

SANTÉ
ENVIRONNEMENT
TRAVAIL

JUILLET 2021

ÉTUDES ET ENQUÊTES
IMPRÉGNATION
DE LA POPULATION FRANÇAISE
PAR LE MERCURE

Programme national de biosurveillance,
Esteban 2014-2016

Résumé

Imprégnation de la population française par le mercure

Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016

Le mercure est toxique pour les humains, ses effets dépendent de sa forme chimique, la voie d'exposition, le moment et la durée de l'exposition, et la dose absorbée. Le mercure est non seulement nocif pour la santé des populations vulnérables (fœtus, enfants, femmes enceintes) mais il est aussi toxique pour les adultes. Les principaux effets associés à l'exposition par voie orale aux composés de mercure organique sont d'ordre neurologique avec une neurotoxicité développementale. Les symptômes d'hydrargie liée au mercure organique sont des fourmillements, des troubles de la vision, de l'ouïe, du goût et de l'odorat, des troubles de l'élocution, une faiblesse musculaire et une irritabilité, des pertes de mémoire et des troubles du sommeil. Le principal organe cible du mercure organique étant le système nerveux central ; l'exposition du fœtus ou du jeune enfant au mercure organique peut avoir des effets sur le développement du système nerveux, la motricité, l'attention, l'apprentissage verbal et la mémoire. Le méthylmercure, une forme parmi les plus toxiques du mercure, a été classé par le CIRC (Centre international de recherche sur le cancer), comme cancérogène possible pour les humains (groupe 2B), en particulier pour le cancer du rein. L'évaluation du mercure par le programme des nations unies pour l'environnement (PNUE) a conclu qu'il existe suffisamment de données probantes sur les effets néfastes du mercure pour justifier une action internationale de réduction des risques pour la santé humaine et l'environnement. La convention de Minamata, un accord mondial juridiquement contraignant, vise à réduire les émissions atmosphériques, l'approvisionnement, le commerce et l'utilisation du mercure à l'échelle mondiale et à trouver des solutions pour le stockage écologique du mercure et des déchets de son exploitation.

En France, l'Étude nationale nutrition santé, ENNS, avait permis d'estimer les niveaux d'imprégnation par le mercure capillaire en population générale aussi bien chez les enfants que chez les adultes, en 2006-2007 [1]. Aussi, en 2011, le volet périnatal du programme national de biosurveillance (Elfe) avait permis de connaître les niveaux d'imprégnation par le mercure capillaire chez les femmes enceintes françaises [2]. Toutefois, aucune étude française jusqu'à présent n'avait mesuré le mercure urinaire dans la population générale hormis l'étude Imepoge en 2008-2010 dans la population adulte du Nord de la France [3].

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 pour la première fois de mesurer le mercure urinaire en population générale en France, et de fournir une nouvelle estimation des niveaux d'imprégnation par le mercure capillaire de la population française continentale âgée de 6 à 74 ans entre avril 2014 et mars 2016.

Concernant le mercure capillaire, les taux de quantification étaient de 100% chez les enfants et de 99,6% chez les adultes. Les moyennes géométriques étaient, respectivement de $0,31 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux chez les enfants et de $0,59 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux chez les adultes. Les niveaux d'imprégnation par le mercure capillaire observés dans l'étude Esteban sont très comparables à ceux observés dans l'étude ENNS 10 ans plus tôt. La recherche des déterminants de l'exposition a confirmé les facteurs alimentaires d'exposition connus dans la littérature comme la consommation de poissons et de crustacés, coquillages et mollusques ou des facteurs en lien avec les modes de vie comme le traitement des cheveux.

Pour le mercure urinaire, les taux de quantification étaient de 99,4% chez les enfants et de 95,6% chez les adultes. Les moyennes géométriques étaient, respectivement de $0,90 \mu\text{g L}^{-1}$ ($0,89 \mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine) chez les enfants et de $0,75 \mu\text{g L}^{-1}$ ($1,00 \mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine) chez les adultes. Les facteurs d'exposition retrouvés sont la présence d'amalgames dentaires gris conformément à la littérature aussi bien chez les enfants que chez les adultes et dans une moindre mesure la consommation de poissons gras, de crustacés, coquillages et mollusques. Les niveaux

d'imprégnation par le mercure urinaire de la population Française observés dans la présente étude sont plus élevés que ceux observés dans certains pays européens et dans les pays nord-américains.

Les résultats d'Esteban permettent depuis ENNS le suivi temporel de l'imprégnation de la population par le mercure capillaire, de fournir les premières données d'imprégnation par le mercure urinaire et de mettre à jour la liste des déterminants de l'imprégnation par le mercure. Les valeurs de référence d'exposition (VRE) établies dans le cadre de cette étude pourraient permettre d'appuyer la stratégie des pouvoirs publics en matière de santé publique.

MOTS-CLÉS : BIOSURVEILLANCE ; ESTEBAN ; IMPRÉGNATION ; EXPOSITION ; SUBSTANCES CHIMIQUES ; ENVIRONNEMENT ; POPULATION GÉNÉRALE ; MERCURE URINAIRE ; MERCURE CAPILLAIRE ; MÉTHYLMERCURE ; CHEVEUX ; 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 mercure. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016*. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 53 p. Disponible à partir de l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr>

ISSN : 2609-2174 - ISBN-NET : 979-10-289-0720-4 - RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE - DÉPÔT LÉGAL : JUILLET 2021

Abstract

Impregnation of the French population by mercury

National Human Biomonitoring Program, Esteban 2014-2016

Mercury is toxic to humans, its effects are based on its chemical form, route of exposure, time and duration of exposure, and absorbed dose. Mercury is not only harmful to the health of vulnerable populations (fetuses, children, pregnant women) but is also toxic to adults. The main effects associated with oral exposure to organic mercury compounds are neurological with developmental neurotoxicity. Symptoms of organic mercury-related hydrargiria include tingling, vision, hearing, taste and smell disorders, speech disorders, muscle weakness and irritability, memory loss and sleep disorders. The main target organ of organic mercury is the central nervous system; exposure of the fetus or young child to organic mercury can have effects on nervous system development, motor skills, attention, verbal learning and memory.

Methylmercury, the most toxic form of mercury, has been classified by IARC as a possible human carcinogen (Group 2B), particularly for kidney cancer.

The global assessment of mercury by the United Nations Environment Programme (UNEP) concluded that there is sufficient evidence on the adverse effects of mercury to warrant international action to reduce risks to human health and the environment. The Minamata Convention, a legally binding global agreement, aims to reduce air emissions, the supply, trade and use of mercury globally and to find solutions for the environmentally sound storage of mercury and mercury waste.

In France, the National Nutrition Health Study, ENNS, estimated capillary mercury impregnation levels in the general population in both children and adults in 2006-2007 [1]. Also, in 2011, the perinatal component of the national biomonitoring program (Elfe) made it possible to know the levels of capillary mercury impregnation in French pregnant women [2]. However, no French studies to date have measured urinary mercury in the general population other than the Imepoge study in 2008-2010 in the adult population of the North of France [3].

Results from the Esteban cross-sectional study (Environmental, Biomonitoring, Physical Activity and Nutrition Health Study) make it possible for the first time to measure urinary mercury in the general population in France and to provide a new estimate of the capillary mercury impregnation levels of the French population continental aged 6 to 74 between April 2014 and March 2016.

For capillary mercury, quantification rates were 100% in children and 99.6% in adults. Geometric mean values were 0.31 $\mu\text{g/g}$ of hair in children and 0.59 $\mu\text{g/g}$ of hair in adults, respectively. The capillary mercury impregnation levels observed in the Esteban study are very similar to those observed in ENNS 10 years earlier. Investigation of the determinants of exposure confirmed known dietary exposure factors in the literature such as consumption of fish and crustaceans, shellfish and mollusks or factors related to lifestyles such as hair treatment.

For urinary mercury, quantification rates were 99.4% in children and 95.6% in adults. Geometric mean values were 0.90 $\mu\text{g/L}$ (0.89 $\mu\text{g/g}$ creatinine) in children and 0.75 $\mu\text{g/L}$ (1.00 $\mu\text{g/g}$ creatinine) in adults, respectively. The exposure factors found are the presence of grey dental amalgam in accordance with the literature in both children and adults and to a lesser extent the consumption of fatty fish, crustaceans, shellfish and mollusks. The urinary mercury impregnation levels of the French population observed in this study are higher than those observed in some European countries and North American countries.

The results of Esteban will allow the temporal monitoring of the impregnation of the population by capillary mercury but also urinary mercury and update the list of determinants of impregnation by mercury. The exposure reference values (RV) established in this study could be used to support the public health strategy.

KEY WORDS : BIOMONITORING; ESTEBAN; IMPREGNATION; EXPOSURE; CHEMICALS; ENVIRONMENT; GENERAL POPULATION; URINARY MERCURY; CAPILLARYMERCURY; METHYLMERCURY; HAIR; METALS; DETERMINANTS; CHILDREN, EXPOSURE REFERENCE VALUES (RVs).

Auteurs

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

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

Santé publique France, Direction appui, traitements et analyses des données, 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	8
1. Généralités sur le mercure	9
1.1 Utilisations et réglementations	9
1.2 Exposition de la population	10
1.2.1 Les expositions alimentaires	10
1.2.2 Exposition environnementale	10
1.2.3 Exposition professionnelle.....	11
1.2.4 Exposition liée au tabac	11
1.2.5 Grossesse et allaitement.....	11
1.2.6 Autres sources d'exposition	11
1.3 Devenir dans l'organisme	12
1.3.1 Absorption et distribution.....	12
1.3.2 Élimination	12
1.3.3 Mécanisme d'action	12
1.4 Effets sanitaires.....	13
1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques de mercure	13
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 de cheveux et d'urines	17
2.6 Dosages du mercure et de la créatinine	18
2.6.1 Dosage du mercure dans les cheveux	18
2.6.2 Dosage du mercure urinaire.....	19
2.6.3 Dosage de la créatinine urinaire.....	19
2.7 Analyses statistiques	20
2.7.1 Plan de sondage et pondérations.....	20
2.7.2 Traitement des données manquantes et censurées à gauche	20
2.7.3 Prise en compte de la dilution urinaire.....	20
2.7.4 Description des niveaux d'imprégnation	21
2.7.5 Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation.....	21
2.7.6 Logiciels utilisés	21
3. Mercure capillaire.....	22
3.1 Résultats des analyses descriptives de l'imprégnation par le mercure capillaire chez les enfants	22
3.1.1 Résultats du dosage	22
3.1.2 Niveaux de mercure capillaire mesurés dans les études antérieures chez les enfants..	23
3.2 Déterminants de l'imprégnation par le mercure capillaire chez les enfants	24
3.3 Résultats des analyses descriptives chez les adultes.....	26
3.3.1 Résultats du dosage	26
3.3.2 Niveaux d'imprégnation mesurés dans les études antérieures chez les adultes.....	28
3.4 Déterminants de l'imprégnation par le mercure capillaire chez les adultes	29

4. Mercure Urinaire	31
4.1 Résultats des analyses descriptives de l'imprégnation par le mercure urinaire chez les enfants	31
4.1.1 Résultats de dosage	31
4.1.2 Niveaux d'imprégnation mesurés dans les études antérieures chez les enfants	32
4.2 Déterminants du mercure urinaire chez les enfants	33
4.3 Résultats des analyses descriptives chez les adultes	34
4.3.1 Résultats du dosage	34
4.3.2 Niveaux d'imprégnation mesurés dans les études antérieures chez les adultes	36
4.4 Déterminants de l'imprégnation par le mercure urinaire chez les adultes	38
5. Discussion	40
5.1 Mercure capillaire	40
5.2 Mercure urinaire	42
6. Valeurs de référence d'exposition (VRE) en mercure à partir des résultats de mercure de l'étude Esteban	44
6.1 Valeurs de référence d'exposition (VRE) en mercure capillaire	44
6.2 Valeurs de référence d'exposition (VRE) en mercure urinaire	45
7. Conclusion	46
Annexe. Liste des variables testées	47
Références bibliographiques	48

INTRODUCTION

Le mercure est un métal lourd, mou, liquide à température ambiante, de couleur blanc argenté et brillant. C'est un élément ubiquitaire, présent dans l'environnement de façon naturelle dans la croûte terrestre ou extrait par des activités anthropiques et pour lequel l'impact sur la santé humaine est préoccupant. Il est considéré par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme l'un des « dix produits chimiques gravement préoccupants pour la santé publique » [4], ayant conduit à la convention de Minamata [5], visant à contrôler les émissions anthropiques de ce composé. Les principaux risques d'une exposition prénatale au mercure sont des atteintes des fonctions cognitives et cérébrales, irréversibles chez le nouveau-né. Des études récentes montrent que l'exposition chronique, même à de faibles concentrations de mercure, peut entraîner une toxicité cardiovasculaire, reproductive et développementale, une neurotoxicité, une néphrotoxicité, une immunotoxicité et une cancérogénicité [6-11]. La connaissance des niveaux d'imprégnation de la population générale française par le mercure et de leur évolution temporelle et spatiale est donc nécessaire. En France, plusieurs études ont permis de décrire l'imprégnation par le mercure : en population générale continentale dans l'étude ENNS [1] et dans la population guyanaise à fort risque d'exposition en raison de la contamination environnementale locale [12, 13]. Dans le cadre du volet périnatal du programme national de biosurveillance, l'exposition au mercure des femmes enceintes a été estimée à travers la mesure des concentrations en mercure dans les cheveux prélevés lors de leur accouchement en 2011 [2]. Au niveau Européen, le projet Democophes en 2011-2012 a permis de décrire les niveaux d'imprégnation au mercure capillaire de 17 pays européens [14].

L'étude Esteban a permis pour la première fois de disposer d'une distribution du mercure urinaire à partir d'un échantillon aléatoire national de personnes âgées de 6 à 74 ans. Elle a permis également de faire une comparaison temporelle avec les niveaux d'imprégnation du mercure capillaire entre l'Étude nationale nutrition santé, ENNS, conduite par Santé Publique France en 2006-2007 [1] et Esteban en 2014-2016. Enfin Esteban a permis d'effectuer la recherche des déterminants de l'exposition de la population française aux mercures.

Les analyses du mercure dans les cheveux qui font l'objet de ce rapport ont été réalisées sur un sous-échantillon aléatoire de 570 enfants et 761 adultes inclus dans l'étude entre avril 2014 et mars 2016. Celles du mercure urinaire ont quant à elles été réalisées sur l'ensemble des individus pour lesquels on disposait d'un volume d'urine suffisant pour ce dosage, soit 1052 enfants et 2419 adultes sur la même période d'inclusion.

Après un rappel des généralités sur le mercure, en termes de principales sources d'exposition et d'effets de cette exposition sur la santé (1), ce document présente la méthode mise en œuvre pour la collecte des données et leurs analyses (2) puis les résultats descriptifs des niveaux d'imprégnation par le mercure capillaire et urinaire dans le cadre de l'étude Esteban (3) et enfin l'analyse des déterminants de l'exposition dans les deux populations cibles enfants et adultes (4).

1. GÉNÉRALITÉS SUR LE MERCURE

1.1 Utilisations et réglementations

Le mercure est un élément qui se présente sous trois formes chimiques, dont les propriétés, les usages et la toxicité diffèrent [15].

Le **mercure métallique** (ou élémentaire), est la forme pure du métal, liquide à température ambiante. Il est utilisé dans les appareils de mesure (dont les anciens thermomètres interdits depuis 1990 en France), les amalgames dentaires, les ampoules fluorescentes et à économie d'énergie, certains équipements électriques (thermostats, interrupteurs, câbles, relais, piles boutons) et pour certains procédés industriels (production de chlore et de soude) et miniers (orpaillage). En raison de sa capacité à se volatiliser facilement, il peut être libéré dans l'air (vapeurs de mercure) par l'exploitation minière, les fonderies, ou la combustion d'énergies fossiles. Le mercure élémentaire peut également être utilisé lors de pratiques rituelles, notamment dans certaines communautés des Caraïbes [16].

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

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

Les trois principales formes du mercure sont sa forme élémentaire, les sels inorganiques divalents et le mercure organique alkylé, le méthylmercure ($MeHg$) [17]. Les composés organométalliques du mercure sont en général plus toxiques que les composés minéraux. Les dérivés alkylés sont les plus toxiques, car ils sont plus volatils et plus stables dans les milieux biologiques que les molécules arylées (en général moins dangereuses) ou alkoxyalkylées. L'importante volatilité du mercure élémentaire et de quelques-uns de ses composés, ainsi que la liposolubilité de certains de ses dérivés organiques, et dans une moindre mesure du mercure métal lui-même, sont à l'origine des risques d'intoxication graves.

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

- Directive n° 2004/107/CE du 15/12/04 concernant l'arsenic, le cadmium, le mercure, le nickel et les hydrocarbures aromatiques polycycliques dans l'air ambiant ;
- La directive 2008/1/CE du Parlement européen et du Conseil du 15 janvier 2008 relative à la prévention et à la réduction intégrées de la pollution¹ ;
- La directive 2010/75/UE du Parlement européen et du Conseil du 24 novembre 2010 relative aux émissions industrielles² (prévention et réduction intégrées de la pollution) ;

¹ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008L0001&from=FR>

² <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:334:0017:0119:fr:PDF>

- La directive 2001/80/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2001 relative à la limitation des émissions de certains polluants dans l'atmosphère en provenance des grandes installations de combustion ³
- Règlement (UE) n° 2017/852 du Parlement Européen et du Conseil du 17/05/17 relatif au mercure et abrogeant le règlement (CE) n° 1102/2008 ⁴ fixe les mesures et conditions applicables à l'utilisation, au stockage et au commerce du mercure, des composés du mercure et des mélanges à base de mercure. Il encadre également la fabrication, l'utilisation et le commerce des produits contenant du mercure ajouté ainsi que la gestion des déchets de mercure. Il prévoit à ce titre l'interdiction de fabrication et de mise sur le marché de produits contenant du mercure ajouté qui ne sont pas fabriqués avant le 1er janvier 2018. Ce règlement est traduit dans le Journal officiel n° 0053 du 04/03/2018⁵.

En France, le décret n° 2001-1220 du 20 décembre 2001 modifié par l'arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles indique la limite de qualité pour la teneur en mercure total de 1 µg L⁻¹. Ce seuil est conforme aux directives de l'union européenne et recommandations de l'OMS (1 µg L⁻¹ de mercure total).

En plus de ces valeurs réglementaires, l'OMS produit des recommandations (2000). Pour le mercure concernant la qualité de l'air, la valeur limite à ne pas dépasser pour les vapeurs de mercure inorganique dans l'air pour la protection de la santé humaine est de 1 µg/m³ en moyenne annuelle.

Par ailleurs, l'union européenne et l'OMS ont fixé des teneurs maximales de composés du mercure (MeHg) dans divers types d'aliments en particulier certains produits de la pêche (poissons prédateurs, crustacés).

1.2 Exposition de la population

1.2.1 Les expositions alimentaires

Pour la population générale, l'exposition au mercure se fait principalement par la voie alimentaire sous forme de méthylmercure, particulièrement *via* la consommation de poissons.

Dans l'étude de l'alimentation totale (EAT2) réalisée par l'Agence de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) entre 2006 et 2010 [18], les plus fortes teneurs moyennes en mercure total (organique et inorganique) dans les aliments étaient retrouvées dans les poissons, le chocolat, les mollusques et les crustacés. Le poisson était le contributeur majoritaire de l'exposition alimentaire au mercure (69% de l'exposition alimentaire totale), sous forme de méthylmercure. Chez la femme enceinte ou allaitante, l'Anses recommande d'éviter de consommer les espèces de poissons les plus contaminées⁶, et de limiter la consommation de celles susceptibles d'être fortement contaminées⁷ à 150 g par semaine.

1.2.2 Exposition environnementale

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

³ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0080&from=FR>

⁴ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0852&from=SK>

⁵ <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=cWTCyKaDKT7onVYwcXxQTebYezSPK4GozWg33dtXBro=>

⁶ Requins, lamproies, espadons, marlins et sikis.

⁷ Baudroies ou lottes, loup de l'Atlantique, bonite, anguille et civelle, empereur, hoplostète orange ou hoplostète de Méditerranée, grenadier, flétan de l'Atlantique, cardine, mullet, brochet, palomète, capelan de Méditerranée, pailona commun, raies, grande sébaste, voilier de l'Atlantique, sabre argent et sabre noir, dorade, pageot, escolier noir ou stromaté, rouvet, escolier serpent, esturgeon, thon, etc.

émis du mercure peuvent ainsi être ponctuellement exposées en cas de contamination des sols, de l'eau ou de l'air.

1.2.3 Exposition professionnelle

Certains travailleurs peuvent être exposés au mercure, principalement par inhalation de vapeurs de mercure métallique. Il s'agit des travailleurs des différentes industries potentiellement exposantes, mais aussi de dentistes, lors de la manipulation et de la pose ou dépose d'amalgames dentaires. L'exposition professionnelle au mercure métal se fait par l'industrie électrique (piles, lampes...), chimique (électrolyse du chlore), la fabrication d'appareils de mesures (avant 1999) et la dentisterie. L'exposition professionnelle au mercure inorganique est observée par une large utilisation (industrie chimique, piles, pigments, agents détonants, cosmétiques). Enfin l'exposition professionnelle au mercure organique se réalise par son utilisation comme antifongique (papier, peinture), antiseptique et dans certains vaccins.

1.2.4 Exposition liée au tabac

La consommation de tabac est une autre source d'exposition au mercure inorganique. Le mercure présent dans les feuilles de tabac et le papier est libéré dans les fumées de cigarette au fur et à mesure que celle-ci se consume [19]. De plus, l'exposition à la fumée de cigarette contribue à l'absorption totale de mercure par l'organisme.

1.2.5 Grossesse et allaitement

Pendant la grossesse, le mercure élémentaire et organique traverse la barrière placentaire pouvant induire une exposition du fœtus *in utero* [20]. Le jeune enfant peut également être exposé *via* l'allaitement, le mercure étant excrété dans le lait maternel [21, 22].

1.2.6 Autres sources d'exposition

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

Une exposition au mercure *via* un traitement médical peut également avoir lieu lors d'un recours à un vaccin contenant du thiomersal, un dérivé de l'éthylmercure, utilisé depuis les années 1940 comme conservateur afin de prévenir la dégradation et la contamination bactérienne des flacons de vaccins multi-doses après ouverture. L'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) soulignait dans un rapport publié en 2007 que les résultats des études épidémiologiques ne montraient pas d'association entre la vaccination avec des vaccins contenant du thiomersal et la survenue de troubles neurologiques, tels que l'autisme ou des troubles du langage [23].

Les désinfectants, les réactifs de laboratoire, les liquides d'embaumement représentent une autre utilisation importante du mercure inorganique [24, 25].

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

1.3 Devenir dans l'organisme

La cinétique du mercure dans l'organisme varie de façon importante selon sa forme chimique. L'absorption, la distribution et le stockage du mercure dans l'organisme sont liés aux propriétés physico-chimiques des composés en particulier leur solubilité.

1.3.1 Absorption et distribution

Le **mercure métallique** (élémentaire Hg⁰) est volatil et principalement absorbé par voie respiratoire (à 80 %), alors que son absorption par le tube digestif ou la voie cutanée est négligeable. Après absorption, il se distribue dans la majorité des tissus, avec une affinité particulière pour les reins et, dans une moindre mesure, le cerveau. Il est capable de passer les barrières hémato-encéphalique et placentaire. Le mercure métallique est ensuite rapidement oxydé en mercure inorganique (ions mercurieux Hg⁺ ou mercuriques Hg²⁺). Au niveau cérébral, les ions mercuriques hydrophiles ainsi produits sont piégés et peuvent s'accumuler, dans le cas où l'exposition perdure.

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

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

1.3.2 Élimination

L'élimination du mercure élémentaire et des dérivés inorganiques est principalement rénale via l'urine. Il existe une période de latence en relation avec le stockage progressif du mercure dans le rein.

La demi-vie biologique du MeHg chez l'homme est estimée entre 70 et 80 jours avec de larges variations interindividuelles (entre 35 et 189 jours). Environ 10% du MeHg ingéré sont excrétés dans les urines, sous forme inorganique, après déméthylation. L'élimination du mercure organique (MeHg) est principalement biliaire (donc fécale) [26]. Le mercure organique est également excrété dans les cheveux et les poils. Chez les personnes ayant une exposition constante, une stabilisation de la charge corporelle sera obtenue après un an. L'excrétion du MeHg dans le lait maternel est plus faible que celle du mercure inorganique.

Enfin, compte tenu du passage du mercure vers le placenta et le lait maternel, l'accouchement et l'allaitement constituent une voie d'élimination du mercure chez les mères. Néanmoins, la diminution de l'imprégnation par le mercure des mères au cours de l'allaitement est faible et ponctuelle [22, 27].

1.3.3 Mécanisme d'action

L'action toxique du mercure s'explique par sa grande affinité pour de nombreuses protéines et enzymes perturbant leurs fonctions intra et extracellulaires. Plusieurs mécanismes d'action sont impliqués : inhibition de la synthèse de certaines protéines, de l'ADN. Dans les cellules du système nerveux est observée in vitro une altération de la formation des microtubules, de la formation des

signaux nerveux et de la transmission transmembranaire. Le stress oxydatif provoqué par le MeHg dans les mitochondries aurait un rôle dans le développement des lésions rénales. Les cellules cibles du MeHg sont les neurones. Le glutathion semble jouer un rôle dans l'accumulation du mercure et dans l'inhibition de son action toxique. À faibles doses, le mercure semble stimuler la synthèse rénale du glutathion [17, 28, 29]. Il n'existe pas de métabolisation du mercure inorganique en MeHg.

1.4 Effets sanitaires

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

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

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

Le méthylmercure a été classé par le CIRC, Centre international de recherche sur le cancer comme cancérigène possible pour les humains (groupe 2B), en particulier pour le cancer du rein [30]. Les composés de mercure métallique et de mercure inorganique ont été jugés inclassables par le CIRC quant à leur cancérigénicité pour l'homme (groupe 3B).

1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques de mercure

Le dosage du mercure total dans les **cheveux** est un très bon indicateur de l'exposition au mercure organique, très influencée par la consommation de poisson et des fruits de mer (apport alimentaire de méthylmercure), qui représente entre 75% et 95% du mercure total mesuré dans les cheveux [31]. À l'inverse, il représente mal l'exposition au mercure élémentaire ou inorganique, la faible quantité de ce dernier présent dans les cheveux provenant probablement d'une déméthylation du méthylmercure [32]. Il permet de refléter l'exposition au cours des mois précédant le recueil de l'échantillon, les cheveux poussant d'environ 1 cm/mois. Le mercure capillaire peut provenir de deux sources, endogène (incorporation à partir du sang lors de la pousse du cheveu) et exogène (contamination externe et dépôt à la surface du cheveu). Le dosage du mercure dans les cheveux est utilisé dans de nombreuses études épidémiologiques réalisées en population générale. Il existe une bonne corrélation entre la concentration de mercure dans le cerveau des nouveau-nés et la concentration de mercure total dans les cheveux de la mère [33]. Les cheveux sont donc un excellent indicateur des niveaux d'exposition au **mercure organique**.

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

Le dosage du mercure dans l'**urine** reflète l'exposition récente (< 3 mois) au mercure élémentaire et inorganique, même à des niveaux très faibles. Ce type de dosage est généralement utilisé pour la surveillance de l'exposition des travailleurs au mercure car c'est l'indicateur biologique d'exposition de référence pour les dérivés inorganiques de mercure. Il a donc peu d'intérêt dans la surveillance biologique de l'exposition au méthylmercure (très faiblement minéralisé) car ce dernier est éliminé par les selles et les cheveux. L'urine est donc le meilleur indicateur de l'exposition au **mercure inorganique**.

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

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

Le **sang du cordon** sur le plan conceptuel, est cinétiquement plus étroitement lié au cerveau du fœtus et permettrait par conséquent d'obtenir une relation dose-réponse plus précise. Ce dosage a l'avantage de pouvoir être utilisé à la naissance. Le mercure total et le MeHg sont en général plus élevés dans le sang de cordon que dans le sang maternel à l'accouchement. Le rapport entre les concentrations de MeHg dans le sang du cordon et le mercure total dans les cheveux de la mère est de 1/220 [34].

Le dosage du mercure total dans le **plasma** ou le **sérum** n'est pas un biomarqueur fiable de l'exposition au MeHg. C'est plutôt un indicateur de l'exposition au mercure inorganique.

Plusieurs valeurs seuils pour les niveaux d'exposition au mercure et les niveaux biologiques de cet élément ont été proposées en vue de protéger les populations des impacts sanitaires éventuels du mercure, en particulier la protection des enfants et du fœtus des effets néfastes du mercure sur le système nerveux :

- L'**OMS** et le Programme des nations unies pour l'environnement (PNUE) ont estimé que la concentration capillaire de mercure chez l'enfant ne devrait pas dépasser $10 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux [35, 36].
- Sur la base des recommandations formulées par le **JECFA** (*Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*) en 2006, concernant les apports alimentaires en mercure [37], la concentration de mercure capillaire ne devrait pas dépasser $2,5 \mu\text{g g}^{-1}$ ($12,5 \text{ nmol g}^{-1}$) de cheveux chez les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes et $5 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux chez les autres adultes. Plusieurs études ont utilisé ces seuils comme référence [38]. Le Comité mixte FAO / OMS d'experts sur les Additifs alimentaires a recommandé une exposition limite de $2,5 \mu\text{g g}^{-1}$ ($12,5 \text{ nmol g}^{-1}$) dans les cheveux, pour tenir compte de la compensation possible de la toxicité du méthylmercure par des effets bénéfiques des nutriments présents dans les poissons et les fruits de mer.

- La **commission allemande de biosurveillance** a également élaboré des valeurs HMB (*Human biomonitoring value*)⁸ pour le mercure dans les urines. Quoique anciennes (1999), ces valeurs étaient pour les enfants et les adultes de 7 µg L⁻¹ soit 5 µg g⁻¹ de créatinine pour la valeur HBM I et de 25 µg L⁻¹ soit 20 µg g⁻¹ pour la valeur HBM II [39]. Elle a également fixé des valeurs seuils pour la matrice sanguine, pour les enfants et les adultes respectivement, à 5 µg L⁻¹ de sang (HBM-I) et 15 µg L⁻¹ de sang (HBM-II), soit respectivement environ 1,25 et 3,75 µg g⁻¹ de cheveux. Finalement la valeur de 2,5 µg g⁻¹ de cheveux proposés par le JECFA se situait entre les seuils HBM-I et HBM-II proposés pour le mercure par la Commission allemande de biosurveillance [38].
- **Santé Canada** a établi une valeur guide de 20 µg L⁻¹ de sang soit 5 µg g⁻¹ de cheveux pour le MeHg pour l'ensemble de la population adulte. Pour les enfants, les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer, elle a proposé une valeur guide de 8 µg L⁻¹ de sang soit 2 µg g⁻¹ de cheveux dans le but de protéger le système nerveux en développement [40, 41]. Santé Canada a fait le choix de valeurs limites d'exposition plus élevées que d'autres organisations comme l'US-EPA en appliquant un facteur de sécurité ou d'incertitude plus faible.
- **Selon l'agence de protection environnementale américaine**, (US-EPA), le seuil est de 1 µg g⁻¹ de cheveux. En effet, l'EPA applique une dose de référence journalière (DRF) de méthylmercure de 0,1 µg/kg de poids corporel /jour ce qui correspond à une concentration dans les cheveux de 1 µg g⁻¹ (5 nmol g⁻¹) [11]. L'EPA a établi une DRF pour le méthylmercure en 2001, sur la base d'une analyse des effets du méthylmercure sur la santé réalisée par le Conseil national de la recherche (CNRC) [42]. Le CNRC a fondé son évaluation sur trois études épidémiologiques. Ces études de développement prospectives longitudinales ont été menées aux Îles Seychelles, aux Îles Féroé et en Nouvelle-Zélande. L'étude principale des Seychelles n'a relevé aucun signe de dégradation liée à une exposition in utero de méthylmercure alors que les deux autres études ont mis en évidence des effets liés à l'exposition sur un certain nombre de critères neuropsychologiques. L'EPA a utilisé un facteur d'incertitude de 10 pour le calcul de sa DRF. Des auteurs proposent la disposition de données plus précises sur la réévaluation de la DRF ou le développement de nouvelles approches en matière d'évaluation des risques liées au méthylmercure. En effet, bien que les études soient basées sur les risques estimés chez le fœtus, l'EPA a étendu ses recommandations à toute la population.
- **La société de toxicologie clinique française** : STC, dans ses recommandations de bonnes pratiques de novembre 2017 (suite à une sollicitation de la DGS en juillet 2014), a établi des recommandations à l'intention des professionnels de santé concernant la prise en charge des femmes enceintes et de leur(s) enfant(s) à naître, exposées au mercure du fait de leur environnement. Elle préconise pour une exposition un suivi médical pour les femmes enceintes ainsi que chez les nouveaux nés ayant une concentration capillaire de mercure supérieure à 2,5 µg g⁻¹ de cheveux. La STC recommande par ailleurs, de retenir 11 µg g⁻¹ comme valeur de la concentration capillaire maternelle, à partir de laquelle un effet critique est susceptible de survenir chez l'enfant. Elle préconise des mesures de réductions des expositions pour les femmes en âge de procréer ayant une concentration de mercure capillaire supérieure ou égale 2,5 µg g⁻¹ ainsi que chez les enfants pour une concentration capillaire supérieure ou égale à 1,5 µg g⁻¹ de cheveux [1, 43].

⁸ Selon les définitions retenues par la Commission allemande de biosurveillance, la valeur HBM-I représente la concentration d'un biomarqueur d'exposition en dessous de laquelle (selon les connaissances du moment) il n'y a aucun risque d'effets défavorables sur la santé et, par conséquent, aucun besoin d'action. Pour des concentrations de biomarqueur comprises entre les valeurs d'HBM-I et d'HBM-II, le résultat du dosage doit être vérifié. S'il est confirmé, une démarche doit être entreprise pour identifier les sources potentielles d'exposition. L'exposition à la nuisance chimique correspondante devrait être éliminée ou réduite. La valeur HBM-I doit être considérée ainsi comme une valeur de vérification, de contrôle.

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

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

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

En France, la loi 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 les PNSE (Plan National Santé Environnement) 2 puis 3. L'action 43 du PNSE2 prévoit la mise en place d'un programme pluriannuel de biosurveillance de la population française. Ce programme, préparé entre mai 2009 et mars 2010 par un comité de pilotage mis en place et animé par Santé publique France⁹, 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) en 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 notamment le mercure capillaire dont les résultats ont été publiés dans le tome 1 du rapport sur « Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011 » [2, 44] ;
- l'étude nationale transversale en population générale nommée **Esteban** (Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition) conçue pour estimer l'exposition de la population à diverses substances de l'environnement (y compris dans l'alimentation) et pour améliorer la compréhension des déterminants de l'exposition.

2.2 Les objectifs

Les objectifs du volet environnemental de l'étude Esteban concernant le mercure étaient les suivants :

- décrire les niveaux d'imprégnation par le mercure capillaire et le mercure urinaire de la population française continentale, mesurés à partir de prélèvements de cheveux et d'urines et établir des valeurs de référence de la population ;
- étudier les variations temporelles et géographiques des niveaux d'imprégnation par le mercure par une comparaison avec les résultats d'études antérieures menées en France et à l'étranger ;
- rechercher les déterminants des niveaux d'imprégnation de la population pour les deux cibles (enfants et adultes).

2.3 Population

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 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

⁹ 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.

rendant impossible la réalisation de l'étude (alimentation artificielle entérale ou parentérale, contre-indication à un prélèvement sanguin).

Le dosage du mercure dans les cheveux a été réalisé sur un sous-échantillon aléatoire de 761 adultes et 570 enfants chez lesquels la quantité de matrice capillaire était suffisante pour le dosage du mercure.

Les analyses du mercure urinaire quant à elles avaient été réalisées sur l'ensemble des individus pour lesquels on dispose d'un volume d'urine suffisant pour ce dosage, 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 papiers 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 se 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 [45].

2.5 Collecte et traitement des échantillons biologiques de cheveux et d'urines

Le jour de l'examen de santé, 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 des biomarqueurs. Les cryotubes de cryoconservations sont également en polypropylène (PP) de haute densité.

Le prélèvement d'une **mèche de cheveux** a été effectué chez tous les participants l'ayant accepté et disposant d'une longueur de cheveux suffisante. Il était réalisé dans la région occipitale, le plus proche possible du cuir chevelu, à la racine des cheveux. Les 5 premiers cm avec une épaisseur supérieure d'environ 3 mm étaient conservés. La mèche était agrafée sur du papier bristol étiqueté sur lequel l'orientation racine-pointe était inscrite. L'ensemble était ensuite placé dans une enveloppe également étiquetée. Ce prélèvement ne nécessitait pas de conditions particulières de conservation (température ambiante et à l'abri de l'humidité).

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 conservés 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 , vers le laboratoire de dosage. Le temps de transport des échantillons de la biothèque vers le laboratoire 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 .

Les laboratoires ChemTox et de l'INSPQ (Institut national de santé publique Québec) ont 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 Dosages du mercure et de la créatinine

2.6.1 Dosage du mercure dans les cheveux

Le laboratoire de l'INSPQ disposait d'échantillons de mèches de cheveux agrafées sur un bristol et orientées de la racine vers la pointe, conditionnées dans des enveloppes maintenues à température ambiante. L'analyse devait être effectuée sur les 3 premiers centimètres de cheveux à partir de la racine lorsque cela était possible, sur une masse d'échantillon de 5 mg.

Les cheveux étaient digérés dans une bombe en milieu acide puis dilués et analysés par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) après calibration externe dans de l'acide nitrique avec ajout de stabilisant.

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 mercure était de $0,005 \mu\text{g g}^{-1}$ cheveux et la limite de quantification était de $0,012 \mu\text{g g}^{-1}$ cheveux. Une LOQ max définie comme la valeur maximale quantifiable par la méthode en conditions standard a été déterminée à $10 \mu\text{g g}^{-1}$ cheveux, correspondant au domaine de linéarité.

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 a été analysé tous les 10 échantillons 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 participé à des contrôles de qualité externes QMEQAS pour vérifier la justesse de sa méthode.

Les calculs de répétabilité, reproductibilité et d'incertitude ont été réalisés sur 3 niveaux de concentrations (proche LOQ, moyen et élevé). Le coefficient de variation (CV) associé à la répétabilité était de 4,9% pour une concentration de $0,36 \mu\text{g g}^{-1}$ cheveux et de 1,3% pour une concentration de $4,75 \mu\text{g g}^{-1}$ cheveux.

2.6.2 Dosage du mercure urinaire

Le laboratoire **ChemTox** (France, 67) disposait d'un volume de 10 mL pour réaliser les analyses métaux urinaires dont le mercure. Les échantillons d'urine étaient conditionnés en tubes de 5 mL et 10 mL. Afin de limiter au maximum la manipulation des échantillons pour éviter d'éventuelles contaminations lors de pools 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 mercure était de $0,012 \mu\text{g L}^{-1}$ et la limite de quantification était de $0,040 \mu\text{g L}^{-1}$. Une LOQ maximale définie comme la valeur maximale quantifiable par la méthode en conditions standard a été déterminée à $20 \mu\text{g L}^{-1}$.

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 a été analysé tous les 10 échantillons 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 pour préparations injectables 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 mercure 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.

2.6.3 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. 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 mercure urinaire a été réalisé, les résultats de dosage ont été ajustés sur la concentration de créatinine. La distribution de niveaux d'imprégnation est présentée pour le mercure urinaire à la fois en $\mu\text{g L}^{-1}$ et en $\mu\text{g g}^{-1}$ 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 [45].

Le dosage du mercure dans les cheveux a été réalisé sur un sous-échantillon aléatoire de participants parmi les individus qui avaient participé au volet examen de santé de l'étude et dont on disposait d'une quantité suffisante d'une mèche de cheveux. Le dosage du mercure urinaire a été effectué sur l'ensemble des individus ayant réalisé l'examen de santé et dont on disposait d'un volume suffisant d'urines (10 mL pour l'ensemble des métaux) en bibliothèque 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 [46], 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 [47]. 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 [48].

2.7.3 Prise en compte de la dilution urinaire

Pour les analyses descriptives, des tableaux séparés sont présentés pour la concentration du mercure exprimée par volume d'urine et la concentration du mercure exprimée par gramme de créatinine urinaire. La créatinine étant liée à différents facteurs individuels, nous avons opté pour la solution proposée par Barr *et al* [49] qui consiste à séparer la concentration de biomarqueur et la créatinine dans le modèle. Les concentrations de la créatinine ont été introduites dans le modèle après transformation logarithmique. Dans cette étude, les individus présentant des concentrations en créatinine < 0,3 g/L et > 3 g/L 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, chez les femmes en âges de procréer (18-49 ans) et en fonction de la consommation de poisson gras ou de poissons et produits de la mer. L'ensemble des analyses présentées dans cette note prend en compte le plan de sondage.

2.7.5 Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation

L'étude des facteurs de risques liés aux niveaux d'imprégnation par le mercure mesurés dans les cheveux ou 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 de mercure 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 mercure. 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 mercure 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 mercure, 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 de mercure :

- 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 mercure 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 [50]. Les analyses statistiques (descriptives et multivariées) ont été réalisées avec le *package Survey* [51] du logiciel R [52].

3. MERCURE CAPILLAIRE

3.1 Résultats des analyses descriptives de l'imprégnation par le mercure capillaire chez les enfants

3.1.1 Résultats du dosage

Parmi les 600 enfants sélectionnés initialement, de façon aléatoire pour le dosage du mercure, 30 n'ont pas pu être analysés pour diverses raisons (quantité de cheveux disponible inférieure à 5 mg, longueur de cheveux trop court, absence d'orientation de la racine, racine non identifiable). Au total, 570 enfants ont fait l'objet d'un dosage de mercure capillaire.

- Niveaux d'imprégnation par le mercure capillaire

Les résultats d'imprégnation par le mercure capillaire chez les enfants sont présentés dans le tableau 1.

Les 570 enfants analysés pour le mercure capillaire présentaient des concentrations détectables (LOD= 0,005 $\mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux) et 98,6% avaient des niveaux de mercure quantifiables (supérieurs à la LOQ de 0,012 $\mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux).

La moyenne géométrique (MG) était égale à 0,31 $\mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux. La MG de mercure capillaire chez les enfants âgés de 6 à 10 ans, était de 0,37 $\mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux alors que chez les adolescents de 15 à 17 ans, elle était de 0,29 $\mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux. Les filles avaient un niveau moyen (MG) de 0,35 $\mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux, quand celui des garçons était égal à 0,28 $\mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux. Le 95^e percentile (P95) de la distribution était égal à 1,11 [0,96 ; 1,32] $\mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux. Le niveau d'imprégnation moyen par le mercure capillaire chez les enfants qui ne consommaient pas ou peu de poissons et de produits de la mer (≤ 3 fois/mois) était de 0,21 $\mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux alors qu'il était de 0,40 $\mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux chez ceux en consommant fréquemment (> 3 fois/mois). Parmi les consommateurs, 43,7% des enfants déclaraient consommer des poissons et des fruits de mer, 1 fois/semaine et 26,7% en consommaient plus de deux fois par semaine.

I TABLEAU 1 I

Distribution des niveaux de mercure dans les cheveux ($\mu\text{g g}^{-1}$) 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	570	0,31	[0,27 ; 0,36]	0,10	0,21	0,37	0,59	0,87	1,11	[0,96 ; 1,32]
Âge (ans)										
[6-10]	239	0,37	[0,31 ; 0,44]	0,13	0,24	0,43	0,66	0,97	1,33	[0,99 ; 1,80]
[11-14]	223	0,27	[0,22 ; 0,34]	0,09	0,19	0,31	0,51	0,75	0,97	[0,76 ; 1,21]
[15-17]	108	0,29	[0,21 ; 0,42]	0,09	0,20	0,36	0,57	0,81	1,00	[0,70 ; 1,31]
Sexe										
Garçon	277	0,28	[0,22 ; 0,35]	0,08	0,20	0,37	0,58	0,77	0,99	[0,84 ; 1,12]
Fille	293	0,35	[0,30 ; 0,41]	0,12	0,22	0,37	0,61	0,93	1,22	[0,94 ; 1,66]
Consommation de poissons et de fruits de mer										
≤ 3 fois / mois	169	0,21	[0,15 ; 0,27]	0,04	0,14	0,27	0,43	0,67	0,90	[0,67 ; 1,32]
> 3 fois / mois	401	0,40	[0,37 ; 0,45]	0,15	0,27	0,44	0,66	0,95	1,20	[1,00 ; 1,62]

LOD = 0,005 $\mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux % > LOD = 100 LOQ = 0,012 $\mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux % > LOQ = 98,6

- Comparaisons avec des valeurs seuils

Plusieurs seuils permettent de comparer les résultats d'imprégnation par le mercure capillaire.

US-EPA : Dans l'échantillon des enfants participants ayant fait l'objet du dosage de mercure capillaire, 45 présentaient une concentration supérieure au seuil de $1 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux recommandé par l'US-EPA [53] soit 7,6% [4,2 ; 10,9] de la population d'enfants métropolitains, d'après l'étude Esteban. Par comparaison, d'après l'étude ENNS en 2006-2007, ils étaient 9,2% des enfants de 3 à 17 ans à dépasser ce seuil [1]. Dans la population des enfants allemands ayant participé à l'étude Democophes en 2011, 0,8% des enfants dépassaient ce seuil [54].

JECFA : Le pourcentage d'enfants dépassant le seuil recommandé par la JECFA de $2,5 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux [55] était de 0,5% soit 3 enfants. Dans l'Étude nationale nutrition santé, ENNS, le pourcentage dépassant ce seuil était de 0,4% [1].

Seuil HBM I [56] : 25 enfants soit 4,0% [1,5 ; 6,6] en population des enfants avaient des concentrations de mercure capillaire supérieures à $1,25 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux. Ce seuil représente la concentration de mercure capillaire en dessous de laquelle, il n'y a aucun risque d'effets défavorables sur la santé selon l'état actuel des connaissances scientifiques.

Seuil HBM II [56] : aucun enfant n'avait des concentrations de mercure capillaire supérieures à $3,75 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux. La valeur HBM-II représente la concentration de mercure capillaire au-dessus de laquelle il y a un risque accru d'effets défavorables sur la santé chez les individus sensibles de la population générale et, par conséquent, un besoin aigu de mesures de réduction d'exposition et le recours à des soins ou conseils sanitaires.

STC : 18 enfants présentaient une concentration de mercure capillaire supérieure au seuil de $1,5 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux recommandé par la STC [57], soit 2,4% [0,7% ; 4,2%] de la population métropolitaine des enfants âgés de 6 à 17 ans.

3.1.2 Niveaux de mercure capillaire mesurés dans les études antérieures chez les enfants

Études conduites en France

L'Étude nationale nutrition santé ENNS 2006-2007 avait permis d'estimer les niveaux d'imprégnation par le mercure capillaire dans la population d'enfants âgés de 3 à 17 ans ($n=1\ 364$) [1]. Dans ENNS, la concentration capillaire moyenne de mercure (MG) était égale à $0,37 [0,35 ; 0,38] \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux et le percentile 95 était égal à $1,20 [1,00 ; 1,40], \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux soit des niveaux identiques à ceux observés 10 ans plus tard dans l'étude Esteban.

Études conduites à l'étranger

Les concentrations en mercure capillaire mesurées dans le programme national de biosurveillance (Esteban) chez les enfants de 6 à 17 ans étaient supérieures à celles mesurées dans le cadre de l'étude Democophes (*DEMOstration of a study to COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale*)¹⁰ dans la plus plupart des **pays européens**, en 2011-2012. En effet, dans cette étude, le niveau moyen des concentrations capillaires de mercure mesurées auprès de 1836 enfants âgés de 6 à 11 ans, inclus entre 2011 et 2012, dans les 17 pays¹¹ participant au projet, était de $0,145 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux (MG). Les concentrations mercurielles mesurées en Espagne (MG= $0,88 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux) et au Portugal (MG= $1,03 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux) étaient plus élevées que celles mesurées dans les pays d'Europe du Nord, centrale ou de l'Est, en particulier en Irlande (MG= $0,097 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux), en Pologne (MG= $0,070 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux) et en Roumanie

¹⁰ <http://www.eu-hbm.info/democophes#sthash.ZJPF9IK.dpuf>

¹¹ Allemagne, Belgique, Chypre, Danemark, Espagne, Grande-Bretagne, Hongrie, Irlande, Luxembourg, Pologne, Portugal, République tchèque, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse.

(MG=0,085 $\mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux) [14, 58]. Le gradient de l'imprégnation par le mercure capillaire observé au niveau européen, était concordant avec les habitudes de consommation de poisson dans les différents pays, plus élevée dans les pays du Sud que dans les pays d'Europe centrale, du nord et de l'Est¹².

En **Espagne**, l'étude Bioval « *Human Biomonitoring Programme in a Child Population of the Valencian Region* » [59] réalisée en 2016 auprès de 661 enfants âgés de 6 à 11 ans avait permis d'estimer un niveau moyen d'imprégnation par le mercure capillaire à 0,79 [0,73 ; 0,85] $\mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux, le P95 était égal à 3,25 [3,01 ; 3,59] $\mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux. Ces niveaux moyens dans l'étude Bioval sont similaires de ceux de l'étude Democophes en Espagne. Ils étaient cependant bien plus élevés qu'en France, dans les études ENNS et Esteban.

I TABLEAU 2 I

Comparaison des concentrations moyennes de mercure capillaire en $\mu\text{g g}^{-1}$ observées chez les enfants en France et à l'étranger

Pays	Années d'étude	Étude	n	Âge (ans)	MG ($\mu\text{g g}^{-1}$)	P95 ($\mu\text{g g}^{-1}$)	LOD/LOQ ($\mu\text{g g}^{-1}$)	> LOQ %
France	2014-2016	Esteban	570	6-17	0,31	1,10	LOD=0,005 ; LOQ=0,012	98,6%
France	2006-2007	ENNS [1]	1364	3-17	0,37	1,20	LOD 0,01 ; LOQ=0,03	99,99%
Rép. tchèque	2008	[60]	316	8-10	0,18 (Méd)	0,61	LOD=0,0012	ND
Espagne (sud)	2012	[61]	220	6-9	0,41	4,13	LOD=0,00022	93% (>LOD)
Espagne	2016	BIOVAL [59]	661	6-11	0,79	3,25	LOQ=0,01	100%
Espagne	2011-2012	Democophes [14]	120	5-11	0,88	ND	LOQ = 0,01	ND
Belgique	2011-2012	Democophes [62]	127	6-12	0,20	0,3 (P75)	LOQ=0,08	80% (>LOD)
Portugal	2011-2012	Democophes [14]	120	5-11	1,03	ND	LOQ = 0,08	ND
Danemark	2011-2012	Democophes [63]	144	6-11	0,25	ND	LOD=0,04	98%
Irlande	2011-2012	Democophes [64]	120	5-11	0,10	0,50	LOD=0,022 ; LOQ=0,07	62%
Allemagne	2011-2012	Democophes [54]	120	6-11	0,06	ND	LOQ=0,003	100%
Europe (17 pays)	2011-2012	Democophes [14]	1836	6-11	0,15	0,80 (P90)	LOQ=0,001 à 0,137	86%

ND=non disponible Méd=Médiane

3.2 Déterminants de l'imprégnation par le mercure capillaire chez les enfants

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

- la **consommation de poisson gras** (thon, maquereau, saumon, sardine hareng...) : une augmentation de l'imprégnation de 28,5% par le mercure capillaire était observée chez ceux qui consommaient 5,3 g par jour de ces poissons par rapport à ceux qui en consommaient 2,4 g par jour.
- la **consommation de coquillages, mollusques et crustacés** : l'imprégnation était plus élevée de 82,2% chez les enfants qui en consommaient 2,1 g par jour par rapport à ceux qui en consommaient moins de 0,1 g par jour.

Une association négative a été observée entre les concentrations capillaires de mercure et la consommation de boissons non alcoolisées de type café, thé, infusions, boissons aux fruits, eaux aromatisées sucrées avec une diminution du niveau de l'imprégnation de 19,1% entre ceux qui consommaient 90,4 mL par jour et ceux en consommant 239 mL par jour.

¹² <http://faostat.fao.org/site/610/DesktopDefault.aspx?PageID=610#ancor>

Les résultats n'ont pas montré d'augmentation des concentrations en mercure capillaire avec les autres variables testées. Les résultats de l'analyse des déterminants sont présentés dans les tableaux 3 et 4.

I TABLEAU 3 I

Déterminants des niveaux de mercure mesurés dans les cheveux chez les enfants de 6 à 17 ans (variables qualitatives)

Variables qualitatives	Effectif n (%)**	% de variation	IC95% du % de variation
Sexe enfants (6-17 ans)*			
Fille	293 (51,17)	Référence	
Garçon	277 (48,83)	-6,65	[-20,54 ; 9,66]
État matrimonial du référent (en couple)*			
Oui	509 (81,55)	Référence	
Non	61 (18,45)	-25,3	[-45,61 ; 2,59]
Ressenti sur l'état financier du foyer*			
Vous êtes à l'aise	126 (17,18)	Référence	
Ça va	204 (30,99)	-7,16	[-28,97 ; 21,35]
C'est juste	60 (11,71)	-31,37	[-56,59 ; 8,5]
Il faut faire attention/arrive difficilement/avec des dettes	177 (40,12)	2,77	[-21,06 ; 33,8]
Présence de plombage dentaire gris*			
Non	509 (91,79)	Référence	
Oui	32 (8,21)	-16,89	[-51,26 ; 41,7]
Autoconsommation de produits de jardin ou de l'élevage			
Non	360 (63,86)	Référence	
Oui (œufs, volailles, viandes)	210 (36,14)	22,16	[-2,76 ; 53,45]
Habitation située à 50 m d'un garage, station-service, commerce utilisant les solvants			
Non	497 (84,17)	Référence	
Oui	73 (15,83)	15,52	[-9,96 ; 48,22]

*variables d'ajustements forcées dans le modèle

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

I TABLEAU 4 I

Déterminants des niveaux de mercure mesurés dans les cheveux 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 de l'enfant (années)*	12 [9 ; 14]	-45,9	[-62,17 ; -22,65]
Consommation de coquillages et de crustacés (g/j)*	1,32 [0,06 ; 2,11]	82,19	[40,1 ; 136,93]
Consommation de poissons gras (g/j)*	4,22 [2,39 ; 5,28]	28,45	[5,97 ; 55,71]
Consommation de légumes feuilles (g/j)	75,43 [57,76 ; 96,56]	14,65	[-7,77 ; 42,53]
Consommation de boissons non alcoolisées (mL/j)	161,33 [90,38 ; 238,68]	-19,07	[-33,16 ; -2,0]

*variables d'ajustement forcées dans le modèle

% dans la population

Les analyses de sensibilité réalisées (notamment suppression des valeurs extrêmes de la concentration capillaire de mercure ou des variables explicatives continues), ont démontré que le modèle construit était stable.

3.3 Résultats des analyses descriptives chez les adultes

3.3.1 Résultats du dosage

Parmi les 800 adultes sélectionnés initialement, de façon aléatoire pour le dosage du mercure capillaire, 39 n'ont pas pu être analysés pour diverses raisons (quantité de cheveux disponible inférieure à 5 mg, longueur de cheveux trop court, absence d'orientation de la racine, racine non identifiable). Au final, 761 sujets adultes ont ainsi fait l'objet d'un dosage de mercure capillaire.

Les résultats d'imprégnation par le mercure capillaire chez les adultes sont présentés dans le tableau 5.

Près de 100% des adultes présentaient des concentrations détectables de mercure dans les cheveux et avaient des niveaux de mercure quantifiables (supérieures à la LOQ de $0,012 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux).

La moyenne géométrique (MG) était égale à $0,59 [0,53 ; 0,66] \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux. Les niveaux moyens de mercure capillaire augmentaient avec l'âge. Ainsi, chez les adultes âgés de 30 à 44 ans, la moyenne géométrique était de $0,50 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux alors que chez les personnes plus âgées de 60 à 74 ans la moyenne géométrique était de $0,69 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux. On note aussi que les hommes étaient plus imprégnés que les femmes.

Le 95^e percentile de la distribution des niveaux d'imprégnation par le mercure dans la population adulte de l'étude Esteban était égal à $2,18 [1,83 ; 2,55] \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux. La concentration de mercure la plus basse mesurée était égale à $0,005 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux et la concentration la plus élevée était égale à $10 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux.

Concernant la consommation de poissons et de fruits de mer, la MG chez ceux qui n'en consommaient pas ou peu était de $0,35 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux, tandis que ceux qui en consommaient plus de 3 fois par mois avaient une MG, 2 fois plus élevée soit $0,73 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux. Concernant la consommation de poissons gras, 32,2% ont déclaré en consommer 1 fois par semaine et 12,2%, 2 fois ou plus par semaine.

I TABLEAU 5 I

Distribution des niveaux de mercure dans les cheveux ($\mu\text{g g}^{-1}$) 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	761	0,59	[0,53 ; 0,66]	0,20	0,35	0,66	1,07	1,61	2,18	[1,83 ; 2,55]
Âge (ans)										
[18-29]	47	0,49	[0,35 ; 0,68]	0,15	0,23	0,49	0,84	1,54	2,50	[1,33 ; 5,15]
[30-44]	190	0,50	[0,41 ; 0,61]	0,15	0,31	0,56	0,96	1,41	1,92	[1,54 ; 3,20]
[45-59]	268	0,69	[0,60 ; 0,79]	0,28	0,44	0,71	1,17	1,66	2,21	[1,77 ; 2,40]
[60-74]	256	0,69	[0,60 ; 0,81]	0,24	0,44	0,75	1,13	1,76	2,36	[1,82 ; 3,59]
Sexe										
Homme	298	0,62	[0,51 ; 0,74]	0,19	0,38	0,66	1,18	1,67	2,71	[1,74 ; 4,61]
Femme	463	0,58	[0,52 ; 0,64]	0,20	0,34	0,65	0,98	1,52	2,03	[1,80 ; 2,40]
Autres classes										
Femmes en âge de procréer [18-49]	210	0,52	[0,45 ; 0,60]	0,19	0,28	0,59	0,91	1,31	1,80	[1,40 ; 2,01]
Femmes \geq 50 ans	253	0,67	[0,58 ; 0,78]	0,25	0,44	0,72	1,03	1,79	2,22	[1,84 ; 2,40]
Consommation de poissons et fruits de mer										
\leq 3 fois / mois	191	0,35	[0,29 ; 0,43]	0,10	0,22	0,40	0,69	1,03	1,29	[1,10 ; 1,50]
$>$ 3 fois / mois	570	0,73	[0,66 ; 0,81]	0,27	0,47	0,74	1,19	1,82	2,52	[2,00 ; 3,34]
Consommation de poissons gras*										
\leq 3 fois / mois	423	0,50	[0,43 ; 0,58]	0,17	0,29	0,55	0,92	1,46	1,82	[1,52 ; 2,31]
Une fois / semaine	245	0,69	[0,60 ; 0,81]	0,24	0,45	0,73	1,12	1,72	2,28	[1,80 ; 3,00]
\geq 2 fois / semaine	93	1,03	[0,83 ; 1,28]	0,47	0,62	0,91	1,58	2,69	3,51	[2,20 ; 4,63]

LOD = 0,005 $\mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux ; % >LOD = 99,6

LOQ = 0,012 $\mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux ; % >LOQ = 99,6

* thon, maquereau, saumon, sardine, hareng...

- Niveaux élevés et comparaison avec des valeurs seuils

Un individu avait une concentration en mercure capillaire égale à 10 $\mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux (seuil à ne pas dépasser selon l'OMS). Il s'agissait d'un homme, non-fumeur, appartenant à la classe d'âge des 60-74 ans. Ses données de consommations alimentaires montraient une consommation de poissons gras de 8,5 g par jour alors que le P75 dans la population était de 9,5 g par jour ; une consommation de coquillages et crustacés de 2,9 g par jour alors que la médiane était de 2,6 g par jour. Il n'avait fait l'objet d'aucun traitement de cheveux au cours des 3 derniers mois qui précédaient son prélèvement. Il n'avait aucune activité de loisirs, de bricolage ou professionnelle l'exposant au mercure, il portait une prothèse dentaire et avait des dents plombées. Sa profession n'était pas connue.

US-EPA : Dans l'échantillon des adultes participants ayant un dosage de mercure capillaire, 259 présentaient une concentration supérieure au seuil de 1 $\mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux recommandé par l'US-EPA [53] soit 27,4 % [23,1 ; 31,7] de la population française des adultes, d'après l'étude Esteban. Dans ENNS en 2006-2007, 19 % des adultes de 18 à 74 ans dépassaient ce seuil [1].

JECFA [55] et STC ont proposé le seuil de 2,5 $\mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux chez les femmes enceintes et allaitantes. Le pourcentage de femmes âgées de 18 à 49 ans dans Esteban dépassant le seuil recommandé de 2,5 $\mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux était de 2,1% [0,02%; 4,14%]. Dans l'étude nationale nutrition santé, ENNS, le pourcentage de femmes de 18 à 45 ans dépassant ce seuil était de 0,61 % [1]. Concernant le seuil de 5 $\mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux, 0,8% [0,05%; 1,7%] d'adultes d'après l'étude Esteban le dépassait.

3.3.2 Niveaux d'imprégnation mesurés dans les études antérieures chez les adultes

- Études conduites en France

L'étude Esteban a montré des niveaux d'imprégnation par le mercure capillaire identiques à ceux observés dans l'étude ENNS réalisée en 2006-2007.

- Études conduites à l'étranger

En Europe, dans le cadre du programme Democophes¹³, le niveau moyen des concentrations capillaires de mercure mesurées auprès de 1 836 mères (< 45 ans), incluses entre 2011 et 2012, dans les 17 pays¹⁴ participant au projet, était de 0,23 µg g⁻¹ de cheveux. Les concentrations mercurielles mesurées en Espagne (MG=1,59 µg g⁻¹ de cheveux ; LOQ=0,01 µg g⁻¹ de cheveux) et au Portugal (MG=1,20 µg g⁻¹ de cheveux ; LOQ=0,08 µg g⁻¹ de cheveux) étaient plus élevées que celles mesurées dans les pays d'Europe centrale ou de l'Est, en particulier en Hongrie (MG=0,038 µg g⁻¹ de cheveux ; LOQ=0,015 µg g⁻¹ de cheveux) et en Roumanie (MG=0,095 µg g⁻¹ de cheveux ; LOQ=0,137 µg g⁻¹ de cheveux) [14, 58]. Le gradient de l'imprégnation par le mercure observé au niveau européen, était concordant avec les habitudes de consommation de poisson dans les différents pays, plus élevée dans les pays du Sud que dans les pays d'Europe centrale et de l'Est¹⁵. Les niveaux mercuriels observés dans Esteban sont plus faibles que ceux observés en Espagne et au Portugal, néanmoins plus élevés que dans les pays du nord, ce qui montrent qu'en France la consommation de poissons, source majeure de l'imprégnation au mercure capillaire reste importante.

En Belgique, dans l'étude Flehs (*Flemish Environment and Health Study*), non citée dans le tableau 6, la concentration capillaire moyenne de mercure total chez 255 mères flamandes âgées de 18 à 42 ans, mesurée entre 2008 et 2009, était de 0,34 µg g⁻¹ de cheveux, le P90 était de 0,86 µg g⁻¹. La concentration capillaire du méthyl-mercure dans cette étude était de 0,26 µg g⁻¹ de cheveux et le P90 était de 0,71 µg g⁻¹ [65]. Dans l'étude Democophes en 2011-2012, la MG était de 0,38 µg g⁻¹ de cheveux.

En Italie, les concentrations capillaires de mercure mesurées entre 2007 et 2009, chez 604 femmes enceintes étaient de 0,80 µg g⁻¹ de cheveux.

Les niveaux de mercure capillaire observés dans l'étude Bioambient.Es en Espagne étaient plus élevés que ceux observés en France. À l'inverse, au Canada, dans ECMS 5, les niveaux d'imprégnation mercuriels étaient bien plus faibles qu'en France.

¹³ <http://www.eu-hbm.info/democophes#sthash.ZJPF9iK.dpuf>

¹⁴ Allemagne, Belgique, Chypre, Danemark, Espagne, Grande-Bretagne, Hongrie, Irlande, Luxembourg, Pologne, Portugal, République tchèque, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse.

¹⁵ <http://faostat.fao.org/site/610/DesktopDefault.aspx?PageID=610#ancor> [consulté le 12/02/2015]

I TABLEAU 6 I

Comparaison des concentrations moyennes de mercure dans les cheveux ($\mu\text{g g}^{-1}$) observées chez les adultes en France et à l'étranger

Pays	Années d'étude	Étude	n	Âge (ans)	MG ($\mu\text{g g}^{-1}$)	P95 ($\mu\text{g g}^{-1}$)	LOD/LOQ ($\mu\text{g g}^{-1}$)	> LOQ %
France	2014-2016	Esteban	761	18-74	0,59	2,18	LOD=0,005 ; LOQ=0,012	99,6%
France	2006-2007	ENNS [1]	365	18-74	0,59	1,80	LOD 0,01 ; LOQ=0,03	100%
France	2011	Elfe [2]	1799	♀ enceintes 18-45	0,40	1,39	LOD=0,04 ; LOQ=0,14	91%
Espagne	2009-2010	Bioambient.Es [66]	577	18-65	1,90	5,20	LOQ=0,01	100%
Italie	2007-2009	[67]	604	♀ enceintes	0,80	1,3 (P75)	ND	ND
Belgique	2011-2012	Democophes* [62]	129	27-45	0,38	0,6 (P75)	LOQ=0,08	95% (>LOD)
Danemark	2011-2012	Democophes* [63]	145	31-52	0,42	ND	LOD= 0,04	99%
Irlande	2011-2012	Democophes* [64]	120	≤45	0,16	0,8	LOD=0,022 ; LOQ=0,07	79%
Allemagne	2011-2012	Democophes* [54]	120	28-45	0,11	ND	LOQ=0,003	100%
Europe (17 pays)	2011-2012	Democophes* [14]	1839	≤45	0,23	1,20 (P90)	LOQ=0,001 à 0,137	91%
Slovénie	2008-2014	First National HBM [68]	947	18-49	0,28	1,2	LOD=0,001	100%
Canada	2016-2017	ECMS 5 [69]	1209	20-59	0,19	1,4	LOD=0,005 ; LOQ=0,012	97,5% (>LOD)

ND=non disponible * population d'étude=mères

3.4 Déterminants de l'imprégnation par le mercure capillaire chez les adultes

Les variables sélectionnées a priori étaient : l'indice de masse corporelle (IMC), l'âge, le sexe, le lavage des cheveux le matin de l'examen de santé, le diplôme, la présence d'enfant, la consommation du poisson gras, la consommation de coquillages et crustacés, le nombre de prothèse dentaire métallique et le nombre de dents avec plombages gris.

L'imprégnation par le mercure capillaire est associée à la consommation des produits de la mer et plus spécifiquement, une association positive a été observée entre les concentrations capillaires de mercure et :

- la **consommation de poisson gras** (thon, maquereau, saumon, sardine hareng,...) : une augmentation de l'imprégnation de 31% de la concentration en mercure capillaire était observée chez ceux qui consommaient 6,4 g par jour de ces poissons par rapport à ceux qui en consommaient 9,5 g par jour.
- la **consommation de coquillages et crustacés**, l'imprégnation était plus élevée de 22,5% chez les individus qui consommaient 5,3 g par jour par rapport à ceux qui en consommaient 2 g par jour.

Il a été observé une augmentation de l'imprégnation par le mercure avec le traitement de cheveux et le diplôme du participant. En revanche, nous n'avons pas observé d'association significative entre les niveaux d'imprégnation par le mercure et le nombre d'amalgames dentaires et le nombre de prothèse dentaires. Aucune association n'a été mise en évidence entre les niveaux d'imprégnation par le mercure et les autres variables testées.

Les résultats de l'analyse des déterminants sont présentés dans les tableaux 7 et 8.

I TABLEAU 7 I

Déterminants des niveaux de mercure mesurés dans les cheveux chez les adultes de 18 à 74 ans (variables qualitatives)

Variables qualitatives	Effectif n (%)**	% de variation	IC95% du % de variation
Sexe du participant *			
Femme	463 (53,39)	Référence	
Homme	298 (46,61)	17,95	[-5,16 ; 46,67]
Présence d'enfant(s) dans le foyer*			
Pas d'enfant de moins de 18 ans	514 (65,4)	Référence	
Au moins un enfant de moins de 18 ans	247 (34,6)	-13	[-30,39 ; 8,73]
Diplôme du participant *			
Aucun, CEP, BEP, BEPC, CAP, Brevet élémentaire, Brevet de compagnon	224 (48,15)	Référence	
Baccalauréat (Général, Technologique)	127 (20,22)	1,01	[-20,29 ; 28,01]
1er cycle	190 (14,82)	58,02	[26,2 ; 97,87]
2ème cycle	220 (16,81)	28,5	[2,92 ; 60,45]
Nombre de dents avec plombage gris*			
Aucune dent avec plombages gris	339 (55,04)	Référence	
Un à deux dents avec plombages gris	188 (24,27)	2,54	[-15,79 ; 24,86]
Trois à quatre dents avec plombages gris	107 (13,5)	-2,63	[-23,58 ; 24,06]
Cinq dents avec plombages gris ou plus	61 (7,19)	-16,62	[-33,83 ; 5,06]
Nombre de prothèse dentaire métallique			
Aucune prothèse dentaire métallique	255 (41,49)	Référence	
Moins de trois	143 (18,25)	-0,78	[-20,02 ; 23,08]
Trois à cinq compris	168 (20,38)	6,9	[-18,27 ; 39,84]
Plus de cinq	145 (19,88)	8,04	[-22,2 ; 50,03]
Fréquence de traitement des cheveux			
Aucun traitement	459 (69,3)	Référence	
Un traitement	220 (25,43)	24,47	[1,44 ; 52,73]
Deux traitements ou plus	41 (5,27)	11,31	[-17,15 ; 49,53]
Lavage des cheveux la veille ou le matin de l'examen de santé			
Non	153 (20,27)	Référence	
Oui	602 (79,73)	9,83	[-11,03 ; 35,57]

*variables d'ajustements forcées dans le modèle

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

I TABLEAU 8 I

Déterminants des niveaux de mercure mesurés dans les cheveux 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)*	47 [37 ; 59]	11,26	[-15,83 ; 47,07]
Consommation de coquillages et de crustacés (g/j)*	2,16 [2,05 ; 5,31]	22,45	[12,5 ; 33,29]
consommation de poissons gras (g/j)*	7,5 [6,4 ; 9,5]	31,23	[10,15 ; 56,34]
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	24,5 [22,0 ; 28,6]	3,63	[-11,71 ; 21,63]

*variables d'ajustement forcées dans le modèle

% dans la population

Les analyses de sensibilité réalisées (notamment suppression des valeurs extrêmes de la concentration capillaire de mercure ou des variables explicatives continues), ont démontré que le modèle construit était stable.

4. MERCURE URINAIRE

4.1 Résultats des analyses descriptives de l'imprégnation par le mercure urinaire chez les enfants

4.1.1 Résultats de dosage

Parmi les 1 104 enfants âgés de 6 à 17 ans inclus dans l'étude Esteban et ayant réalisé les prélèvements biologiques, 1 052 disposaient d'un échantillon de 10 mL d'urines pour la mise en œuvre du dosage des métaux urinaires y compris le mercure. L'ensemble des analyses statistiques pour le mercure urinaire a été réalisé sans exclure les participants ayant une concentration en créatinine < à 0,3 g L⁻¹ ou > 3 g L⁻¹ ainsi que les participants ayant déclaré avoir fumé dans les 2 heures précédant le prélèvement urinaire.

- Niveaux d'imprégnation par le mercure urinaire

Les résultats d'imprégnation par le mercure urinaire sont présentés dans les tableaux 9 et 10.

99,5% de la population d'enfants présentaient des concentrations détectables en mercure urinaire (supérieures à la LOD de 0,012 µg L⁻¹) et 99,4% avaient des niveaux de mercure urinaire quantifiables (supérieures à la LOQ de 0,04 µg L⁻¹). La moyenne géométrique (MG) était égale à 0,90 µg L⁻¹ soit 0,89 µg g⁻¹ de créatinine. Le 95^e percentile de la distribution des niveaux d'imprégnation par le mercure urinaire était égal à 2,99 µg L⁻¹ soit 3,79 µg g⁻¹ de créatinine.

I TABLEAU 9 I

Distribution des niveaux de mercure 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	1 052	0,90	[0,84 ; 0,97]	0,37	0,58	0,93	1,46	2,29	2,99	[2,61 ; 3,29]
Âge (ans)										
[6-10]	477	0,92	[0,82 ; 1,02]	0,37	0,58	0,91	1,52	2,23	3,07	[2,41 ; 4,77]
[11-14]	389	0,85	[0,77 ; 0,94]	0,38	0,56	0,83	1,25	2,10	2,84	[2,26 ; 3,23]
[15-17]	186	0,96	[0,82 ; 1,13]	0,35	0,64	1,04	1,61	2,55	2,96	[2,58 ; 3,17]
Sexe										
Garçon	535	0,95	[0,87 ; 1,03]	0,39	0,59	0,98	1,47	2,35	2,92	[2,54 ; 3,22]
Fille	517	0,87	[0,78 ; 0,96]	0,35	0,55	0,86	1,44	2,23	3,04	[2,45 ; 4,42]
Présence de dents avec plombage gris										
Non	936	0,88	[0,82 ; 0,95]	0,37	0,57	0,91	1,38	2,17	2,85	[2,50 ; 3,25]
Oui	58	1,31	[0,98 ; 1,75]	0,44	0,8	1,46	2,29	3,05	3,62	[2,93 ; 4,82]

LOD = 0,012 µg L⁻¹

% > LOD = 99,5%

LOQ = 0,04 µg L⁻¹

% > LOQ = 99,4%

I TABLEAU 10 I

Distribution des niveaux de mercure urinaire ($\mu\text{g g}^{-1}$ 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	1 052	0,89	[0,83 ; 0,96]	0,34	0,50	0,87	1,46	2,43	3,79	[3,16 ; 4,34]
Âge (ans)										
[6-10]	477	1,16	[1,03 ; 1,30]	0,44	0,69	1,15	1,83	3,40	5,02	[3,94 ; 7,78]
[11-14]	389	0,76	[0,68 ; 0,85]	0,28	0,43	0,74	1,30	2,16	3,14	[2,33 ; 4,16]
[15-17]	186	0,70	[0,61 ; 0,80]	0,31	0,44	0,69	1,11	1,75	2,22	[1,76 ; 2,52]
Sexe										
Garçon	535	0,92	[0,82 ; 1,02]	0,34	0,50	0,89	1,57	2,65	3,75	[3,20 ; 4,21]
Fille	517	0,86	[0,79 ; 0,95]	0,34	0,50	0,84	1,37	2,30	3,72	[2,60 ; 4,83]
Présence de dents avec plombage gris										
Non	936	0,88	[0,81 ; 0,95]	0,34	0,49	0,84	1,43	2,39	3,66	[3,09 ; 4,24]
Oui	58	1,10	[0,83 ; 1,46]	0,37	0,69	1,14	1,70	3,13	4,00	[1,97 ; 5,13]

- Niveaux élevés et comparaison aux valeurs seuils

En l'absence de valeurs seuils françaises, nous avons comparé les résultats de l'étude Esteban avec les valeurs établies par la commission allemande de biosurveillance. Chez les enfants, aucune valeur de mercure urinaire ne dépassait le seuil HBM-II de $25 \mu\text{g L}^{-1}$.

Sur les 1052 enfants ayant fait l'objet du dosage du mercure urinaire, il y avait 7 enfants âgés de 6 à 15 ans, dont 4 garçons, soit une prévalence de 0,70 [-0,07 ; 1,46] % qui dépassaient le seuil HBM-I de $7 \mu\text{g L}^{-1}$ [56].

4.1.2 Niveaux d'imprégnation mesurés dans les études antérieures chez les enfants

Le tableau 11 présente les résultats de l'imprégnation par le mercure urinaire de l'étude Esteban et d'autres études similaires exprimés en $\mu\text{g L}^{-1}$ à des fins de comparaisons.

- Étude conduites en France

En France, l'imprégnation par le mercure urinaire au sein de la population générale d'enfants âgés de 6 à 17 ans n'avait pas été précédemment estimée.

- Études conduites à l'étranger

Dans l'étude Esteban, la concentration urinaire moyenne en mercure urinaire est égale à $0,90 \mu\text{g L}^{-1}$ pour la population des enfants âgés entre 6 et 17 ans en France. Cette MG ainsi que le percentile 95 étaient supérieurs à ceux qui ont pu être retrouvés dans l'étude canadienne ECMS 4 en 2014-2015 ou dans l'étude américaine Nhanes en 2015-2016. Dans ces 2 études auprès des enfants et des adolescents, les médianes (P50) étaient inférieures aux LOD. Au Canada, les concentrations mesurées correspondaient au mercure inorganique urinaire.

L'étude de biosurveillance en Corée, the « *Korean Environmental Health Survey in Children and Adolescents KorEHS-C* », réalisée en 2012-2014 a estimé une MG de $1,80 \mu\text{g L}^{-1}$ de mercure urinaire soit un niveau plus élevé qu'en France.

Le programme allemand, même sur des données plus anciennes, montrait des niveaux d'imprégnation bien inférieurs à ceux de la France.

I TABLEAU 11 I

Comparaison des concentrations moyennes de mercure urinaire ($\mu\text{g L}^{-1}$) observées chez les enfants en France et à l'étranger

Pays	Années d'étude	Étude	N Effectif	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	1 052	6-17	0,90 (0,89)	2,99 (3,79)	LOD=0,012 ; LOQ=0,04	89,7%
Espagne (sud)	2012	[61]	220	6-9	0,30	3,46	LOD=0,0022	79% (>LOD)
Espagne ⁽¹⁾	2010	[70]	120	6-11	(0,73)	(2,64)	LOQ=0,033	100%
Italie	2018	[71]	250	6-11	0,18 (0,21)	0,53 (0,55)	LOD=0,03	ND
Allemagne	2003-2006	GerES IV [72]	1734	3-14	<LOQ	0,5	LOQ=0,11	45%
Rép. tchèque	2008	[60]	312	8-10	(0,16) (Méd)	1,01	LOD=0,06	ND
Corée	2012-2014	KorEHS-C [73]	2346	3-18	1,80 (Méd)	3,68	LOD=0,121	100%
Canada*	2014-2015	ECMS 4[40]	1 008	6-11	NC (P50 <LOD)	1,3	LOD=0,16	30,06% (>LOD)
Canada*	2014-2015	ECMS 4 [40]	988	12-19	NC (P50 <LOD)	0,96	LOD=0,16	34,51% (>LOD)
États-Unis	2015-2016	NHANES [74]	380	6-11	NC (P50 <LOD)	0,52	LOD=0,13	ND
États-Unis	2015-2016	NHANES [74]	402	12-19	NC (P50 <LOD)	0,61	LOD=0,13	ND

NC= non calculé, % dosage en dessous de la LOD trop important (>40%)

ND=Non disponible ; *Mercure inorganique

Méd=Médiane

⁽¹⁾ Région valence

4.2 Déterminants du mercure urinaire chez les enfants

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

- la **consommation de poisson gras** (thon, maquereau, saumon, sardine hareng,...) : une augmentation de l'imprégnation de 9,9% de la concentration de mercure urinaire était observée chez ceux qui consommaient 5,3 g par jour de ces poissons par rapport à ceux qui en consommaient 2,4 g par jour.
- la **présence d'au moins une dent plombée grise** : l'imprégnation était plus élevée de 52% chez les enfants qui avaient au moins une dent avec un plombage dentaire gris par rapport aux enfants qui n'en avaient pas. Toutefois, cette augmentation est à interpréter avec précaution compte tenu du faible effectif d'enfants disposant d'un plombage et de l'incertitude relative à l'intervalle de confiance de cette estimation.

Les analyses multivariées n'avaient pas mis en évidence d'autres associations entre les concentrations urinaires et les autres variables testées.

Les résultats de l'analyse des déterminants sont présentés dans les tableaux 12 et 13.

I TABLEAU 12 I

Déterminants des niveaux de mercure mesurés dans les urines chez les enfants de 6 à 17 ans (variables qualitatives)

Variables qualitatives	Effectif n (%)**	% de variation	IC95% du % de variation
Sexe enfants (6-17 ans)*			
Fille	517 (49,63)	Référence	
Garçon	535 (50,37)	7,44	[-3,65 ; 19,80]
État matrimonial du référent (en couple)*			
Oui	936 (81,51)	Référence	
Non	116 (18,49)	0,01	[-19,18 ; 23,76]
Ressenti sur l'état financier du foyer*			
Vous êtes à l'aise	221 (16,37)	Référence	
Ça va	394 (34,25)	-6,59	[-21,71 ; 11,46]
C'est juste	103 (9,97)	2,24	[-19,82 ; 30,36]
Il faut faire attention/arrive difficilement/avec des dettes	330 (39,41)	-2,46	[-17,32 ; 15,07]
Présence de plombage dentaire gris*			
Non	936 (93,32)	Référence	
Oui (au moins une dent plombée)	58 (6,68)	51,81	[14,69 ; 100,95]

*variables d'ajustements forcés dans le modèle

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

I TABLEAU 13 I

Déterminants des niveaux de mercure mesurés 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
Créatinine en $\mu\text{g L}^{-1}$	1,06 [0,74 ; 1,54]	31,45	[19,78 ; 44,25]
Âge de l'enfant (années)*	11 [8 ; 14]	-23,57	[-36,44 ; -8,09]
Indice de masse corporelle IMC (kg/m^2)*	18,0 [16,02 ; 20,89]	-0,72	[-13,07 ; 13,40]
Consommation de poissons gras en g/j*	4,25 [2,44 ; 5,29]	9,85	[4,03 ; 15,99]

*variables d'ajustement forcées dans le modèle

% dans la population

4.3 Résultats des analyses descriptives chez les adultes

4.3.1 Résultats du dosage

Parmi les 2 503 adultes âgés de 18 à 74 ans inclus dans l'étude Esteban et ayant réalisé les prélèvements biologiques, 2419 disposaient d'un échantillon de 10 mL d'urines pour la mise en œuvre du dosage des métaux urinaires y compris le mercure. L'ensemble des analyses statistiques pour le mercure urinaire a été réalisé sans exclure les participants ayant une concentration en créatinine $< 0,3 \text{ g L}^{-1}$ ou $> 3 \text{ g L}^{-1}$ ainsi que les participants ayant déclaré avoir fumé dans les 2 heures précédant le prélèvement urinaire.

- Niveaux d'imprégnation par le mercure urinaire chez les adultes

Les résultats d'imprégnation par le mercure urinaire sont présentés dans les tableaux 14 et 15.

96,2% de la population d'adultes présentaient des concentrations détectables en mercure urinaire (supérieures à la LOD=0,012 µg L⁻¹) et 95,6% avaient des niveaux de mercure urinaire quantifiables (supérieures à la LOQ=0,04 µg L⁻¹). La moyenne géométrique (MG) était égale à 0,75 µg L⁻¹ soit 1,00 µg g⁻¹ de créatinine. Le percentile 95 de la distribution des niveaux d'imprégnation par le mercure urinaire était égal à 3,32 µg L⁻¹ soit 4,55 µg g⁻¹ de créatinine.

La moyenne géométrique des adultes n'ayant aucun plombage dentaire était de 0,53 µg L⁻¹ (0,68 µg g⁻¹ de créatinine), le P95 étaient de 2,43 µg L⁻¹ (3,21 µg g⁻¹ de créatinine) alors que ceux qui en possédaient 5 et plus avaient une MG égale à 1,19 µg L⁻¹ (1,62 µg g⁻¹ de créatinine) et un percentile 95 égal à 4,65 µg L⁻¹ (6,47 µg g⁻¹ de créatinine).

I TABLEAU 14 I

Distribution des niveaux de mercure 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	0,75	[0,69 ; 0,82]	0,23	0,48	0,91	1,54	2,44	3,32	[2,96 ; 3,77]
Âge (ans)										
[18-29]	161	0,63	[0,48 ; 0,84]	0,19	0,44	0,75	1,35	2,42	3,28	[2,59 ; 4,69]
[30-44]	609	0,96	[0,85 ; 1,09]	0,33	0,59	1,11	1,91	2,93	4,15	[3,57 ; 4,65]
[45-59]	893	0,74	[0,65 ; 0,84]	0,22	0,50	0,94	1,51	2,31	3,07	[2,62 ; 3,66]
[60-74]	756	0,62	[0,55 ; 0,70]	0,21	0,39	0,75	1,25	2,09	2,57	[2,29 ; 2,85]
Sexe										
Homme	1060	0,76	[0,68 ; 0,86]	0,23	0,51	0,96	1,62	2,51	3,43	[2,93 ; 3,92]
Femme	1359	0,73	[0,67 ; 0,80]	0,24	0,47	0,84	1,48	2,33	3,22	[2,85 ; 3,87]
Autres classes d'âge										
Femmes en âge de procréer [18-49]	595	0,85	[0,74 ; 0,99]	0,29	0,53	0,94	1,73	2,73	3,81	[3,16 ; 4,47]
Femmes 50 ans et plus	764	0,61	[0,54 ; 0,68]	0,21	0,39	0,75	1,24	1,91	2,35	[2,15 ; 2,63]
Nombre de dents avec plombage gris										
0	848	0,53	[0,45 ; 0,62]	0,15	0,38	0,69	1,14	1,89	2,43	[2,16 ; 2,59]
1 à 2	431	0,77	[0,66 ; 0,89]	0,26	0,53	0,93	1,41	2,20	2,69	[2,39 ; 2,90]
3 à 4	533	0,96	[0,85 ; 1,09]	0,27	0,57	1,07	1,87	3,02	4,36	[3,67 ; 5,19]
5 et plus	455	1,19	[1,04 ; 1,36]	0,41	0,73	1,33	2,17	3,37	4,65	[4,07 ; 6,04]
Présence de dents avec plombage gris										
Non	848	0,53	[0,45 ; 0,62]	0,15	0,38	0,69	1,14	1,89	2,43	[2,16 ; 2,59]
Oui	1419	0,96	[0,89 ; 1,05]	0,30	0,60	1,09	1,87	2,80	4,15	[3,68 ; 4,52]

LOD = 0,012 µg L⁻¹ % > LOD = 96,2 %
N=effectif MG=moyenne géométrique

LOQ = 0,04 µg L⁻¹ % > LOQ = 95,6 %

I TABLEAU 15 I

Distribution des niveaux de mercure urinaire ($\mu\text{g g}^{-1}$ 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	1,00	[0,91 ; 1,09]	0,29	0,63	1,16	2,09	3,33	4,55	[4,13 ; 5,06]
Âge (ans)										
[18-29]	161	0,62	[0,46 ; 0,82]	0,17	0,38	0,72	1,46	2,32	3,21	[2,43 ; 4,09]
[30-44]	609	1,09	[0,97 ; 1,23]	0,35	0,68	1,19	2,17	3,47	4,94	[3,96 ; 5,74]
[45-59]	893	1,04	[0,92 ; 1,18]	0,32	0,68	1,21	2,17	3,32	4,63	[3,93 ; 5,35]
[60-74]	756	1,15	[1,03 ; 1,29]	0,32	0,72	1,37	2,23	3,57	4,73	[4,11 ; 5,46]
Sexe										
Homme	1060	0,84	[0,75 ; 0,95]	0,25	0,52	1,02	1,77	2,76	3,79	[3,43 ; 4,27]
Femme	1359	1,17	[1,05 ; 1,31]	0,35	0,73	1,35	2,37	3,73	5,25	[4,62 ; 5,83]
Autres classes d'âge										
Femmes en âge de procréer [18-49]	595	1,06	[0,91 ; 1,25]	0,33	0,67	1,19	2,20	3,51	5,14	[4,05 ; 5,83]
Femmes 50 ans et plus	764	1,31	[1,17 ; 1,47]	0,36	0,84	1,56	2,52	3,87	5,33	[4,49 ; 6,46]
Nombre de dents avec plombage gris										
0	848	0,68	[0,59 ; 0,80]	0,18	0,44	0,86	1,54	2,40	3,21	[2,87 ; 3,55]
1 à 2	431	1,08	[0,92 ; 1,26]	0,35	0,65	1,23	2,12	3,38	4,53	[3,85 ; 5,33]
3 à 4	533	1,26	[1,13 ; 1,41]	0,41	0,79	1,35	2,29	3,30	4,40	[3,84 ; 5,37]
5 et plus	455	1,62	[1,39 ; 1,89]	0,63	0,96	1,79	3,05	5,16	6,47	[5,77 ; 7,61]
Présence de dents avec plombage gris										
Non	848	0,68	[0,59 ; 0,80]	0,18	0,44	0,86	1,54	2,40	3,21	[2,87 ; 3,55]
Oui	1419	1,31	[1,20 ; 1,43]	0,43	0,81	1,43	2,46	3,89	5,44	[4,95 ; 5,83]

- Niveaux élevés et comparaisons avec les valeurs seuils

Sur les 2 419 adultes ayant fait l'objet du dosage du mercure urinaire, 22 adultes soit une prévalence de 0,83 [0,37 ; 1,29] % dépassaient le seuil HBM-I de $7 \mu\text{g L}^{-1}$ ¹⁶. Ce seuil HBM-I correspond au P99 dans Esteban, égal à $6,59 \mu\text{g L}^{-1}$.

Chez les adultes, 2 avaient des concentrations en mercure urinaire qui dépassaient le seuil HBM-II de $25 \mu\text{g L}^{-1}$ ¹⁷ [56].

4.3.2 Niveaux d'imprégnation mesurés dans les études antérieures chez les adultes

Le tableau 16 présente les résultats de l'imprégnation par le mercure urinaire de l'étude Esteban et d'autres études similaires, exprimés en $\mu\text{g L}^{-1}$ à des fins de comparaisons.

- Études conduites en France

En France, Esteban est la première étude qui décrit les niveaux d'imprégnation par le mercure urinaire dans la population générale des adultes. Néanmoins l'étude Imepoge réalisée dans le nord de la France, en 2008-2010 auprès d'adultes âgés de 20 à 59 ans montrait une MG égale à 0,86

¹⁶ La valeur seuil HBM-II représente la concentration en mercure urinaire en dessous de laquelle, il n'y a aucun risque d'effets défavorables sur la santé selon les connaissances du moment.

¹⁷ La valeur HBM-II représente la concentration en mercure urinaire au-dessus de laquelle il y a un risque accru d'effets défavorables sur la santé chez les individus sensibles de la population générale et, par conséquent, un besoin aigu de mesures de réduction d'exposition et le recours à des soins ou conseils sanitaires.

[0,81 ; 0,92] $\mu\text{g L}^{-1}$ et un P95 égal à 6,60 [5,71 ; 7,92] $\mu\text{g L}^{-1}$, bien plus élevé que le P95 observé dans Esteban qui était égal à 3,32 $\mu\text{g L}^{-1}$.

- Études conduites à l'étranger

Dans l'étude Esteban, la concentration urinaire moyenne en mercure urinaire était égale à 0,75 $\mu\text{g L}^{-1}$ soit 1,00 $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine pour la population des adultes âgés de 18 et 74 ans en France. Cette MG ainsi que le percentile 95 étaient supérieurs à ceux, retrouvés dans l'étude canadienne ECMS 4 en 2014-2015 ou dans l'étude américaine Nhanes en 2015-2016. Dans ces deux études, auprès des enfants et des adolescents, les médianes (P50) étaient inférieures aux LOD. Au Canada, les concentrations mesurées correspondaient au mercure inorganique urinaire.

L'étude de biosurveillance en Corée, the « *Korean Environmental Health Survey in Children and Adolescents KorEHS-C* », réalisée en 2012-2014 a estimé une MG de 0,38 $\mu\text{g L}^{-1}$ de mercure urinaire soit un niveau plus faible qu'en France.

Les niveaux moyens de mercure urinaire observés en France étaient supérieurs à ceux observés dans certains pays d'Europe comme la Slovénie, la Belgique. Cependant, l'étude espagnole BioambientEs montrait une MG et un P95 supérieurs à ceux de la France.

En République tchèque, l'étude de biosurveillance réalisée en 2007 auprès des adultes âgés de 18 à 59 ans, non répertorié dans le tableau ci-dessous montrait une imprégnation par le mercure urinaire dont la médiane était égale à 1,10 $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine (0,90 chez les hommes et 1,57 $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine chez les femmes) avec une LOD égale à 0,06 $\mu\text{g L}^{-1}$ [60].

I TABLEAU 16 I

Comparaison des concentrations moyennes de mercure urinaire ($\mu\text{g L}^{-1}$) observées chez les adultes en France et à l'étranger

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	2419	18-74	0,75 (1,00)	3,32 (4,55)	LOD=0,01 2 ; LOQ=0,04	86,3%
France	2008-2010	Imepoge [3]	1910	20-59	0,86 (0,75)	6,60 (5,52)	LOD=0,10	87,8% (>LOD)
Espagne	2009-2010	Bioambient.Es [66]	1704	18-65	1,11	4,14	LOQ=0,01	99,98%
Italie	2007-2009	[67]	589	♀ enceintes	0,64	1,4 (P75)	ND	ND
Belgique	2010-2011	[75]	1022	18-80	0,38 (Méd)	2,15 (P97,5)	LOD=0,04 ; LOQ=0,13	82% (>LOD)
Corée du Sud	2012-2014	KoNEHS [76]	6470	≥19	0,38	1,27	ND	99,98%
Slovénie	2008-2014	First National HBM [68]	1055	18-49	0,44	3,5	LOD=0,1	98,9% (>LOD)
Canada*	2014-2015	ECMS 4 [40]	5595	3-79	NC (P50 <LOD)	2,2	LOD=0,16	43,65% (>LOD)
États-Unis	2015-2016	NHANES [74]	1802	≥20	NC (P50=0,14)	1,22	LOD=0,13	ND

NC= non calculé, % dosage en dessous de la LOD trop important (>40%)

ND=Non disponible ; *Mercure inorganique

4.4 Déterminants de l'imprégnation par le mercure urinaire chez les adultes

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

- la **consommation de coquillages et crustacés**, l'imprégnation était plus élevée de 8,82% chez les individus qui consommaient 5 g par jour par rapport à ceux qui en consommaient 2 g par jour.
- la **consommation de poisson gras** (thon, maquereau, saumon, sardine hareng...) : une augmentation de l'imprégnation de 10,7% de la concentration en mercure urinaire était observée chez ceux qui consommaient 6,6 g par jour de ces poissons par rapport à ceux qui en consommaient 9,9 g par jour.
- **Le nombre de dents avec amalgames gris** : les niveaux d'imprégnation par le mercure urinaire augmentaient en fonction du nombre de plombage gris. L'imprégnation était plus élevée de 43% chez les adultes qui avaient une dent avec un plombage dentaire gris par rapport à ceux qui n'en avaient pas. L'augmentation était de 112% chez ceux qui avaient au moins 5 dents avec un plombage gris.

Aucune association n'a été mise en évidence entre les niveaux d'imprégnation par le mercure urinaire et les autres variables testés dans le modèle.

Les résultats de l'analyse des déterminants sont présentés dans les tableaux 17 et 18.

I TABLEAU 17 I

Déterminants des niveaux de mercure mesurés 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 (52,09)	Référence	
Homme	1 060 (47,91)	-14,9	[-24,64 ; -3,9]
Présence d'enfant(s) dans le foyer*			
Pas d'enfant de moins de 18 ans	1 622 (65,02)	Référence	
Au moins un enfant de moins de 18 ans	797 (34,98)	18,52	[0,71 ; 39,47]
Diplôme du participant*			
Aucun, CEP, BEP, BEPC, CAP, Brevet élémentaire, Brevet de compagnon	678 (47,96)	Référence	
Baccalauréat (Général, Technologique)	462 (20,26)	1,98	[-14,98 ; 22,31]
1er cycle	601 (15,14)	23,75	[4,1 ; 47,11]
2ème cycle	678 (16,65)	28,22	[10,73 ; 48,48]
Nombre de dents avec plombage gris*			
Zéro	848 (42,07)	Référence	
Un à deux	431 (17,46)	42,51	[16,97 ; 73,61]
Trois à quatre	533 (21,06)	69,37	[40,72 ; 103,84]
Cinq et plus	455 (19,41)	112,08	[71,19 ; 162,73]

*variables d'ajustements forcées dans le modèle

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

I TABLEAU 18 I

Déterminants des niveaux de mercure mesurés 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]	11,63	[-3,21 ; 28,75]
Créatinine en $\mu\text{g L}^{-1}$	0,8 [0,5 ; 1,3]	82,32	[56,29 ; 112,69]
Consommation de coquillages et crustacés (g/j)*	2,09 [2,05 ; 4,93]	8,82	[3,54 ; 14,38]
Consommation de poissons gras (g/j)*	7,58 [6,56 ; 9,86]	10,69	[5,45 ; 16,18]
Indice de masse corporelle (kg/m^2)	24,92 [22,28 ; 28,34]	0,60	[-9,11 ; 11,35]

*variables d'ajustement forcées dans le modèle
% dans la population

5. DISCUSSION

5.1 Mercure capillaire

Les effets néfastes du méthylmercure sont plus importants chez les enfants que chez les adultes pour plusieurs raisons : faible poids corporel, immaturité des organes et du système nerveux, comportements, seuils d'effets neurologiques plus faibles et développement rapide. D'après l'étude Esteban, 2,4% de la population française âgée de 6 à 17 ans dépassaient le seuil de $1,5 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux établi par la STC [57].

Comme montré sur la figure 1, les niveaux de mercure capillaire chez les enfants sont identiques entre l'étude Esteban et ceux observés 10 ans auparavant, dans l'étude ENNS. La MG et le P95 dans ENNS étaient respectivement égaux à $0,31$ et $1,20 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux alors que dans Esteban ils étaient égaux à $0,37$ et $1,10 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux.

La même observation était réalisée chez les adultes (figure 2) : les niveaux moyens d'imprégnation par le mercure capillaire étaient restés les mêmes entre ENNS et Esteban. La MG et le P95 dans ENNS étaient respectivement de $0,59 \mu\text{g g}^{-1}$ et $1,80 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux alors que dans Esteban ils étaient de $0,59 \mu\text{g g}^{-1}$ et $2,18 \mu\text{g g}^{-1}$ de cheveux.

Les résultats d'Esteban ont montré que la principale source d'exposition de la population générale au mercure organique, principale forme du mercure mesurée dans les cheveux, était la consommation de produits de la mer. Dans l'étude Esteban, on observait une augmentation de l'imprégnation chez les adultes de 31% avec la consommation des poissons gras et de 22% avec la consommation de coquillages et crustacés. Chez les enfants cette augmentation était de 28% pour la consommation des poissons gras et de 82% pour la consommation de coquillages et crustacés. Ce résultat avait déjà été observé dans l'étude ENNS en 2006-2007 et dans le volet périnatal du programme national de biosurveillance [1, 2]. En effet, dans l'étude ENNS, la concentration moyenne de mercure capillaire augmentait de 2,5 fois entre ceux qui consommaient peu (1 fois / semaine ou moins) de poissons et ceux qui en consommaient plus (2 fois / semaine ou plus) alors qu'avec la consommation des coquillages et crustacées, cette augmentation était de 1,6 fois [1]. Dans le volet périnatal, en plus de la consommation de poissons, des coquillages et crustacés, d'autres facteurs comme le pays de naissance et l'allaitement antérieur entraînaient des variations des niveaux d'imprégnation des mères. De plus, l'analyse des déterminants des niveaux d'imprégnation par le mercure capillaire dans Esteban a également montré une diminution de l'imprégnation selon l'âge (-46%) : les enfants plus jeunes (6-10 ans) semblaient être plus exposés, probablement à cause de leur faible poids corporel et des comportements différents des adolescents.

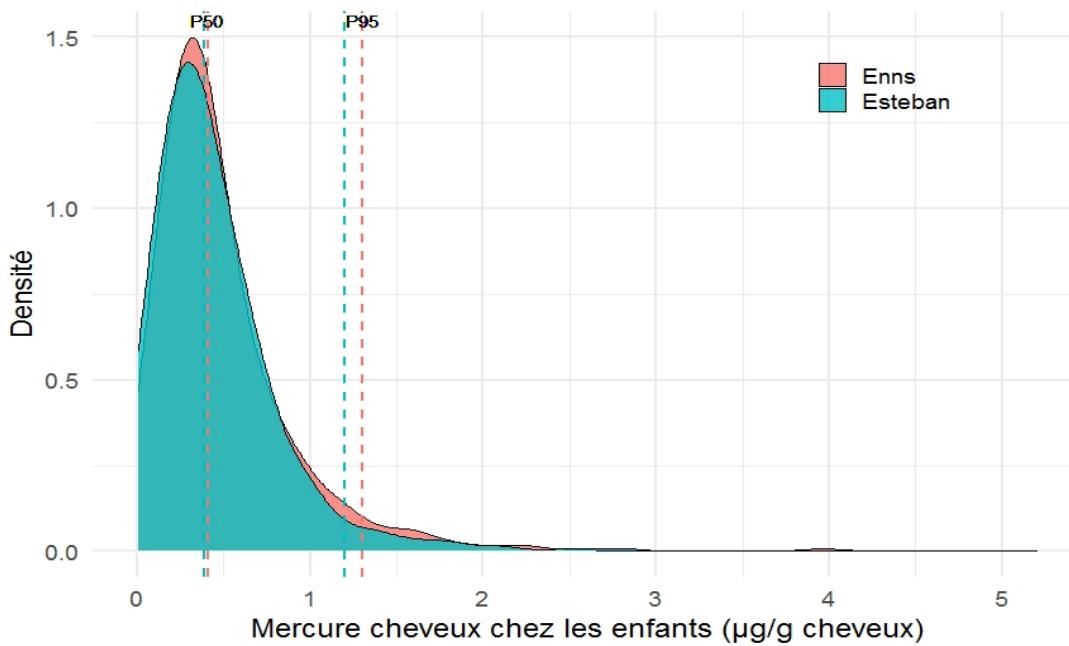
Par ailleurs, les niveaux moyens d'imprégnation par le mercure capillaire observés dans l'étude Esteban sont plus faibles que ceux observés en Espagne et au Portugal mais plus élevés que dans les pays du nord, moins consommateurs de produits de la mer que les pays d'Europe du sud.

Enfin, ces résultats corroborent ceux du volet nutrition de l'étude Esteban qui montraient que la population française n'avait pas changé ses habitudes alimentaires depuis dix ans notamment en termes de consommation de poissons gras et de fruits de mer. Toutefois, entre les deux études, la proportion de femmes consommant deux produits de la pêche par semaine a augmenté de 20% en dix ans, passant de 21% en 2006 à 25% en 2015 [77].

Bien que la consommation de certaines espèces de poissons augmente l'exposition au mercure capillaire, à savoir essentiellement du méthylmercure, il faut tenir compte des avantages nutritionnels associés à la consommation de poissons. Ainsi les recommandations issues du Programme national nutrition santé (PNNS-4 2019-2021) sont de consommer du poisson deux fois par semaine dont un poisson gras (sardines, maquereau, hareng, saumon...) car les poissons gras sont riches en oméga 3. Il est également recommandé de varier les espèces de poissons consommées.

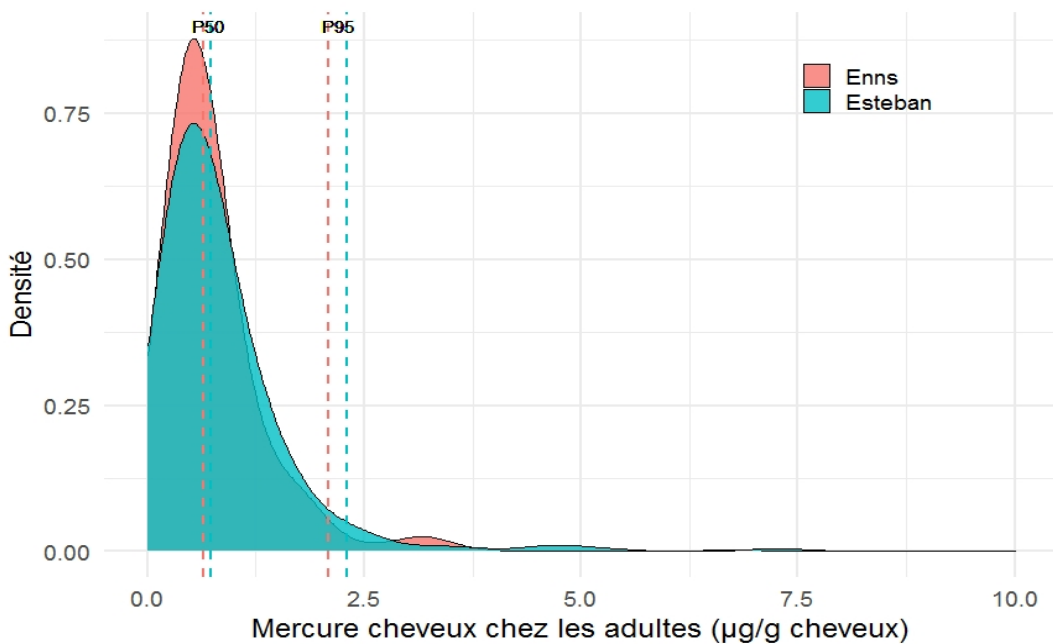
I FIGURE 1 I

Distribution des concentrations en mercure capillaire de la population d'enfants âgés de 6 à 17 ans, France continentale, en 2006-2007 (ENNS) et en 2014-2016 (Esteban)



I FIGURE 2 I

Distribution des niveaux de mercure capillaire de la population adulte française en 2006-2007 (ENNS) et en 2014-2016 (Esteban)



5.2 Mercure urinaire

L'étude Esteban a permis de disposer pour la première fois de la distribution de mercure urinaire chez les adultes et les enfants vivant en France continentale en 2014-2016, il n'est donc pas possible de comparer ces données avec des études précédentes en population générale française.

L'expression de la concentration en 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 [49, 78]. L'excrétion de la créatinine peut varier selon l'âge, le sexe et l'origine ethnique. Il n'est pas conseillé de comparer les concentrations corrigées en fonction de la créatinine de différents groupes démographiques (ex : adultes – enfants, hommes-femmes...) [49].

Le guide de l'OMS de 1996 : « *Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace* » (population adulte exposée professionnellement) 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. 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 attendues¹⁸. 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 rapports¹⁹. 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 potentiellement concernés par l'exclusion, nous avons décidé comme les programmes étrangers nord-américains de ne pas exclure les participants adultes ayant une concentration en créatinine inférieure à $0,3 \text{ g L}^{-1}$ ou $> 3 \text{ g L}^{-1}$ 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 descriptifs d'Esteban sont systématiquement exprimés en $\mu\text{g L}^{-1}$ et en $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine et la créatinine est introduite comme un facteur d'ajustement dans le modèle multivariable.

Les enfants sont considérés comme vulnérables vis-à-vis de l'exposition aux métaux lourds dont le mercure parce qu'ils ont des comportements différents des adultes en ce qui concerne l'excrétion et l'accumulation de ces métaux, leur poids corporel, l'immaturité de leur mécanisme de détoxification, leur physiologie et style de vie différent des adultes. Ainsi, les enfants exposés à de faibles niveaux de mercure même à des concentrations jugées sécuritaires pour la population générale, peuvent présenter des troubles neurocomportementaux [79] et cognitifs. Conformément à la littérature, en France aussi bien chez les enfants que chez les adultes, les concentrations en mercure urinaire sont influencées par le port d'amalgames dentaires.

¹⁸ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28265873>

¹⁹ <https://www.cdc.gov/exposurereport/>

En France, dès la fin des années 1990, les pouvoirs publics ont pris des mesures réglementaires et formulé des recommandations relatives aux amalgames dentaires concernant leur commercialisation, leur utilisation et leur traitement des déchets²⁰. La Convention de Minamata en janvier 2013 adoptée par 140 États dont la France et dont l'objectif est de protéger la santé humaine et l'environnement contre les émissions et rejets de mercure et de composés mercuriels, prévoit que les pays doivent prendre des mesures d'élimination progressive des amalgames dentaires. Parallèlement, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, l'ANSM, a actualisé et publié un rapport en 2014 sur la sécurité d'utilisation des amalgames dentaires. Il est recommandé d'éviter la dépose d'amalgame dentaire chez les femmes enceintes et allaitantes. Chez l'enfant, l'utilisation d'amalgames dentaires pour les dents temporaires (dents de lait) ne doit s'envisager qu'en toute dernière intention. De plus, le blanchiment dentaire est fortement déconseillé sur les dents obturées par amalgame dentaire. Depuis fin 2000, l'ANSM a interdit l'importation, la mise sur le marché et l'utilisation des amalgames dentaires non conditionnés sous forme de capsules pré-dosées²¹.

Les mesures prises au niveau de l'UE pour une réduction progressive de l'amalgame dentaire (règlement (UE) 2017/852 sur le mercure) stipulent entre autre l'interdiction -sauf cas exceptionnel- de l'utilisation d'amalgame pour le traitement des caries chez les enfants de moins de 15 ans, les femmes enceintes et allaitantes depuis juillet 2018 ainsi qu'une interdiction de l'utilisation du mercure en vrac par les praticiens depuis janvier 2019 (utilisation de capsules pré-dosées). Ces mesures devront permettre à long terme une diminution du risque lié à cette exposition.

En Allemagne, d'après GerES II et IV, la diminution du mercure dans l'urine est beaucoup plus importante chez les enfants par rapport aux adultes conduisant à une MG inférieure à la LOQ (0,1 g L⁻¹) en 2003-2006, dans GerES IV. Ces résultats pourraient s'expliquer par la non recommandation depuis 1992 d'utiliser des amalgames dentaires pour les enfants et les femmes en âge de procréer. En 1990-1992, en Allemagne, 53% des enfants avaient deux dents ou plus obstruées par les amalgames dentaires, en 2003-2006 ce pourcentage n'était plus que de 5% [72, 80].

Au Canada, dans ECMS 2007-2009 ; la MG en mercure urinaire auprès des 6-79 ans étaient de 0,22 µg L⁻¹, elle n'était que de 0,10 µg L⁻¹ chez les non porteurs d'amalgames dentaires. Le P95 était de 2,95 µg L⁻¹ dans la population générale et de 0,89 µg L⁻¹ chez ceux qui ne portaient pas de plombages dentaires. Cette étude a également montré que les femmes avaient des niveaux de mercure urinaire légèrement plus élevés que les hommes [81]. Cette même observation a été faite dans Esteban puisque les hommes avaient des niveaux de mercure urinaire plus bas de 15%.

L'étude Esteban, comme décrit dans la littérature montrait que l'apport mercuriel via l'alimentation notamment la consommation de poisson et de fruits de mer est bien évalué par le mercure dosé dans les cheveux car il s'agit majoritairement de méthylmercure alors que l'apport de mercure provenant des amalgames dentaires ou des matériaux orthopédiques, de nature minérale est mieux appréhendé par le dosage du mercure urinaire. Les résultats de l'étude Esteban ne peuvent que contribuer à encourager l'usage des amalgames dentaires au strict minimum.

²⁰ <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/dispositifs-medicaux/article/politique-de-reduction-de-l-utilisation-des-amalgames-dentaires>

²¹ <https://ansm.sante.fr/documents/referance/recommandations-pour-les-dispositifs-medicaux>

6. VALEURS DE RÉFÉRENCE D'EXPOSITION (VRE) EN MERCURE À PARTIR DES RÉSULTATS DE MERCURE 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. L'étude Esteban, réalisée en 2014-2016 permet leur actualisation et fournit pour la première fois des VRE en mercure urinaire aussi bien chez les enfants que chez les adultes.

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 [82, 83]. La méthode de production des VRE françaises a été inspirée des travaux de la commission allemande de biosurveillance [84] et des travaux canadiens à partir de l'enquête ECMS [85]. C'est donc la valeur arrondie du percentile 95, comprise dans l'intervalle de confiance à 95%, qui a été choisie.

6.1 Valeurs de référence d'exposition (VRE) en mercure capillaire

Afin de construire les VRE du mercure capillaire, aucun critère d'exclusion n'avait été appliqué sur la population d'étude.

Chez les enfants, les découpages de la population en trois 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. Aucune différence n'a été observée selon le sexe. Il n'a donc pas été jugé pertinent d'établir des VRE tenant compte des critères « âge » et « sexe » comme critère de partition. Au 95^e percentile des distributions, il n'a pas été observé de variations significatives des niveaux d'imprégnations entre le faible consommateur de poissons et fruits de mer et celui qui en consomme plus de 3 fois par mois.

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

I TABLEAU 19 I

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

Biomarqueur	Effectif	Classe d'âge	P95 (IC95%)	VRE ₉₅
Mercure capillaire	570	6-17 ans	1,11 [0,96 ; 1,32]	1,1

Chez les adultes, les mêmes observations ont été faites que chez les enfants. Il n'a donc pas été jugé pertinent d'établir des VRE tenant compte des critères « âge » et « sexe » comme critère de partition. Par contre les niveaux de mercure capillaire varient de manière significative selon la consommation des poissons et des fruits de la mer. Une dérivation des VRE prenant en compte ce critère paraît pertinent. Les non et faibles consommateurs de ces produits sont ceux qui n'en consommaient pas du tout ou jusqu'à 3 fois par mois.

La VRE proposée pour la population adulte âgée de 18 à 74 ans exprimée en $\mu\text{g g}^{-1}$ de mercure capillaire est présentée dans le tableau ci-dessous.

I TABLEAU 20 I

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

Biomarqueur	Effectif	Classe d'âge	Consommation de poissons et fruits de mer	P95 (IC95%)		VRE ₉₅
Mercure capillaire	191	18-74 ans	≤ 3 fois / mois	1,29	[1,10 ; 1,50]	1,3
Mercure capillaire	570	18-74 ans	> 3 fois / mois	2,52	[2,00 ; 3,34]	2,5

6.2 Valeurs de référence d'exposition (VRE) en mercure urinaire

Chez les enfants pour les valeurs de référence d'exposition en mercure urinaire, d'après la description des résultats d'imprégnation par classe d'âge et par sexe, l'application de critère de partition n'était pas nécessaire car aucune différence significative n'était observée entre les percentiles 95 des distributions. La présence d'amalgames dentaires gris augmentait les niveaux d'imprégnation, cependant le faible effectif d'enfants porteurs de plombage gris (n=58) ne permettait pas d'appliquer ce critère de partition. La VRE proposée pour la population infantile âgée de 6 à 17 ans, exprimée en $\mu\text{g L}^{-1}$ de mercure urinaire est présentée dans le tableau ci-dessous.

I TABLEAU 21 I

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

Biomarqueur	Effectif	Classe d'âge	P95 (IC95%)		VRE ₉₅
Mercure urinaire	1052	6-17 ans	2,99	[2,61 ; 3,27]	3

Chez les adultes, l'application de critère de partition n'était pas nécessaire car aucune différence significative n'était observée entre les percentiles 95 des distributions concernant l'âge ou le sexe. Par contre, la présence d'amalgames dentaires gris augmentait de façon significative les niveaux d'imprégnation par le mercure urinaire. Il apparaissait donc pertinent de dériver les VRE en fonction de ce critère de partitions. Les VRE proposées pour la population adulte âgée de 18 à 74 ans exprimée en $\mu\text{g L}^{-1}$ de mercure urinaire sont présentées dans le tableau ci-dessous.

I TABLEAU 22 I

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

Biomarqueur	Effectif	Classe d'âge	Catégorie	P95 (IC95%)		VRE ₉₅
Mercure urinaire	848	18-74 ans	Absence d'amalgame dentaire	3,21	[2,87 ; 3,55]	3,2
Mercure urinaire	1419	18-74 ans	Présence d'amalgame dentaire	5,44	[4,95 ; 5,83]	5,4

7. CONCLUSION

L'étude Esteban a permis pour la première fois de décrire l'exposition au mercure dans les urines chez les adultes et les enfants vivant en France métropolitaine en 2014-2016 et d'établir des valeurs de référence d'exposition. Pour le mercure capillaire, elle a permis de mettre à jour la VRE chez les enfants et de fournir des VRE en fonction de la consommation du poisson pour les adultes car le poisson reste la principale source d'exposition. Les niveaux d'imprégnation par le mercure capillaire et urinaire observés dans la présente étude en population générale française aussi bien chez les enfants que chez les adultes étaient plus élevés que ceux observés dans les pays nord-américains et en Europe du Nord mais pas en Europe du Sud. Par ailleurs, les niveaux de mercure capillaire dans Esteban chez les enfants comme chez les adultes sont comparables à ceux observés 10 ans auparavant dans l'étude ENNS.

En cohérence avec d'autres études récentes, le principal contributeur de l'exposition de la population française au mercure organique, principale forme du mercure mesurée dans les cheveux, était la consommation de produits de la mer (poissons gras, coquillages et crustacés). Pour le mercure urinaire majoritairement du mercure inorganique, les amalgames dentaires et les implants orthopédiques étaient les contributeurs majoritairement retrouvés dans l'augmentation de l'imprégnation.

En France, à ce jour, des efforts doivent être poursuivis afin de réduire les concentrations de mercure dans l'environnement et les risques sur la santé humaine à plus faible dose (amalgames dentaires, contamination de poissons et les fruits de la mer...). Depuis le 1er juillet 2018, le Parlement européen a interdit le recours aux amalgames dentaires pour soigner les caries des enfants de moins de 15 ans et des femmes enceintes ou allaitantes. Par ailleurs, à compter du 1er janvier 2019, l'utilisation des capsules pré-dosées, et non plus du mercure en vrac était en vigueur. Cette mesure est déjà obligatoire en France depuis 2001. Ces réglementations devront permettre à l'avenir de diminuer encore les expositions au mercure (amalgame dentaire et dispositifs médicaux) notamment chez les plus jeunes.

Il est aussi important de maintenir les recommandations alimentaires concernant la consommation des poissons et des produits de la pêche pour pouvoir limiter les expositions au méthylmercure.

De plus, il est recommandé de prévoir lors des prochaines enquêtes de biosurveillance, les mesures de mercure pour pouvoir observer l'évolution temporelle de l'imprégnation de la population par le mercure.

Enfin, il serait aussi intéressant d'établir des valeurs-guide sanitaires pour ce métal pour toute la population.

ANNEXE. Liste des variables testées

Variables

Facteurs de variation (ajustements ou confusion)

Indice de masse corporelle*

Âge*

Sexe*

Vie en couple du référent

Nombre d'enfants dans le foyer*

Statut tabagique

Diplôme*

Lavage des cheveux le matin de l'examen de santé*

Déterminants connus de l'exposition

Consommation d'eau de robinet

Consommation de produits fruits

Consommation de légumes racines

Consommation de légumes feuilles ou aériens, de soupe de légumes

Consommation de légumes racines d'autrefois

Consommation de tubercules tropicaux

Consommation de boissons type sodas, limonades, sirops,....

Consommation de boissons type thé, café, infusions, tisane,....

Autoconsommation de produits animaux de l'élevage

Consommation de pain et produits de la panification

Consommation de boissons non alcoolisées

Consommation de chocolat

Consommation de pomme de terre

Consommation de poisson gras*

Consommation de coquillages et crustacés*

Fréquence d'utilisation de cosmétique traditionnelle

Nombre de prothèses dentaires

Présence d'implants métalliques

Nombre de plombage gris

Utilisation de cosmétiques traditionnels

Traitement des cheveux

Statut du trafic automobile dans la rue de l'habitation

Casse d'un thermomètre ou ampoule à domicile

Présence de sites, d'entreprises ou de commerces polluants à 50 mètres autour du lieu d'habitation (garage, incinérateurs station-service)

Domaines d'activités professionnelles actuels ou passés de l'adulte (cible adulte) l'exposant au mercure **

Exposition au tabac chez les enfants

Statut tabagique chez les adultes

* variables d'ajustement/confusion ou sélectionnées à priori

** Coiffeur/Coiffeuse, esthéticien/esthéticienne ; Dentisterie (Cabinet et prothèse dentaire) ; Etamage de radiateurs automobiles ; Extraction ou métallurgie des minerais (fonderie) ; Fabrication de tubes luminescents ou à vapeur de mercure ou ampoule à basse consommation (à économie d'énergie) ; Fabrication et/ou récupération de batterie ; Fabrication de semi-conducteurs ; Production de chlore et de soude ; Revêtements et traitement thermique des métaux (trempe, électrolyse, galvanisation...) ; Production ou utilisation de fils, baguettes et électrodes de soudure ; Recyclage des métaux, découpage et décapage de ferrailles peintes.

Références bibliographiques

- [1] Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 1. Présentation générale de l'étude. Métaux et métalloïdes. Saint-Maurice ; 2011. 151 p. Disponible: <http://www.invs.sante.fr>
- [2] 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
- [3] 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.
- [4] Organization WH. Ten chemicals of major public health concern [En ligne]. Geneva: 2014. [modifié le 7/22/2014; cité le 7/22/2014 2014]. Disponible: http://www.who.int/ipcs/assessment/public_health/chemicals_phc/en/
- [5] Programme des Nations Unies pour l'environnement. "Minamata" Convention agreed by nations : global mercury agreement to lift health threats from lives of million world-wide [En ligne]. Geneva: 2013. [modifié le 2013; cité le 7/22/2014 2014]. Disponible: <http://www.mercuryconvention.org/Convention/tabid/3426/Default.aspx>
- [6] Salonen JT, Seppänen K, Nyyssönen K, Korpela H, Kauhanen J, Kantola M, et al. Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and coronary, cardiovascular, and any death in eastern Finnish men. *Circulation*. 1995;91(3):645-55.
- [7] Yoshizawa K, Rimm EB, Morris JS, Spate VL, Hsieh CC, Spiegelman D, et al. Mercury and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med*. 2002;347(22):1755-60.
- [8] Sohn SH, Heo HC, Jo S, Park C, Sakong J. The association between mercury concentrations and lipid profiles in the Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) cycle 3. *Ann Occup Environ Med*. 2020;32:e19.
- [9] Houston MC. The role of mercury and cadmium heavy metals in vascular disease, hypertension, coronary heart disease, and myocardial infarction. *Altern Ther Health Med*. 2007;13(2):S128-33.
- [10] Houston MC. Role of mercury toxicity in hypertension, cardiovascular disease, and stroke. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(8):621-7.
- [11] Virtanen JK, Voutilainen S, Rissanen TH, Mursu J, Tuomainen TP, Korhonen MJ, et al. Mercury, fish oils, and risk of acute coronary events and cardiovascular disease, coronary heart disease, and all-cause mortality in men in eastern Finland. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(1):228-33.
- [12] Cardoso T, Bateau A, Chaud P, Ardillon V, Boyer S, Flamand C, et al. Le mercure en Guyane française : synthèse des études d'imprégnation et d'impact sanitaires menées de 1994 à 2005. *Bull Epidémiol Hebd*. 2010;13:118-20.
- [13] Cordier S, Grasmick C, Paquier-Passelaigue M, Mandereau L, Weber JP, Jouan M. Mercury exposure in French Guiana: levels and determinants. *Arch Environ Health*. 1998;53(4):299-303.
- [14] Den HE, Govarts E, Willems H, Smolders R, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, et al. First Steps toward Harmonized Human Biomonitoring in Europe: Demonstration Project to Perform Human Biomonitoring on a European Scale. *Environmental health perspectives*. 2015;123(3):255-63.
- [15] Clarkson TW, Magos L. The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Crit Rev Toxicol*. 2006;36(8):609-62.
- [16] Programme des Nations Unies pour l'environnement. Usages culturels du mercure [En ligne]. Geneva: 2008. [modifié le 2008; cité le 7/25/2014 2014]. Disponible:

- [17] Lauwerys R, Haufroid V, Hoet P, Lison D. Mercure. In : Toxicologie industrielle et intoxication professionnelle. Paris : Elsevier Masson; 2007. p. 309-63.
- [18] Âgence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation et de l'agriculture. Etude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2), Tome 1. Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-oestrogènes. Maisons-Alfort ; 2011. Disponible: www.anses.fr
- [19] Suzuki T, Shishido S, Urushiyama K. Mercury in cigarettes. Tohoku J Exp Med. 1976;119(4):353-6.
- [20] Ask K, Akesson A, Berglund M, Vahter M. Inorganic mercury and methylmercury in placentas of Swedish women. Environmental health perspectives. 2002;110(5):523-6.
- [21] Sundberg J, Ersson B, Lonnerdal B, Oskarsson A. Protein binding of mercury in milk and plasma from mice and man--a comparison between methylmercury and inorganic mercury. Toxicology. 1999;137(3):169-84.
- [22] Marques RC, Bernardi JV, Dorea JG, Leao RS, Malm O. Mercury transfer during pregnancy and breastfeeding: hair mercury concentrations as biomarker. Biol Trace Elem Res. 2013;154(3):326-32.
- [23] Offit PA. Thimerosal and vaccines--a cautionary tale. N Engl J Med. 2007;357(13):1278-9.
- [24] IMERC Interstate Mercury Education and Reduction Clearinghouse. Mercury Use in Dental Amalgam. Northeast Waste Management Officials' Association Fact sheet [En ligne]. Boston : IMERC; 2018. 4 p. [consulté le 21/11/2019]. Disponible: http://www.newmoa.org/prevention/mercury/imerc/factsheets/dental_amalgam_2018.pdf
- [25] SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks). Scientific opinion on the Safety of Dental Amalgam and Alternative Dental Restoration Materials for Patients and Users (update) [en ligne]. Luxembourg : European Commission, DG Health and users; 2015. 116 p. [consulté le 21/11/2019]. Disponible: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_046.pdf
- [26] Clarkson TW. The three modern faces of mercury. Environmental health perspectives. 2002;110 Suppl 1(Suppl 1):11-23.
- [27] Morrisette J, Takser L, St-Amour G, Smargiassi A, Lafond J, Mergler D. Temporal variation of blood and hair mercury levels in pregnancy in relation to fish consumption history in a population living along the St. Lawrence River. Environmental research. 2004;95(3):363-74.
- [28] Shanker G, Aschner JL, Syversen T, Aschner M. Free radical formation in cerebral cortical astrocytes in culture induced by methylmercury. Brain research Molecular brain research. 2004;128(1):48-57.
- [29] Gatti R, Belletti S, Uggeri J, Vettori MV, Mutti A, Scandroglio R, et al. Methylmercury cytotoxicity in PC12 cells is mediated by primary glutathione depletion independent of excess reactive oxygen species generation. Toxicology. 2004;204(2-3):175-85.
- [30] International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human. Beryllium, Cadmium, Mercury and Exposures in the Glass Manufacturing Industry. Lyon, France ; 1993. 444 p. Disponible: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol58/volume58.pdf>
- [31] Sherman LS, Blum JD, Franzblau A, Basu N. New insight into biomarkers of human mercury exposure using naturally occurring mercury stable isotopes. Environ Sci Technol. 2013;47(7):3403-9.
- [32] Nuttall KL. Interpreting hair mercury levels in individual patients. Ann Clin Lab Sci. 2006;36(3):248-61.

- [33] Cernichiari E, Brewer R, Myers GJ, Marsh DO, Lapham LW, Cox C, et al. Monitoring methylmercury during pregnancy: maternal hair predicts fetal brain exposure. *Neurotoxicology*. 1995;16(4):705-10.
- [34] Wu J, Ying T, Shen Z, Wang H. Effect of low-level prenatal mercury exposure on neonate neurobehavioral development in China. *Pediatric neurology*. 2014;51(1):93-9.
- [35] Organization WH. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 101. Methylmercury. Geneva ; 1990.
- [36] Programme national des nations unies pour l'environnement - Substances chimiques. Organisation mondiale de la santé. Evaluation mondiale du mercure. Geneva ; 2005. Disponible: <http://www.chem.unep.ch/mercury/GMA%20in%20F%20and%20S/final-assessment-report-F-revised.pdf>
- [37] Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Compendium of food additive specifications, sixty-seventh meeting FAO JECFA Monographs 3 [En ligne]. Geneva ; 2007. 343 p. [consulté le 26/11/2019]. Disponible: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43645/9789241660587_eng.pdf
- [38] Langeland AL, Hardin RD, Neitzel RL. Mercury Levels in Human Hair and Farmed Fish near Artisanal and Small-Scale Gold Mining Communities in the Madre de Dios River Basin, Peru. *International journal of environmental research and public health*. 2017;14(3).
- [39] Apel P, Angerer J, Wilhelm M, Kolossa-Gehring M. New HBM values for emerging substances, inventory of reference and HBM values in force, and working principles of the German Human Biomonitoring Commission. *International journal of hygiene and environmental health*. 2017;220(2 Pt A):152-66.
- [40] Fourth Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada. Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 4 (2014–2015) :. Santé Canada; 2017. 232 p. [consulté le 12/09/2019]. Disponible: <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/environmental-workplace-health/reports-publications/environmental-contaminants/fourth-report-human-biomonitoring-environmental-chemicals-canada/fourth-report-human-biomonitoring-environmental-chemicals-canada-eng.pdf>
- [41] Legrand M, Feeley M, Tikhonov C, Schoen D, Li-Muller A. Methylmercury blood guidance values for Canada. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique*. 2010;101(1):28-31.
- [42] Rice DC. The US EPA reference dose for methylmercury: sources of uncertainty. *Environmental research*. 2004;95(3):406-13.
- [43] Société de Toxicologie Clinique. Exposition au mercure organique et grossesse : prise en charge de la femme enceinte et de l'enfant à naître [En ligne]. STC; 2017. 136 p. [consulté le 03/12/2019]. Disponible: http://www.toxicologie-clinique.org/wp-content/uploads/2018/08/MerGuTox_Argumentaire_VF.pdf
- [44] 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.
- [45] Balicco A, Oleko A, Szego E, Boschat 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.
- [46] Haziza. D, Beaumont. JF. On the Construction of Imputation Classes in Surveys. *International Statistical Review*. International Statistical Institute (ISI) 2007;75:25-43.
- [47] Royston P, White I. Multiple imputation by chained equations (MICE): Implementation in Stata. *Journal of Statistical Software*. 2011;45:1-20.
- [48] 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.

- [49] 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.
- [50] StataCorp. *Stata Statistical Software : Release 14*. College Station, TX: StataCorp LP. . 2015.
- [51] Lumley T. *Survey: analysis of complex survey samples*. R package version 3.35-1, 2019. :
- [52] R Core Team. *A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing. Vienna Australia : 2017. Disponible: <https://www.R-project.org/>.
- [53] National Research Council NRC. *Toxicological Effects of Methylmercury*. National Academy Press, Washington, DC : 2000. 368 p. [cité le 01/12/2020].
- [54] Schwedler G, Seiwert M, Fiddicke U, Issleb S, Holzer J, Nendza J, et al. Human biomonitoring pilot study DEMOCOPHES in Germany: Contribution to a harmonized European approach. *International journal of hygiene and environmental health*. 2017;220(4):686-96.
- [55] WHO. *Evaluation of certain food additives and contaminants : sixty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*. : 2004. 167 p. [cité le 01/12/2020]. Disponible: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42849/WHO_TRS_922.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- [56] Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M. Reprint of "Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission". *International journal of hygiene and environmental health*. 2012;215(2):150-8.
- [57] Société de Toxicologie Clinique. *Exposition au mercure organique et grossesse: prise en charge de la femme enceinte et de l'enfant à naître. Méthode Recommandations pour la pratique clinique*. . 2017. 154 p. [consulté le 26/11/2019]. Disponible: http://www.toxicologie-clinique.org/wp-content/uploads/2018/08/MerGuTox_Argumentaire_VF.pdf
- [58] Castano A, Cutanda F, Esteban M, Part P, Navarro C, Gomez S, et al. Fish consumption patterns and hair mercury levels in children and their mothers in 17 EU countries. *Environmental research*. 2015;141:58-68.
- [59] Perez R, Suelves T, Molina Y, Corpas-Burgos F, Yusa V. Biomonitoring of mercury in hair of children living in the Valencian Region (Spain). *Exposure and risk assessment*. *Chemosphere*. 2019;217:558-66.
- [60] Puklová V, Krsková A, Cerná M, Cejchanová M, Rehůrková I, Ruprich J, et al. The mercury burden of the Czech population: An integrated approach. *International journal of hygiene and environmental health*. 2010;213(4):243-51.
- [61] Molina-Villalba I, Lacasana M, Rodriguez-Barranco M, Hernandez AF, Gonzalez-Alzaga B, Aguilar-Garduno C, et al. Biomonitoring of arsenic, cadmium, lead, manganese and mercury in urine and hair of children living near mining and industrial areas. *Chemosphere*. 2015;124:83-91.
- [62] Pirard C, Koppen G, De Cremer K, Van Overmeire I, Govarts E, Dewolf MC, et al. Hair mercury and urinary cadmium levels in Belgian children and their mothers within the framework of the COPHES/DEMOCOPHES projects. *The Science of the total environment*. 2014;472:730-40.
- [63] Morck TA, Nielsen F, Nielsen JK, Jensen JF, Hansen PW, Hansen AK, et al. The Danish contribution to the European DEMOCOPHES project: A description of cadmium, cotinine and mercury levels in Danish mother-child pairs and the perspectives of supplementary sampling and measurements. *Environmental research*. 2015;141:96-105.
- [64] Cullen E, Evans DS, Davidson F, Burke P, Burns D, Flanagan A, et al. Mercury exposure in Ireland: results of the DEMOCOPHES human biomonitoring study. *International journal of environmental research and public health*. 2014;11(9):9760-75.
- [65] Croes K, De CS, De GS, Morrens B, Loots I, Van de Mierop E, et al. Health effects in the Flemish population in relation to low levels of mercury exposure: from organ to transcriptome level. *Int J Hyg Environ Health*. 2014;217(2-3):239-47.

- [66] Castaño A, Pedraza-Díaz S, Cañas AI, Pérez-Gómez B, Ramos JJ, Bartolomé M, et al. Mercury levels in blood, urine and hair in a nation-wide sample of Spanish adults. *The Science of the total environment*. 2019;670:262-70.
- [67] Valent F, Mariuz M, Bin M, Little D, Mazej D, Tognin V, et al. Associations of prenatal mercury exposure from maternal fish consumption and polyunsaturated fatty acids with child neurodevelopment: a prospective cohort study in Italy. *Journal of epidemiology*. 2013;23(5):360-70.
- [68] Snoj Tratnik J, Falnoga I, Mazej D, Kocman D, Fajon V, Jagodic M, et al. Results of the first national human biomonitoring in Slovenia: Trace elements in men and lactating women, predictors of exposure and reference values. *International journal of hygiene and environmental health*. 2019;222(3):563-82.
- [69] 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>
- [70] Roca M, Sánchez A, Pérez R, Pardo O, Yusà V. Biomonitoring of 20 elements in urine of children. Levels and predictors of exposure. *Chemosphere*. 2016;144:1698-705.
- [71] Astolfi ML, Vitali M, Marconi E, Martellucci S, Mattei V, Canepari S, et al. Urinary Mercury Levels and Predictors of Exposure among a Group of Italian Children. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(24).
- [72] Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, Lüdecke A, Schulz C, Seiwert M, et al. German Environmental Survey for Children 2003/06 - GerES IV. Human Biomonitoring. Levels of selected substances in blood and urine of children in Germany. [En ligne]. Berlin : Federal Environment Agency; 2008. 93 p. [consulté le 12/09/2019]. Disponible: <https://www.umweltbundesamt.de/en/publikationen/german-environmental-survey-for-children-200306>.
- [73] Burm E, Song I, Ha M, Kim YM, Lee KJ, Kim HC, et al. Representative levels of blood lead, mercury, and urinary cadmium in youth: Korean Environmental Health Survey in Children and Adolescents (KorEHS-C), 2012-2014. *International journal of hygiene and environmental health*. 2016;219(4-5):412-8.
- [74] 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
- [75] 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.
- [76] Choi W, Kim S, Baek YW, Choi K, Lee K, Kim S, et al. Exposure to environmental chemicals among Korean adults-updates from the second Korean National Environmental Health Survey (2012-2014). *International journal of hygiene and environmental health*. 2017;220(2 Pt A):29-35.
- [77] Équipe de surveillance et d'épidémiologie n. Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban 2014-2016) : Chapitre Consommations alimentaires : Volet Nutrition. Chapitre Consommations alimentaires. Saint-Maurice : Santé publique France; 2018. 193 p.
- [78] Pearson MA, Lu C, Schmotzer BJ, Waller LA, Riederer AM. Evaluation of physiological measures for correcting variation in urinary output: Implications for assessing environmental chemical exposure in children. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*. 2009;19(3):336-42.

- [79] Callan AC, Winters M, Barton C, Boyce M, Hinwood AL. Children's exposure to metals: a community-initiated study. *Archives of environmental contamination and toxicology*. 2012;62(4):714-22.
- [80] Becker K, Schroeter-Kermani C, Seiwert M, Rüter M, Conrad A, Schulz C, et al. German health-related environmental monitoring: assessing time trends of the general population's exposure to heavy metals. *International journal of hygiene and environmental health*. 2013;216(3):250-4.
- [81] Nicolae A, Ames H, Quiñonez C. Dental amalgam and urinary mercury concentrations: a descriptive study. *BMC Oral Health*. 2013;13:44.
- [82] 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>
- [83] 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.
- [84] 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.
- [85] 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.