

SANTÉ
ENVIRONNEMENT
TRAVAIL

JUILLET 2021

ÉTUDES ET ENQUÊTES
IMPRÉGNATION
DE LA POPULATION FRANÇAISE
PAR LE NICKEL

Programme national de biosurveillance,
Esteban 2014-2016

Résumé

Imprégnation de la population française par le nickel

Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016

Le nickel a de nombreuses applications industrielles et est responsable de nombreuses sensibilisation cutanée. Les taux de quantification mesurés dans la population étaient de plus de 97% chez les adultes et de plus de 99% chez les enfants. Les moyennes géométriques étaient, respectivement de 2,04 $\mu\text{g. g}^{-1}$ de créatinine chez les adultes et de 2,25 $\mu\text{g. g}^{-1}$ de créatinine chez les enfants. Aucun déterminant de l'exposition n'a été retrouvé comme influençant les concentrations urinaires en nickel que ce soit dans la population des adultes ou dans la population des enfants. Les niveaux mesurés chez les adultes étaient similaires à ceux mesurés dans l'étude ENNS en 2006-2007 ou dans les pays étrangers hormis le Canada. Par contre, les niveaux mesurés chez les enfants étaient légèrement supérieurs à ce qui a pu être observés dans la littérature. Ces données permettent d'avoir une première description de la concentration en nickel dans la population française des enfants qui sera utile pour évaluer les tendances temporelles lors de prochaines enquêtes de biosurveillance.

MOTS CLÉS : BIOSURVEILLANCE ; ESTEBAN ; POPULATION GÉNÉRALE ; IMPRÉGNATION ; EXPOSITION ; SUBSTANCES CHIMIQUES ; MÉTAUX ; NICKEL ; ENFANTS ; ENVIRONNEMENT

Citation suggérée : Fillol C, Oleko A, Gane J, Saoudi A, Zeghnoun A. *Imprégnation de la population française par le nickel. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016.* Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 29 p. Disponible à partir de l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr>

ISSN : 2609-2174 - ISBN-NET : 979-10-289-0721-1- RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE - DÉPÔT LÉGAL : JUILLET 2021

Abstract

Impregnation of the french population by nickel

National Human Biomonitoring Program, Esteban 2014-2016

Nickel has many industrial applications and is responsible for many skin sensitization. The quantification rates measured in the population were over 97% in adults and over 99% in children. The geometric means were respectively 2.04 $\mu\text{g. g}^{-1}$ of creatinine in adults and 2.25 $\mu\text{g/g}$ of creatinine in children. No determinant of exposure was found to influence urinary nickel concentrations in either the adult population or the child population. Levels measured in adults were similar to those measured in the ENNS study in 2006-2007 or in foreign countries except Canada. On the other hand, the levels measured in children were slightly higher than what could be observed in the literature. These data provide a first description of the nickel concentration in the French population of children, which will be useful for evaluating temporal trends during future biomonitoring surveys.

KEY WORDS: BIOMONITORING; ESTEBAN; GENERAL POPULATION;
IMPREGNATION ; EXPOSURE ; CHEMICAL SUBSTANCES ;
METALS ; NICKEL ; CHILDREN ; ENVIRONMENT

Auteurs

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

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

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

Sommaire

Introduction	6
1. Généralités sur le nickel	7
1.1 Utilisations et réglementations.....	7
1.2 Exposition de la population.....	7
1.2.1 Expositions alimentaires.....	7
1.2.2 Expositions environnementales.....	8
1.3 Devenir dans l'organisme.....	8
1.3.1 Absorption et distribution.....	8
1.3.2 Élimination.....	8
1.4 Effets sanitaires.....	9
1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques du nickel.....	9
2. Matériel et méthodes	10
2.1 Contexte et objectifs.....	10
2.2 Population.....	10
2.3 Recueil des données.....	11
2.4 Collecte et traitement des échantillons biologiques urinaires.....	11
2.5 Dosage du nickel.....	11
2.6 Dosage de la créatinine.....	12
2.7 Analyses statistiques.....	12
2.7.1 Plan de sondage et pondérations.....	12
2.7.2 Traitement des données manquantes et censurées à gauche.....	13
2.7.3 Description des niveaux d'imprégnation.....	13
2.7.4 Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation.....	13
2.7.5 Logiciels utilisés.....	13
3. Résultats des analyses descriptives de l'imprégnation par le nickel chez les adultes	14
3.1 Description des concentrations en nickel chez les adultes.....	14
3.2 Comparaison avec des études françaises et internationales.....	15
4. Résultats des analyses descriptives de l'imprégnation par le nickel chez les enfants	16
4.1 Niveaux de nickel chez les enfants.....	16
4.2 Comparaison avec des études françaises et internationales.....	17
5. Déterminants de l'imprégnation par le nickel chez les adultes et enfants	18
6. Discussion sur l'imprégnation de la population française par le nickel	20
7. Valeurs de référence d'exposition (VRE) au nickel à partir des résultats de nickel urinaire de l'étude esteban	22
8. Conclusion	24
Références bibliographiques	25
Annexe 1 / Liste des variables testées dans les modèles multivariés chez les adultes	28
Annexe 2 / Liste des variables testées dans les modèles multivariés chez les enfants	29

INTRODUCTION

Le nickel a de nombreuses applications industrielles grâce à ses différentes propriétés, et est un élément naturellement présent dans l'environnement.

Le sulfate de nickel est le principal allergène responsable des eczémas de contact et la sensibilisation cutanée au nickel concernerait plus de 10% de la population européenne. Par ailleurs, l'ensemble des composés du nickel est classé comme « cancérigène pour l'homme » (groupe 1 du Centre international de recherche sur le cancer - CIRC) alors que le nickel métallique a lui été classé dans le groupe 2B des agents possiblement cancérigènes pour l'homme.

En France, après l'étude ENNS qui avait donné des premières valeurs d'exposition au nickel pour la population adulte vivant en France métropolitaine en 2006-2007, l'étude transversale Esteban (Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition) a permis de mesurer pour la première fois les niveaux d'imprégnation par le nickel chez les enfants âgés de 6 à 17 ans sur l'ensemble de la France continentale.

Les analyses ont été réalisées à partir d'un échantillon de 2 419 adultes et 1 052 enfants, inclus dans l'étude entre avril 2014 et mars 2016.

Après un rappel des généralités sur le nickel, en termes de sources d'exposition et d'effets sur la santé (1), ce document présente la méthode mise en œuvre pour la collecte des données et leur analyse (2), puis les résultats descriptifs des niveaux d'imprégnation observés dans le cadre de l'étude Esteban (3 et 5) et la recherche des déterminants de l'exposition chez les adultes et les enfants (4 et 6).

1. GÉNÉRALITÉS SUR LE NICKEL

1.1 Utilisations et réglementations

Le nickel (Ni) est un métal blanc argenté naturellement présent en quantité importante dans l'environnement, en particulier dans la croûte terrestre (1). Ses nombreuses propriétés (résistance à l'oxydation, malléabilité, ferromagnétisme, conduction de la chaleur et de l'électricité) ainsi que sa capacité à être combiné avec d'autres métaux (fer, acier, aluminium, chrome, cobalt, molybdène et titane) expliquent son utilisation dans de nombreuses applications industrielles (1). Il est principalement utilisé sous forme d'alliages inoxydables dans divers produits de la vie courante (bijoux, pièces de monnaie, éléments de plomberie, équipements ménagers, ustensiles de cuisine, prothèses dentaires et chirurgicales, etc.). Le nickel est également utilisé comme revêtement de protection pour les surfaces métalliques (nickelage électrolytique ou par immersion) et pour la fabrication d'aimants (noyaux magnétiques). Les dérivés inorganiques du nickel sont employés sous forme de catalyseurs dans les constructions automobile, aéronautique et navale. L'hydroxyde sert quant à lui à la fabrication de batteries (Cd/Ni) (1).

En France, le taux de nickel présent dans certains produits « destinés à entrer en contact direct et prolongé avec la peau » (bijoux, boutons, fermoirs de montre, etc.) est réglementé par l'arrêté du 18 juillet 2000 (modifié par un 6 mars 2009). Il s'agit de la mise en application de la Directive européenne Nickel de 1994, désormais incluse dans REACH (2). La présence de nickel est également limitée dans les jouets par la directive 2014/84/UE du 30 juin 2014 modifiant la directive 2009/48/CE du Parlement européen et du Conseil relative à la sécurité des jouets.

De nombreux composés du nickel font l'objet au niveau européen d'un classement européen harmonisé selon le règlement (UE) n°1272/2008 dit CLP relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges.

1.2 Exposition de la population

La présence de nickel dans l'environnement est liée à des sources naturelles et anthropiques. Des événements naturels tels que les éruptions volcaniques, contribuent à la présence de nickel dans l'atmosphère. Néanmoins, la majorité des émissions de nickel dans l'environnement a pour origine les activités humaines. Les principales sources sont la combustion de charbon ou de fuel, l'incinération des déchets, l'épandage des boues d'épuration, l'extraction et la production de nickel, la fabrication de l'acier, le nickelage et les fonderies de plomb (3).

1.2.1 Expositions alimentaires

L'alimentation est la principale voie d'exposition au nickel pour la population générale ; cette voie d'exposition est susceptible de contribuer à près de 80% de l'exposition totale (4). Le nickel est présent à la fois dans les aliments et l'eau de boisson du fait de la contamination ubiquitaire de l'environnement. Il est en effet un micronutriment indispensable à la croissance des végétaux (légumes et céréales) (5). Certaines espèces végétales sont connues pour accumuler fortement le nickel et sont utilisées en phytoremédiation de sols pollués. Les aliments les plus contaminés par le nickel sont les graines oléagineuses, les fruits secs et fruits à coques ainsi que le chocolat (4-6). Le nickel peut également se retrouver dans l'alimentation du fait de son utilisation dans de nombreux produits susceptibles d'être en contact avec les aliments (ustensiles de cuisine, robinetterie, etc.). Néanmoins, cette voie d'exposition semble négligeable (4).

Selon les résultats produits dans le cadre de la deuxième Étude de l'alimentation totale française (EAT2), les principaux contributeurs de l'exposition alimentaire au nickel chez les adultes sont les consommations de boissons alcoolisées, de fruits et de légumes (6). Ces résultats étaient cohérents avec les observations faites dans les autres pays d'Europe (7). La consommation d'eau est

également une source d'exposition importante au nickel malgré l'existence des directives européenne 98/83/CE et 2003/40/CE qui limitent la concentration de nickel à 20 µg. L⁻¹ dans les eaux de boissons, y compris les eaux minérales.

L'exposition alimentaire au nickel peut être importante chez les végétariens et entraîner des effets sanitaires néfastes chez les personnes sensibilisées au nickel (eczéma) (4).

1.2.2 Expositions environnementales

Bien que, au niveau européen, les concentrations de nickel dans l'air extérieur soient généralement inférieures aux valeurs seuils appliquées par l'Union européenne (20 ng. m⁻³) (3), l'inhalation d'air contaminé à proximité d'industries émettrices de nickel peut conduire à une surexposition au nickel. De plus, la consommation de végétaux auto-produits sur des sols contaminés est susceptible de conduire à une exposition de la population à un niveau local (7). Une exposition via l'ingestion de terre contaminée lors des contacts main-bouche est également possible, en particulier chez les enfants.

Bien que marginale (< 1% de l'exposition totale au nickel), une exposition via l'inhalation de l'air intérieur et/ou l'ingestion de poussières dans le logement peut également contribuer à l'exposition totale au nickel (7).

Le nickel est présent dans de très nombreux objets de la vie courante susceptibles d'entrer en contact avec la peau (8). Or, chez certaines personnes sensibilisées au nickel, il peut provoquer des dermatites de contact. Néanmoins, la mise en place de la Directive européenne Nickel a permis de réduire la prévalence des allergies cutanées au nickel, en particulier chez les femmes (2).

Des expositions professionnelles peuvent avoir lieu dans les secteurs de la métallurgie lors de la préparation d'aciers inoxydables ou autres aciers spéciaux, sur les chaînes de nickelage électrolytique, ou lors de catalyses en chimie organique (9).

Le tabac peut contenir des concentrations assez élevées de nickel : de 2 à 5 µg. g⁻¹ de tabac (10, 11), soit entre 0,7 et 1,5 µg de nickel contenu dans une cigarette (12). La plus grande partie de l'exposition au nickel semble être liée à l'inhalation de fumée de cigarette (13).

1.3 Devenir dans l'organisme

1.3.1 Absorption et distribution

Le nickel est faiblement absorbé quelle que soit la voie d'administration. L'absorption gastro-intestinale du nickel est comprise entre 5% et 25%. Elle dépend de la forme chimique du nickel (hydrosolubilité), du type d'aliments ingérés (absorption plus forte pour l'ingestion d'eau que pour l'ingestion d'aliments solides), mais également des caractéristiques des individus (absorption augmentée en cas de déficit en fer et diminuée en cas de présence d'aliments dans l'estomac). L'absorption respiratoire peut s'élever jusqu'à 60% pour les poussières inhalées hydrosolubles de taille inférieure à 5 µm. La pénétration percutanée est très faible mais importante cliniquement dans la dermatite de contact.

Une fois dans l'organisme, le nickel est distribué dans tout l'organisme avec une prédominance pour les reins et le foie, ainsi que dans le parenchyme pulmonaire, en cas d'inhalation.

1.3.2 Élimination

L'élimination du nickel absorbé se réalise majoritairement par les urines. Le nickel ingéré (non absorbé) est excrété dans les fèces. Lors d'une exposition par ingestion, l'élimination du nickel est donc majoritairement fécale et, dans une moindre mesure, rénale. Il existe également une excrétion du nickel dans la sueur qui peut, selon les individus et la forme du nickel, représenter une forte part

de l'élimination (14). Selon une étude réalisée chez l'homme, les excrétions dans les fèces et la sueur peuvent être respectivement 100 fois et 20 fois plus élevées que dans les urines (15).

La demi-vie d'élimination du nickel par voie urinaire est rapide (comprise entre 20 h et 27 h) (16). Le taux d'élimination est variable et dépend de l'hydrosolubilité du nickel dans les aliments ingérés. En effet, trois jours après une exposition alimentaire au nickel, 2% sont excrétés par voie urinaire lorsque des aliments solides sont ingérés, tandis que le taux d'élimination s'élève à 25% lorsqu'il s'agit d'eau de boisson (16).

1.4 Effets sanitaires

Bien que le nickel intervienne dans le métabolisme de la méthionine chez l'animal, le rôle physiologique du nickel chez l'homme est mal connu (6). Il n'entre dans la composition d'aucun système enzymatique, mais il est possible qu'il participe à la modulation de certains d'entre eux et qu'il joue un rôle dans le métabolisme glucidique et dans le cycle du fer ; dans le tube digestif, il est probable qu'il utilise le même système de transport actif.

Le sulfate de nickel est le principal allergène responsable des eczéma de contact, en particulier chez les femmes (17). En 2016, la sensibilisation cutanée au nickel concernait 14,5% de la population européenne (18).

Les expositions professionnelles par inhalation répétée de dérivés inorganiques du nickel sont susceptibles d'entraîner une atteinte des voies respiratoires (rhinite, ulcérations de la cloison nasale, anosmie, sinusite, bronchite chronique) (9). Des études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation de cancers broncho-pulmonaires, des fosses nasales et des sinus chez les travailleurs exposés au nickel, dans divers secteurs d'activité. Ces résultats ont conduit le CIRC à classer l'ensemble des composés du nickel comme « cancérigène pour l'homme » (groupe 1 du CIRC) (19). Le nickel métallique a quant à lui été classé dans le groupe 2B des agents possiblement cancérigènes pour l'homme. Des atteintes rénales tubulaires ont été rapportées chez des travailleurs exposés au nickel, dont la concentration urinaire de nickel était supérieure à 100 µg/L. Chez l'animal, le rein est le principal organe cible après exposition au nickel par voie orale.

Chez l'homme, il n'existe pas de donnée permettant d'évaluer les effets sur la fertilité ou le développement fœtal des composés du nickel. Néanmoins, les dérivés du nickel sont susceptibles d'induire des dommages à l'ADN, des aberrations chromosomiques et des micronoyaux *in vivo* et *in vitro* (20). Ces effets génotoxiques résulteraient d'une action indirecte en lien avec un stress oxydatif, l'inhibition des processus de réparation de l'ADN et/ou par des mécanismes épigénétiques (20). Le sulfate, le carbonate, le dichlorure, le dinitrate et l'hydroxyde de nickel sont classés en catégorie 1B des agents pour le développement fœtal.

1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques du nickel

L'imprégnation par le nickel est généralement estimée à partir de dosages réalisés dans des échantillons de sang ou d'urine ; la matrice urinaire étant non-invasive, elle est généralement préférée au sang dans les études conduites en population générale. Compte tenu du temps d'élimination rapide du nickel par voie rénale, en particulier des formes solubles, le dosage du nickel urinaire reflète une exposition récente (quelques heures) (21). Il existe en outre de fortes variations circadiennes des concentrations urinaires de nickel, ce qui limite l'interprétation des résultats de dosage.

Les concentrations urinaires de nickel semblent peu influencées par le sexe et l'âge du sujet (21, 22), ainsi que par la grossesse (23).

L'Étude ENNS a proposé une valeur de référence pour le nickel urinaire égale à 4 µg. g⁻¹ de créatinine pour la population adulte française (18-74 ans) (22).

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1 Contexte et objectifs

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 le plan national santé environnement (PNSE) 2 puis 3. Ce programme, préparé entre mai 2009 et mars 2010 par un Comité de pilotage mis en place et animé par Santé publique France, reposait sur la mise en place de deux études :

- Le volet périnatal mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe (Étude longitudinale française depuis l'enfance, 2011). L'objectif était d'estimer l'exposition des femmes enceintes et de leurs enfants in utero à certains polluants présents dans l'environnement et les déterminants de ces niveaux d'imprégnation (24, 25). Ce volet a fourni pour la première fois en France des indicateurs nationaux fiables et pertinents sur l'imprégnation aux polluants environnementaux des femmes enceintes.
- L'étude nationale transversale en population générale nommée Esteban (Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition), dont un des volets a été conçu pour estimer l'imprégnation de la population générale âgée de 6 à 74 ans à diverses substances de l'environnement et pour améliorer la compréhension des déterminants de l'exposition. La phase de collecte des données de l'étude Esteban a eu lieu d'avril 2014 à mars 2016.

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

- décrire les niveaux de nickel et des autres métaux de la population française continentale et établir de nouvelles valeurs de référence d'exposition ;
- étudier les variations temporelles et géographiques des niveaux d'imprégnation par le nickel par une comparaison avec les résultats d'études antérieures menées en France et à l'étranger ;
- analyser les déterminants des niveaux d'imprégnation par le nickel de la population.

2.2 Population

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

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

Pour être éligibles, les individus devaient résider au moins quatre jours par semaine dans leur résidence habituelle, maîtriser suffisamment la langue française, ne pas déménager en dehors des zones géographiques couvertes au cours de la période d'étude et ne pas souffrir d'une pathologie rendant impossible la réalisation de l'étude (alimentation artificielle entérale ou parentérale, contre-indication à un prélèvement sanguin).

2.3 Recueil des données

Les données relatives aux trois grandes thématiques étudiées dans Esteban ont principalement été recueillies par questionnaires (renseignés en face à face avec un enquêteur se rendant au domicile des participants et par auto-questionnaires papier ou via internet selon le choix des participants). Des données démographiques, socio-économiques, sur l'alimentation, l'activité physique, la sédentarité, l'environnement résidentiel et professionnel, la santé générale et la consommation de soins ont été recueillies à travers la passation de différents questionnaires. D'autre part, l'ensemble des mesures et des prélèvements biologiques (sang, urines, mèche de cheveux) de l'étude Esteban ont été effectués dans le cadre d'un examen de santé. Pour ce faire, Santé publique France s'est appuyé sur le réseau des centres d'examen de santé de l'Assurance maladie (CES). Pour les enfants, et les adultes qui en avaient exprimé le choix, l'examen de santé était effectué à domicile, avec la venue d'un infirmier diplômé d'état (IDE). Les traitements immédiats des prélèvements biologiques ont été réalisés dans les laboratoires d'analyses rattachés aux CES.

Des informations plus détaillées sur l'ensemble des données recueillies et sur les aspects opérationnels de la réalisation de l'étude Esteban sont disponibles dans un article spécifique décrivant le protocole de l'étude (26).

2.4 Collecte et traitement des échantillons biologiques urinaires

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 pouvant impacter les dosages des biomarqueurs.

L'ensemble des échantillons en provenance des laboratoires ont été transportés par camion réfrigéré au centre de ressources biologiques de l'hôpital Bretonneau au CHU de Tours afin d'y être conservés dans des congélateurs à -80°C. Le transport des échantillons des laboratoires vers la biothèque était organisé de façon régulière tout au long de l'enquête.

2.5 Dosage du nickel

Le laboratoire ChemTox (France, 67) disposait d'un volume de 10 mL pour réaliser l'analyse de tous les métaux urinaires d'Esteban. Les échantillons d'urine étaient conditionnés en tubes en polypropylène de 5 mL et 10 mL. Afin de limiter au maximum la manipulation des échantillons pour éviter d'éventuelles contaminations lors de la réunion de tubes, l'analyse a été préférentiellement réalisée sur les tubes de 10 mL lorsqu'ils étaient disponibles. Le laboratoire a développé une méthode analytique permettant le dosage de 27 éléments métalliques dont le nickel 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 ^{60}Ni). 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. Les limites de détection et de quantification du nickel sont respectivement égales à 0,02 $\mu\text{g. L}^{-1}$ et 0,07 $\mu\text{g. L}^{-1}$. Le laboratoire a réalisé un étalonnage complet tous les 100 échantillons à l'aide de 5 niveaux de concentration et vérifié

l'étalonnage proche de la LOQ tous les 20 échantillons. Un « blanc méthode » a été analysé tous les 10 échantillons pour garantir le circuit analytique ainsi que des contrôles de qualité internes (CQI) au cours des séries analytiques sur plusieurs niveaux de concentration, pour établir des cartes de contrôle et satisfaire aux critères de Westgard. Le laboratoire a utilisé des matériaux de référence urine Seronorm pour vérifier la justesse de sa méthode et a participé à des contrôles de qualité externes organisés par le centre de toxicologie du Québec. Les calculs de justesse, fidélité intermédiaire et d'incertitude ($k=2$) ont été réalisés sur 3 niveaux de concentrations (proche LOQ, moyen et élevé). Les biais de justesse et les coefficients de variabilité (CV) associés à la fidélité intermédiaire étaient inférieurs à 30% selon les niveaux de concentration. Six échantillons dits « témoins » (ampoule d'eau 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 nickel à un niveau quantifiable montrant ainsi l'absence d'une éventuelle contamination par l'environnement lors de la 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 pour le nickel.

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

2.6 Dosage de la créatinine

Le laboratoire ChemTox disposait d'un volume de 0,5 mL d'urine pour réaliser le dosage de la créatinine urinaire. L'analyse était réalisée par spectrophotométrie à 546 nm selon la méthode de Jaffé qui consiste à mesurer l'intensité de la coloration du complexe rouge-orangé formé par la créatinine et l'acide picrique en milieu basique. La mesure était effectuée en cinétique : la vitesse de formation de la coloration étant proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon. Le domaine de mesure s'étendait de 0,1 à 54 mmol. L⁻¹. Les CV de répétabilité et de fidélité intermédiaire étaient inférieurs à 2%. L'incertitude ($k=2$) était inférieure à 3% et le biais de justesse inférieur à 4%.

2.7 Analyses statistiques

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 (26).

Le dosage du nickel et des autres métaux a été réalisé sur l'ensemble de l'échantillon parmi les individus qui avaient participé au volet examen de santé de l'étude et disposaient d'une quantité d'urine suffisante (10 mL) en biothèque pour permettre de réaliser ce dosage.

Le processus de calcul des pondérations a été effectué en trois étapes. La première étape a consisté à établir des pondérations initiales dues au plan de sondage. En second lieu, les poids de sondage ont été ajustés par rapport à la non-réponse totale. Cette étape a été réalisée en utilisant la méthode des scores (27), 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 le package ICE de Stata (28). 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 (29).

2.7.3 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. L'ensemble des analyses prend en compte le plan de sondage de l'étude.

2.7.4 Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation

L'étude des facteurs de risques liés aux niveaux d'imprégnation par le nickel a été réalisée à partir d'un modèle linéaire généralisé (GLM) prenant en compte le plan de sondage de l'étude. Les concentrations en nickel 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 de nickel. 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 le cuivre 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 du nickel urinaire, 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 du nickel urinaire :

- 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 du nickel testés dans les modèles construits pour les adultes et les enfants sont listés en annexe.

2.7.5 Logiciels utilisés

L'imputation des données manquantes ou censurées a été réalisée avec le module ICE de la version 14 de Stata (30). Les analyses statistiques (descriptives et multivariées) ont été réalisées avec le package Survey (31) du logiciel R (32).

3. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES DE L'IMPRÉGNATION PAR LE NICKEL CHEZ LES ADULTES

3.1 Description des concentrations en nickel chez les adultes

Les résultats d'imprégnation par le nickel sont présentés dans les tableaux 1 et 2.

Plus de 97% de la population présente des concentrations détectables et quantifiables en nickel (supérieures à la LOD de 0,02 µg. L⁻¹ et supérieurs à la LOQ de 0,07 µg. L⁻¹).

La moyenne géométrique est égale à 1,53 µg. L⁻¹ (2,04 µg. g⁻¹ de créatinine). Le 95^e percentile de la distribution des niveaux d'imprégnation par le nickel est égal à 5,10 µg L⁻¹ (7,30 µg. g⁻¹ de créatinine).

TABLEAU 1

Distribution des concentrations urinaires en nickel (en µg. L⁻¹) des adultes âgés de 18 à 74 ans, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	2419	1,53	[1,43 ; 1,65]	0,59	1,03	1,74	2,70	3,97	5,10	[4,75 ; 5,45]
Sexe										
Homme	1060	1,61	[1,48 ; 1,75]	0,65	1,03	1,73	2,76	3,95	4,87	[4,49 ; 5,25]
Femme	1359	1,47	[1,32 ; 1,63]	0,54	1,03	1,74	2,65	3,98	5,38	[4,69 ; 6,12]
Âge (ans)										
18-29	161	1,89	[1,65 ; 2,17]	0,78	1,21	2,05	3,14	4,82	6,05	[4,99 ; 7,73]
30-44	609	1,67	[1,49 ; 1,87]	0,67	1,07	1,79	2,85	4,29	5,63	[4,78 ; 6,61]
45-59	893	1,48	[1,36 ; 1,62]	0,58	1,08	1,68	2,53	3,68	4,47	[4,09 ; 4,79]
60-74	756	1,25	[1,07 ; 1,46]	0,46	0,87	1,46	2,37	3,43	4,33	[3,90 ; 4,74]

LOD = 0,02 µg L⁻¹ ; %>LOD = 97,8 % ; LOQ = 0,07 µg L⁻¹ ; %>LOQ = 97,5 %

TABLEAU 2

Distribution des concentrations urinaires en nickel (en µg. g⁻¹ de créatinine) des adultes âgés de 18 à 74 ans, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	2419	2,04	[1,90 ; 2,20]	0,75	1,33	2,18	3,52	5,54	7,30	[6,69 ; 8,20]
Sexe										
Homme	1060	1,77	[1,62 ; 1,93]	0,70	1,17	1,81	2,90	4,55	5,59	[5,15 ; 6,30]
Femme	1359	2,33	[2,10 ; 2,59]	0,86	1,55	2,59	4,08	6,48	8,82	[7,68 ; 9,58]
Âge (ans)										
18-29	161	1,84	[1,59 ; 2,13]	0,75	1,15	1,96	3,02	4,88	6,80	[5,03 ; 9,67]
30-44	609	1,89	[1,69 ; 2,13]	0,66	1,24	1,89	3,15	5,32	6,53	[5,95 ; 7,27]
45-59	893	2,10	[1,91 ; 2,31]	0,82	1,42	2,30	3,47	5,29	7,02	[6,31 ; 8,39]
60-74	756	2,32	[2,02 ; 2,66]	0,80	1,51	2,65	4,20	6,43	9,13	[7,97 ; 10,78]

3.2 Comparaison avec des études françaises et internationales

Le tableau 3 présente les résultats d'imprégnation par le nickel de différentes études en population générale en France ou à l'étranger exprimés en $\mu\text{g L}^{-1}$ à des fins de comparaison.

En France, l'imprégnation par le nickel au sein de la population générale a été précédemment estimée par l'étude ENNS en 2006-2007 (22) et dans le Nord de la France par l'étude Imepoge (33). Dans cette étude, la concentration urinaire moyenne en nickel est égale à $1,53 \mu\text{g L}^{-1}$ pour la population générale adulte âgée entre 18 et 74 ans. Cette moyenne géométrique ainsi que le percentile 95 sont similaires à ce qui a pu être retrouvé précédemment dans l'étude ENNS en 2006-2007 (22), dans d'autres études européennes (34-36) ou au Canada (37).

TABLEAU 3

Niveaux d'imprégnation par le nickel observés en France et à l'étranger chez les adultes (en $\mu\text{g L}^{-1}$)

Pays	Étude	Année	Population	n	Matrice	MG ($\mu\text{g L}^{-1}$)	P95 ($\mu\text{g L}^{-1}$)	%>LOQ (LOQ $\mu\text{g L}^{-1}$)
France	Esteban	2014 - 2016	Adultes (18-74 ans)	2 419	Urine	1,53 (Médiane = 1,74)	5,10	97,5% (0,07)
France	ENNS (22)	2006-2007	Adultes (18-74 ans)		Urine	1,36	4,54	97,9% (0,129)
France (Nord)	Imepoge (33)	2008-2010	Adultes (20-59 ans)	1 910	Urine	2,00	5,99	98,4% > LOD (LOD = 0,063)
Belgique	(35)	2013	Adultes	379	Urine	1,73	4,73	-
Canada	ECMS (37)	2009-2011	6-79 ans	5 737	Urine	1,3	4,8	95,7% > LOD (LOD = 0,3)
Angleterre	Morton (36)	2014	Adultes	132	Urine	Médiane = 1,99	6,35	96% (0,271)

4. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES DE L'IMPRÉGNATION PAR LE NICKEL CHEZ LES ENFANTS

4.1 Niveaux de nickel chez les enfants

Les résultats d'imprégnation par le nickel chez les enfants sont présentés dans les tableaux 4 et 5.

Presque toute la population d'enfants présente des concentrations détectables en nickel (supérieures à la LOD de 0,02 $\mu\text{g. L}^{-1}$), et presque tous ont des niveaux de nickel quantifiables (supérieurs à la LOQ de 0,07 $\mu\text{g. L}^{-1}$).

La moyenne géométrique est égale à 2,28 $\mu\text{g. L}^{-1}$ (2,25 $\mu\text{g/g}$ de créatinine). Le 95^e percentile de la distribution des niveaux d'imprégnation par le nickel est égal à 6,61 $\mu\text{g. L}^{-1}$ (6,58 $\mu\text{g. g}^{-1}$ de créatinine).

TABLEAU 4

Distribution des concentrations urinaires en nickel (en $\mu\text{g. L}^{-1}$) des enfants âgés de 6 à 17 ans, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95% P95
Total	1 052	2,28	[2,13 ; 2,45]	0,93	1,55	2,41	3,72	5,55	6,61	[6,14 ; 7,14]
Sexe										
Garçon	535	2,14	[1,95 ; 2,34]	0,90	1,46	2,33	3,39	4,87	5,96	[5,41 ; 6,55]
Fille	517	2,44	[2,21 ; 2,69]	0,96	1,67	2,56	4,13	6,02	7,44	[6,29 ; 9,53]
Âge (ans)										
6-10	477	2,28	[2,08 ; 2,51]	1,04	1,62	2,38	3,55	5,10	6,09	[5,45 ; 6,87]
11-14	389	2,50	[2,25 ; 2,77]	0,98	1,68	2,54	4,06	6,19	7,60	[6,55 ; 9,16]
15-17	186	2,00	[1,68 ; 2,37]	0,74	1,31	2,19	3,67	5,31	6,44	[5,33 ; 9,27]

LOD = 0,02 $\mu\text{g. L}^{-1}$; %>LOD = 99,1 % ; LOQ = 0,07 $\mu\text{g. L}^{-1}$; %>LOQ = 99,1 %

TABLEAU 5

Distribution des concentrations urinaires en nickel (en $\mu\text{g. g}^{-1}$ de créatinine) des enfants âgés de 6 à 17 ans, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	1052	2,25	[2,09 ; 2,41]	0,97	1,50	2,38	3,48	5,09	6,58	[5,81 ; 7,45]
Sexe										
Garçon	535	2,07	[1,88 ; 2,29]	0,91	1,40	2,27	3,18	4,46	5,45	[4,86 ; 6,57]
Fille	517	2,43	[2,23 ; 2,65]	1,02	1,60	2,50	3,80	5,80	7,18	[6,24 ; 9,01]
Âge (ans)										
6-10	477	2,87	[2,61 ; 3,17]	1,40	1,98	2,97	4,19	5,93	7,86	[6,27 ; 10,80]
11-14	389	2,22	[2,04 ; 2,42]	0,97	1,49	2,29	3,25	4,64	5,80	[5,18 ; 6,71]
15-17	186	1,45	[1,24 ; 1,69]	0,52	1,07	1,51	2,41	3,44	4,62	[3,41 ; 6,66]

4.2 Comparaison avec des études françaises et internationales

Le tableau 6 présente les résultats d'imprégnation par le nickel de différentes études chez les enfants en France ou à l'étranger exprimés en $\mu\text{g. L}^{-1}$ à des fins de comparaison.

En France, l'imprégnation par le nickel au sein de la population des enfants n'avait pas été précédemment estimée. Dans cette étude, la concentration urinaire moyenne en nickel est égale à $2,28 \mu\text{g. L}^{-1}$ pour la population des enfants âgés entre 6 et 17 ans. Cette moyenne est plus élevée par rapport à ce qui a pu être retrouvé dans l'étude canadienne (37) ou dans d'autres études européennes (38-40).

TABLEAU 6

Niveaux d'imprégnation par le nickel observés en France et à l'étranger chez les enfants (en $\mu\text{g L}^{-1}$)

Pays	Étude	Année	Population	n	MG ($\mu\text{g L}^{-1}$)	P95 ($\mu\text{g L}^{-1}$)	%>LOQ (LOQ $\mu\text{g L}^{-1}$)
France	Esteban	2014 - 2016	Enfants (6-17 ans)	1 052	2,28 (2,25 $\mu\text{g. g}^{-1}$ creat.)	6,61	99,1% (0,07)
Canada	ECMS (37)	2009-2011	6-11 ans	1 061	1,7	5,8	97%> LOD (LOD = 0,3)
			12-19 ans	1 041	1,6	4,7	
Allemagne	GerES IV (38)	2003-2006	6-8 ans	390	1,34	4,90	90-93% (0,5)
			9-11 ans	402	1,14	3,78	
			12-14 ans	464	1,23	3,97	
Espagne	Aguilera (39)	2009	5-17 ans	224 (Ria of Huelva = Zone polluée)	1,44	10,65	53%> LOD (LOD = 1,00)
				194 (autres villes d'Andalousie)	1,71	8,99	60%> LOD (LOD = 1,00)
Belgique	Fierens (40)	2009	7-11 ans	98	1,75 $\mu\text{g. g}^{-1}$ creat.	-	-

5. DÉTERMINANTS DE L'IMPRÉGNATION PAR LE NICKEL CHEZ LES ADULTES ET ENFANTS

Aucun déterminant recherché n'a été retrouvé comme influençant significativement les concentrations urinaires en nickel chez les adultes (tableaux 7 et 8).

TABLEAU 7

Déterminants associés aux concentrations urinaires en nickel ajustées sur la concentration en créatinine (variables qualitatives) chez les adultes de l'étude Esteban 2014-2016

Variable qualitative	Effectif de l'échantillon (% dans la population)	% de variation [IC95%]
Sexe		
Homme	1 060 (47,9)	-9,7 [-20,2 ; 2,1]
Femme	1 359 (52,1)	Référence
Nombre d'enfants dans le foyer*		
Pas d'enfant	1 622 (65,0)	Référence
Au moins un enfant	797 (35,0)	1,8 [-9,7 ; 14,7]
Diplôme*		
Aucun, CEP, BEP, BEPC, CAP, Brevet élémentaire, Brevet de compagnon,	678 (48,0)	Référence
Baccalauréat (Général, Technologique)	462 (20,2)	-0,2 [-12,2 ; 13,3]
1 ^{er} cycle	601 (15,1)	-6,1 [-17,6 ; 7,1]
2 ^e cycle	678 (16,6)	-2,6 [-14,2 ; 10,7]
Contact avec des pigments pdt les activités de loisirs ou de bricolage		
Non	2 353 (97,7)	Référence
1 à 3 fois par mois	58 (2,3)	1,8 [-9,7 ; 14,7]

* variable d'ajustement

TABLEAU 8

Déterminants associés aux concentrations urinaires en nickel ajustées sur la concentration en créatinine (variables quantitatives) chez les adultes de l'étude Esteban 2014-2016

Variable quantitative	P50 [P25 – P75]	Variation entre le P25 et le P75% [IC95%]
Log (créatinine)* (g.L ⁻¹)	0,8 [0,5 ; 1,3]	73,1 [51,9 ; 97,3]
Âge (ans)	48,0 [35,0 ; 59,0]	-2,0 [-12,2 ; 9,4]
IMC	24,9 [22,3 ; 28,4]	0,8 [-9,3 ; 12,0]

*variable d'ajustement

Dans cette étude, comme présenté dans les tableaux 9 et 10, les concentrations urinaires en nickel sont diminuées chez les garçons d'environ 17% par rapport aux concentrations mesurées chez les filles mais aussi avec l'âge des enfants (diminution des concentrations en nickel d'environ 30% entre les enfants âgés de 8 ans et ceux de 14 ans). Par contre, comme chez les adultes, aucun déterminant de l'exposition n'a été retrouvé comme influençant les concentrations en nickel chez les enfants.

TABLEAU 9

Déterminants associés aux concentrations urinaires en nickel ajustées sur la concentration en créatinine (variables qualitatives) chez les enfants de l'étude Esteban 2014-2016

Variable qualitative	Effectif de l'échantillon (% dans la population)	% de variation [IC95%]
Sexe		
Garçon	535 (49,6 %)	-17,1 (-25,5 ; -7,8)
Fille	517 (50,4 %)	Référence
Ressenti sur les finances du foyer*		
À l'aise	221 (16,3 %)	-16,9 [-30,7 ; -0,3]
Ça va	394 (34,1 %)	-11,9 [-21,5 ; -1,2]
C'est juste	103 (10,0 %)	-3,5 [-20,8 ; 17,6]
Il faut faire attention ou arrive difficilement ou avec des dettes	330 (39,6 %)	Référence
Vie en couple*		
Oui	936 (81,5 %)	Référence
Non	116 (18,5 %)	-6,0 [-18,3 ; 8,1]

*variable d'ajustement

TABLEAU 10

Déterminants associés aux concentrations urinaires en nickel ajustées sur la concentration en créatinine (variables quantitatives) chez les enfants de l'étude Esteban 2014-2016

Variable quantitative	P50 [P25 – P75]	Variation entre le P25 et le P75 % [IC95%]
Log (créatinine)* (g. L ⁻¹)	1,1 [0,7 ; 1,5]	110,1 [82,6 ; 141,8]
Âge (ans)	11 [8 ; 14]	-30,2 [-39,9 ; -18,9]
IMC	18,0 [16,0 ; 20,9]	2,6 [-11,1 ; 18,5]

*variable d'ajustement

6. DISCUSSION SUR L'IMPRÉGNATION DE LA POPULATION FRANÇAISE PAR LE NICKEL

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 (41, 42). 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...) (41).

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 attendues¹.

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 rapports². 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.

L'étude Esteban a permis de donner pour la première fois la distribution de nickel chez les enfants vivant en France métropolitaine en 2014-2016, il n'est donc pas possible de comparer ces données avec des études précédentes en population générale française. Par contre, chez les adultes, les niveaux d'imprégnation par le nickel, issus de l'étude Esteban sont similaires à ceux observés dans l'étude ENNS en 2006-2007 (22).

Les résultats obtenus dans l'étude Esteban chez les adultes sont comparables aux résultats retrouvés dans la littérature à l'étranger (35-37) hormis au Canada (37) où les niveaux

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28265873>

² <https://www.cdc.gov/exposurereport/>

d'imprégnation par les métaux sont plus faibles qu'en Europe et qu'en France. Dans la population des enfants, les résultats retrouvés dans l'étude Esteban sont supérieurs à ceux qui peuvent être observés à l'étranger (38-40).

Dans cette étude, aucun déterminant de l'exposition n'a été retrouvé comme associé aux concentrations en nickel dans la population des adultes ou des enfants, contrairement à l'étude ENNS dans laquelle, la consommation de fruits et de légumes augmentait l'imprégnation par le nickel (22).

Toutefois, l'absence d'association entre les facteurs d'exposition disponible dans l'étude Esteban et l'imprégnation par le nickel doivent être interprétées avec précaution car les études transversales ne permettent pas à elles-seules de déterminer la causalité entre les sources d'exposition potentielles étudiées et les niveaux d'imprégnation mesurés. Ceci est particulièrement le cas pour les biomarqueurs d'exposition à demi-vie relativement courte, tel que le nickel, dosé à partir d'un prélèvement urinaire unique et ponctuel. Compte tenu de sa demi-vie relativement courte, l'absence d'association observée entre une source d'exposition potentielle et les niveaux d'imprégnation, ne signifie pas que cette source d'exposition ne constitue pas une source d'exposition au nickel.

Chez les enfants, l'âge et le sexe sont retrouvés comme influençant les concentrations urinaires en nickel. Les enfants les plus jeunes sont plus imprégnés par le nickel. Ce résultat a déjà été retrouvé pour d'autres substances car ceux-ci ont un poids corporel plus faible par rapport à leurs apports alimentaires, comparativement aux adultes ou aux enfants plus âgés. Ils peuvent également avoir des comportements plus exposants.

7. VALEURS DE RÉFÉRENCE D'EXPOSITION (VRE) AU NICKEL À PARTIR DES RÉSULTATS DE NICKEL URINAIRE DE L'ÉTUDE ESTEBAN

D'une manière générale, la VRE renseigne sur un niveau particulier d'imprégnation de la population générale française (population de référence) au-delà duquel on peut vraisemblablement considérer l'imprégnation comme anormalement élevée. Les VRE ne renseignent pas sur un quelconque effet sanitaire et ne doivent pas être confondues avec les valeurs limites biologiques d'imprégnation. La VRE établie à partir des données d'exposition permet de comparer les résultats mesurés chez un individu ou un sous-groupe de population par rapport à l'imprégnation de la population de référence. Ainsi, il est possible d'identifier des individus surexposés par rapport à la population de référence. En France, les seules VRE existantes pour la population générale sont celles produites à partir des résultats de l'étude ENNS en 2006-2007. L'étude Esteban, réalisée en 2014-2016 permet leur actualisation et fournit pour la première fois des VRE chez les enfants âgés de 6 à 17 ans. La multiplicité des méthodes disponibles pour produire des VRE a conduit Santé publique France à définir et publier une stratégie nationale de production des VRE (43, 44). La méthode de production des VRE françaises a été inspirée des travaux de la commission allemande de biosurveillance (45) et des travaux canadiens à partir de l'enquête ECMS (46). C'est donc la valeur arrondie du percentile 95, comprise dans l'intervalle de confiance à 95%, qui a été choisie.

Chez les enfants, les découpages de la population en classes d'âges ou par sexe n'ont pas mis en évidence de différences significatives entre les percentiles 95 de chacune des tranches d'âge ou de chaque sexe. Il n'a donc pas été jugé pertinent d'établir des VRE tenant compte d'un critère « âge » ou « sexe » comme critère de partition.

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

TABLEAU 11

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

Biomarqueur	Effectif	Classe d'âge	P95 (IC95%)	VRE ₉₅
Ni	1 052	6-17 ans	6,61 [6,14 ; 7,14]	6,6

Chez les adultes, les découpages de la population en classes d'âges ou par sexe n'ont pas mis en évidence de différences significatives entre les percentiles 95 de chacune des tranches d'âge. Il n'a donc pas été jugé pertinent d'établir des VRE tenant compte d'un critère « âge » ou « sexe » comme critère de partition.

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

TABLEAU 12

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

Biomarqueur	Effectif	Classe d'âge	P95 (IC95%)	VRE95
Ni	2 419	18-74 ans	5,10 [4,75 ; 5,45]	5,1

Les VRE issues de l'étude ENNS étaient exprimées en $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine mais pour les raisons évoquées dans la discussion et d'après la méthode produite par Santé publique France, les VRE d'après l'étude Esteban sont exprimées en $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$.

8. CONCLUSION

L'étude Esteban a permis pour la première fois de décrire l'exposition au nickel chez les enfants vivant en France métropolitaine en 2014-2016. Les niveaux mesurés chez les adultes étaient similaires à ceux mesurés dans l'étude ENNS en 2006-2007 ou dans les pays étrangers hormis le Canada. Par contre, les niveaux mesurés chez les enfants étaient supérieurs à ce qui a pu être observés dans la littérature. Ces données permettent d'établir des valeurs de référence d'exposition de la population française au nickel et d'avoir une première description de la concentration en nickel dans la population française des enfants pour la période 2014-2016. Ces éléments seront particulièrement utiles pour évaluer lors de prochaines enquêtes l'évolution des imprégnations de la population française par le nickel.

Il n'a pas été possible d'identifier les déterminants de l'exposition au nickel, hormis l'âge et le fait que les enfants les plus jeunes sont les plus exposés au nickel. L'influence de l'âge sur l'imprégnation est retrouvée pour d'autres substances et s'expliquent par les comportements et leurs masses corporelles plus faibles. Enfin, en l'absence de seuil sanitaire dans les urines, les niveaux de nickel mesurés ne permettent pas d'estimer le risque sanitaire que représentent les niveaux d'imprégnation mesurés ici.

Références bibliographiques

1. Hertel RF MT, Muller VR. Nickel - Environmental Health Criteria 108. Geneva: IPCS - World Health Organization; 1991. .
2. Garg S, Thyssen JP, Uter W, Schnuch A, Johansen JD, Menné T, et al. Nickel allergy following European Union regulation in Denmark, Germany, Italy and the U.K. *Br J Dermatol*. 2013;169(4):854-8.
3. Buekers J, De Brouwere K, Lefebvre W, Willems H, Vandenbroele M, Van Sprang P, et al. Assessment of human exposure to environmental sources of nickel in Europe: Inhalation exposure. *The Science of the total environment*. 2015;521-522:359-71.
4. EFSA. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of nickel in food and drinking water. *EFSA Journal*. 2015;2(13):202.
5. Brown PH, Welch RM, Cary EE. Nickel: a micronutrient essential for higher plants. *Plant Physiol*. 1987;85(3):801-3.
6. Anses. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2), Tome 1, Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-oestrogènes, Maison Alfort: 2011.
7. De Brouwere K, Buekers J, Cornelis C, Schlekot CE, Oller AR. Assessment of indirect human exposure to environmental sources of nickel: oral exposure and risk characterization for systemic effects. *The Science of the total environment*. 2012;419:25-36.
8. Lidén C, Johnsson S. Nickel on the Swedish market before the Nickel Directive. *Contact Dermatitis*. 2001;44(1):7-12.
9. INRS. Fiche toxicologique n°68 - Nickel et ses oxydes. 2009.
10. Stojanović D, Nikić D, Lazarević K. The level of nickel in smoker's blood and urine. *Cent Eur J Public Health*. 2004;12(4):187-9.
11. Fresquez MR, Pappas RS, Watson CH. Establishment of toxic metal reference range in tobacco from US cigarettes. *Journal of analytical toxicology*. 2013;37(5):298-304.
12. Afridi HI, Talpur FN, Kazi TG, Brabazon D. Estimation of Aluminum, Arsenic, Lead and Nickel Status in the Samples of Different Cigarettes and their Effect on Human Health of Irish Smoker Hypertensive Consumers. *Clin Lab*. 2015;61(9):1147-56.
13. Torjussen W, Zachariassen H, Andersen I. Cigarette smoking and nickel exposure. *J Environ Monit*. 2003;5(2):198-201.
14. Sunderman FW, Jr. A review of the metabolism and toxicology of nickel. *Ann Clin Lab Sci*. 1977;7(5):377-98.
15. Horak E, Sunderman FW, Jr. Fecal nickel excretion by healthy adults. *Clinical chemistry*. 1973;19(4):429-30.
16. Nielsen GD, Søderberg U, Jørgensen PJ, Templeton DM, Rasmussen SN, Andersen KE, et al. Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity. *Toxicology and applied pharmacology*. 1999;154(1):67-75.
17. Jurado-Paloma J M-AA, Bobolea ID, Bravo CP, Gonzalez IC. Epidemiology of Contact Dermatitis. In: Ro DYS, editor. *Contact Dermatitis* 2011.
18. Diepgen TL, Ofenloch RF, Bruze M, Bertuccio P, Cazzaniga S, Coenraads PJ, et al. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br J Dermatol*. 2016;174(2):319-29.
19. IARC. Chromium, Nickel and Welding. In : IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: 1990.

20. International Agency for Research on Cancer WHO. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. Lyon: 2012.
21. Kristiansen J, Christensen JM, Iversen BS, Sabbioni E. Toxic trace element reference levels in blood and urine: influence of gender and lifestyle factors. *The Science of the total environment*. 1997;204(2):147-60.
22. 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.
23. Fort M, Cosín-Tomás M, Grimalt JO, Querol X, Casas M, Sunyer J. Assessment of exposure to trace metals in a cohort of pregnant women from an urban center by urine analysis in the first and third trimesters of pregnancy. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2014;21(15):9234-41.
24. 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.
25. 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.
26. Balicco A, Oleko A, Szego E, Boschhat 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.
27. Haziza D, Beaumont J. On the Construction of Imputation Classes in Surveys. *International Statistical Review*. International Statistical Institute (ISI) 2007;75:25-43.
28. Royston P, White I. Multiple imputation by chained equations (MICE): Implementation in Stata. *Journal of Statistical Software*. 2011;45:1-20.
29. Little RJA, RD. *Statistical analysis with missing data*. 2 éd. New York : Wiley Series in Probability and Statistics; 2002. 408 p. .
30. 2015. S. *Stata Statistical Software: Release 14*. College Station, TX: StataCorp LP.
31. T. L. *Survey: analysis of complex survey samples*. R package version 3.35-1, 2019.
32. Team. RC. *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2013. URL <http://www.R-project.org/>.
33. 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.
34. 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.
35. Hoet P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid V. Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2013;51(4):839-49.
36. Morton J, Tan E, Leese E, Cocker J. Determination of 61 elements in urine samples collected from a non-occupationally exposed UK adult population. *Toxicology letters*. 2014;231(2):179-93.
37. Santé Canada. Rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada, Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 1 (2007-2009), Ottawa (Ontario) 2010.

38. Schulz C, Angerer J, Ewers U, Heudorf U, Wilhelm M. Revised and new reference values for environmental pollutants in urine or blood of children in Germany derived from the German environmental survey on children 2003-2006 (GerES IV). *International journal of hygiene and environmental health*. 2009;212(6):637-47.
39. Aguilera I, Daponte A, Gil F, Hernández AF, Godoy P, Pla A, et al. Urinary levels of arsenic and heavy metals in children and adolescents living in the industrialised area of Ria of Huelva (SW Spain). *Environ Int*. 2010;36(6):563-9.
40. Fierens S, Rebolledo J, Versporten A, Brits E, Haufroid V, De Plaen P, et al. Human biomonitoring of heavy metals in the vicinity of non-ferrous metal plants in Ath, Belgium. *Arch Public Health*. 2016;74:42.
41. 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.
42. 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.
43. 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>.
44. 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.
45. 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.
46. 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.

ANNEXE 1 / Liste des variables testées dans les modèles multivariés chez les adultes

Variables

Facteurs d'ajustements

Indice de masse corporelle
Âge
Sexe
Composition du ménage
Personne de référence du ménage active
Nombre d'enfants dans le foyer
Statut tabagique
Diplôme
Créatinine

Déterminants

Quantité d'eau du robinet consommée (comprenant le thé, le café...)
Consommation de crustacés et mollusques
Consommation de pain et de biscottes
Consommation de riz et de pâtes
Consommation de pommes de terre
Consommation de foie, rognon, gésiers...
Consommation de biscuits, gâteaux et pâtisseries
Consommation de chocolat
Consommation de cacahuètes, amandes, pistache
Consommation de fruits issus de l'agriculture biologique
Consommation de légumes issus de l'agriculture biologique
Consommation de céréales issues de l'agriculture biologique
Fréquence d'utilisation de matériaux en métal dans les activités de loisir
Fréquence d'activités de loisir telles que l'assemblage, la réparation de composants électroniques etc.
Domaines d'activité actuels exposant aux métaux : métallurgie; recyclage métaux; usinage polissage de métaux ; fabrication du verre
Exposition aux métaux sur le lieu de travail actuel
Exposition aux métaux autres (cuivre) sur le lieu de travail actuel

ANNEXE 2 / Liste des variables testées dans les modèles multivariés chez les enfants

Variables

Facteurs d'ajustements

Indice de masse corporelle
Âge
Sexe
Composition du ménage
Personne de référence du ménage active
Ressenti sur les finances du foyer
Vie en couple
Créatinine

Déterminants

Quantité d'eau du robinet consommée (comprenant le thé, le café...)
Consommation de crustacés et mollusques
Consommation de pain et de biscottes
Consommation de riz et de pâtes
Consommation de pommes de terre
Consommation de foie, rognon, gésiers...
Consommation de biscuits, gâteaux et pâtisseries
Consommation de chocolat
Consommation de cacahuètes, amandes, pistache
Consommation de fruits issus de l'agriculture biologique
Consommation de légumes issus de l'agriculture biologique
Consommation de céréales issues de l'agriculture biologique
Fréquence d'utilisation de matériaux en métal dans les activités de loisir
Fréquence d'activités de loisir telles que l'assemblage, la réparation de composants électroniques, etc.
