC, Apostoli P, Bettinelli M, Lovreglio P, Negri S, Perbellini L, et al. Urinary levels of metal elements in the non-smoking general population in Italy: SIVR study 2012-2015. *Toxicology letters*. 2018;298:177-85.
- [54] Hoet P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid V. Référence values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2013;51(4):839-49.
- [55] Morton J, Tan E, Leese E, Cocker J. Determination of 61 elements in urine samples collected from a non-occupationally exposed UK adult population. *Toxicol Lett*. 2014;231(2):179-93.
- [56] Cinquième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 5 (2016 à 2017) [En ligne]. Québec : Santé Canada; 2019. 439 p. [consulté le 21/11/2019]. Disponible: <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/environmental-workplace-health/reports-publications/environmental-contaminants/fifth-report-human-biomonitoring/pub1-fra.pdf>
- [57] Paschal DC, Ting BG, Morrow JC, Pirkle JL, Jackson RJ, Sampson EJ, et al. Trace metals in urine of United States residents: reference range concentrations. *Environ Res*. 1998;76(1):53-9.
- [58] CDC - Centers of Disease Control and Prevention. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables,. Atlanta : National Center for Environmental Health; 2019. 866 p. [consulté le 12/09/2019]. Disponible: https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Volume1_Jan2019-508.pdf
- [59] Zhao M, Xu J, Li A, Mei Y, Ge X, Liu X, et al. Multiple exposure pathways and urinary chromium in residents exposed to chromium. *Environment international*. 2020;141:105753.
- [60] Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Richeval C, Labat L, Leroyer A. Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *International journal of hygiene and environmental health*. 2017;220(2 Pt B):341-63.
- [61] Vimercati L, Gatti MF, Gagliardi T, Cuccaro F, De Maria L, Caputi A, et al. Environmental exposure to arsenic and chromium in an industrial area. *Environmental science and pollution research international*. 2017;24(12):11528-35.
- [62] Vimercati L, Baldassarre A, Gatti MF, Gagliardi T, Serinelli M, De Maria L, et al. Non-occupational exposure to heavy metals of the residents of an industrial area and biomonitoring. *Environmental monitoring and assessment*. 2016;188(12):673.
- [63] Truchon G, Huard M, Lévesque M, Sauvé J-F, Larivière P, Tardif R. Surveillance biologique de l'exposition professionnelle. Quel mode de correction urinaire choisir lors de prélèvements ponctuels? [En ligne]. Montréal - Québec : IRSST - Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail; 2014. 41 p. [consulté le 18/02/2020]. Disponible: <https://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/R-821.pdf?v=2020-02-18>
- [64] Organisation Mondiale de la Santé. Biological monitoring of chemical exposure in the workplace [En ligne]. Geneva : OMS - World Health Organization; 1996. 314 p. Disponible: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41856/WHO_HPR_OCH_96.1.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- [65] Tagne Fotso R. Imprégnation aux métaux et métalloïdes en population générale du Nord-Pas-de-Calais : niveaux, déterminants et liens avec le débit de filtration glomérulaire [En ligne] [Thèse]. Lille: Université de Lille II; 2016. 321 p. [consulté le 11/03/2021]. Disponible: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02616992>
- [66] Hothi HS, Berber R, Whittaker RK, Blunn GW, Skinner JA, Hart AJ. The Relationship Between Cobalt/Chromium Ratios and the High Prevalence of Head-Stem Junction Corrosion in Metal-on-Metal Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016;31(5):1123-7.

- [67] Rambaud L, Saoudi A, Zeghnoun A, Dereumeaux C, Fillol C. Elaboration de valeurs de références d'exposition à partir de données de biosurveillance [En ligne]. Saint-Maurice, France : Santé publique France; 2017. 26 p. [consulté le 24/01/2020]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr>
- [68] Rambaud L, Fillol C. Élaboration de valeurs de référence en population générale à partir d'études avec biomarqueurs. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement. 2017;78(2):175-81.
- [69] Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M. Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. International journal of hygiene and environmental health. 2011;215(1):26-35.
- [70] Saravanabhavan G, Werry K, Walker M, Haines D, Malowany M, Khoury C. Human biomonitoring reference values for metals and trace elements in blood and urine derived from the Canadian Health Measures Survey 2007-2013. International journal of hygiene and environmental health. 2017;220(2 Pt A):189-200.