

SANTÉ
ENVIRONNEMENT
TRAVAIL

JUILLET 2021

ÉTUDES ET ENQUÊTES

IMPRÉGNATION

DE LA POPULATION FRANÇAISE

PAR L'ARSENIC

Programme national de biosurveillance,
Esteban 2014-2016

Résumé

Imprégnation de la population française par l'arsenic

Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016

En raison de l'existence naturelle dans l'environnement de l'arsenic et de ses nombreuses applications industrielles ou agricoles, celui-ci est fortement présent dans notre environnement. Par ailleurs, le Centre International de recherche sur le cancer (CIRC) a classé l'arsenic et ses composés dans le groupe 1 des agents cancérigènes pour l'homme. Il a également de nombreux effets non cancérigènes.

En France, l'Étude nationale nutrition santé, ENNS, avait permis d'estimer les niveaux d'imprégnation par l'arsenic total et l'arsenic inorganique et ses deux métabolites en population générale adulte, en 2006-2007. Toutefois, aucune étude jusqu'à présent n'avait mesuré ces composés dans la population des enfants hormis certaines situations locales de sites et sols pollués. Depuis, l'étude transversale Esteban (Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition) a permis de mesurer les niveaux d'imprégnation par l'arsenic total (As T) et l'arsenic inorganique et ses deux métabolites (Asi + MMA + DMA) de la population française continentale âgée de 6 à 74 ans entre avril 2014 et mars 2016. Les taux de quantification étaient de 100% aussi bien chez les enfants que chez les adultes. Les moyennes géométriques étaient, respectivement pour l'As T et l'Asi + MMA + DMA de 27,7 et 8,2 µg/g de créatinine chez les adultes et de 17,7 et 5,4 µg/g de créatinine chez les enfants. La recherche des déterminants de l'exposition a confirmé les facteurs d'exposition connus dans la littérature : consommation de poissons et consommation de crustacés et mollusques.

Les niveaux mesurés chez les adultes étaient similaires pour l'As T mais plus élevés pour l'Asi + MMA + DMA que ceux mesurés dans l'étude ENNS en 2006-2007.

La sur-imprégnation de la population adulte française par l'As T comparativement aux pays nord-américains avait également déjà été mise en évidence dans l'étude ENNS. Toutefois, les niveaux retrouvés sont inférieurs à ceux qui peuvent être mesurés en Asie. Cet écart et le fait que celui-ci soit réduit lorsque l'on mesure l'Asi + MMA + DMA pourrait s'expliquer par une consommation de produits de la mer (source d'exposition connue de l'arsenic) plus importante en France que dans les pays nord-américains ou du nord de l'Europe. Étant donné les effets sanitaires de l'arsenic et de ses composés, il serait souhaitable de réduire les expositions. Les valeurs de référence d'exposition construites à partir de cette étude pourraient permettre d'appuyer une stratégie des pouvoirs publics.

MOTS CLÉS : BIOSURVEILLANCE ; ESTEBAN ; POPULATION GÉNÉRALE ; IMPRÉGNATION ; EXPOSITION ; SUBSTANCES CHIMIQUES ; METAUX ; ARSENIC ; ASI + MMA + DMA ; ENFANTS ; ENVIRONNEMENT

Citation suggérée : Fillol C, Balicco A, Oleko A, Gane J, Saoudi A, Zeghnoun A. *Imprégnation de la population française par l'arsenic. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016.* Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 49 p. Disponible à partir de l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr>

ISSN : 2609-2174 - ISBN-NET : 979-10-289-0662-7 - RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE — DÉPÔT LÉGAL : JUILLET 2021

Abstract

Impregnation of the French population with arsenic

National Biomonitoring Program, Esteban 2014-2016

Due to the natural existence in the environment of arsenic and its many industrial or agricultural applications, it is strongly present in our environment. In addition, the International Agency for Research on Cancer (IARC) classified arsenic and its compounds in group 1 of carcinogens for humans. It also has many non-carcinogenic effects.

In France, the National Nutrition and Health Study, ENNS, made it possible to estimate the levels of impregnation with total arsenic and inorganic arsenic and its two metabolites in the general adult population in 2006-2007. However, no study so far has measured these compounds in the population of children except for certain local situations of polluted sites and soils. Since then, the cross-sectional study Esteban (Health study on the environment, biomonitoring, physical activity and nutrition) has made it possible to measure the levels of impregnation with total arsenic (T As) and inorganic arsenic and its two metabolites (iAs + MMA + DMA) from the mainland French population aged 6 to 74 between April 2014 and March 2016. The quantification rates were 100% in both children and adults. The geometric means were, respectively for T As and iAs + MMA + DMA of 27.7 and 8.2 µg/g creatinine in adults and 17.7 and 5.4 µg/g creatinine in children. Research on the determinants of exposure confirmed the exposure factors known in the literature: consumption of fish and consumption of crustaceans and molluscs.

Levels measured in adults were similar for T As but higher for iAs + MMA + DMA than those measured in the ENNS study in 2006-2007. The over-impregnation of the French adult population by T As compared to North American countries had also already been highlighted in the ENNS study. However, the levels found are lower than those which can be measured in Asia. This difference and the fact that it is reduced when measuring iAs + MMA + DMA could be explained by a higher consumption of seafood (known source of arsenic) in France than in North American or northern European countries. Given the health effects of arsenic and its compounds, it would be desirable to reduce exposures. The exposure reference values built from this study could be used to support a government strategy.

KEY WORDS: BIOMONITORING; ESTEBAN; GENERAL POPULATION; IMPREGNATION; EXPOSURE; CHEMICAL SUBSTANCES; METALS; ARSENIC; IAS + MMA + DMA; CHILDREN; ENVIRONMENT

Auteurs

Clémence Fillol, Alexis Balicco, 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	7
1. GÉNÉRALITÉS SUR L'ARSENIC	8
1.1 Utilisations et réglementations	8
1.2 Exposition de la population	9
1.3 Devenir dans l'organisme	9
1.3.1 Absorption et distribution	9
1.3.2 Élimination	10
1.4 Effets sanitaires	11
1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques d'arsenic	11
2. MATÉRIEL ET MÉTHODES	13
2.1 Contexte et objectifs	13
2.2 Population	13
2.3 Recueil des données	14
2.4 Collecte et traitement des échantillons biologiques urinaires	14
2.5 Dosage de l'arsenic total et de l'Asi + MMA + DMA	14
2.5.1 Dosage de l'arsenic total	14
2.5.2. Dosage de l'Asi + MMA + DMA	15
2.5.3. Dosage de la créatinine	15
2.6 Analyses statistiques	16
2.6.1 Plan de sondage et pondérations	16
2.6.2 Traitement des données manquantes et censurées à gauche	16
2.6.3 Description des niveaux d'imprégnation	16
2.6.4 Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation	16
2.6.5 Logiciels utilisés	17
3. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES DE L'IMPRÉGNATION PAR L'ARSENIC CHEZ LES ADULTES	18
3.1 Arsenic total	18
3.2 Asi + MMA + DMA	19
3.3 Comparaison avec des études françaises et internationales	22
3.3.1 Arsenic total	22
3.3.2 Asi + MMA + DMA	23
4. DÉTERMINANTS DE L'IMPRÉGNATION PAR L'ARSENIC CHEZ LES ADULTES	24
4.1 Arsenic total	24
4.2 Asi + MMA + DMA	26
5. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES DE L'IMPRÉGNATION PAR L'ARSENIC CHEZ LES ENFANTS	28
5.1 Arsenic total	28
5.2 Asi + MMA + DMA	29
5.3 Comparaison avec des études françaises et internationales	32
5.3.1 Arsenic total	32
5.3.2 Asi + MMA + DMA	32

6. DÉTERMINANTS DE L'IMPRÉGNATION PAR L'ARSENIC CHEZ LES ENFANTS	34
6.1 Arsenic total.....	34
6.2 Asi + MMA + DMA	35
7. DISCUSSION	37
8. VALEURS DE RÉFÉRENCE D'EXPOSITION (VRE) À L'ARSENIC À PARTIR DES RÉSULTATS D'ARSÉNICURIE DE L'ÉTUDE ESTEBAN	41
9. CONCLUSION	43
Références bibliographiques	44
ANNEXES	48
Annexe 1. Liste des variables testées dans les modèles multivariés chez les adultes (arsenic total ou Asi + MMA + DMA)	48
Annexe 2. Liste des variables testées dans les modèles multivariés chez les enfants (arsenic total ou Asi + MMA + DMA)	49

Introduction

L'arsenic existe naturellement dans l'environnement et a ou a eu de nombreuses applications industrielles ou agricoles.

Par ailleurs, le Centre International de recherche sur le cancer (CIRC) a classé l'arsenic et ses composés dans le groupe 1 des cancérigènes pour l'homme (1). L'arsenic inorganique a également des effets non cancérigènes : dermatologiques, neurologiques, hématologiques, cardio-vasculaires, hépatiques, endocriniens (diabète) et sur le développement (1).

En France, après l'étude ENNS qui avait donné des premières valeurs d'exposition à l'arsenic 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 l'arsenic 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 2419 adultes et 1052 enfants, inclus dans l'étude entre avril 2014 et mars 2016 pour l'arsenic total et sur un sous-échantillon de 600 adultes et 600 enfants pour l'arsenic inorganique et ses deux métabolites.

Après un rappel des généralités sur l'arsenic, 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 l'analyse des déterminants de l'exposition chez les adultes et les enfants (4 et 6).

1. GÉNÉRALITÉS SUR L'ARSENIC

1.1 Utilisations et réglementations

L'arsenic est un métalloïde qui existe naturellement dans l'environnement mais peut également provenir d'activités humaines. Dans l'environnement, l'arsenic s'associe à l'oxygène, le chlore et le soufre et forme des composés inorganiques. Chez les animaux et les plantes, il s'associe au carbone et à l'hydrogène et forme des composés organiques.

Il est largement réparti dans la croûte terrestre et est retrouvé sous forme minérale (inorganique) dans les roches (99% sous forme de minerais d'or, de fer et de cuivre principalement), dans le sol, les sédiments, l'eau et l'air.

On distingue deux grandes familles de composés de l'arsenic :

- **Les composés organiques** de l'arsenic tels que l'arsénobétaine et l'arsénocholine. On les trouve notamment dans les organismes marins et dans les plantes. On y ajoute les métabolites de l'arsenic : les dérivés mono et diméthylés : l'acide monométhylarsineux (MMA (III)), l'acide diméthylarsineux (DMA (III)), l'acide monométhylarsonique (MMA (V)) et l'acide diméthylarsonique (DMA (V)).
- **Les composés inorganiques** dans lesquels l'arsenic est lié à au moins un élément autre que le carbone. Les composés minéraux les plus courants sont : l'arsénite, un sel d'arsenic trivalent (As (III), As+3), et l'arséniat, un sel d'As pentavalent (As (V), As+5). L'arsenic inorganique (Asi) est principalement d'origine géologique, mais peut également provenir d'activités industrielles.

L'arsenic a ou a eu de nombreuses applications industrielles ou agricoles dans :

- le traitement du bois, comme conservateur historique, appelé CCA car composé d'un mélange de cuivre, de chrome et d'arsenic ;
- les batteries électriques au plomb, car l'arsenic améliore la résistance à la corrosion électrique ;
- la fabrication des semi-conducteurs (sous forme d'arséniure de gallium);
- l'industrie du verre, du cuir, du papier peint, comme agent décolorant ;
- la peinture, comme pigment en association avec le cuivre ;
- la fabrication de plomb de chasse ;
- des alliages avec le cuivre, le plomb, l'or, pour augmenter leur dureté ;
- la fabrication de pesticides et notamment de fongicides dont l'utilisation dans les vignes (arsénite de soude) a été interdite le 8 novembre 2001 par le ministère chargé de l'agriculture ;
- l'industrie pharmaceutique comme traitement de certaines leucémies.

Les usages ou les concentrations en arsenic sont régis par plusieurs règlements européens s'appliquant en France, notamment :

- Arrêté du 14 mars 2007 modifié relatif aux critères de qualité des eaux conditionnées, aux traitements et mentions d'étiquetage particuliers des eaux minérales naturelles et de source conditionnées ainsi que de l'eau minérale naturelle distribuée en buvette publique.
- Arrêté du 11 janvier 2007 modifié relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique.

- Arrêté du 2 février 1998 modifié relatif aux prélèvements et à la consommation d'eau ainsi qu'aux "émissions de toute nature des installations classées pour la protection de l'environnement soumises à autorisation.
- Arrêté du 10 octobre 1996 relatif aux installations spécialisées d'incinération et aux installations de co-incinération de certains déchets industriels spéciaux.
- Arrêté du 18 décembre 1992 relatif au stockage de certains déchets industriels spéciaux ultimes et stabilisés pour les installations nouvelles et existantes.

1.2 Exposition de la population

La population générale est exposée à l'arsenic à travers plusieurs voies d'exposition :

- l'ingestion d'eau par la présence d'arsenic naturel ou par la contamination de celle-ci par des activités humaines ;
 - l'ingestion d'aliments qui ont absorbé et fixé l'arsenic, ou par dépôt direct de particules sur les cultures ;
 - l'inhalation et/ou l'ingestion de particules de poussières contenant de l'arsenic.
- L'importance relative des différentes voies dépend des sources qui varient selon la zone de résidence et les habitudes de vie. Ainsi au Bangladesh mais aussi à Taiwan, en Inde, au Mexique, au Chili, en Argentine et en Mongolie, l'ingestion d'eau représente la première voie d'exposition chez l'Homme (2-5). Alors que dans le milieu professionnel, la principale voie d'exposition est l'inhalation.

Expositions alimentaires

Dans la population générale, l'ingestion d'aliments représente la principale voie d'exposition à l'arsenic qui est principalement sous forme organique, dans les crustacés, les poissons et produits de la mer, les viandes, la volaille, les céréales et les produits laitiers. Les concentrations en arsenic inorganique (Asi) y sont généralement faibles à l'exception du riz cru, d'algues comestibles et de certaines espèces de moules qui contiennent des niveaux significatifs d'Asi.

Chez les adultes comme chez les enfants, les contributeurs majoritaires de l'exposition à l'arsenic total sont le poisson, les mollusques et crustacés. L'eau est également un contributeur non négligeable, ainsi que le lait chez les enfants. L'eau est le contributeur majoritaire à l'exposition à l'arsenic inorganique chez les adultes comme chez les enfants, suivie des boissons rafraichissantes sans alcool et du lait chez les enfants (6).

Expositions environnementales

Il existe des sources naturelles d'émission d'arsenic dans l'atmosphère dont l'activité volcanique et les feux de forêts. Les activités humaines peuvent être responsables de l'accumulation de l'arsenic dans l'environnement. La majeure partie de l'arsenic anthropique atmosphérique provient des fumées émanant des fonderies de métaux et de la combustion de produits fossiles (charbons, pétroles, huiles) qui contiennent un pourcentage important d'arsenic. La contamination de l'environnement est également imputable à la présence de pesticides agricoles et à des substances chimiques utilisées dans le traitement du bois qui contiennent de l'arsenic.

1.3 Devenir dans l'organisme

1.3.1 Absorption et distribution

L'arsenic élémentaire ingéré est mal absorbé et demeure en grande partie inchangé lorsqu'il est éliminé alors que des expériences de récupération dans les matières fécales effectuées chez des volontaires humains montrent que l'arsenic (III) et (V) solubles, ainsi que l'As organique, sont bien absorbés par voie orale (95%) et par inhalation (30 à 34%).

L'arsenic tant organique qu'inorganique n'est pas bien absorbé par la peau (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2000 and National Research Council 1999*).

Après pénétration dans l'organisme, l'Asi se retrouve rapidement dans la circulation sanguine, où il se fixe principalement à l'hémoglobine et se distribue dans tous les organes. Dans les 24 heures qui suivent, il se retrouve dans le foie, les reins, les poumons, la rate et la peau. Il est stocké surtout dans la peau, les phanères, les os et les muscles. Il n'y a pas d'organe cible ; mais en cas d'intoxication aiguë, les taux les plus importants sont retrouvés dans le foie et le rein. Le stockage d'arsenic dans la peau et les phanères est probablement lié à l'abondance des protéines renfermant des groupes sulfhydryles, avec lesquels l'arsenic réagit facilement. Chez les êtres humains, l'Asi ne semble pas traverser la barrière hémato-encéphalique mais il existe un transfert transplacentaire (7).

1.3.2 Élimination

Une fois l'arsenic présent dans l'organisme, celui-ci peut être soit métabolisé, soit directement éliminé (8).

Concernant la métabolisation de l'Asi, l'hypothèse la plus retrouvée est celle de la méthylation de l'Asi, après réduction de l'arsenic pentavalent en arsenic trivalent. Cependant, une nouvelle voie de biotransformation est récemment proposée dans laquelle les espèces d'arsenic trivalentes, liées au glutathion sont méthylées sans réaction d'oxydo-réduction (9, 10).

La méthylation de l'Asi se déroule principalement au niveau du foie. Cependant, la plupart des organes possèdent cette capacité de méthylation. Un groupe méthyle provenant de la S-adénosylméthionine est transféré sous l'action de la méthyltransférase sur l'arsenic trivalent (11). La méthylation conduit à la formation de l'acide monométhylarsonique, puis de l'acide diméthylarsonique. Ce processus tend à rendre l'arsenic moins réactif et plus facilement éliminé : la toxicité aiguë est réduite mais cela n'est pas exact pour la toxicité chronique et l'effet cancérigène. La déplétion en glutathion nécessaire au processus de méthylation diminue l'élimination de l'arsenic. La méthylation de l'arsenic est également conditionnée par des facteurs génétiques comme le polymorphisme de la méthyl transférase, son absorption, la dose, la voie d'exposition et l'âge. L'arsenic sous forme inchangée et les métabolites méthylés sont éliminés dans les urines par le rein après filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire, et réabsorption active. Des études chez des volontaires montrent que 46 à 63% de la dose d'arsenic sont éliminés dans les 4 à 5 jours après l'ingestion, 30% sont éliminés avec une demi-vie de plus d'une semaine et le reste avec une demi-vie supérieure à un mois (12, 13). La forme pentavalente, la voie orale et les faibles doses sont associées à une élimination plus rapide.

L'excrétion des composés méthylés commence environ cinq heures après l'ingestion, mais elle atteint son niveau maximal deux ou trois jours plus tard.

Ainsi, l'arsenic urinaire est normalement constitué de 10 à 20% d'arsenic non méthylé, de 10 à 20% de MMA et de 60 à 80% de DMA (13-15).

Parmi les voies d'élimination moins importantes de l'Asi, on peut citer les fèces, la bile, les poumons et la sueur. Chez les êtres humains, on estime que la demi-vie de l'Asi se situe entre deux et quarante jours (12).

Les études réalisées sur des volontaires humains indiquent que la majeure partie de l'As organique ingéré est excrétée rapidement et demeure inchangée (>80 % de la dose dans les quatre jours) (14-16).

1.4 Effets sanitaires

Contrairement à la plupart des dérivés organiques de l'arsenic qui sont considérés comme peu toxiques, les composés inorganiques présentent une forte toxicité, avec une toxicité supérieure pour l'arsenic trivalent (III, arsénites) à celle de l'arsenic pentavalent (V, arséniates).

Jusqu'au début des années 2000, on pensait que la méthylation de l'As était une voie de détoxification. En effet, cette hypothèse était basée sur le fait que le MMA (V) et le DMA (V), les formes les plus communes trouvées chez les personnes exposées, étaient rapidement excrétées et moins toxiques que l'Asi. Les formes trivalentes de MMA et de DMA sont rapidement oxydées dans l'urine et étaient difficiles à mesurer dans les études. Cependant, depuis, des méthodes ont été développées pour stabiliser et mesurer le MMA (III) et le DMA (III) dans l'urine. Ces métabolites ont alors pu être identifiés dans les échantillons d'urine de personnes exposées et des études in vitro ont établi un ordre relatif de toxicité : MMA (III) > As III > As V > MMA V = DMA V (17-19). Le DMA (III) serait, quant à lui, au moins aussi toxique que l'As (III) (18).

Le Centre International de recherche sur le cancer (CIRC) a classé l'arsenic et ses composés dans le groupe 1 des cancérigènes pour l'homme (1). En milieu professionnel, les principaux cancers retrouvés sont ceux du poumon, puis de la vessie, du foie, du tube digestif, de la peau et des organes hématopoïétiques. Dans les populations exposées à de fortes teneurs en arsenic dans l'eau (Bangladesh, Chili, Argentine, Taïwan et Mexique), les cancers cutanés (épithéliomas baso- et spinocellulaires) prédominent.

Les principaux effets non cancérigènes de l'arsenic inorganique sont dermatologiques, neurologiques, hématologiques, cardio-vasculaires, hépatiques, endocriniens : diabète et sur le développement (1).

1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques d'arsenic

L'arsenic peut être dosé chez l'homme dans le sang, les phanères et l'urine.

Dans les urines, on peut doser :

- l'arsenic total c'est-à-dire l'arsenic à la fois sous les formes organiques et inorganiques (As T) ;
- une fraction, soit la somme de l'Asi, du MMA et du DMA (Asi + MMA + DMA) ;
- les différentes formes de l'arsenic par spéciation (As (III), As (V), MMA, DMA), en complément du dosage de l'As T ou de la somme Asi + MMA + DMA.

Les teneurs en arsenic mesurées dans les urines sont le reflet d'une exposition récente, c'est-à-dire des derniers jours d'exposition. Le facteur de confusion constitué par l'apport alimentaire peut être négligé lorsque la spéciation de l'arsenic urinaire est réalisée ou lorsque la somme Asi + MMA + DMA est dosée. Cependant, l'ingestion de certains types d'aliments comme les poissons, les crustacés et les produits de la mer peuvent entraîner une augmentation de DMA d'origine alimentaire dans les urines. Il est donc recommandé de ne pas consommer ces aliments au moins 72 heures avant le prélèvement d'urines (20).

Le sang est une matrice plus difficile à étudier que l'urine et son recueil nécessite un prélèvement invasif. De plus, seul l'As T est dosé dans le sang, ce qui pose un problème de spécificité si des poissons et produits de la mer sont consommés. Enfin, après absorption, l'arsenic dans le sang est très vite éliminé (quelques heures). Son analyse est donc réservée

à des expositions récentes à de fortes doses telles qu'observées dans les intoxications aiguës (21, 22).

Les cheveux retiennent l'Asi pendant leur période de croissance en raison de leur forte teneur en kératine dont les groupements sulfhydryles se lient à l'arsenic trivalent. L'arsenic organique provenant des produits de la mer n'est pas incorporé dans les cheveux. La mesure des concentrations en arsenic dans les cheveux et les ongles peut être utilisée pour déterminer si une personne a été exposée à l'Asi au cours des derniers mois. La concentration capillaire en arsenic constitue donc un bon indicateur de l'exposition aux dérivés inorganiques en l'absence de contamination externe des cheveux. Dans le cas contraire, il est difficile de différencier les contaminations externe et interne ; il n'existe en effet pas réellement de méthode efficace et validée permettant d'éliminer les dépôts externes.

Il n'existe pas de valeur seuil sanitaire d'imprégnation pour l'arsenic. Par contre, en France, une valeur de référence en terme d'exposition a été établie pour l'Asi + MMA + DMA chez les personnes ayant respecté les recommandations alimentaires avant le prélèvement urinaire. D'après l'étude nationale nutrition santé (ENNS) (23), cette valeur est de 10 µg/g de créatinine. Il n'en existe pas pour l'arsenic total. Toutefois, l'ATSDR, considère que l'arsenic total urinaire pour une population non exposée doit être compris entre 10 et 50 µg L⁻¹. Des concentrations supérieures en arsenic total à 50 µg L⁻¹, en l'absence de consommation récente de produits de la mer, sont considérées comme élevées. Chez les professionnels exposés, la valeur-guide française concernant les métabolites urinaires de l'arsenic inorganique est de 50 µg/g de créatinine en fin de semaine (dernière mise à jour 1997)¹.

¹ http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_8#item_0.

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 dont l'arsenic total.
- 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 l'arsenic étaient les suivants :

- décrire les niveaux d'As T et d'Asi + MMA + DMA 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 l'AST et l'Asi + MMA + DMA par une comparaison avec les résultats d'études antérieures menées en France et à l'étranger
- analyser les déterminants des niveaux d'imprégnation de la population.

2.2 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 effectuées 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 (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, notamment celui des bisphénols.

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 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 de l'arsenic total et de l'Asi + MMA + DMA

2.5.1 Dosage de l'arsenic total

Le laboratoire Chemtox disposait d'un volume de 10 mL d'urine pour réaliser l'analyse de l'ensemble des métaux. Les échantillons étaient conditionnés dans des cryotubes en polypropylène (PP) de 5 ou 10 mL. Le laboratoire a développé une méthode analytique permettant le dosage de ces composés par chromatographie liquide haute performance couplée à une spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (HPLC - ICP/MS).

La limite de détection (LOD) est le plus petit signal exprimé en quantité ou en concentration qui peut être observé dans un blanc de réaction, avec une probabilité donnée. Les limites de quantification (LOQ) ont été calculées 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 10 mesures répétées, à un niveau de concentration estimé proche de cette valeur. La LOD et la LOQ calculées sont respectivement de $0,01 \mu\text{g L}^{-1}$ et $0,04 \mu\text{g L}^{-1}$.

La courbe de calibration a été réalisée grâce à 5 points de concentration et vérifiée tous les 100 échantillons. De même, l'étalonnage proche de la LOQ a été vérifié tous les 20 échantillons. Un « blanc méthode » a été analysé tous les 10 échantillons pour garantir la non-contamination du circuit analytique. Des contrôles de qualité internes (CQI) ont été dosés au cours des séries analytiques sur plusieurs niveaux de concentration pour établir des cartes de contrôle et satisfaire aux critères de Westgard. Les calculs de fidélité intermédiaire et d'incertitude ($k=2$) ont été réalisés sur plusieurs niveaux de concentrations (proche LOQ et plus élevé) et étaient de l'ordre de 20%.

Ainsi, 2419 échantillons « adultes » et 1052 échantillons « enfants » ont été analysés pour l'arsenic total.

2.5.2. Dosage de l'Asi + MMA + DMA

Le laboratoire LEA Vendée disposait d'un volume de 2 mL d'urine pour réaliser le dosage de l'Asi + MMA + DMA. Les échantillons étaient conditionnés dans des cryotubes en polypropylène (PP) de 1 ou 2 mL. Le laboratoire a développé une méthode analytique permettant le dosage de ces composés par chromatographie liquide haute performance couplée à une spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (HPLC - ICP/MS).

La limite de détection (LOD) est le plus petit signal exprimé en quantité ou en concentration qui peut être observé dans un blanc de réaction, avec une probabilité donnée. Les limites de quantification (LOQ) ont été calculées sur la base de 3 fois l'intensité moyenne du bruit de fond déterminé sur le signal (transition MS/MS) le moins sensible suite à la réalisation de 10 mesures répétées, à un niveau de concentration estimé proche de cette valeur. La LOD et la LOQ calculées sont respectivement de $0,2 \mu\text{g L}^{-1}$ et $0,5 \mu\text{g L}^{-1}$.

La courbe de calibration a été réalisée grâce à 6 points de concentration et vérifiée tous les 30 échantillons. De même, l'étalonnage proche de la LOQ a été vérifié tous les 20 échantillons. Un « blanc méthode » a été analysé tous les 10 échantillons pour garantir la non-contamination du circuit analytique. Des contrôles de qualité internes (CQI) ont été dosés au cours des séries analytiques sur plusieurs niveaux de concentration pour établir des cartes de contrôle et satisfaire aux critères de Westgard.

Ainsi, 600 échantillons « adultes » et 600 échantillons « enfants » ont été analysés pour l'Asi + MMA + DMA.

2.5.3. 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 les biais de justesse inférieurs à 4%.

2.6 Analyses statistiques

2.6.1 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 (1).

Le dosage de l'As T a été réalisé sur l'ensemble de l'échantillon alors que le dosage de l'Asi + MMA + DMA a été réalisé sur un sous-échantillon aléatoire de sujets parmi les individus qui avaient participé au volet examen de santé de l'étude et disposaient d'une quantité d'urine suffisante (2mL) 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 (2), 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...).

2.6.2 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 (27). 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 (28).

2.6.3 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.

2.6.4 Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation

L'étude des facteurs de risques liés aux niveaux d'imprégnation par l'As T et l'Asi + MMA + DMA a été réalisée à partir d'un modèle linéaire généralisé (GLM) prenant en compte le plan

de sondage de l'étude. Les concentrations d'As T et Asi + MMA + DMA 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'arsenic urinaire. 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 l'As T urinaire ou l'Asi + MMA + DMA urinaire 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 de l'As T urinaire ou de l'Asi + MMA + DMA 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 de l'As T urinaire ou de l'Asi + MMA + DMA 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 de l'As T ou de l'Asi + MMA + DMA testés dans les modèles construits pour les adultes et les enfants sont listés en annexe.

2.6.5 Logiciels utilisés

L'imputation des données manquantes ou censurées a été réalisée avec le module ICE de la version 14 de Stata (29). Les analyses statistiques (descriptives et multivariées) ont été réalisées avec le package Survey (30) du logiciel R (31).

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

L'ensemble des analyses statistiques descriptives pour l'arsenic (As T et Asi + MMA + DMA) ont été réalisées sans exclure les participants adultes ayant une concentration en créatinine inférieure à 0,3 g/L ou > 3 g/L ainsi que les participants ayant déclaré avoir consommé de produits de la mer dans les 3 jours précédant le prélèvement urinaire.

3.1 Arsenic total

Les résultats d'imprégnation par l'arsenic total sont présentés dans les tableaux 1 et 2.

Toute la population présente des concentrations détectables en arsenic urinaire (supérieures à la LOD de 0,01 µg L⁻¹), et tous ont des niveaux d'arsenic urinaire quantifiables (supérieurs à la LOQ de 0,04 µg L⁻¹).

La moyenne géométrique est égale à 20,8 µg L⁻¹ (27,7 µg/g de créatinine). Le 95^e percentile de la distribution des niveaux d'imprégnation à l'arsenic urinaire est égal à 178,7 µg L⁻¹ (245,5 µg/g de créatinine).

I TABLEAU 1 I

Distribution des concentrations urinaires en arsenic total (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	20,82	[19,38 ; 22,37]	5,56	9,31	17,73	39,25	97,45	178,68	[150,05 ; 215,49]
Sexe										
Homme	1060	23,12	[20,91 ; 25,57]	6,03	10,17	19,36	42,36	123,57	216,09	[172,69 ; 301,57]
Femme	1359	18,90	[17,35 ; 20,60]	4,94	8,62	16,37	36,64	83,57	142,08	[114,37 ; 168,04]
Âge (ans)										
18-29	161	21,03	[17,43 ; 25,38]	6,14	10,03	18,47	40,19	82,68	134,15	[86,17 ; 259,03]
30-44	609	19,61	[17,53 ; 21,94]	5,31	9,01	16,54	35,94	96,77	177,01	[127,30 ; 220,24]
45-59	893	22,34	[19,91 ; 25,07]	5,67	10,15	18,37	40,96	117,98	198,91	[160,27 ; 322,72]
60-74	756	20,27	[17,81 ; 23,06]	5,10	8,28	17,96	41,25	90,90	176,22	[116,10 ; 229,41]
Consommation de crustacés, poisson ou coquillages au cours des 3 jours précédant										
Non	1936	16,91	[15,79 ; 18,10]	5,20	8,43	14,75	30,52	66,10	110,62	[94,26 ; 133,57]
Oui	448	52,78	[45,34 ; 61,45]	12,49	24,84	48,96	114,57	271,50	476,00	[346,58 ; 569,26]

LOD = 0,01 µg L⁻¹ ; %>LOD = 100 % ; LOQ = 0,04 µg L⁻¹ ; %>LOQ = 100 %

I TABLEAU 2 I

Distribution des concentrations urinaires en arsenic total (en µg/g 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	27,74	[25,87 ; 29,73]	8,00	12,19	24,1	52,29	122,99	245,46	[200,84 ; 304,16]
Sexe										
Homme	1060	25,37	[22,95 ; 28,05]	6,94	10,68	20,41	52,40	132,31	238,64	[188,80 ; 309,34]
Femme	1359	30,11	[27,70 ; 32,73]	9,34	14,11	26,52	52,22	115,67	249,84	[192,98 ; 308,64]
Âge (ans)										
18-29	161	20,48	[17,04 ; 24,62]	6,11	9,53	16,93	37,08	93,25	171,44	[103,47 ; 302,73]
30-44	609	22,26	[20,03 ; 24,74]	6,37	10,13	19,17	41,10	93,04	183,32	[131,69 ; 276,56]
45-59	893	31,65	[28,61 ; 35,01]	9,08	13,71	26,01	60,86	137,68	279,77	[214,95 ; 338,09]
60-74	756	37,55	[33,58 ; 41,99]	10,59	17,08	32,20	69,25	165,18	293,26	[219,53 ; 408,66]
Consommation de crustacés, poisson ou coquillages au cours des 3 jours précédant										
Non	1936	22,50	[21,17 ; 23,92]	7,39	10,94	19,54	40,39	83,62	140,94	[118,15 ; 179,99]
Oui	448	70,65	[61,01 ; 81,80]	17,96	30,50	63,17	147,86	362,15	564,63	[459,05 ; 734,92]

3.2 Asi + MMA + DMA

Les résultats d'imprégnation par l'arsenic inorganique et ses deux métabolites sont présentés dans les tableaux 3 et 4.

Toute la population présente des concentrations détectables en Asi + MMA + DMA (supérieures à la LOD de 0,15 µg L⁻¹), et tous ont des niveaux d'arsenic urinaire quantifiables (supérieurs à la LOQ de 0,3 µg L⁻¹).

La moyenne géométrique est égale à 5,8 µg L⁻¹ (8,2 µg/g de créatinine). Le 95^e percentile de la distribution des niveaux d'imprégnation à l'arsenic urinaire est égal à 21,3 µg L⁻¹ (29,8 µg/g de créatinine).

I TABLEAU 3 I

Distribution des concentrations urinaires en Asi + MMA + DMA (en $\mu\text{g L}^{-1}$) 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	600	5,77	[5,27 ; 6,32]	2,20	3,43	5,43	9,24	14,73	21,31	[17,61 ; 25,19]
Sexe										
Homme	241	6,18	[5,38 ; 7,10]	2,25	3,73	5,91	10,07	17,15	24,01	[18,90 ; 40,83]
Femme	359	5,43	[4,81 ; 6,12]	2,17	3,24	5,11	8,22	13,32	18,37	[14,50 ; 25,25]
Âge (ans)										
18-44	177	6,08	[5,32 ; 7,10]	2,25	3,86	5,40	9,88	15,85	19,62	[17,14 ; 22,08]
45-59	222	6,33	[5,30 ; 7,55]	2,16	3,44	6,64	9,53	16,27	31,05	[15,53 ; 56,49]
60-74	201	4,63	[3,99 ; 5,36]	1,81	2,83	4,52	7,01	11,04	15,54	[11,40 ; 22,52]
Consommation de crustacés, poisson ou coquillages au cours des 3 jours précédant										
Non	485	5,24	[4,79 ; 5,74]	2,12	3,26	5,03	7,87	12,93	16,99	[14,15 ; 20,51]
Oui	107	9,11	[7,21 ; 11,52]	3,00	5,35	9,28	14,23	25,28	41,79	[23,24 ; 77,03]

$LOD = 0,15 \mu\text{g L}^{-1}$; $\%>LOD = 100 \%$; $LOQ = 0,3 \mu\text{g L}^{-1}$; $\%>LOQ = 100 \%$

I TABLEAU 4 I

Distribution des concentrations urinaires en Asi + MMA + DMA (en $\mu\text{g/g}$ de créatinine) des adultes âgés de 18 à 74 ans, France continentale (2014-2016)

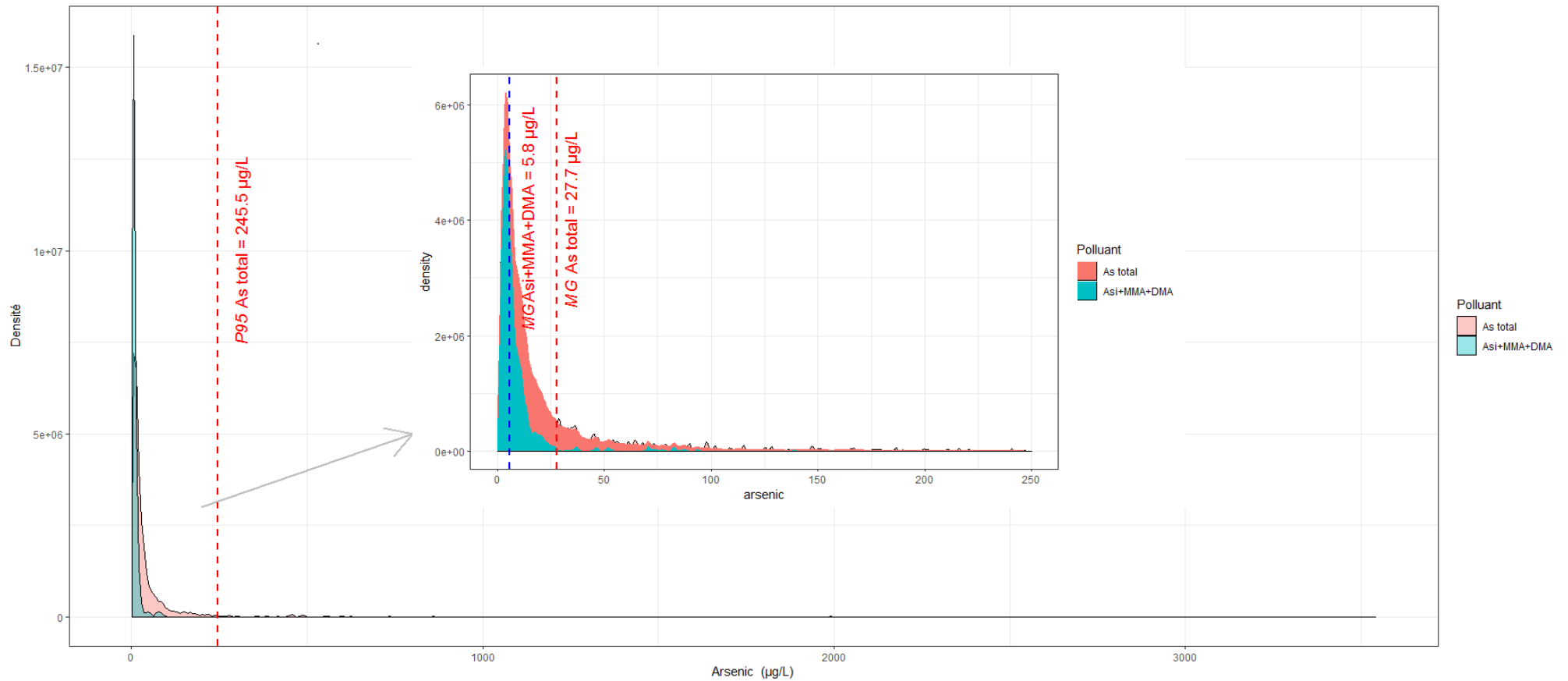
	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	600	8,18	[7,49 ; 8,94]	3,35	4,98	7,97	12,50	18,46	29,83	[22,82 ; 40,11]
Sexe										
Homme	241	7,22	[6,37 ; 8,18]	2,99	4,40	7,13	11,22	16,03	25,01	[16,77 ; 40,15]
Femme	359	9,13	[8,07 ; 10,33]	3,87	5,48	8,62	13,54	21,21	32,94	[23,63 ; 49,33]
Âge (ans)										
18-44	177	7,11	[6,13 ; 8,24]	2,98	4,45	6,89	11,17	15,32	22,03	[15,51 ; 28,68]
45-59	222	9,37	[8,09 ; 10,85]	3,71	5,48	8,73	13,90	22,99	39,93	[23,98 ; 60,68]
60-74	201	8,79	[7,76 ; 9,96]	3,79	5,84	8,20	12,94	19,17	29,16	[19,14 ; 37,73]
Consommation de crustacés, poisson ou coquillages au cours des 3 jours précédant										
Non	485	7,48	[6,85 ; 8,17]	3,28	4,74	7,41	11,75	15,42	21,08	[17,52 ; 30,57]
Oui	107	12,49	[9,72 ; 16,05]	4,18	6,82	11,52	19,79	39,88	71,81	[35,42 ; 162,65]

$LOD = 0,15 \mu\text{g L}^{-1}$; $\%>LOD = 100 \%$; $LOQ = 0,3 \mu\text{g L}^{-1}$; $\%>LOQ = 100 \%$

Comme observé dans les tableaux 1 à 4 et sur le graphique 1, les concentrations en As T sont plus élevées que celles en Asi + MMA + DMA dans la population des adultes âgés de 18 à 74 ans et vivant en France continentale en 2014-2016.

I FIGURE 1 I

Distribution des concentrations en As T et en Asi + MMA + DMA dans la population des adultes âgés de 18 à 74 ans, France continentale (2014-2016)



3.3 Comparaison avec des études françaises et internationales

3.3.1 Arsenic total

Le tableau 5 présente les résultats d'imprégnation par l'arsenic 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 l'arsenic total au sein de la population générale a été précédemment estimée dans l'étude ENNS (Étude nationale nutrition santé), conduite en 2006 - 2007 (23). Dans cette étude, la concentration urinaire moyenne (moyenne géométrique) d'arsenic est égale à $13,4 \mu\text{g L}^{-1}$ ($12,0 \mu\text{g/g}$ de créatine) pour la population générale adulte (hommes et femmes âgés entre 18 et 74 ans, déclarant ne pas avoir consommé de produits de la mer dans les 3 jours précédant l'enquête et ayant une concentration en créatinine comprise entre $0,3$ et 3 g L^{-1}). La moyenne géométrique d'arsenic total urinaire observée dans le cadre de l'étude Esteban pour une population similaire est de $18,5 \mu\text{g L}^{-1}$ ($21,2 \mu\text{g/g}$ de créatine), plus élevée que dans l'étude ENNS. Les concentrations mesurées dans l'étude Esteban sont également plus élevées que celles mesurées dans le volet périnatal (24). Par contre, la médiane est proche de celle observée dans l'étude Imepoge (32) dans une population adulte âgée de 20 à 59 ans et résidant dans le nord de la France.

Dans l'étude Esteban, les concentrations mesurées en arsenic total sont plus élevées que celles retrouvées à l'étranger (33-36) et plus de 3 fois supérieures à celles observées dans les pays nord-américains (33, 36). Dans l'étude belge Flehs (37), non présentée dans le tableau, les concentrations urinaires en arsenic total de la population adulte sont un peu moins de 2 fois plus faibles (MG = $15,9 \mu\text{g/g}$ de créatinine et P90 = $71,4 \mu\text{g/g}$ de créatinine) que celles mesurées dans l'étude Esteban (MG = $27,7 \mu\text{g/g}$ de créatinine et P90 = $123 \mu\text{g/g}$ de créatinine).

I TABLEAU 5 I

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

Pays	Étude	Année	Population	n	Matrice	Med ($\mu\text{g L}^{-1}$)	P95 ($\mu\text{g L}^{-1}$)	%>LOQ (LOQ $\mu\text{g L}^{-1}$)
France	Esteban	2014-2016	Adultes (18-74 ans)	2 419	Urine	17,7	178,7	100% (0,04)
			Non consommateurs de produits de la mer dans les 3 jours précédant et ayant une creat. comprise entre $0,3$ et 3 g L^{-1}	1 717		15,8	117,5	
France	Volet perinatal (24)	2011	Femmes enceintes à l'accouchement	990	Urine	10,3	59,4	100% (0,2)
France	ENNS (23)	2006-2007	Adultes (18-74 ans) non consommateurs de produits de la mer dans les 3 jours précédant et ayant une creat. comprise entre $0,3$ et 3 g L^{-1}	1 515	Urine	12,7	72,8	100% (0,06)
Nord France	Imepoge (32)	2008-2010	Adultes (20-59 ans)	1 910	Urine	16,0	131,0	99% (LOD = 0,06)
Belgique	(34)	2010-2011	Adultes (18-80 ans)	1 022	Urine	14,1	228,0*	100% (0,227)
			Non consommateurs de produits de la mer dans les 4 jours précédant le prélèvement			8,5	68,5*	
Angleterre	(35)	2014	Adultes (18-66 ans)	132	Urine	10,5	152,4	99% (0,09)
États-Unis	Nhanes (36)	2015-2016	Adultes (>20 ans)	1 794	Urine	5,7	49,9	(0,26)
Canada	ECMS (33)	2009-2011	6-79 ans	5 738	Urine	7,9	77,0	98% (0,7)

*P97,5

3.3.2 Asi + MMA + DMA

Le tableau 6 présente les résultats d'imprégnation par l'arsenic inorganique et ses deux métabolites de différentes études en population générale en France ou à l'étranger exprimés en $\mu\text{g L}^{-1}$ à des fins de comparaison.

Les concentrations retrouvées dans l'étude Esteban sont plus élevées que celles mesurées dans l'étude précédente ENNS en 2006-2007 (23) ou que celles observées dans les études à l'étranger (36, 38-40) hors Asie (41).

I TABLEAU 6 I

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

Pays	Étude	Année	Population	n	Matrice	Med ($\mu\text{g L}^{-1}$)	P95 ($\mu\text{g L}^{-1}$)	%>LOQ (LOQ)
France	Esteban	2014 - 2016	Adultes (18-74 ans)	600	Urine	5,43	21,31	100% (0,3)
			non consommateurs de produits de la mer dans les 3 jours précédant et ayant une creat. comprise entre 0,3 et 3 g L^{-1}	485		5,37	17,97	
France	ENNS (23)	2006-2007	Adultes (18-74 ans) non consommateurs de produits de la mer dans les 3 jours précédant et ayant une creat. comprise entre 0,3 et 3 g L^{-1}	1 500	Urine	4,03	10,68	98% (0,75)
Angleterre	(38)	2014 (date publication)	Adultes	95	Urine	3,1*	15,1*	-
Allemagne	GerES III (40)	1998	Adultes (18-69 ans)	4 741	Urine	4,1	18,9	(0,02-0,04) 96% (0,6)
États-Unis	Nhanes (36)	2015-2016	Adultes (>20 ans)	1 805	Urine	4,14*	14,6*	-
Canada	ECMS (39)	2014-2015	Enfants et adultes (3-79 ans)	2 567	Urine	4,7*	20*	- (0,75)
Corée du Sud	KorSEP (41)	2008	Adultes (>20 ans)	4 702	Urine	45,5	119,7	(LOD = 0,88)

*il s'agit de la somme calculée des dosages de l'AsIII, AsV, MMA et DMA

4. DÉTERMINANTS DE L'IMPRÉGNATION PAR L'ARSENIC CHEZ LES ADULTES

4.1 Arsenic total

Les concentrations urinaires en arsenic total sont augmentées chez les personnes qui déclarent être d'ancien fumeur (25,6%), cependant il n'y a pas de gradient étant donné que cette augmentation n'est pas observée chez les fumeurs. Une augmentation des niveaux d'As T est également observée chez les adultes travaillant dans un domaine professionnel exposant à l'arsenic (49,2%). Aucune augmentation n'est observée avec le type d'eau consommée.

Concernant la consommation alimentaire, la consommation de poisson et la consommation de crustacés et mollusques influencent les concentrations urinaires en arsenic total. Celles-ci sont augmentées de 19 % pour les consommateurs de poisson dont les consommations évoluent entre 11,1 et 27,5 g/jour et de 12,8 % pour des consommateurs dont les consommations de crustacés et mollusques évoluent entre 6,1 et 19,9 g/jour. Il n'est pas retrouvé d'influence de la consommation de vin sur les concentrations urinaires en arsenic total mesurées.

I TABLEAU 7 I

Déterminants associés aux concentrations urinaires en arsenic total ajustées sur la concentration en créatinine (variables qualitatives)

Variable qualitative	Effectif de l'échantillon (% dans la population)	% de variation [IC95%]
Sexe		
Homme	1060 (43,8)	-19,0 (-29,3 ; -7,2)
Femme	1359 (56,2)	Référence
Nombre d'enfants dans le foyer*		
Pas d'enfant	1622 (67,1)	Référence
Au moins un enfant	797 (33,0)	-17,0 [-28,6 ; -3,4]
Diplôme*		
Aucun, CEP, BEP, BEPC, CAP, Brevet élémentaire, Brevet de compagnon,	678 (28,0)	Référence
Baccalauréat (général, technologique)	462 (19,1)	-4,5 [-15,4 ; 7,7]
1 ^{er} cycle	601 (24,8)	9,7 [-5,7 ; 27,6]
2 ^e cycle	678 (28,0)	10,1 [-5,1 ; 27,8]
Statut tabagique		
Non-fumeur, non exposé au tabagisme passif	1110 (45,9)	Référence
Non-fumeur, exposé au tabagisme passif	165 (6,8)	-8,7 [-25,2 ; 11,4]
Ex-fumeur	636 (26,3)	25,6 [8,6 ; 45,2]
Fumeur	508 (21,0)	-0,4 [-13,8 ; 15,2]
Type d'eau consommée		
Eau du robinet	1286 (53,2)	Référence
Eau embouteillée	667 (27,6)	0,2 [-13,0 ; 15,3]
Autant d'eau du robinet que d'eau embouteillée	319 (13,2)	8,7 [-6,8 ; 26,7]
Eau de puits ou de source	91 (3,8)	-2,2 [-22,5 ; 23,4]
Domaine d'exposition professionnelle à l'arsenic		
Oui	34 (1,4)	49,2 [1,6 ; 118,9]
Non	2377 (98,3)	Référence

* Variable d'ajustement

I TABLEAU 8 I

Déterminants associés aux concentrations urinaires en arsenic total ajustées sur la concentration en créatinine (variables quantitatives)

Variable quantitative	P50 [P25 – P75]	Variation entre le P25 et le P75 % [IC95%]
Créatinine* (g.L⁻¹)	0,8 [0,5 ; 1,3]	116,7 [92,5 ; 144,0]
Âge (ans)	47,0 [35,0 ; 59,0]	7,0 [-7,0 ; 23,2]
IMC	24,8 [22,2 ; 28,3]	-7,7 [-17,2 ; 2,9]
Consommation de poisson (g par jour)	21,8 [17,2 ; 27,4]	19,0 [11,1 ; 27,5]
Consommation de crustacés et mollusques (g par jour)	2,1 [2,1 ; 4,5]	12,8 [6,1 ; 19,9]
Consommation de vin (mL par jour)	19,9 [8,5 ; 64,8]	1,0 [-5,8 ; 8,2]

* Variable d'ajustement

4.2 Asi + MMA + DMA

Comme pour l'arsenic total, les concentrations urinaires en arsenic inorganique et ses deux métabolites sont augmentées chez les personnes qui déclarent être d'ancien fumeur (33,2%). Les résultats n'ont également pas montré d'augmentation des concentrations urinaires en Asi + MMA + DMA avec le fait d'être fumeur ni avec le type d'eau consommé.

Concernant la consommation alimentaire, seule la consommation de crustacés et mollusques influencent les concentrations urinaires en Asi + MMA + DMA. Celles-ci sont augmentées de 9,3% pour les consommateurs de crustacés et mollusques dont les consommations évoluent entre 2,1 et 5,7 g/jour. Il n'est pas retrouvé d'influence de la consommation de vin ni de la consommation de poisson sur les concentrations urinaires en Asi + MMA + DMA mesurées. Par contre, une diminution des concentrations urinaires en Asi + MMA + DMA est observée avec l'âge : les concentrations sont diminuées de 14% entre 37 ans et 59 ans.

I TABLEAU 9 I

Déterminants associés aux concentrations urinaires en Asi + MMA + DMA ajustées sur la concentration en créatinine (variables qualitatives)

Variable qualitative	Effectif de l'échantillon (% dans la population)	% Augmentation [IC95%]
Sexe		
Homme	199 (46,3%)	-15,5 (-29,6 ; 1,3)
Femme	286 (53,7%)	Référence
Nombre d'enfants dans le foyer*		
Pas d'enfant	338 (66,9%)	Référence
Au moins un enfant	147 (33,1%)	-8,8 [-24,7 ; 10,5]
Diplôme*		
Aucun, CEP, BEP, BEPC, CAP, Brevet élémentaire, Brevet de compagnon,	142 (48,7%)	Référence
Baccalauréat (Général, Technologique)	81 (19,5%)	-3,9 [-23,1 ; 20,1]
1 ^{er} cycle	127 (14,9%)	-2,7 [-19,9 ; 18,3]
2 ^e cycle	135 (16,9%)	11,0 [-10,5 ; 37,5]
Statut tabagique		
Non-fumeur, non exposé au tabagisme passif	219 (39,5%)	Référence
Non-fumeur, exposé au tabagisme passif	38 (12,6%)	-24,3 [-43,6 ; 1,7]
Ex fumeur	121 (24,4%)	33,2 [7,6 ; 64,9]
Fumeur	107 (23,5%)	-2,8 [-18,0 ; 15,3]
Type d'eau consommée		
Eau du robinet	253 (54,3%)	Référence
Eau embouteillée	130 (25,0%)	-7,3 [-23,4 ; 12,1]
Autant d'eau du robinet que d'eau embouteillée	68 (14,8%)	14,4 [-7,7 ; 41,9]
Eau de puits ou de source	23 (5,9%)	5,8 [-29,6 ; 59,0]

* Variable d'ajustement

I TABLEAU 10 I

Déterminants associés aux concentrations urinaires en Asi + MMA + DMA ajustées sur la concentration en créatinine (variables quantitatives)

Variable quantitative	P50 [P25 – P75]	Variation entre le P25 et le P75 % [IC95%]
Créatinine* (g.L⁻¹)	0,7 [0,5 ; 1,1]	97,5 [61,1 ; 142,3]
Âge (ans)	47,4 [37,0 ; 59,0]	-14,1 [-25,9 ; -0,4]
IMC	24,7 [22,0 ; 28,6]	-2,2 [-17,5 ; 15,9]
Consommation de poisson (g par jour)	21,8 [16,6 ; 27,4]	2,6 [-4,7 ; 10,4]
Consommation de crustacés et mollusques (g par jour)	2,7 [2,1 ; 5,7]	9,3 [1,6 ; 17,6]
Consommation de vin (mL par jour)	19,2 [7,7 ; 72,0]	8,6 [-1,3 ; 19,5]

* Variable d'ajustement

5. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES DE L'IMPRÉGNATION PAR L'ARSENIC CHEZ LES ENFANTS

L'ensemble des analyses statistiques descriptives de l'imprégnation par l'arsenic (As T ou Asi + MMA + DMA) chez les enfants ont été réalisées sans exclure les participants ayant une concentration en créatinine inférieure à 0,3 g/L ou > 3 g/L ainsi que les participants ayant déclaré avoir consommé des produits de la mer dans les 3 jours précédant le prélèvement urinaire.

5.1 Arsenic total

Les résultats d'imprégnation par l'arsenic total chez les enfants sont présentés dans les tableaux 11 et 12.

Toute la population d'enfants présente des concentrations détectables en arsenic urinaire (supérieures à la LOD de 0,01 µg L⁻¹), et tous ont des niveaux d'arsenic urinaire quantifiables (supérieurs à la LOQ de 0,04 µg L⁻¹).

La moyenne géométrique est égale à 18,0 µg L⁻¹ (17,7 µg/g de créatinine). Le 95^e percentile de la distribution des niveaux d'imprégnation par l'arsenic urinaire est égal à 115,4 µg L⁻¹ (112,5 µg/g de créatinine).

I TABLEAU 11 I

Distribution des concentrations urinaires en arsenic total (en µg 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	1052	18,03	[16,46 ; 19,75]	6,13	9,20	15,21	31,56	67,80	115,42	[87,42 ; 146,18]
Sexe										
Garçons	535	18,15	[15,80 ; 20,84]	6,07	8,74	15,04	34,56	67,55	117,28	[74,15 ; 153,73]
Filles	517	17,91	[15,99 ; 20,07]	6,16	9,66	15,45	28,69	68,76	109,74	[85,43 ; 147,64]
Âge (ans)										
6-10	477	19,39	[16,21 ; 23,19]	6,01	9,00	15,04	36,59	87,57	147,67	[102,71 ; 268,37]
11-14	389	16,70	[14,45 ; 19,30]	6,40	9,06	14,15	26,56	61,00	98,74	[68,40 ; 156,12]
15-17	186	17,69	[14,98 ; 20,89]	5,50	10,47	17,81	30,54	54,81	78,27	[52,53 ; 97,64]
Consommation de crustacés, poisson ou coquillages au cours des 3 jours précédant										
Non	826	14,74	[13,47 ; 16,14]	5,72	8,44	13,71	23,23	44,35	73,36	[57,69 ; 95,31]
Oui	213	41,93	[33,66 ; 52,25]	9,64	20,96	41,37	76,06	183,10	336,71	[159,77 ; 480,27]

LOD = 0,01 µg L⁻¹ ; %>LOD = 100 % ; LOQ = 0,04 µg L⁻¹ ; %>LOQ = 100 %

I TABLEAU 12 I

Distribution des concentrations urinaires en arsenic total (en µg/g 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	17,73	[16,15 ; 19,47]	6,34	8,94	14,75	30,18	73,89	112,53	[92,32 ; 137,80]
Sexe										
Garçon	535	17,60	[15,13 ; 20,48]	6,03	8,78	14,49	31,83	71,43	118,36	[78,39 ; 216,48]
Fille	517	17,86	[16,00 ; 19,93]	6,55	9,13	14,99	27,94	74,81	110,24	[85,51 ; 124,42]
Âge (ans)										
6-10	477	24,40	[20,64 ; 28,85]	8,20	11,90	18,88	42,69	104,29	180,69	[110,06 ; 244,50]
11-14	389	14,87	[13,01 ; 17,01]	5,62	7,74	13,03	21,70	56,04	88,94	[64,18 ; 113,60]
15-17	186	12,83	[11,01 ; 14,95]	4,99	7,35	11,01	20,55	41,10	65,42	[39,68 ; 79,51]
Consommation de crustacés, poisson ou coquillages au cours des 3 jours précédant										
Non	826	14,47	[13,23 ; 15,82]	5,97	8,34	12,94	20,93	43,77	78,16	[60,02 ; 94,92]
Oui	213	41,58	[33,27 ; 51,98]	10,05	19,06	38,63	80,44	168,06	281,21	[153,94 ; 509,65]

5.2 Asi + MMA + DMA

Les résultats d'imprégnation par l'arsenic inorganique et ses deux métabolites chez les enfants sont présentés dans les tableaux 13 et 14.

Toute la population d'enfants présente des concentrations détectables en arsenic urinaire (supérieures à la LOD de 0,15 µg L⁻¹), et tous ont des niveaux d'arsenic urinaire quantifiables (supérieurs à la LOQ de 0,30 µg L⁻¹).

La moyenne géométrique est égale à 5,5 µg L⁻¹ (5,4 µg/g de créatinine). Le 95^e percentile de la distribution des niveaux d'imprégnation par l'arsenic urinaire est égal à 15,5 µg L⁻¹ (17,2 µg/g de créatinine).

I TABLEAU 13 I

Distribution des concentrations urinaires en Asi + MMA + DMA (en µg 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	600	5,52	[5,16 ; 5,92]	2,69	3,81	5,51	7,61	11,75	15,54	[13,18 ; 18,21]
Sexe										
Garçon	299	5,71	[5,13 ; 6,35]	2,55	3,72	5,56	8,33	13,07	18,63	[13,78 ; 23,69]
Fille	301	5,35	[4,91 ; 5,83]	2,81	3,88	5,44	7,05	10,58	13,38	[11,18 ; 17,03]
Âge (ans)										
6-10	251	5,84	[5,20 ; 6,55]	2,70	3,77	5,66	8,48	13,74	17,71	[13,71 ; 21,89]
11-14	237	5,14	[4,70 ; 5,63]	2,76	3,69	4,89	6,75	9,54	14,01	[10,21 ; 24,96]
15-17	112	5,58	[4,81 ; 6,48]	2,46	4,08	5,90	7,79	10,85	12,64	[10,50 ; 15,23]
Consommation de crustacés, poisson ou coquillages au cours des 3 jours précédant										
Non	470	5,02	[4,67 ; 5,40]	2,50	3,57	5,12	7,01	9,59	11,95	[10,47 ; 16,18]
Oui	126	8,10	[7,01 ; 9,28]	3,80	5,25	7,53	12,50	17,69	21,96	[15,62 ; 26,17]

LOD = 0,15 µg L⁻¹ ; %>LOD = 100 % ; LOQ = 0,3 µg L⁻¹ ; %>LOQ = 100 %

I TABLEAU 14 I

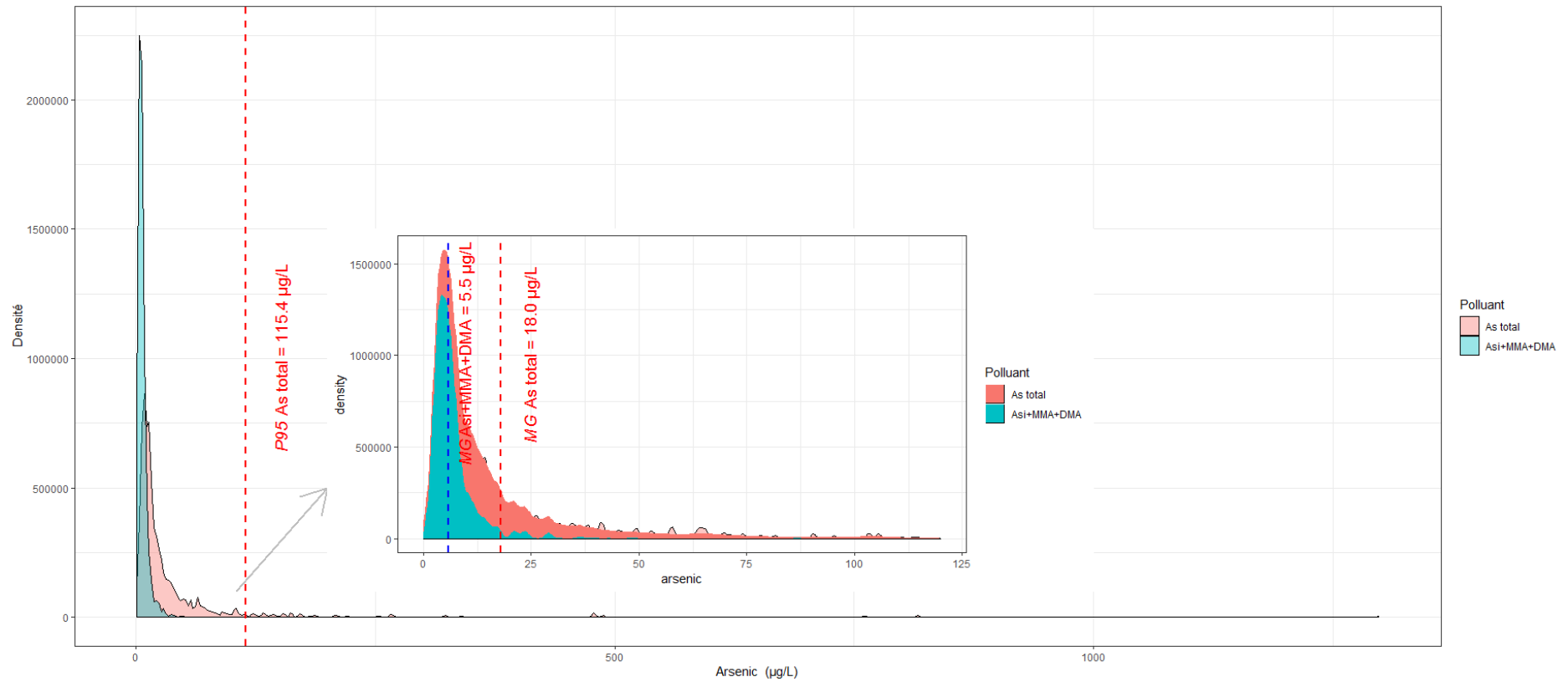
Distribution des concentrations urinaires en Asi + MMA + DMA (en µg/g de créatinine) des enfants âgés de 6 à 17 ans, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	600	5,38	[5,00 ; 5,78]	2,43	3,52	5,11	7,84	12,85	17,24	[14,23 ; 22,77]
Sexe										
Garçon	299	5,38	[4,79 ; 6,06]	2,35	3,42	5,09	7,52	13,81	20,93	[14,86 ; 25,85]
Fille	301	5,37	[4,86 ; 5,92]	2,48	3,57	5,07	8,17	12,23	14,34	[12,81 ; 17,00]
Âge (ans)										
6-10	251	7,14	[6,46 ; 7,88]	3,44	4,73	6,68	10,54	15,51	21,23	[15,94 ; 25,26]
11-14	237	4,64	[4,14 ; 5,21]	2,12	2,99	4,37	6,43	10,92	14,57	[11,20 ; 22,37]
15-17	112	4,12	[3,62 ; 4,70]	2,15	2,93	4,09	5,46	7,63	9,93	[7,13 ; 15,59]
Consommation de crustacés, poisson ou coquillages au cours des 3 jours précédant										
Non	470	4,89	[4,54 ; 5,27]	2,34	3,29	4,72	6,69	11,05	13,81	[12,37 ; 16,04]
Oui	126	7,81	[6,56 ; 9,29]	3,31	4,67	7,86	11,88	20,22	23,56	[18,23 ; 25,53]

Comme observé dans les tableaux 11 à 14 et sur le graphique 2, les concentrations en As T sont plus élevées que celles en Asi + MMA + DMA dans la population des enfants âgés de 6 à 17 ans et vivant en France continentale en 2014-2016.

I FIGURE 2 I

Distribution des concentrations en As T et en Asi + MMA + DMA dans la population des enfants âgés de 6 à 17 ans, France continentale (2014-2016)



5.3 Comparaison avec des études françaises et internationales

5.3.1 Arsenic total

Le tableau 15 présente les résultats d'imprégnation par l'arsenic de différentes études à l'étranger dans la population des enfants, exprimés en $\mu\text{g L}^{-1}$ à des fins de comparaison.

Les concentrations mesurées dans l'étude Esteban sont plus élevées (d'un facteur 2 à 3) que celles mesurées dans les études nord-américaines (36, 39) mais plus faibles que celles mesurées en Espagne (42).

L'étude belge Flehs II (2008-2009), non présentée dans le tableau, a également mesuré les concentrations en arsenic urinaire. La moyenne géométrique calculée chez les 14-15 ans est de $9,3 \mu\text{g/g}$ de créatinine avec un 90^e percentile égal à $49,0 \mu\text{g/g}$ de créatinine. La moyenne géométrique en $\mu\text{g/g}$ de créatinine pour la population des enfants dans l'étude Esteban (MG = $14,9 \mu\text{g/g}$ de créatinine chez les 11-14 ans et $12,8 \mu\text{g/g}$ de créatinine chez les 15-17 ans) est environ 1,5 fois plus élevée que dans Flehs II (37) mais le 90^e percentile était assez similaire (P90 = 56,0 chez les 11-14 ans et 41,10 chez les 15-17 ans).

I TABLEAU 15 I

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

Pays	Étude	Année	Population	n	Med ($\mu\text{g L}^{-1}$)	P95 ($\mu\text{g L}^{-1}$)	%>LOQ (LOQ $\mu\text{g L}^{-1}$)
France	Esteban	2014-2016	6-10 ans	477	15,0	147,7	100% (0,3)
			11-14 ans	389	14,2	98,7	
			15-17 ans	186	17,8	78,3	
États-Unis	Nhanes (36)	2015-2016	6-11 ans	379	4,5	28,9	-
			12-19 ans	402	4,8	29,8	(0,26)
Canada	ECMS (39)	2014-2015	6-11 ans	1 062	6,8	44,0	98% (0,7)
			12-19 ans	1 041	6,4	52,0	
Espagne (région de Valence)	(42)	2015	6-11 ans	120	32,4	229	100% (0,36)

5.3.2 Asi + MMA + DMA

Le tableau 16 présente les résultats d'imprégnation par l'Asi + MMA + DMA de différentes études à l'étranger dans la population des enfants, exprimés en $\mu\text{g L}^{-1}$ à des fins de comparaison.

Les concentrations mesurées dans l'étude Esteban étaient du même ordre de grandeur que celles mesurées à l'étranger (33, 36, 43) même si la médiane était légèrement plus élevée.

I TABLEAU 16 I

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

Pays	Étude	Année	Population	n	Med ($\mu\text{g L}^{-1}$)	P95 ($\mu\text{g L}^{-1}$)	%>LOQ (LOQ $\mu\text{g L}^{-1}$)
France	Esteban	2014-2016	6-10 ans	251	5,7	17,7	100% (0,3)
			11-14 ans	237	4,9	14,0	
			15-17 ans	112	5,9	12,6	
Allemagne	GerES IV (43)	2003-2006	Enfants (3-14 ans)	1734	4,5	14,0	98% (0,6)
États-Unis	Nhanes (36)	2015-2016	6-11 ans	380	4,1*	13,1*	-
			12-19 ans	402	4,0*	14,2*	(0,26)
Canada	ECMS (33)	2009-2011	6-11 ans	514	5,0*	20,0*	-
			12-19 ans	506	4,6*	19,0*	

*Il s'agit de la somme calculée des dosages de l'AsIII, AsV, MMA et DMA

6. DÉTERMINANTS DE L'IMPRÉGNATION PAR L'ARSENIC CHEZ LES ENFANTS

6.1 Arsenic total

Les concentrations urinaires en arsenic total sont augmentées chez les enfants qui consomment des crustacés et des mollusques en quantité plus importante. L'imprégnation est augmentée de 18,7 % entre ceux qui en consomment moins d'un gramme par jour (0,4 g/jour) et ceux qui en consomment plus d'un gramme par jour (1,3 g/jour). De plus, les enfants les plus âgés sont moins imprégnés en arsenic total (diminution des concentrations en arsenic total de 24% entre les enfants âgés de 8 ans et ceux de 14 ans).

I TABLEAU 17 I

Déterminants associés aux concentrations urinaires en arsenic total 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)	% Augmentation [IC95%]
Sexe		
Garçon	420 (49,6 %)	1,2 (-13,0 ; 17,8)
Fille	406 (50,4 %)	Référence
Ressenti sur les finances du foyer*		
À l'aise	174 (16,9 %)	12,4 [-10,2 ; 40,7]
Ça va	313 (34,6 %)	-2,1 [-19,6 ; 19,3]
C'est juste	78 (10,3 %)	-19,5 [-35,4 ; 0,3]
Il faut faire attention ou arrive difficilement ou avec des dettes	257 (38,3 %)	Référence
Vie en couple*		
Oui	732 (81,1 %)	-1,2 [-21,4 ; 24,2]
Non	94 (18,9 %)	Référence
Exposition au tabac		
Pas d'exposition au tabac (ni actif ni passif)	639 (70,8 %)	Référence
Exposition au tabac (actif, passif ou les deux)	187 (29,2 %)	3,3 [-14,4 ; 24,6]
Type d'eau consommée		
Eau du robinet	479 (59,2 %)	Référence
Eau embouteillée		
Autant d'eau du robinet que d'eau embouteillée	93 (12,5 %)	10,7 [-14,4 ; 43,2]
Eau de puits ou de source	35 (5,1 %)	-22,1 [-42,7 ; 6,0]

* Variable d'ajustement

I TABLEAU 12 I

Déterminants associés aux concentrations urinaires en arsenic total 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%]
Créatinine* (g.L ⁻¹)	1,1 [0,7 ; 1,6]	64,2 [35,9 ; 98,5]
Âge (ans)	12 [8 ; 14]	-24,0 [-38,3 ; -6,4]
IMC	18,0 [16,0 ; 20,9]	0,3 [-14,9 ; 18,3]
Consommation de poisson (g par jour)	16,5 [13,6 ; 20,3]	9,1 [0,9 ; 17,9]
Consommation de crustacés et mollusques (g par jour)	1,1 [0,4 ; 1,3]	18,7 [6,1 ; 32,8]

* Variable d'ajustement

6.2 Asi + MMA + DMA

Les concentrations urinaires en Asi + MMA + DMA sont augmentées chez les enfants qui consomment de l'eau embouteillée en quantité plus importante. L'imprégnation est augmentée de 18,3% entre ceux qui consomment principalement de l'eau du robinet et ceux qui consomment principalement de l'eau embouteillée. De plus, les enfants les plus âgés sont moins imprégnés en Asi + MMA + DMA (diminution des concentrations en Asi + MMA + DMA de 10% entre les enfants âgés de 9 ans et ceux de 15 ans).

I TABLEAU 13 I

Déterminants associés aux concentrations urinaires en Asi + MMA + DMA 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	234 (49,1 %)	-4,5 (-16,8 ; 9,5)
Fille	236 (50,9 %)	Référence
Ressenti sur les finances du foyer		
À l'aise	111 (17,9 %)	16,0 [-4,0 ; 40,2]
Ça va	168 (31,0 %)	6,1 [-10,6 ; 25,9]
C'est juste	47 (10,5 %)	2,6 [-15,6 ; 24,7]
Il faut faire attention ou arrive difficilement ou avec des dettes	141 (40,7 %)	Référence
Vie en couple		
Oui	415 (80,0 %)	-5,1 [-20,3 ; 13,1]
Non	55 (20,0 %)	Référence
Exposition au tabac		
Pas d'exposition au tabac (ni actif ni passif)	365 (68,7 %)	Référence
Exposition au tabac (actif, passif ou les deux)	105 (31,3 %)	3,1 [-12,8 ; 21,9]
Type d'eau consommée		
Eau du robinet	291 (64,5 %)	Référence
Eau embouteillée	89 (21,5 %)	18,3 [15,1 ; 26,5]
Autant d'eau du robinet que d'eau embouteillée	48 (10,2 %)	14,1 [-11,5 ; 46,9]
Eau de puits ou de source	17 (3,8 %)	-15,8 [-40,8 ; 19,7]

* Variable d'ajustement

I TABLEAU 14 I

Déterminants associés aux concentrations urinaires en Asi + MMA + DMA 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%]
Créatinine* (g.L ⁻¹)	1,1 [0,7 ; 1,5]	38,6 [20,7 ; 59,2]
Âge (ans)	12 [9 ; 15]	-10,0 [-23,1 ; 5,3]
IMC	18,4 [16,2 ; 21,3]	-5,8 [-18,4 ; 8,6]
Consommation de poisson (g par jour)	2,5 [2,4 ; 2,7]	0,8 [-4,8 ; 6,8]
Consommation de crustacés et mollusques (g par jour)	1,1 [0,4 ; 1,2]	7,0 [-7,2 ; 23,3]

* Variable d'ajustement

7. DISCUSSION

Les niveaux d'arsenic total observés dans le cadre de l'étude Esteban sont similaires à ceux mesurés en population générale adulte (18-74 ans) précédemment en France dans l'étude ENNS en 2006-2007 (23, 44) ou dans le nord de la France dans l'étude Imepoge (32) en 2008-2010. Par contre, ils sont supérieurs à ceux retrouvés en Europe (34, 35) chez les non consommateurs de produits de la mer ou dans les pays nord-américains (33, 36). L'étude Esteban permet de donner pour la première fois la distribution d'arsenic total 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. Comme chez les adultes, les niveaux retrouvés sont très supérieurs à ceux des populations nord-américaines (36, 39) mais bien inférieures (d'un facteur 2) à celles retrouvées dans le sud de l'Europe en Espagne (42).

Concernant les niveaux en Asi + MMA + DMA, chez les adultes, les concentrations retrouvées dans l'étude Esteban sont plus élevées que celles mesurées précédemment dans l'étude ENNS en 2006-2007 (23, 44) ou que celles observées dans les études à l'étranger hormis en Asie alors que chez les enfants, les niveaux retrouvés sont similaires aux niveaux mesurés dans les études à l'étranger. Étant donné qu'il n'existe pas de réglementation concernant l'arsenic pour la plupart des aliments consommés hormis pour l'eau de boisson et que les dernières enquêtes (45, 46) ne montrent pas d'évolution des consommations alimentaires des français pour les produits de la mer, il semblerait que cette augmentation soit plutôt liée à une évolution des concentrations en arsenic dans les aliments entre l'étude ENNS et Esteban.

Comme pour l'arsenic total, l'étude Esteban permet de donner pour la première fois la distribution d'Asi + MMA + DMA 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, dans le tableau 15, sont indiquées les concentrations retrouvées dans différentes études françaises menées sur des zones où les sols sont contaminés. Les niveaux mesurés dans l'étude Esteban sont similaires à ceux qui ont pu être mesurés précédemment dans ces études sauf pour les percentiles les plus élevés et chez les enfants pour lesquels sont retrouvées des concentrations plus importantes dans les études locales que dans Esteban.

En France, sont recensés à ce jour plus de 7 000 sites et sols pollués ou potentiellement pollués du fait d'activités industrielles anciennes ou actuelles, appelant une action des pouvoirs publics. L'arsenic est l'un des polluants inorganiques le plus souvent retrouvé. Une concentration élevée d'arsenic dans les sols peut également être observée du fait du fond géochimique comme dans l'étude sur la communauté de communes Moselle et Madon (47-49). Suite à la surexposition en arsenic retrouvée sur la population des anciens sites miniers du Gard (50), la direction générale de la santé a saisi la Haute Autorité de Santé pour élaborer en partenariat avec la société de toxicologie clinique, une recommandation de bonne pratique à l'intention des professionnels de santé pour le dépistage, la prise en charge et le suivi des populations résidant sur des sites et sols pollués ou à risque de pollution par l'arsenic (51). Aujourd'hui, c'est la valeur de 10 µg/g de créatinine et chez les enfants de moins de 12 ans de 10 µg/g de créatinine et 11 µg L⁻¹ pour l'Asi + MMA + DMA qui a été retenu d'après l'étude ENNS pour l'extension du dépistage ou pour l'élaboration de la stratégie de diagnostic ou de surveillance médicale.

Dans l'étude Esteban, chez les participants n'ayant pas consommé de produits de la mer les 3 jours précédant, ils sont :

- 166 adultes avec une concentration en Asi + MMA + DMA supérieure à 10 µg/g de créatinine, ce qui représente 27,7% de la population [22, 3 % ; 33,0%].
- 16 enfants âgés de moins de 12 ans avec une concentration en Asi + MMA + DMA supérieure à 10 µg/g de créatinine et 11 µg L⁻¹ c'est-à-dire 2,8 % de la population [1,0% ; 4,7 %].
- 15 enfants âgés de 12 ans et plus avec une concentration en Asi + MMA + DMA supérieure à 10 µg/g de créatinine soit 2,3 % de la population [0,4% ; 4,1 %].

I TABLEAU 15 I

Niveaux d'imprégnation par l'Asi + MMA +DMA observés en France dans différentes études liées à des situations locales (en µg L⁻¹ et µg/g créatinine)

Localisation	Année	Population	n	Matrice	Med	P75	P95	%> LOQ (LOQ)
France métropolitaine (hors Corse)	2014-2016	Adultes (18-74 ans) ²	485	Urine	5,4 µg L ⁻¹ 7,0 µg/g creat.	8,4 µg L ⁻¹ 11,3 µg/g creat.	18,0 µg L ⁻¹ 18,1 µg/g creat.	100% (0,3)
		Enfants (6-10 ans) ²	182	Urine	5,4 µg L ⁻¹ 6,0 µg/g creat.	7,5 µg L ⁻¹ 8,8 µg/g creat.	13,6 16,0 µg/g creat.	
		Enfants (11-14 ans) ²	179	Urine	4,7 µg L ⁻¹ 4,2 µg/g creat.	6,4 µg L ⁻¹ 5,7 µg/g creat.	10,4 µg L ⁻¹ 11,2 µg/g creat.	
		Enfants (15-17 ans) ²	88	Urine	5,6 µg L ⁻¹ 3,9 µg/g creat.	7,1 µg L ⁻¹ 5,1 µg/g creat.	11,3 µg L ⁻¹ 7,9 µg/g creat.	
Communauté de communes Moselle et Madon (47-49)	2007	Adultes	274	Urine	3,9 µg L ⁻¹ 4,5 µg/g creat.	6,2 µg L ⁻¹ 7,0 µg/g creat.	11,3 µg L ⁻¹ 13,6 µg/g creat.	95 % (0,8)
		Enfants (7-17 ans)	48	Urine	3,9 µg L ⁻¹ 3,8 µg/g creat.	5,9 µg L ⁻¹ 5,7 µg/g creat.	17,3 µg L ⁻¹ 13,6 µg/g creat.	96 % (0,8)
Salsigne (52)	1997	Adultes et enfants non exposés	193	Urine	MG = 4,1 µg/g creat.	-	-	-
		Adultes et enfants exposés	426		MG = 4,9 µg/g creat.			
Anciens sites miniers du Gard (50)	2015	Adultes de plus de 15 ans	521	Urine	6,4 µg/g creat.	9,4 µg/g creat.	18,9 µg/g creat.	99 % (1,0)
		Enfants de moins de 15 ans	82		7,4 µg/g creat.	11,1 µg/g creat.	15,7 µg/g creat.	

La sur-imprégnation de la population française par l'arsenic total comparativement aux pays nord-américains a déjà été mise en évidence dans l'étude ENNS. Cet écart et le fait que celui-ci soit réduit lorsque l'on mesure l'Asi + MMA + DMA pourrait s'expliquer par une consommation de produits de la mer (source d'exposition connue de l'arsenic) plus importante en France que dans les pays nord-américains ou du nord de l'Europe (Angleterre, Belgique, Allemagne...).

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 (53, 54). 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,...) (53).

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

² À des fins de comparaison, les résultats présentés sont chez des individus ayant déclaré ne pas avoir consommé de produits de la mer dans les 3 jours précédant et ayant une créatinine comprise entre 0,3 et 3 g L⁻¹.

des concentrations en créatinine $< 0,3 \text{ g/L}$ ou $> 3 \text{ g/L}$ 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 attendues³. 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 rapports⁴. 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 Esteban sont systématiquement ajustés sur les concentrations en créatinine dans les modèles multivariés. C'est pour cela que nous avons préféré comparer les résultats exprimés en $\mu\text{g L}^{-1}$ avec les études internationales et construire les valeurs de référence d'exposition en $\mu\text{g L}^{-1}$ sans exclure de valeurs pour lesquelles la concentration en créatinine n'était pas comprise entre 0,3 et 3 g L^{-1} .

Dans cette étude, conformément à la littérature, une augmentation des concentrations en arsenic urinaire (As T ou Asi + MMA + DMA) est retrouvée avec la consommation de crustacés et mollusques chez les adultes et les enfants pour l'As T (40, 55-57). La consommation de poissons influence les concentrations en arsenic total chez les adultes et les enfants.

Moins de 10% des adultes (8,9%) n'ayant pas déclaré avoir consommé de produits de la mer les 3 jours précédant l'enquête ont des concentrations en Asi + MMA + DMA $> 10 \mu\text{g L}^{-1}$ et une concentration en As T $> 40 \mu\text{g L}^{-1}$ alors qu'ils sont un peu plus de 22% au total à avoir des concentrations en Asi + MMA + DMA $> 10 \mu\text{g L}^{-1}$ et 14% à avoir des concentrations en As T $> 40 \mu\text{g L}^{-1}$. Ce résultat laisse penser qu'une part non négligeable de personnes a déclaré ne pas avoir consommé de produits de la mer alors qu'ils en avaient consommé. Par ailleurs, les concentrations en As T sont corrélés ($r = 0,62$) avec les concentrations en Asi + MMA + DMA. Cette corrélation est assez identique (0,64) lorsque les participants déclarent avoir consommé des produits de la mer les 3 jours précédant que lorsqu'ils déclarent ne pas en avoir consommé ($r = 0,58$).

Chez les enfants, ils sont 3% à ne pas avoir déclaré de consommation de produits de la mer les 3 jours précédant l'enquête avec des concentrations en Asi + MMA + DMA $> 10 \mu\text{g L}^{-1}$ et une concentration en As T $> 40 \mu\text{g L}^{-1}$ alors qu'ils sont un peu plus de 15 % au total à avoir des concentrations en Asi + MMA + DMA $> 10 \mu\text{g L}^{-1}$ et 9 % à avoir des concentrations en As T $> 40 \mu\text{g L}^{-1}$. Chez les enfants, il semblerait qu'il n'y ait qu'une petite part de la population qui a déclaré ne pas avoir consommé de produits de la mer alors qu'ils en avaient consommé. Par ailleurs, les concentrations en As T sont modérément corrélés ($r = 0,39$) avec les

³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28265873>

⁴ <https://www.cdc.gov/exposurereport/>

concentrations en As i + MMA + DMA. Cette corrélation est plus forte (0,65) lorsque les participants déclarent ne pas avoir consommé des produits de la mer les 3 jours précédant que lorsqu'ils déclarent en avoir consommé ($r = 0,40$).

De même l'exposition professionnelle, comme attendue, est retrouvée comme augmentant l'imprégnation à l'arsenic total chez les adultes même s'il faut rester prudent dans l'interprétation en raison des faibles effectifs des exposés professionnels. Celle-ci n'est pas retrouvée pour l'Asi + MMA + DMA sûrement en raison d'un effectif mesuré moins important pour l'Asi + MMA + DMA que pour l'As T.

Toutefois, contrairement à ENNS et à d'autres études (58), il n'est pas observé d'augmentation des niveaux urinaires d'arsenic avec la consommation de vin. Toutefois, l'usage de pesticides arsenicaux dans la viticulture a été interdit depuis 2001, il est donc possible que la consommation de vin ait pu encore influencer les concentrations en arsenic urinaires en 2006-2007 lors de la réalisation de l'étude ENNS et que celle-ci n'ait plus eu d'influence sur la population Esteban échantillonnée en 2014-2016.

Par ailleurs, nous n'avons pas pu étudier l'influence de la consommation de riz sur les niveaux d'arsenic car celle-ci n'est pas individualisée et est renseignée en même temps que la consommation de pâtes.

Dans cette étude, le tabagisme n'est pas un déterminant significatif de l'exposition contrairement aux résultats d'autres études européennes [43-47]. Toutefois, il n'est pas retrouvé systématiquement dans la littérature comme influençant les niveaux d'arsenic urinaire [48; 49]. Ici, seuls les ex-fumeurs ont des concentrations en As T ou Asi + MMA + DMA augmentées sans que nous ayons pu trouver d'explication.

Enfin, conformément à la littérature et puisque certaines eaux embouteillées contiennent de l'arsenic, les concentrations urinaires en Asi + MMA + DMA sont augmentées chez les enfants ayant une forte consommation en eau embouteillée.

8. VALEURS DE RÉFÉRENCE D'EXPOSITION (VRE) À L'ARSENIC À PARTIR DES RÉSULTATS D'ARSÉNICURIE 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 (59, 60). La méthode de production des VRE françaises a été inspirée des travaux de la commission allemande de biosurveillance (61) et des travaux canadiens à partir de l'enquête ECMS (62). C'est donc la valeur arrondie du percentile 95, comprise dans l'intervalle de confiance à 95%, qui a été choisie.

Afin de construire les VRE de l'arsenic, il a été décidé d'exclure les participants qui n'avaient pas respecté les recommandations alimentaires avant le prélèvement pour éviter l'influence de la consommation de poisson et de produits de la mer 72 heures avant le prélèvement sur les concentrations en arsenic.

Chez les enfants, les découpages de la population en deux classes d'âges (6-10 ans ; 11-17 ans) n'avaient 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 » comme critère de partition.

Les VRE proposées pour la population infantile âgée de 6 à 17 ans exprimée en $\mu\text{g L}^{-1}$ d'arsenic sont présentées dans le tableau ci-dessous.

I TABLEAU 16 I

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

Biomarqueur	Effectif	Classe d'âge	P95 (IC95%)	VRE ₉₅
As T	826	6-17 ans	73,4 [57,8 ; 94,5]	73
Asi + MMA + DMA	470	6-17 ans	11,9 [10,4 ; 16,2]	12

Chez les adultes, les découpages de la population en classes d'âges n'avaient 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 » comme critère de partition.

Les VRE proposées pour la population générale adulte âgée de 18 à 74 ans exprimée en $\mu\text{g L}^{-1}$ d'arsenic sont présentées dans le tableau ci-dessous.

I TABLEAU 17 I

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

Biomarqueur	Effectif	Classe d'âge	P95 (IC95%)	VRE ₉₅
As T	1936	18-74 ans	110,6 [94,3 ; 1336]	110
Asi + MMA + DMA	485	18-74 ans	17,0 [14,1 ; 20,5]	17

9. CONCLUSION

L'étude Esteban a permis pour la première fois de décrire l'exposition à l'As T et à l'Asi + MMA + DMA chez les enfants vivant en France métropolitaine en 2014-2016.

Les niveaux mesurés chez les adultes étaient similaires pour l'As T mais plus élevés pour l'Asi + MMA + DMA que ceux mesurés dans l'étude ENNS en 2006-2007.

La sur-imprégnation de la population adulte française par l'As T comparativement aux pays nord-américains avait déjà été mise en évidence dans l'étude ENNS. Toutefois, les niveaux retrouvés sont inférieurs à ceux qui peuvent être mesurés en Asie. Cet écart et le fait que celui-ci soit réduit lorsque l'on mesure l'Asi + MMA + DMA pourrait s'expliquer par une consommation de produits de la mer (source d'exposition connue de l'arsenic) plus importante en France que dans les pays nord-américains ou du nord de l'Europe. Étant donné les effets sanitaires de l'arsenic et de ses composés, il serait souhaitable de réduire les expositions. Les valeurs de référence d'exposition pourraient permettre d'appuyer une stratégie des pouvoirs publics.

Références bibliographiques

1. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Drinking-Water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic, 2004.
2. Caceres DD, Pino P, Montesinos N, Atalah E, Amigo H, Loomis D. Exposure to inorganic arsenic in drinking water and total urinary arsenic concentration in a Chilean population. *Environmental research*. 2005;98(2):151-9.
3. Sun G, Xu Y, Li X, Jin Y, Li B, Sun X. Urinary arsenic metabolites in children and adults exposed to arsenic in drinking water in Inner Mongolia, China. *Environmental health perspectives*. 2007;115(4):648-52.
4. Meza MM, Kopplin MJ, Burgess JL, Gandolfi AJ. Arsenic drinking water exposure and urinary excretion among adults in the Yaqui Valley, Sonora, Mexico. *Environmental research*. 2004;96(2):119-26.
5. Tseng CH, Huang YK, Huang YL, Chung CJ, Yang MH, Chen CJ, et al. Arsenic exposure, urinary arsenic speciation, and peripheral vascular disease in blackfoot disease-hyperendemic villages in Taiwan. *Toxicology and applied pharmacology*. 2005;206(3):299-308.
6. Anses. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2), Tome 1. Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-oestrogènes, Maisons-Alfort: 2011.
7. Vahter M. Health effects of early life exposure to arsenic. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2008;102(2):204-11.
8. Lovell MA, Farmer JG. Arsenic speciation in urine from humans intoxicated by inorganic arsenic compounds. *Human toxicology*. 1985;4(2):203-14.
9. Hayakawa T, Kobayashi Y, Cui X, Hirano S. A new metabolic pathway of arsenite: arsenic-glutathione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19. *Archives of toxicology*. 2005;79(4):183-91.
10. Dopp E, von Recklinghausen U, Diaz-Bone R, Hirner AV, Rettenmeier AW. Cellular uptake, subcellular distribution and toxicity of arsenic compounds in methylating and non-methylating cells. *Environmental research*. 2010;110(5):435-42.
11. Vahter M. Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicology*. 2002;181-182:211-7.
12. Pomroy C, Charbonneau SM, McCullough RS, Tam GK. Human retention studies with 74As. *Toxicology and applied pharmacology*. 1980;53(3):550-6.
13. Tam GK, Charbonneau SM, Bryce F, Pomroy C, Sandi E. Metabolism of inorganic arsenic (74As) in humans following oral ingestion. *Toxicology and applied pharmacology*. 1979;50(2):319-22.
14. Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. Comparison of several methods for the determination of arsenic compounds in water and in urine. Their application for the study of arsenic metabolism and for the monitoring of workers exposed to arsenic. *International archives of occupational and environmental health*. 1980;46(1):11-29.
15. Luten JB, Riekwel-Booy G, Rauchbaar A. Occurrence of arsenic in plaice (*Pleuronectes platessa*), nature of organo-arsenic compound present and its excretion by man. *Environmental health perspectives*. 1982;45:165-70.
16. Tam GK, Charbonneau SM, Bryce F, Sandi E. Excretion of a single oral dose of fish-arsenic in man. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. 1982;28(6):669-73.

17. Styblo M, Drobna Z, Jaspers I, Lin S, Thomas DJ. The role of biomethylation in toxicity and carcinogenicity of arsenic: a research update. *Environmental health perspectives*. 2002;110 Suppl 5:767-71.
18. Styblo M, Del Razo LM, Vega L, Germolec DR, LeCluyse EL, Hamilton GA, et al. Comparative toxicity of trivalent and pentavalent inorganic and methylated arsenicals in rat and human cells. *Archives of toxicology*. 2000;74(6):289-99.
19. Petrick JS, Ayala-Fierro F, Cullen WR, Carter DE, Vasken Aposhian H. Monomethylarsonous acid (MMA(III)) is more toxic than arsenite in Chang human hepatocytes. *Toxicology and applied pharmacology*. 2000;163(2):203-7.
20. Johnson LR, Farmer JG. Use of human metabolic studies and urinary arsenic speciation in assessing arsenic exposure. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. 1991;46(1):53-61.
21. Foa V, Colombi A, Maroni M, Buratti M, Calzaferri G. The speciation of the chemical forms of arsenic in the biological monitoring of exposure to inorganic arsenic. *The Science of the total environment*. 1984;34(3):241-59.
22. Kalman DA, Hughes J, van Belle G, Burbacher T, Bolgiano D, Coble K, et al. The effect of variable environmental arsenic contamination on urinary concentrations of arsenic species. *Environmental health perspectives*. 1990;89:145-51.
23. Fréry N SA, 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.
24. Dereumeaux C FC, 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 OA, Szego E, Bosch L, Deschamps V, Saoudi A, et al. . Protocole Esteban : une Étude transversale de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (2014-2016) *Toxicologie analytique & clinique* 2017; 29:517-37.
27. Royston P WI. Multiple imputation by chained equations (MICE): Implementation in Stata. *Journal of Statistical Software*. 2011;45:1-20.
28. Little RJA RD. Statistical analysis with missing data. 2 éd. New York : Wiley Series in Probability and Statistics; 2002. 408 p. .
29. 2015. S. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP.
30. T. L. Survey: analysis of complex survey samples. R package version 3.35-1, 2019.
31. Team. RC. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2013. URL <http://www.R-project.org/>.
32. 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.
33. Santé Canada. Deuxième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada, Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 2 (2009-2011), Ottawa (Ontario) 2013.

34. 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.
35. 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.
36. CDC. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, Feb,2015, Atlanta: 2015,.
37. Baeyens W, Vrijens J, Gao Y, Croes K, Schoeters G, Den Hond E, et al. Trace metals in blood and urine of newborn/mother pairs, adolescents and adults of the Flemish population (2007-2011). *International journal of hygiene and environmental health*. 2014;217(8):878-90.
38. Leese E, Morton J, Tan E, Gardiner PH, Carolan VA. muLC-ICP-MS determinations of unexposed UK urinary arsenic speciation reference values. *Journal of analytical toxicology*. 2014;38(1):24-30.
39. Santé Canada. Quatrième 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 4 (2014-2015), Ottawa (Ontario) 2017.
40. Becker K, Schulz C, Kaus S, Seiwert M, Seifert B. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in the urine of the German population. *International journal of hygiene and environmental health*. 2003;206(1):15-24.
41. Lee JW, Lee CK, Moon CS, Choi IJ, Lee KJ, Yi SM, et al. Korea National Survey for Environmental Pollutants in the Human Body 2008: heavy metals in the blood or urine of the Korean population. *International journal of hygiene and environmental health*. 2012;215(4):449-57.
42. Roca M, Sanchez A, Perez R, Pardo O, Yusa V. Biomonitoring of 20 elements in urine of children. Levels and predictors of exposure. *Chemosphere*. 2016;144:1698-705.
43. 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.
44. Saoudi A, Zeghnoun A, Bidondo ML, Garnier R, Cirimele V, Persoons R, et al. Urinary arsenic levels in the French adult population: the French National Nutrition and Health Study, 2006-2007. *The Science of the total environment*. 2012;433:206-15.
45. Anses. AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à « la troisième étude individuelle nationale des consommations alimentaires (Etude INCA3) ».[consulté le 16/04/2020]. Disponible sur : www.anses.fr.
46. Santé publique France. 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. Septembre 2018. [consulté le 16/04/2020]. Disponible sur www.santepubliquefrance.fr.
47. Fillol C, Dor F, Denys S, Tack K, Labat L, Seta N. Arsenic urinary concentrations in children living in a naturally arsenic contaminated area. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*. 2013;23(2):145-50.
48. Fillol C, Dor F, Clozel B, Gorla S, Seta N. Does arsenic in soil contribute to arsenic urinary concentrations in a French population living in a naturally arsenic contaminated area? *The Science of the total environment*. 2010;408(23):6011-6.

49. Fillol C, Dor F, Labat L, Boltz P, Le Bouard J, Mantey K, et al. Urinary arsenic concentrations and speciation in residents living in an area with naturally contaminated soils. *The Science of the total environment*. 2010;408(5):1190-4.
50. Santé publique France. Étude d'imprégnation autour d'anciens sites miniers dans le Gard et échanges avec les parties prenantes : analyse et propositions. 2018. [Consulté le 16/04/2020]. Disponible sur www.santepubliquefrance.fr
51. Haute Autorité de Santé. Dépistage, prise en charge et suivi des personnes potentiellement surexposées à l'arsenic inorganique du fait de leur lieu de résidence. Recommandation de bonne pratique - Mis en ligne le 09 mars 2020. Disponible sur www.has-sante.fr.
52. Santé publique France. Enquête sur l'exposition de la population aux polluants d'origine industrielle Région de Salsigne (Aude). 1998. [consulté le 16/04/2020]. Disponible sur www.santepubliquefrance.fr.
53. 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.
54. 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.
55. Link B, Gabrio T, Piechotowski I, Zollner I, Schwenk M. Baden-Wuerttemberg Environmental Health Survey (BW-EHS) from 1996 to 2003: toxic metals in blood and urine of children. *International journal of hygiene and environmental health*. 2007;210(3-4):357-71.
56. Hysong TA, Burgess JL, Cebrian Garcia ME, O'Rourke MK. House dust and inorganic urinary arsenic in two Arizona mining towns. *Journal of exposure analysis and environmental epidemiology*. 2003;13(3):211-8.
57. Heitland P, Koster HD. Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2006;365(1-2):310-8.
58. Reif JS, Tsongas TA, Mitchell J, Keefe TJ, Tessari JD, Metzger L, et al. Risk factors for exposure to arsenic at a hazardous waste site. *Journal of exposure analysis and environmental epidemiology*. 1993;3 Suppl 1:73-86.
59. 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>.
60. 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.
61. 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.
62. 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.

ANNEXES

Annexe 1. Liste des variables testées dans les modèles multivariés chez les adultes (arsenic total ou Asi + MMA + DMA)

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

Type d'eau consommée (eau du robinet, eau embouteillée...)
Consommation de tout poisson et produits de la mer
Consommation de tout poisson
Consommation de poissons gras
Consommation de thon frais
Consommation d'autres poissons
Consommation de surimi, rillettes et terrines de poisson
Consommation de crustacés et mollusques
Consommation de crustacés
Consommation de mollusques
Consommation de lait (entier, demi-écrémé)
Consommation de boissons non alcoolisées
Consommation de thé, tisanes...
Consommation de jus de fruits
Consommation de sodas
Consommation de boissons alcoolisées (vin, bière, apéritifs et alcools forts)
Consommation de vin
Consommation de bière
Consommation d'apéritifs et d'alcools forts
Entreprise de métal dans les 50 m autour de l'habitation
Usine d'incinérateurs de déchets dans les 200 m autour de l'habitation
Fréquence d'utilisation de matériaux en métal dans les activités de loisir
Fréquence de travaux dans l'habitat ancien (décapage vieilles peintures...)
Domaines d'activité actuels exposant à l'arsenic : métallurgie ; recyclage métaux ; usinage polissage de métaux ; fabrication du verre
Exposition aux métaux sur le lieu de travail actuel
Exposition à l'arsenic sur le lieu de travail actuel
Consommation de produits de la mer dans les 3 jours précédant l'examen de santé

Annexe 2. Liste des variables testées dans les modèles multivariés chez les enfants (arsenic total ou Asi + MMA + DMA)

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

Type d'eau consommée (eau du robinet, eau embouteillée...)
Consommation de tout poisson et produits de la mer
Consommation de tout poisson
Consommation de poissons gras
Consommation de thon frais
Consommation d'autres poissons
Consommation de surimi, rillettes et terrines de poisson
Consommation de crustacés et mollusques
Consommation de crustacés
Consommation de mollusques
Consommation de lait (entier, demi-écrémé)
Consommation de boissons non alcoolisées
Consommation de thé, tisanes...
Consommation de jus de fruits
Consommation de sodas
Entreprise de métal dans les 50 m autour de l'habitation
Usine d'incinérateurs de déchets dans les 200 m autour de l'habitation
Fréquence d'utilisation de matériaux en métal dans les activités de loisir
Fréquence de travaux dans l'habitat ancien (décapage vieilles peintures...)
Consommation de produits de la mer dans les 3 jours précédant l'examen de santé
