


**SANTÉ
ENVIRONNEMENT**

JUILLET 2021

ÉTUDES ET ENQUÊTES



SANTÉ POST INCENDIE 76
PERTINENCE D'UNE ÉTUDE DE
BIOSURVEILLANCE À LA SUITE DE
L'INCENDIE SURVENU À ROUEN
LE 26 SEPTEMBRE 2019

Rapport de synthèse

Résumé

Santé Post Incendie 76. Pertinence d'une étude de biosurveillance à la suite de l'incendie de Lubrizol/NL Logistique

Introduction Après l'incendie des entreprises Lubrizol et NL Logistique, survenu à Rouen le 26 septembre 2019, la Direction générale de la Santé a demandé à Santé publique France de proposer une méthodologie pour évaluer les répercussions à moyen terme sur la santé de la population concernée. Parmi les différentes réponses proposées, la pertinence de mettre en place une étude de biosurveillance des expositions de la population plusieurs semaines, voire plusieurs mois après l'incendie, s'est posée, en l'absence d'un dispositif de biosurveillance d'urgence disponible en France. Cette analyse fait l'objet du présent rapport.

Méthode Ce rapport a été réalisé dans le cadre d'un groupe de travail de Santé publique France avec l'appui d'experts extérieurs. Il présente : i) la démarche à suivre pour étudier la pertinence d'une étude de biosurveillance, ii) l'application de cette démarche à la situation au regard des données disponibles iii) des informations (devenir dans l'organisme et effets sanitaires) sur les polluants identifiés sur la base de ceux potentiellement émis, listés par l'Ineris et l'Anses fin 2019, et les biomarqueurs disponibles correspondants, iv) une conclusion sur l'opportunité d'une étude de biosurveillance et v) des préconisations pour des situations futures et améliorer la démarche.

Résultats et discussion De nombreux polluants ont pu être émis lors de l'incendie. Dans l'attente d'un bilan environnemental complet, l'analyse de la situation environnementale a reposé sur des données théoriques ou incomplètes concernant les substances rejetées et l'exposition de la population.

Les substances, susceptibles d'être retenues dans le cadre d'une étude de biosurveillance sont des polluants organiques persistants, tels que les dioxines et les HAP (hydrocarbures aromatiques polycycliques) ; le plomb pourrait être retenu s'il s'avère qu'il a été émis lors de l'incendie. D'autres substances, comme le zinc, les composés perfluorés, les phtalates et les BTEX (certains composés organiques volatils), n'ont pas été jugées pertinentes. La principale voie d'exposition attendue pour les riverains du site plusieurs semaines après l'incendie est la voie orale via la consommation de produits locaux contaminés ou l'ingestion de poussières de sols contaminés par les retombées de l'incendie. En l'absence d'émissions aériennes chroniques, la voie par inhalation n'est plus à considérer. Une étude de biosurveillance visant à caractériser une éventuelle surexposition des populations exposées est faisable pour les dioxines, les HAP et éventuellement le plomb, au vu de la disponibilité de biomarqueurs pour ces polluants. Elle n'est pertinente que si une contamination des milieux et de la chaîne alimentaire pouvant être à l'origine d'une exposition chronique est mise en évidence. Elle reste difficile à mettre en œuvre et l'interprétation des données sera délicate (pas d'interprétation sanitaire au niveau individuel, autres sources d'exposition possibles). Étant donné le passé industriel de la zone, il sera difficile d'isoler la contribution de l'incendie à l'imprégnation de la population riveraine. Pour ce faire, des données environnementales permettant de caractériser la signature chimique de l'accident seraient nécessaires, ainsi que le choix d'une population témoin pertinente à étudier. Par ailleurs, la plus-value de cette étude pour la gestion du risque sera limitée, de nombreuses mesures ayant déjà été prises.

Préconisations La mise en place d'un dispositif de biosurveillance immédiatement après un accident est préconisée pour les situations futures afin de connaître la contamination de la population potentiellement exposée. Santé publique France intégrera la réflexion sur la mise en place d'un dispositif d'urgence dans la stratégie nationale du programme de biosurveillance.

MOTS CLÉS : POLLUTION, EXPOSITION, POPULATION, BIOSURVEILLANCE, PERTINENCE, FAISABILITÉ, BIOMARQUEURS, INCENDIE, INDUSTRIE

Citation suggérée : Fréry N, Blanchard M, Garnier R, Cochet A, Maître A. Santé Post Incendie 76. Pertinence d'une étude de biosurveillance à la suite de l'incendie survenu à Rouen le 26 septembre 2019. Rapport de synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 100 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

Abstract

'Santé Post Incendie 76'. Relevance of a biomonitoring study following the Lubrizol/NL Logistique fire

Introduction Following the fire in Lubrizol and NL Logistique plants which occurred in Rouen on September 26, 2019, the Directorate General of Health asked to Public Health France to propose a methodology to assess the medium-term impact on the health of the population concerned. Among the different answers proposed, the relevance of implementing a biomonitoring study of population exposures several weeks or even months after the fire arose, in the absence of an emergency biomonitoring system available in France. This analysis is the subject of this report.

Method This report was produced in the framework of a working group of Public Health France with the support of external experts. It presents: i) the approach to be followed to study the relevance of a biomonitoring study, ii) the application of this approach to the situation with regard to the available data iii) information (fate in the organism and health effects) on the pollutants identified on the basis of those potentially emitted, listed by Ineris and Anses at the end of 2019, and the corresponding available biomarkers, iv) a conclusion on the appropriateness of a biomonitoring study and v) recommendations for future situations and improvement of the approach.

Results and discussion Many pollutants could have been emitted during the fire. Pending a full environmental assessment, the analysis of the environmental situation was based on theoretical or incomplete data on the substances released and the exposure of the population. The substances that may be included in a biomonitoring study are persistent organic pollutants, such as dioxins and PAHs (polycyclic aromatic hydrocarbons); lead could be retained if it is found to have been released during the fire. Other substances, such as zinc, perfluorinated compounds, phthalates and BTEX (some volatile organic compounds), were not found to be relevant. The main route of exposure expected for residents of the site several weeks after the fire is the oral route through the consumption of contaminated local products or ingestion of dust from soils-contaminated with falls from fire. In the absence of chronic airborne emissions, the inhalation route is no longer to be considered.

A biomonitoring study to characterize potential overexposure of exposed populations is feasible for dioxins, PAHs and possibly lead, given the availability of biomarkers for these pollutants. It is only relevant if contamination of the media and food chain that may cause chronic exposure is identified. It remains difficult to implement and interpretation of the data will also be sensitive (no personal health interpretation, other possible sources of exposure). This would require environmental data to characterize the chemical signature of the fire, and the selection of a relevant control population to study. Moreover, the added value of this study for the risk management will be limited, as many measures have already undertaken. Given the industrial past of the area, it will be difficult to isolate the contribution of the Lubrizol/NL Logistique fire to the impregnation of the surrounding population.

Recommendations The implementation of a post-accident biomonitoring system is recommended for future situations in order to know the contamination of the potentially exposed population. Public Health France will integrate the reflection on the establishment of an emergency system in the national strategy of the biomonitoring program.

KEY WORDS: POLLUTION, EXPOSURE, POPULATION, HUMAN BIOMONITORING, RELEVANCE, FEASIBILITY, BIOMARKERS, FIRE, INDUSTRY

Auteurs/contributeurs

Santé publique France

Nadine Fréry, Direction santé environnement travail, pharmacienne épidémiologiste, coordinatrice en biosurveillance professionnelle, pilotage du GT

Myriam Blanchard, épidémiologiste, Direction des régions, Cellule régionale Normandie, Rouen

Amandine Cochet, épidémiologiste, Direction des régions, Cellule régionale Occitanie, Montpellier

Nos remerciements à **François Clinard**, épidémiologiste, Cellule régionale Bourgogne-Franche-Comté, Dijon, pour sa contribution au début du projet.

Experts extérieurs (sous-groupe CAT)

Dr Robert Garnier, médecin toxicologue, ancien responsable du Centre antipoison de Paris, membre du groupe biométrie de l'Anses

Dr Anne Maître, PUPH université de Grenoble, experte analyste sur le dosage biologique des HAP, responsable de l'unité de toxicologie professionnelle et environnementale CHU Grenoble

Relecteurs extérieurs

Dr Catherine Nisse, responsable de l'unité de pathologie professionnelle et environnement au CHU de Lille

Ce document a également été adressé et présenté au comité d'appui thématique (CAT) « Lubrizol/NL Logistique » constitué d'experts extérieurs à Santé publique France.

Abréviations

Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARS	Agence régionale de santé
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
CAPTIV	Centres antipoison et de toxicovigilance
CAS	<i>Chemical Abstract Services</i>
Casu	Cellule d'appui aux situations d'urgence
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
Citepa	Centre interprofessionnel technique d'études de la pollution atmosphérique
Circ	Centre international de recherche sur le cancer
Cnil	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CLP	Classification et étiquetage des substances dangereuses (en anglais)
COV	Composés organiques volatils
CPF/PFC	Composés perfluorés
ECMS	Enquête canadienne sur les mesures de la santé
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
Draaf	Direction régionale de l'alimentation, de l'agriculture et de la forêt
Elfe	Étude longitudinale française depuis l'enfance
ENNS	Étude nationale nutrition santé
EQRS	Évaluation quantitative des risques sanitaires
Esteban	Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition
HAP	Hydrocarbures aromatiques polycycliques
HCSPP	Haut Conseil de santé publique
IC	Intervalle de confiance
IEM	Interprétation de l'état des milieux
Ineris	Institut national de l'environnement industriel et des risques
INRS	Institut national de recherche et de sécurité
MG	Matière grasse
Moy. Géom.	Moyenne géométrique
mL	Millilitre
µg	Microgramme
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
ng	Nanogramme
PCDD	Polychlorodibenzodioxines
PCDF	Polychlorodibenzofuranes
PCB-DL	PCB dioxin-like
PCB-NDL	PCB non dioxin-like
pg	Picogramme
SDIS	Service départemental d'incendie et de secours
TCDD	Tetra-chlorodibenzodioxine
TEQ	Toxique équivalent
VBI	Valeur biologique d'interprétation
VME	Valeur moyenne d'exposition
VTR	Valeur toxicologique de référence

Sommaire

1. CONTEXTE	6
2. DÉMARCHE POUR ÉTUDIER LA PERTINENCE D'UNE ÉTUDE DE BS	8
2.1 Cinq étapes pour la pertinence d'une étude de biosurveillance	8
2.2 Étapes 1 et 2. Éléments clés de la situation environnementale et sanitaire.....	9
2.2.1 Étape 1. Situation environnementale.....	10
2.2.2 Étape 2. Éléments de connaissances sanitaires de la situation	19
2.3 Étape 3. Qu'apporterait une étude avec biomarqueurs à la gestion de la situation locale? 20	
2.3.1 Quels seraient les bénéfices individuels et/ou collectifs pour la population ?.....	20
2.3.2 Quels seraient les apports pour la prise de décisions en matière de réduction de la pollution et/ou de prise en charge de la population ?	21
2.4 Étape 4. À quels objectifs scientifiques devrait répondre une étude avec biomarqueurs pour être utile à la définition d'actions de gestion dans le cadre de l'incendie ?	22
2.5 Étape 5. Faisabilité d'une étude de biosurveillance	23
3. INFORMATION SUR LES POLLUANTS ET LES BIOMARQUEURS D'EXPOSITION DISPONIBLES	24
3.1 Polluants retenus	24
3.2 Rappel des critères de qualité d'un biomarqueur (SFMT 2016).....	24
3.3 Fiches d'information par polluant identifié.....	25
3.3.1 Dioxines (PCDD/F et PCB)	25
3.3.2 Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP).....	30
3.3.3 BTEX (benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes)	37
3.3.4 Plomb.....	38
3.3.5 Zinc	43
4. SYNTHÈSE DES ÉLÉMENTS DISPONIBLES POUR UNE ÉTUDE DE BS	48
5. CONCLUSION	54
6a. PRÉCONISATIONS POUR UN DISPOSITIF DE BIOSURVEILLANCE D'URGENCE	55
6b. PRÉCONISATIONS POUR UN DISPOSITIF CENTRALISÉ DES DONNÉES ENVIRONNEMENTALES	56
7. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	57
8. ANNEXES	63
Annexe 1. Données de concentrations de dioxines dans la population française	64
Annexe 2. Concentrations de métabolites de HAP dans les populations tchèque, américaine et canadienne.....	68
Annexe 3. Informations sur certains composés organiques volatils, les BTEX (benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes)	71
Annexe 4. Informations sur les composés perfluorés	88
Annexe 5. Informations sur les phtalates.....	93
Annexe 6. Comité d'appui thématique du dispositif « Santé Post Incendie 76.....	100

1. CONTEXTE

Le 26 septembre 2019, un important incendie s'est déclaré vers 3h du matin dans les entrepôts des entreprises Lubrizol et NL Logistique, dans la zone portuaire de Rouen située au centre de l'agglomération rouennaise. L'entreprise Lubrizol produit notamment des additifs pour les huiles pour moteurs ; elle est classée Seveso seuil haut. NL logistique gère des entrepôts de stockage de produits chimiques combustibles, notamment des fûts d'huiles minérales additivées de Lubrizol.

L'incendie a produit un important panache de fumée et des retombées de suies ainsi que des odeurs. L'incendie a été maîtrisé au bout de 12 heures, puis un feu couvant a perduré jusqu'au 7 octobre. Des populations ont été exposées à une pollution environnementale liée à cet incendie. Ces expositions dont le niveau varie selon la distance à l'incendie, au panache et à ses retombées, sont susceptibles d'avoir un effet sur la santé des populations affectées. Près de 10 000 tonnes de produits chimiques ont brûlé.

Le 8 octobre 2019, le directeur général de la Santé a saisi Santé publique France afin de proposer une méthodologie d'évaluation des répercussions de cet incendie sur la santé des habitants à moyen terme. Dans sa réponse en date du 17 octobre 2019, Santé publique France a proposé de mettre en place un dispositif de surveillance des effets sanitaires à moyen et long terme s'appuyant sur 4 approches complémentaires :

- une étude de santé déclarée en population ;
- un suivi à moyen et long terme de l'état de santé de la population exposée au travers d'une analyse périodique d'indicateurs de santé ;
- un suivi longitudinal des salariés des deux entreprises et des professionnels intervenus sur site lors de l'incendie ;
- une étude d'imprégnation si les analyses environnementales montrent un risque d'exposition de la population à certaines substances toxiques dispersées par le panache.

L'incendie a en effet provoqué un panache de fumée noire, à forte hauteur au droit du site Lubrizol/NL Logistique de Rouen. Il a ensuite poursuivi une trajectoire nord-est et a été visible jusqu'à 22 km. Des suies sont retombées sur les habitations, jardins et bâtiments publics mais aussi sur des exploitations agricoles, donc sur les espaces publics, les jardins potagers, les cultures et lieux d'élevage extérieurs. Ces retombées, influencées par la pluviométrie, n'ont pas été homogènes et se sont présentées sous forme de tâches de léopard sur ce territoire. La zone touchée par le panache de fumée et les retombées a été estimée par la préfecture à 215 communes sur l'est de la Seine-Maritime, dans l'Oise, la Somme et l'Aisne, soit environ 400 000 habitants. Enfin des débris de fibrociment ont été retrouvés jusqu'à 6 kilomètres.

Des consignes et recommandations sanitaires ont été émises pour la population par l'Agence régionale de santé (ARS) de Normandie et la préfecture, notamment pour le nettoyage des suies et la consommation des légumes et fruits issus des jardins individuels. Des mesures de consignation des productions agricoles pour 112 communes ont été prises : interdiction de vente des productions d'agriculteurs et d'éleveurs jusqu'à la levée d'interdiction. Les levées ont eu lieu le 14 octobre 2019 pour les produits laitiers et le 18 octobre pour les autres productions.

Une surveillance environnementale est réalisée dans différentes matrices (eaux destinées à la consommation humaine, produits agricoles et alimentaires, sols) de ces communes. Cette surveillance s'est déclinée en 2 phases, la phase accidentelle réalisée en urgence le jour de l'incendie et les jours qui ont suivi et la phase post-accidentelle. Elle est en grande partie encadrée par un arrêté préfectoral du 14 octobre 2019 sur la base des préconisations de l'Anses et de l'Ineris.

Par ailleurs, la population a souhaité connaître à quoi elle a été exposée et les risques associés. De fortes inquiétudes ont été exprimées par la population vis-à-vis des effets à moyen et long termes des expositions au panache et à ses retombées, que ce soient les effets de l'exposition

chronique à une pollution rémanente ou les effets différés de l'exposition aiguë. Ces inquiétudes ont également été relayées auprès de la mission d'information de l'Assemblée nationale, lors d'une table ronde avec des représentants de collectifs citoyens et d'associations de défense de l'environnement (Assemblée nationale, 12 février 2020).

Par la mesure de biomarqueurs d'exposition, les études d'imprégnation permettent, dans certaines circonstances, d'objectiver l'exposition aux polluants mesurés, en amont de l'apparition d'un effet éventuel sur la santé. En cas d'une surimprégnation avérée, ce type d'étude doit être utile afin de proposer des mesures complémentaires visant à diminuer les expositions ou, le cas échéant, à préconiser un suivi médical adapté.

Ce rapport a été réalisé dans le cadre d'un groupe de travail de Santé publique France. Il constitue une étape intermédiaire pour évaluer la pertinence de conduire une étude de biosurveillance dans la population exposée aux retombées du panache. De façon idéale, cette étape doit être effectuée à partir de l'analyse des polluants susceptibles d'avoir été émis, des données environnementales disponibles, des voies et sources d'exposition possibles et des propriétés toxicocinétiques des polluants d'intérêt. L'absence d'une synthèse disponible des données environnementales et d'une évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS) prévues initialement en début d'année 2020, rend cette étape plus théorique ; elle devrait être actualisée ultérieurement au vu d'une synthèse plus aboutie de ces données environnementales.

Ce rapport présente i) la démarche à suivre pour étudier la pertinence d'une telle étude, ii) des informations (devenir dans l'organisme et les effets sanitaires) sur les polluants potentiellement émis, listés par l'Ineris et l'Anses fin 2019, iii) les biomarqueurs disponibles correspondants, iv) une synthèse des données disponibles, v) une conclusion sur l'opportunité d'une étude de biosurveillance et vi) des préconisations.

Ce travail bénéficie de la relecture critique du comité d'appui thématique consacré à la surveillance des conséquences de l'incendie sur la santé, constitué d'experts externes à Santé publique France.

2. DÉMARCHE POUR ÉTUDIER LA PERTINENCE D'UNE ÉTUDE DE BS

La biosurveillance (BS) consiste à mesurer, dans la population, la présence d'une substance chimique ou des métabolites de cette substance dans l'organisme (à partir de prélèvements de sang, d'urine ou d'autres matrices biologiques telles que les cheveux ou le lait maternel). Cette mesure directe de l'exposition d'un individu aux polluants de l'environnement intègre les différentes sources et voies d'exposition. C'est la compilation et l'étude de ces mesures individuelles à l'échelle d'une population qui permettent d'apporter un enseignement utile à la gestion de la situation.

Si la mesure de l'exposition à l'aide de biomarqueurs peut être une aide indéniable à l'évaluation et la gestion des situations environnementales posant problème, il n'est pas toujours opportun de réaliser une étude de biosurveillance. L'opportunité d'une telle étude doit être évaluée au cours d'une réflexion qui assure le bien-fondé de ce choix, même si la demande sociale est forte. Cette démarche repose en grande partie sur le guide publié en 2012 par l'Institut de veille sanitaire (devenu Santé publique France en 2016) intitulé « [Utilisation des biomarqueurs dans les situations de pollution locale](#) » (Dor, Fréry *et al.* 2012). Rappelons par ailleurs, qu'actuellement en France, nous ne disposons pas d'un dispositif de biosurveillance d'urgence, reposant notamment sur un protocole de prélèvements biologiques conservatoires au sein de la population. Une telle approche n'a donc pas été envisagée à l'époque de l'incendie ; ce point est évoqué dans les préconisations. En revanche une surveillance sanitaire d'urgence a été réalisée à la suite de l'incendie par Santé publique France et l'ARS, notamment via les recours aux soins d'urgence. De plus, une surveillance environnementale d'urgence a été déployée à la demande des autorités locales par le SDIS (Service départemental d'incendie et de secours), Atmo Normandie et le Bureau Veritas, puis prolongée par un dispositif plus large et sur plusieurs mois (sols, eau potable, aliments).

2.1 Cinq étapes pour la pertinence d'une étude de biosurveillance

Il importe avant tout de bien définir les objectifs d'une telle étude et de comprendre son utilité. Il est important d'identifier les objectifs auxquels une étude pourra répondre et ceux auxquels elle ne pourra pas répondre et d'en informer localement les parties prenantes.

Il faut pouvoir identifier le ou les avantage(s) de cette méthode d'investigation par rapport aux autres designs possibles et éventuellement déjà appliqués (exemples : évaluation quantitative des risques, étude épidémiologique basée sur des événements de santé...).

La décision de mettre en place une étude à une échelle locale utilisant des biomarqueurs doit se prendre en discernant l'utilité que cette étude aura dans la décision et la gestion de la situation, en dégageant la pertinence de ce type d'étude pour répondre à la question posée et enfin en s'attachant à clarifier la faisabilité de cette étude, notamment en identifiant les biomarqueurs adaptés. Elle est précédée de l'analyse de la situation effectuée à partir d'un certain nombre d'éléments de natures très diverses.

Un point important est de vérifier si l'analyse de la situation montre qu'on n'en sait pas assez pour avoir une action de gestion complète et efficiente pour régler la situation, même si des premières mesures d'urgence ou conservatoires peuvent être prises. Se pose alors, entre autres, la question de la réalisation d'une étude utilisant des biomarqueurs, afin d'acquérir des connaissances complémentaires concernant la situation.

Plusieurs étapes sont nécessaires pour juger de la pertinence d'une étude de biosurveillance ; elles sont détaillées ci-après dans un ordre qui peut être modifié.

Étape 1. Quels sont les éléments clés de la situation environnementale et en particulier le potentiel d'exposition de la population concernée ? Observe-t-on une exposition des populations due aux polluants émis par l'incendie de Lubrizol et NL Logistique ? Les réponses

attendues portent sur la nature, la plausibilité, la durée et l'intensité de l'exposition liée à l'incendie.

Étape 2. Quels sont les éléments clés de la situation sanitaire ? Les réponses attendues portent sur les effets sanitaires observés au sein de la population et parmi eux, ceux qui sont possiblement associés aux expositions aux polluants émis. Elles sont utiles à un diagnostic et à la gestion sanitaire de la situation et notamment pour une possible prise en charge sanitaire.

Étape 3. Qu'apporterait une étude avec biomarqueurs à la gestion de la situation locale ? La réponse concerne les bénéfices individuels et/ou collectifs pour la population. Quels seraient les apports pour la prise de décisions en matière de réduction de la pollution et/ou de prise en charge de la population par rapport à ce qui a déjà été fait ?

Étape 4. À quels objectifs scientifiques devrait répondre une étude avec biomarqueurs pour être utile à la définition d'actions de gestion dans le cadre de l'incendie de Lubrizol et NL Logistique ?

Étape 5. Une étude avec biomarqueurs à l'échelle locale est-elle faisable ? Cette étape consiste notamment à s'assurer de la disponibilité de biomarqueurs pertinents et disponibles dans le contexte local, et notamment de vérifier la durée de vie des polluants dans l'organisme pour pouvoir être étudiés.

Les différents éléments apportés au cours de ces 5 étapes, détaillées ci-dessous, permettront d'orienter la réponse sur l'utilité et la pertinence d'une étude de biosurveillance dans le cadre de l'incendie de Lubrizol/NL Logistique.

Certains écueils

Rappelons certains écueils d'une étude avec biomarqueurs comme :

- i) le nombre restreint de polluants pour lesquels un biomarqueur existe et est utilisable dans un contexte d'exposition à une pollution locale ;
- ii) le fait que l'utilisation de biomarqueurs ne renseigne pas toujours sur l'origine ni sur les modalités d'exposition ;
- iii) la difficulté d'interprétation des résultats en termes sanitaires en raison des lacunes scientifiques sur la connaissance précise des niveaux d'imprégnation susceptibles d'engendrer des effets sur la santé.

2.2 Étapes 1 et 2. Éléments clés de la situation environnementale et sanitaire

L'analyse de la situation environnementale et sanitaire doit apporter des éléments de réponse aux populations riveraines sur leur type et niveau d'exposition. Complétée par l'approche des risques de ces expositions pour la santé, cette analyse a pour objectif de déterminer les caractéristiques de la situation afin d'appréhender les actions à engager, telles que les mesures de gestion et les éventuelles études complémentaires à mener.

Les éléments rassemblés à travers cette démarche doivent permettre de statuer sur un certain nombre de points, dont :

- le potentiel d'exposition de la population concernée ; on doit non seulement être capable de déterminer si on est en présence d'une exposition passée, actuelle, future, ou d'une combinaison de tout ou partie de ces possibilités d'exposition, mais aussi d'identifier les lieux (au moins grossièrement) et les milieux avec lesquels la population a été, est ou sera en contact, associés aux vecteurs (air, eau, sol, aliments) et voies d'exposition (inhalation, ingestion et contact cutané) ;
- la problématique de santé et éventuellement une première appréciation du degré de préoccupation sanitaire ;

- les éventuelles études complémentaires à conduire pour évaluer ou renforcer l'évaluation de l'exposition et/ou de la préoccupation sanitaire.

Ces premières réponses sur l'évaluation de la situation doivent orienter la recherche des biomarqueurs des polluants qui auront été estimés les plus préoccupants par cette première analyse. Elles fourniront des éléments sur l'utilité, la pertinence et la faisabilité d'éventuelles études utilisant un biomarqueur qui sont les questionnements des étapes suivantes de la démarche.

2.2.1 Étape 1. Situation environnementale

Observe-t-on une exposition des populations due aux polluants émis par l'incendie de Lubrizol et NL-Logistique ?

Dans un premier temps, les éléments de réponse apportés par l'**étude environnementale** doivent permettre d'identifier si des polluants ont été observés en excès dans certaines matrices environnementales ou alimentaires (et imputables à l'incendie), et si certains dosages clés sont manquants.

Cette synthèse doit prendre en compte :

- i) les données concernant les substances présentes dans les entreprises au moment de l'incendie (produits stockés et ceux liés à la structure de l'entrepôt), pour rendre compte de la nature et de l'ampleur possible des émissions ;
- ii) les polluants attendus dans les fumées (émission, produits de dégradation thermique) et
- iii) la signature chimique de l'incendie : identification et substances émises via des mesures dans différentes matrices et comparaison avec des zones/périodes témoins ;
- iv) l'état de l'environnement après l'incendie
 - iva) avec d'une part, l'état des lieux des mesurages réalisés dans les différentes matrices de l'environnement pouvant être des voies d'exposition (air, eau, sol, aliments...) et la qualité des données obtenues (prélèvements, dosages) ;
 - ivb) d'autre part, l'étude de l'adéquation entre les mesurages réalisés et les polluants attendus (notamment signature de l'incendie).

Dans un second temps, on étudie la plausibilité de l'exposition ; il faut identifier et si possible, quantifier via une EQRS, les polluants auxquels les populations sont susceptibles d'avoir été exposées (en fonction des voies et sources d'exposition), avec un possible risque pour la santé. Une EQRS signalant un possible risque sanitaire orientera davantage vers la pertinence d'une étude de biosurveillance. Cette étape d'identification de polluants auxquels la population est exposée est nécessaire car il faut ensuite s'assurer qu'il existe des biomarqueurs disponibles pour appréhender ce type d'exposition dans le cadre de l'étude de biosurveillance.

Il s'agit ici de rassembler les éléments qui permettent d'élaborer un schéma du potentiel d'exposition de la population présente dans la zone étudiée. Les questions à se poser sont notamment :

- Quelles sont les voies d'exposition de la population aux polluants suspects ?
- Quels sont les milieux, vecteurs d'exposition ?
- Quels sont les lieux de la zone étudiée où le contact avec les polluants peut être effectif ?
- L'exposition des populations est-elle passée, actuelle et/ou future ?
- Peut-on apprécier la fréquence des contacts ?
- Ces niveaux peuvent-ils être considérés a priori comme « acceptables » ou excessifs ?

Ces expositions peuvent avoir été limitées par les mesures de gestion mise en place lors de l'incendie et les recommandations transmises à la population.

Éléments de réponses

Une analyse de la situation environnementale (synthèse de l'ensemble des mesures réalisées dans l'objectif de décrire la signature chimique de l'incendie et décrire la contamination des milieux) et l'évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS), devaient être disponibles au début de l'année 2020 par les acteurs chargés de collecter ces données et de les analyser ; nous ne disposons toujours pas en septembre 2020 de ces documents. Ces travaux sont nécessaires pour apporter des éléments de réponse sur les voies, les sources, la nature et la plausibilité d'exposition des populations à diverses substances chimiques émises suite à l'incendie. Néanmoins, certains éléments d'information disponibles sont présentés ainsi que le modèle des voies d'exposition possibles.

Étude environnementale

La combustion incomplète qui s'est produite au niveau du site a formé une fumée noirâtre intense et prolongée, constituée des produits de dégradation thermique et des produits volatilisés à partir des matériaux de construction industrielle et des produits stockés.

Les listes des substances et produits présents sur le site de l'incendie ont été fournies par les deux entreprises et analysées par l'Ineris et l'Anses afin d'identifier les substances ayant pu être émises dans l'environnement par l'incendie. Selon l'Ineris, les produits ayant brûlé étaient composés de mélanges de plusieurs constituants avec essentiellement des huiles minérales et autres dérivés d'hydrocarbure, des composés soufrés et des produits azotés. L'analyse des produits ayant brûlé, par l'Ineris dans deux avis en octobre 2019 et l'Anses dans des avis d'octobre 2019, ont permis d'identifier des familles de composés potentiellement émis : des composés soufrés (H_2S , SO_2 ...) et azotés (NO_x ...), dioxyde et monoxyde de carbone (CO), des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), des hydrocarbures oxygénés, d'autres composés organiques volatils (COV) de type BTEX (benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes), des mercaptans *et al*/déhydes, du chlorure d'hydrogène (HCl), de l'acide phosphorique (H_3PO_4), des particules, des dioxines/furanes (PCDD/F), des métaux et autres éléments (tels que le zinc, baryum, phosphore, soufre), etc. (Ineris 4 et 10 oct 2019 ; Anses 4 oct 2019).

L'Ineris a conclu à l'absence de substances toxiques halogénées (Ineris 4 oct 2019) (comme le fluor ou le brome), à l'exception du chlore, présent cependant en faible quantité (d'où l'intérêt du suivi des dioxines et furanes). La présence de métaux semble se limiter aux composés contenant du zinc, mais il y a aussi présence de calcium et de baryum en très faibles quantités (Ineris 4 oct 2019).

Toutefois l'analyse de l'Ineris a exclusivement porté sur les substances stockées. Elle ne tient pas compte de toutes les dimensions d'un incendie de cette ampleur : en particulier la contribution des autres « aliments au feu » n'est pas prise en compte, à savoir les emballages des produits, le matériel logistique classique (palette...), les équipements du bâtiment (installations électriques...), les solutions d'extinction utilisées par les services d'intervention... Habituellement, le PVC présent dans les câbles, tuyauteries, revêtements de sols, bâches, fûts... est une source de chlore donc de PCDD/F, en cas d'incendie. De même, les structures métalliques des entrepôts peuvent avoir été la source d'émission de métaux : aluminium, fer, plomb (des tuyauteries anciennes, des brasures, des peintures anticorrosion). C'est pourquoi la liste des substances suivies est plus large que celle issue de l'analyse des substances stockées.

Pour le plan de surveillance, l'Ineris avait recommandé de surveiller les polluants suivants (liste plus large que les polluants identifiés ci-dessus car elle reposait aussi sur les retours d'expérience des incendies et sur le guide « Stratégie de prélèvements et d'analyses à réaliser suite à un accident technologique – cas de l'incendie », Ineris 2015) :

- Dans l'air ambiant :
 Pendant l'événement : CO, HCN, NO₂, SO₂, CO₂, (appui Casu),
 Tant qu'il y a des émissions : polluants gazeux : SO₂ ; H₂S ; mercaptans ; HCl et H₃PO₄ ;
 CO ; COV (y compris BTEX) et retombées atmosphériques via des jauges : dioxines et furanes (PCDD/F), HAP, Soufre total et Phosphore total ;
- Dans l'eau (milieu et eaux d'extinction) :
 Sulfates totaux, acide phosphorique, PCDD/F, HAP, métaux, phtalates, hydrocarbures, PCB-DL et PCB-NDL, et suivi du pH ;
- Dans les sols et végétaux :
 PCDD/F, HAP, métaux, phtalates, hydrocarbures, PCB-DL et PCB-NDL.

Concernant les métaux, bien que seul le zinc ait été identifié comme présent en quantité non négligeable dans les produits ayant brûlés, de nombreux autres métaux ont été recherchés dans les différentes matrices (As, Cd, Co, Cr, Hg, Ni, Pb, Sb, Zn).

L'Anses avait complété cette liste en octobre (Anses 4 oct 2019) sur la base des données disponibles (produits présents chez Lubrizol uniquement) et sur la base des contaminants jugés préoccupants pour l'alimentation humaine (Anses, Études de l'alimentation totale 2011, 2016) et avait notamment recommandé de surveiller les éléments suivants :

- Le nickel et l'arsenic inorganique en raison des préoccupations sanitaires liées aux expositions à ces substances de la population française et non en raison de leur présence dans les produits ayant brûlé ;
- Les retardateurs de flamme, composés perfluorés, ayant été utilisés par les pompiers lors de leur intervention ;
- Les phtalates non stockés ;
- Le fluor dans l'alimentation animale.

Concernant les produits d'extinction et retardateurs de flamme, le rapport de l'Anses du 2/12/2019 précise qu'au regard des informations transmises par le SDIS 76, qui portent uniquement sur le tiers du volume de produits d'extinction utilisés, ceux-ci contiendraient notamment les composés fluorés suivants : sulfonamide alkylbétaine du 6:2 fluorotéломère (6:2 FTAB) et thioéther amidosulfonate du 6:2 fluorotéломère du 6:2 fluorotéломère (6:2 FTSAS). L'acide sulfonique du 6:2 fluorotéломère (6:2 FTSA) est un produit de dégradation commun du 6:2 FTAB et du 6:2 FTSAS. Compte tenu des difficultés rencontrées pour l'analyse de certains composés, l'acide perfluorohexanoïque (PFHxA) (N° CAS 307-24-4) et le 6:2 FTSA (N° CAS 27619-97-2) pourraient constituer de bons traceurs des produits d'extinction.

Concernant les phtalates, ce sont des molécules utilisées en particulier par les fabricants d'emballages plastiques et qui pourraient se retrouver dans les suies de combustion. Les emballages plastiques (conteneurs de 1 000 L) utilisés par Lubrizol sont fabriqués sans phtalates (source : Lubrizol). Les phtalates sont vraisemblablement présents dans des revêtements de sols et des bâches, mais probablement très peu volatilisés car bon combustibles.

De nombreuses mesures ont été réalisées le jour de l'incendie, dans les phases de suivi immédiat et à long terme. Le jour de l'incendie, des mesures dans l'air ont été réalisées par le SDIS (via sa cellule mobile d'intervention) et Atmo Normandie (analyseurs de SO₂, NO₂, O₂, CO, COV, H₂S, HAP), des prélèvements d'air par canister (COV), des prélèvements de retombées par jauge, « lingettes » (Bureau Veritas et SDIS) et sacs « Tedlar » (Bureau Veritas). Des végétaux souillés par les suies ont également été prélevés le 27 septembre par la Draaf (Direction régionale de l'alimentation, de l'agriculture et de la forêt). En complément, des prélèvements ont également été réalisés sur matrices sols et végétaux, sur deux points choisis chez des maraîchers (sur les commune de Quincampoix et Mont-Saint-Aignan).

Pour évaluer l'impact de l'incendie à moyen et long terme sur l'environnement, un plan de surveillance environnementale a été prescrit aux 2 entreprises par 2 arrêtés préfectoraux du 14 octobre 2019 (préfecture de Seine-Maritime 14 oct 2019 a et b).

Ce plan porte sur plusieurs matrices :

- la surveillance des eaux souterraines sur site
- la surveillance des sols et des végétaux
- le suivi de la qualité de l'air par bio-indicateurs environnementaux (lichens)
- le suivi de l'impact sur l'eau et la biodiversité
- une surveillance renforcée du soufre, du phosphore et du zinc, et de leurs formes oxydées
- une interprétation de l'état des milieux

Concernant *l'eau potable*, un premier système de surveillance ad hoc a été mis en place dès le 26 septembre par l'ARS Normandie, d'abord en lien avec le risque d'intrusion du panache ou des suies dans les réservoirs. Ensuite, la surveillance sur les ressources en eau devait caractériser au mieux les phénomènes de dépôts humides par l'intermédiaire de la pluie et de lessivage des retombées (suies, particules). Enfin un suivi sanitaire de l'eau destinée à la consommation humaine a été déployé conformément à l'avis de l'Anses du 16 octobre 2019 et du 2 décembre 2019 pendant un an (Anses 16 octobre révisé le 21 octobre 2019 ; Anses 2 décembre 2019).

Une surveillance *des aliments* produits (lait, œufs, végétaux, miel, etc.) pour l'alimentation humaine et animale a été mise en place par la Draaf et la DDPP à la suite de l'incendie en 2 phases : une première phase liée aux besoins de vérification en urgence, une seconde phase consistant en la mise en place à moyen voire long terme d'une surveillance renforcée de la zone, suite aux avis de l'Anses des 18 octobre et 19 novembre 2019. Ces derniers n'excluaient pas que l'éventuelle contamination des sols liée à l'incendie pourrait affecter les productions.

Afin de suivre les éventuelles *émissions* que pourrait émettre le site après l'incendie (notamment dans le cadre d'odeur persistante), des prélèvements passifs et par canister ont également été effectués autour du site de l'incendie et des mesures d'air en continu ont été maintenues sur plusieurs semaines. Les polluants recherchés étaient des COV de type mercaptans et BTEX et autre polluants gazeux.

Par ailleurs, afin de contribuer à l'analyse de la signature chimique de l'incendie, les *eaux d'extinction* et le *bassin de la Darse* (qui a également récolté les eaux d'extinction et qui ont pu être conservées) ont fait l'objet de prélèvements d'eau et d'analyses. Des prélèvements en station d'épuration d'eau en entrée et des boues ont aussi été réalisés.

Les substances recherchées dans ces milieux sont : hydrocarbures totaux (HCT), aliphatiques et aromatiques dont BTEX et HAP, métaux (As, Cd, Cr, Hg, Ni, Pb, Sb, Zn), PCDD, PCDF, PCB DL/PCB NDL, fluor, phtalates, retardateurs de flamme, soufre, phosphore, oxyde de soufre. Les traceurs possibles des retardateurs de flamme (fluor/fluorures), ont été recherchés dans d'autres matrices (lichens, eaux d'extinction, sols).

D'autres éléments inorganiques ont été recherchés : soufre, phosphore et fluorures, le soufre et le phosphore étant identifiés comme présents en quantités non négligeables dans les produits de Lubrizol ayant brûlé.

Plausibilité de l'exposition

Rappel détaillé des mesures de gestion dans le cadre de l'incendie de Lubrizol/NL Logistique

Il importe de rappeler les mesures de gestion mises en place pour limiter l'exposition de la population.

1/ Au moment de l'incendie, des recommandations ont été émises pour limiter les expositions aux fumées et retombées par la préfecture et l'ARS Normandie :

- i) éviter de s'exposer à la fumée et limiter ses déplacements non indispensables dans l'agglomération de Rouen afin de ne pas s'exposer inutilement aux fumées le temps de l'incendie (mais pas nécessairement suivie car non connue par toute la population).

- ii) confiner les résidents des maisons de retraites, les personnes en Ehpad et établissements sanitaires.
- iii) ne pas consommer les produits de son jardin potager et de son verger. Quant aux produits agricoles destinés à être commercialisés, ils ont été détruits ou séquestrés avant analyses pour s'assurer de l'absence de risques sanitaires.
- iv) éviter de toucher les retombées de suie à main nue, se laver les mains en cas de contact.
- v) procéder au nettoyage des extérieurs à grande eau, sans adjonction de produits nettoyants, avec des gants de ménage.

Compte-tenu des informations disponibles, l'ARS n'a pas émis de contre-indication vis-à-vis des femmes allaitantes.

2/ Des mesures de consignation des productions agricoles pour 112 communes ont été prises : interdiction de vente des productions d'agriculteurs et d'éleveurs, jusqu'à la levée d'interdiction par arrêté préfectoral du 2 octobre 2019. Les levées ont eu lieu le 14 octobre pour les produits laitiers et le 18 octobre pour les autres productions.

3/ Il y a aussi eu des analyses des boues de stations d'épuration (STEP) avant qu'elles ne soient utilisées pour l'épandage de sols agricoles. Les résultats d'analyses n'ont pas montré de dépassement des normes sauf sur les boues de STEP de Rouen, mais celles-ci ont été incinérées.

4/ Par ailleurs une surveillance environnementale a été mise en place, comme indiquée ci-dessus.

Modèle conceptuel d'exposition et Voies d'exposition possibles

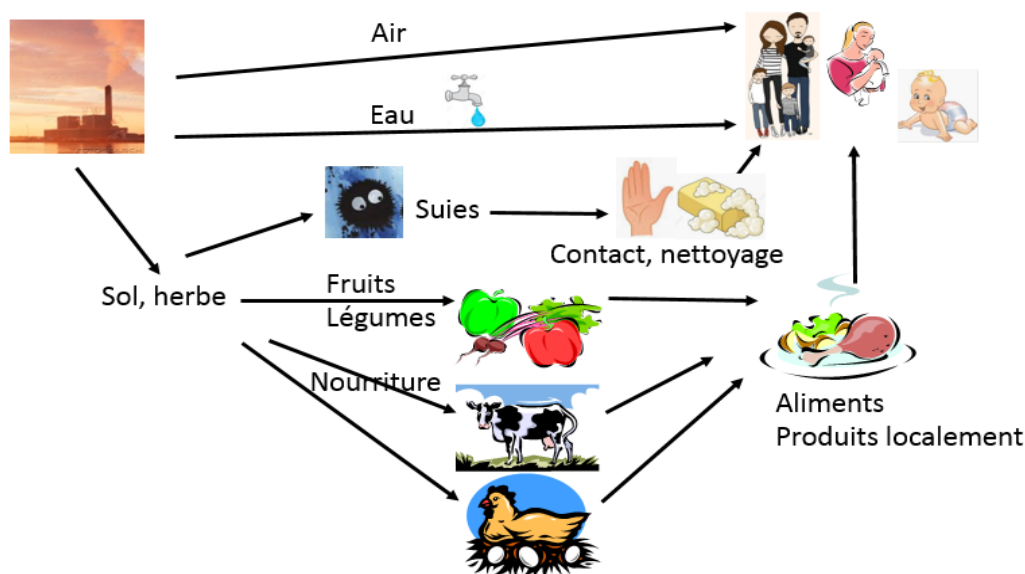
En l'absence d'une analyse de la situation environnementale complète concernant l'incendie de Lubrizol/NL Logistique, les différentes voies et sources d'exposition possibles de la population à ces polluants de l'environnement sont présentées d'un point de vue théorique sur la figure ci-dessous :

- par inhalation des polluants dans l'air,
- par la consommation d'eau contaminée,
- par les retombées du panache au sol et sur l'herbe qui entrent dans la chaîne alimentaire via la consommation de fruits et légumes, de produits animaux (viande, œufs, lait), produits localement,
- par le contact cutané avec les suies déposées sur les surfaces, par exemple lors d'activité de nettoyage,
- par ingestion de sols contaminés par portage main-bouche, pour certaines activités professionnelles ou de loisirs (maraichers, jardinage) ainsi que pour les enfants de moins de 6 ans.

Pour les expositions aiguës qui ont eu lieu dans la période de l'incendie et quelques jours après, toutes les voies et sources d'exposition sont concernées. Pour les expositions chroniques, ce sont surtout celles liées à la contamination des sols, de l'eau et des aliments produits localement.

I FIGURE 1 I

Schéma d'exposition



Dans un premier temps, l'exposition a pu avoir lieu par la **voie respiratoire** lors de l'incendie. La zone touchée par le panache est importante et couvre 215 communes sur la Seine-Maritime et les Haut-de-France. Bien que la population ait été invitée à limiter ses déplacements pour limiter les expositions aux panaches, elle a pu être exposée via le panache de fumée.

Concernant la **voie par ingestion alimentaire**, les retombées du panache ont pu contaminer des aliments non protégés des dépôts atmosphériques (Anses, 18 octobre 2019). La contamination, via la consommation d'aliments produits localement et souillés par les retombées est peu probable à la suite des recommandations de non consommation et de la consignation des produits agricoles. La contamination des aliments végétaux après la période de retombées est possible, mais de façon limitée, via l'envol des poussières déposées au sol, mais seulement si les sols ont été contaminés. Le passage racinaire des polluants dans les légumes est très peu probable pour les polluants persistants que sont les PCDD/F ou HAP ; il peut être possible pour certains métaux, notamment pour le zinc, le plomb. Une contamination des animaux directement via le sol est possible. Les denrées alimentaires d'origine animale étaient, selon l'Anses (Anses, 14 et 18 octobre 2019), conformes aux teneurs maximales (notamment œufs et lait) ; cependant une accumulation des contaminants traces dans ces mêmes denrées issues d'animaux ingérant de la terre ou des aliments contaminés pourrait induire à terme de fortes teneurs dans les denrées alimentaires d'origine animale. La surveillance des sols et de ces denrées alimentaires reste donc nécessaire. Une surveillance des denrées alimentaires est d'ailleurs réalisée pendant un an par la DDPP suite aux recommandations de l'Anses (Anses 14, 18 oct et 19 nov 2019).

Pour l'**eau destinée à la consommation humaine** (eau du robinet), un transfert via le lessivage des sols et l'infiltration des suies et retombées ou eaux contaminées est possible ; aussi une surveillance a été mise en place par l'ARS. Les résultats d'analyse des eaux des points de captage par l'ARS étaient conformes. Des HAP (Fluoranthène, Fluorène, Phénanthrène) et composés perfluorés (utilisés dans les eaux d'extinction de l'incendie) ont été quantifiés, cependant il n'y avait pas de corrélation entre la distance au site de l'incendie et l'intensité de la contamination des eaux par ces produits HAP ou les composés perfluorés (utilisés dans les eaux d'extinction de l'incendie) (ARS 2020). Un plan de surveillance sur un an a été défini par l'ARS en lien avec l'Anses (Anses 16 octobre révisé le 21 oct 2019).

L'exposition par **ingestion de sols, de poussières contaminés par portage main-bouche** des enfants en bas âge est possible. Les enfants, en particulier, peuvent ingérer des quantités

de terre et de poussière en raison de leur tendance à jouer sur le sol à l'intérieur et à l'extérieur et de leur tendance à mettre à la bouche des objets ou leurs mains. Les adultes peuvent aussi ingérer de la terre ou des particules de poussière qui adhèrent aux aliments, aux cigarettes ou à leurs mains (EPA 2017). La surveillance des sols et des poussières est donc nécessaire.

L'exposition par **ingestion de suies contaminées par portage main-bouche** des enfants en bas âge est possible, mais probablement de façon restreinte, vu les recommandations de lavage le jour de l'incendie.

L'exposition **par voie cutanée**, lors d'activité de nettoyage de surfaces par exemple, peut être prise en compte dans la mesure où les substances ont une demi-vie longue dans l'organisme. Mais cette voie peut être considérée comme faible si les personnes ont suivi les recommandations de protection comme le port de gants.

Conclusion de l'étape 1 : substances susceptibles d'être préoccupantes selon les concentrations et les voies d'exposition

À ce stade, sans l'analyse environnementale détaillée, il n'est pas possible d'identifier réellement les substances préoccupantes. Une première analyse succincte de la situation environnementale a fourni des éléments qui seront complétés ultérieurement par une cartographie environnementale des mesures effectuées faite par l'Ineris à la demande de Santé publique France, qui pourra servir à une analyse plus approfondie, et par une future EQRS.

L'identification des substances chimiques préoccupantes repose dans un premier temps sur les avis de l'Ineris et l'Anses publiés en octobre et novembre 2019. Cette liste présentée précédemment constitue une liste théorique.

En termes d'exposition, on peut distinguer les polluants selon leur persistance.

► Les polluants non persistants dans l'environnement

Ils disparaissent rapidement après émission dans l'environnement. Ce type de polluants tels que certains polluants organiques volatils (comme les BTEX) n'étaient présents essentiellement qu'au moment de l'incendie. Les composés organiques volatils (ou COV) se caractérisent par leur grande volatilité et s'évaporent facilement dans l'atmosphère. L'exposition aura été uniquement par voie respiratoire le jour de leurs émissions et éventuellement les quelques jours suivants.

► Les polluants organiques persistants

Les polluants organiques persistants (POP) recouvrent un ensemble de substances chimiques qui possèdent quatre propriétés que la convention de Stockholm a explicité en 2001. Ils sont persistants, bioaccumulables, toxiques et mobiles. Persistants, ils se dégradent lentement dans l'environnement. S'accumulant au fil du temps dans les êtres vivants, notamment dans leurs graisses et dans la chaîne alimentaire, ces substances sont susceptibles de provoquer des effets nocifs. Les POP sont mobiles sur de grandes distances. On compte parmi eux les dioxines et les HAP (Les HAP sont non cités dans la liste déclaratoire de la convention de Stockholm sur les POP, mais sont répertoriés en tant que tels dans le protocole d'Aarhus).

L'attention doit donc se porter sur les produits persistants de type HAP et dioxines.

Les **HAP** proviennent de la combustion incomplète de matières organiques telles que les carburants, le bois et sont aussi des constituants naturels du charbon et du pétrole. Après un incendie, il n'est pas rare d'observer des pics de concentrations en HAP dans l'environnement du site. Dans le cas de l'incendie de Lubrizol/NL Logistique, les produits qui ont brûlé sont des sources de HAP.

Les HAP ont été mesurés au moment de l'incendie et dans les semaines suivantes, sur le site de l'incendie et à distance du site dans différentes matrices de l'environnement : des retombées de suies (par lingette), l'air, les eaux d'extinction de l'incendie, les ressources en eau souterraines et les eaux traitées utilisées pour produire de l'eau destinée à la consommation humaine (EDCH), les sols (0-5 cm, 0-30 cm), des lichens, des productions agricoles à destination alimentaire. Cependant, il est difficile de comparer les résultats car ce ne sont pas les mêmes HAP qui ont été recherchés selon les milieux analysés (légers tels que le naphthalène, fluorène, phénanthrène, et acénaphène ; lourds tels que le pyrène, chrysène, benzo(a)pyrène, benzo(b)fluoranthène). On constate ainsi une hétérogénéité des HAP dosés, un manque de sensibilité de certaines analyses (LQ élevée), notamment pour l'analyse des lingettes prélevées le jour de l'incendie. Les HAP les plus souvent retrouvés dans les échantillons de suie étaient le **phénanthrène, le fluoranthène et le pyrène** (Ineris 28 sept et 3 oct 2019; Ramboll 2020 ; Tauw 2019). Certains HAP légers (naphtalène, fluorène, et acénaphène) ont été retrouvés sur des prélèvements mais les niveaux étaient comparables à ceux du blanc, ce qui pose la question de la contamination des échantillons et ce qui rend difficile l'interprétation des résultats.

Dans l'air, 9 HAP lourds ont été recherchés dans la phase particulaire sur 2 sites de mesure (pas les HAP légers hormis le naphthalène, dans la phase gazeuse) et du **benzo(a)pyrène, benzo(b)fluoranthène, benzo(k)fluoranthène et benzo(g,h,i)pérylène** ont été quantifiés ; selon Atmo Normandie, les concentrations mesurées étaient comparables aux valeurs rencontrées habituellement entre les mois de septembre et octobre. Dans les eaux d'extinction de l'incendie, des HAP légers (naphtalène, phénanthrène, fluoranthène) ont été trouvés majoritairement ; des HAP lourds ont été également quantifiés. Dans les ressources en eau souterraines utilisées pour produire de l'EDCH et/ou dans les eaux traitées, les HAP les plus fréquemment quantifiées étaient le **phénanthrène, puis le fluoranthène et le fluorène** avec un pic de détection sur la 1^{re} quinzaine après l'incendie ; cependant les concentrations observées restaient faibles. Des analyses de **lichens** (Aair Lichens 2019) ont montré la présence de HAP (phénanthrène, fluoranthène, pyrène et benzo(k)fluoranthène). Les rapports précisent que les concentrations mesurées étaient supérieures au témoin et indiquent une contamination liée à l'incendie. Cependant, les lichens sont susceptibles d'avoir accumulé des HAP au cours des mois ayant précédé l'incendie. De nombreux prélèvements de sol (couche superficielle de 0-5 cm, et couche profonde de 0-30 cm) ont été réalisés dans les communes exposées au panache définies par l'arrêté préfectoral. Il aurait été préférable de séparer ces 2 couches (prélèvements de 0-5 cm et de 5-30 cm). Tous les résultats détaillés n'ont pas encore été transmis à Santé publique France et doivent être analysés mais les résultats montrent la présence de nombreux HAP à des concentrations très proches dans les 2 profondeurs de prélèvement. L'interprétation des résultats des analyses dans les sols et les végétaux a été réalisée par Ramboll sous forme d'une interprétation de l'état des milieux (IEM, août 2020). Le rapport conclut à la mise en évidence d'une vulnérabilité du milieu au benzo(a)pyrène en lien avec une pollution historique (selon leur analyse des données entre les sols superficiels et sols plus profonds, et la répartition géographique). Le site de l'incendie se trouvant dans une zone de pollution locale historique aux HAP (industries dont raffinage et stockage de pétrole dans l'agglomération de Rouen), il est impossible de distinguer les HAP issus de l'incendie de ceux imputables à d'autres activités (industrielles ou domestiques). Les HAP n'étaient pas quantifiables dans les prélèvements d'herbe, de fruits et de légumes prélevés en octobre 2019 dans les zones exposées, en revanche, ils l'étaient dans certaines zones témoins. Des données plus récentes dans l'alimentation sont à venir.

Au total, des HAP ont été détectés et quantifiés dans diverses matrices après l'incendie. Les HAP majoritairement retrouvés dans les différentes matrices étaient le naphthalène le phénanthrène, le fluoranthène et le pyrène, puis le benzo(b)fluoranthène, le benzo(k)fluoranthène, le chrysène et le benzo(a)anthracène. Ce sont tous des HAP lourds sauf le phénanthrène et le naphthalène qui sont des HAP légers. Le benzo(a)pyrène qui est le composé le plus toxique a pu être quantifié dans différentes matrices mais n'était jamais le composé majoritaire. La contamination par les HAP mesurées dans les différents milieux (hors les eaux d'extinction) était faible et du niveau habituellement observé dans la zone explorée. Il n'a pas été constaté une signature spécifique (rapports constants des concentrations de plusieurs HAP). Ces constatations rendent peu probable que les concentrations d'HAP mesurées dans les milieux (hors les eaux d'extinction) soient seulement ou principalement

imputables à l'incendie. Compte-tenu de la pollution historique et des autres sources possibles de HAP, il est difficile de dissocier les HAP associés à l'incendie. La quantification de ces substances dans les milieux d'exposition doit être complétée et faire l'objet de la synthèse environnementale à venir.

Les concentrations de **dioxines et furanes** retrouvées dans les retombées (Ineris 1^{er} oct 2019 ; Ineris du 8 oct 2019) et dans les produits agricoles en octobre étaient faibles (Anses 14 et 18 oct 2019), mais la surveillance se poursuit. Des dioxines et furanes ont été détectés dans différentes matrices analysées (eaux d'extinction, suie, aliment, eaux superficielles) mais les profils sont très variables. L'OCDD est la dioxine la plus détectée mais étant la plus rémanente, elle est déjà présente dans les milieux indépendamment de l'incendie. Les trois échantillons de suie prélevés sur le site de Lubrizol ne présentent pas la même signature ce qui rend délicate la définition d'une empreinte type PCDD/F de l'incendie. À noter que les dioxines sont aussi présentes dans les lingettes témoins sans suie. Aussi l'interprétation de l'imputabilité à l'incendie est difficile et une analyse plus précise des profils est nécessaire.

Les **PCB** ont été recherchés dans les sols, les eaux d'extinction et les retombées. Les PCB (dioxin-like, DL ou non dioxin-like, NDL) n'ont pas été détectés dans les eaux d'extinction de l'incendie. Dans les suies, des congénères ont été trouvés à l'état de trace. Dans les sols, des PCB ont été retrouvés mais une contamination ancienne ne peut être exclue.

Des composés perfluorés (CPF) ont été utilisés dans les eaux d'extinction de l'incendie. L'avis de l'Anses précise qu'au regard des informations transmises par le SDIS 76 à l'Anses, et compte tenu des difficultés rencontrées pour l'analyse de certains composés, l'acide perfluorohexanoïque (PFHxA) (N° CAS 307-24-4) et le 6:2 FTSA (N° CAS 27619-97-2) pourraient constituer de bons traceurs des produits d'extinction (Anses, 2 décembre 2019).

Dans les eaux de captage des eaux destinées à la consommation humaine (EDCH), des CPF (acide perfluoro-n-hexanoïque (PFHxA) et acide perfluoropentanoïque (PFPEA) ont été retrouvés à l'état de trace (référence : ARS Normandie, Bilan 2019 du suivi des captages AEP concernés, 19 fév. 2020). Cependant le composé perfluoré le plus quantifié est le PFPEA, ce n'est pas le traceur d'abord envisagé par l'Anses au regard des données fournies. Les concentrations trouvées sont inconstantes et régulièrement proches des limites de quantification. La présence de PFHEA n'a pas été identifiée par l'Anses. Le PFHxA est l'un des deux composés utilisés comme agent extincteur par les pompiers sur le site de l'incendie (l'autre, le 6:2-FTSA, n'a pas été recherché) ; sa présence dans les eaux brutes était plus fréquente pendant les deux dernières périodes de surveillance que pendant la première, ce qui n'est pas en faveur de l'incendie, comme source principale de cette pollution. Le PFHxA est retrouvé avec une fréquence de 13% sur la totalité du suivi, et de 10% sur la 1^{ère} quinzaine et entre 13 et 15% sur les périodes suivantes. Selon l'Anses, une contamination industrielle préexistante ne peut être écartée et le risque d'aérocontamination sur de longues distances est faible (Anses 16 octobre révisé le 21 oct 2019).

Les composés perfluorés n'ont pas été recherchés dans les eaux d'extinction. Néanmoins, le fluor, traceur possible de ces agents d'extinction, a été recherché mais n'a pas été retrouvé. Des fluorures ont été détectés dans les lichens (mais pas dans les sols). Néanmoins, l'élément fluor est un des 20 éléments chimiques majeurs dans la croûte terrestre. Dans les eaux souterraines au droit du site : seuls les acides perfluoro-octanoïque (PFOA) et acide perfluorooctanesulfonique (PFOS) ont été recherchés. Seul le PFOS a été quantifié en aval du site et aucun n'a été quantifié en amont ou sur site.

Finalement, globalement, il est improbable que les composés perfluorés détectés dans l'eau de plusieurs captages soient issus de l'incendie du site Lubrizol/NL Logistique : les composés détectés et la chronologie des détections ne sont guère en faveur de cette hypothèse. Les propriétés physiques des composés perfluorés, non plus : ce sont des agents qui ne sont pas volatils et à haute température, ils subissent une dégradation thermique libérant, en particulier des fluorures.

Par ailleurs certains d'entre eux ont de nombreuses applications, ce qui a pour corollaire qu'ils puissent être présents dans les milieux, indépendamment de l'incendie.

Quant aux **phtalates** (possiblement présents dans des matières plastiques), ils ont été recherchés dans les différents milieux. Ils n'ont pas été retrouvés dans les sols (IEM, août 2020). Dans les suies, trois phtalates (DEP, DEHP et DiBP) ont été détectés mais les valeurs ne sont pas significativement différentes des témoins (sans suie) et des blancs (lingettes non utilisées) effectués parallèlement. Selon les experts, il n'y a pas de raison de les retrouver tels quels, car ces substances sont combustibles et dégradées à une température d'environ 200 degrés en aldéhydes, anhydrides et acides carboxyliques, oxydes de carbone et autres substances carbonées.

En ce qui concerne les **métaux**, seul le zinc semble avoir été émis par l'entreprise du fait de son stockage (à partir d'alkyldithiophosphates de zinc ; Ineris 4 oct 2019), même si d'autres métaux ont également été recherchés dans l'environnement (comme le plomb ou le mercure). Notre analyse concerne essentiellement le zinc et le plomb, susceptible d'être présent dans les structures métalliques des entrepôts (des peintures anticorrosion, des tuyauteries anciennes, des brasures).

L'exposition de la population à ces substances persistantes a pu se faire lors de l'incendie, puis à travers les polluants qui se sont déposés, ont persisté dans les milieux, puis sont entrés dans la chaîne alimentaire. Les sources et voies d'exposition au moment de l'incendie ont été minimisées du fait des diverses recommandations (non consommation, lavage, confinement, suivi...) et destructions de produits locaux suite à l'incendie. Le suivi environnemental et le contrôle des aliments produits localement doivent apporter un éclairage fort sur la plausibilité de l'exposition sur le plus long terme du fait d'un risque d'accumulation des polluants dans la chaîne alimentaire.

2.2.2 Étape 2. Éléments de connaissances sanitaires de la situation

Concernant les effets sanitaires, les interrogations sont les suivantes :

- Quelle est la toxicité attendue des polluants présents ? Il convient ici de rechercher les effets sanitaires décrits expérimentalement, cliniquement et/ou épidémiologiquement des différents polluants détectés sur le site. Ce sont le plus souvent les effets d'une exposition chronique à des niveaux relativement faibles qui sont recherchés sauf si la situation conduit à s'intéresser aussi aux effets immédiats ou différés d'une exposition aiguë. Par exemple, parce que des concentrations mesurées sont très élevées.
- Existe-t-il une ou plusieurs pathologies identifiées et rapportées au sein de la population concernée ?
- Quel est le degré de perception de ces pathologies par la population ? Par les médecins ?
- Dispose-t-on de signaux sanitaires pouvant déterminer le choix d'un indicateur de santé ?
- Les risques potentiels ou perçus sont-ils des risques liés aux expositions aiguës ou chroniques, à court, moyen ou long terme ?

Éléments de réponses

Des réponses à cette étape sont présentées ci-dessous et ultérieurement dans le **chapitre 3** ; ce dernier comprend notamment des informations sur les effets sanitaires des polluants pour lesquels des biomarqueurs sont disponibles.

Concernant les effets sanitaires aigus observés à la suite de l'incendie, une surveillance épidémiologique a été mise en place le jour de l'incendie et poursuivie pendant un mois (Santé publique France 28 oct 2019). Elle reposait principalement sur les données de passages dans les services d'urgences dans les hôpitaux de Normandie et Hauts-de-France et celles de SOS Médecins à Rouen, fournies par le système d'information SurSaUD® (Surveillance Sanitaire des Urgences et des Décès).

D'autres sources de données ont complété la surveillance :

- les signalements de symptômes associés aux perceptions d'odeurs déclarées dans l'application Odo (Outil de déclaration d'odeurs) et sur le site internet mis en place par Atmo Normandie et Atmo Hauts-de-France ;
- les appels téléphoniques reçus par les Centres anti-poison et de toxicovigilance (CAPTV) et par le Samu de Rouen ;
- les informations recueillies en médecine de ville, en particulier dans le cadre d'une enquête de l'Union régionale des médecins libéraux (URML) de Normandie réalisée auprès des médecins libéraux de Seine-Maritime.

Les données recueillies ont montré un faible recours aux services des urgences avec une augmentation modérée des passages pour des problèmes respiratoires, essentiellement de l'asthme, des dyspnées et de la toux. Les effets constatés par les CAPTV étaient pour la majorité sans caractère de gravité, et correspondaient à des signes d'irritation aiguë, essentiellement respiratoires et à des céphalées. Des céphalées, sensations vertigineuses, des sensations d'irritation des voies aériennes supérieures (gorge et nez), des troubles digestifs (vomissement, nausée), des sensations d'irritation oculaire et des gênes respiratoires ont été signalés en lien avec les odeurs.

Par ailleurs, une étude de santé ressentie peut aussi apporter des informations complémentaires. Cette étude de santé et de qualité de vie est en cours, sous le pilotage de Santé publique France ; elle permettra d'identifier ou confirmer les effets sanitaires à court et moyen terme et d'apporter d'autres informations notamment sur les attentes de la population.

2.3 Étape 3. Qu'apporterait une étude avec biomarqueurs à la gestion de la situation locale ?

Les attentes de la population et des autorités sanitaires sont nombreuses en matière de gestion. Sans ordre d'importance, les mesures de gestion de la situation portent sur (i) la réduction des expositions par des mesures d'hygiène ; (ii) la réduction des expositions par des mesures d'évitement de la source ; (iii) la réduction des expositions en agissant sur les sources, voies et vecteurs d'exposition qui semblent, à première vue, contribuer le plus à l'exposition des populations ; (iv) l'information de la population réellement concernée par le problème de la pollution et (v) la prise en charge médicale des personnes.

2.3.1 Quels seraient les bénéfices individuels et/ou collectifs pour la population ?

À l'échelle de l'individu, le premier bénéfice de données de biosurveillance est de connaître son niveau d'imprégnation à différents polluants, à partir de valeurs mesurées, et de se situer par rapport à la population générale, en comparant ces mesures à des valeurs de référence en population générale, ou à des valeurs mesurées dans une population « non exposée ». Bien que ne permettant généralement pas de prédire des effets sanitaires attendus, cette approche est souvent perçue comme plus concrète que la démarche de calcul de risques qui repose sur des travaux de modélisation.

Individuellement, le bénéfice est lié i) d'une part à la capacité de réduire l'exposition de l'individu en prenant en compte un ensemble de caractéristiques individuelles, ii) d'autre part, à la capacité de prendre en charge médicalement la personne développant ou susceptible de développer une pathologie en lien avec la pollution.

La prise en charge médicale peut être plus ou moins substantielle selon la nature et la gravité des symptômes ou de la maladie et les possibilités de traitement. Cette prise en charge sanitaire est aujourd'hui peu développée en raison du nombre restreint de polluants pour lesquels elle est possible.

Collectivement, le bénéfice est lié à l'amélioration globale du niveau d'exposition et de l'état de santé de la population concernée ; cet état de santé est lui-même lié à de nombreux paramètres sanitaires, environnementaux, sociaux, culturels, éthiques, politiques, économiques et psychologiques.

À cette étape, la réflexion est donc ciblée sur la question suivante : les biomarqueurs permettent-ils de connaître l'exposition des populations, les facteurs la déterminant, et enfin peuvent-ils traduire un possible effet sanitaire ?

Éléments de réponses

Cette étape et les suivantes nécessitent, pour être finalisées, d'identifier les polluants pour lesquels des biomarqueurs sont disponibles et les effets potentiels (dangers) associés à ces substances. Elles sont donc développées dans le chapitre 3.

2.3.2 Quels seraient les apports pour la prise de décisions en matière de réduction de la pollution et/ou de prise en charge de la population ?

Finalement, conduire une étude utilisant des biomarqueurs aura une utilité pour :

- le décideur, s'il y a un apport d'éléments nécessaires pour prendre la décision adaptée. Par exemple, choisir entre plusieurs options de gestion ;
- la population, s'il y a la réponse à ses attentes et la mise en place d'actions de prévention du risque ou de prise en charge individuelle. En fonction de la population concernée, du polluant incriminé et de l'effet sanitaire attendu, les capacités d'action et de prise en charge de la population sont plus ou moins établies et possibles.

Ainsi, on s'interrogera sur la capacité d'une éventuelle étude à répondre aux questions suivantes :

- quelles sont les populations et sous-populations concernées ?
 - identifier des sous-groupes de population particulièrement imprégnés ;
 - détecter si cette imprégnation est distribuée uniformément dans l'espace et/ou selon des caractéristiques individuelles, ou s'il y a des différences ;
 - décrire les caractéristiques des personnes ayant des concentrations élevées afin d'identifier des facteurs explicatifs communs ;
- quelles sont les modalités d'exposition de ces populations sur lesquelles il faudra agir ?
 - identifier la part contributive de différentes voies ou sources d'exposition : eau, alimentation... ;
 - déterminer les facteurs susceptibles d'expliquer les variations des niveaux observés ;
- quels sont les lieux et milieux au sein du territoire sur lesquels il faudra agir ?
 - identifier les zones dans lesquelles les contacts entre la population et la pollution sont les plus conséquents ;
 - identifier les milieux de l'environnement les plus impactés par la pollution ;
 - identifier les lieux les plus fréquentés par la population.

Éléments de réponses

En ce qui concerne la réduction des expositions, des recommandations ont été faites pour réduire les expositions immédiatement dans les suites de l'incendie ; une surveillance à plus long terme de l'eau et des aliments est déjà mise en place vis-à-vis des expositions chroniques.

Une étude de biosurveillance pourrait attester d'une surexposition de la population, si les milieux étaient contaminés ; dans une moindre mesure, au côté des données de contamination environnementales et alimentaires déjà disponibles, elle pourrait contribuer à identifier le(s) milieu(x) le(s) plus contributeur(s) à cette surexposition. Ces informations permettraient de voir

si des mesures de gestion supplémentaires à celles déjà prises seraient nécessaires auprès de la population, par exemple en termes de recommandation d'usage de ces milieux. À l'inverse, l'absence de contamination des milieux, d'eau ou d'aliments ne justifie pas une étude de biosurveillance.

Au niveau sanitaire, les informations sur la présence à des concentrations élevées de certains polluants permettraient d'orienter sur la nécessité et le type d'effet de santé à suivre à moyen et long termes au sein de cette population.

Cette étape et les suivantes nécessitent pour être finalisées d'identifier les polluants pour lesquels des biomarqueurs sont disponibles et les effets potentiels (dangers) associés à ces substances. Elles sont donc développées dans le chapitre 3.

2.4 Étape 4. À quels objectifs scientifiques devrait répondre une étude avec biomarqueurs pour être utile à la définition d'actions de gestion dans le cadre de l'incendie ?

Plusieurs types d'objectifs sont possibles dans le cadre d'une étude avec biomarqueurs, comme ci-dessous :

- identifier et quantifier la présence des substances chimiques dans l'organisme ;
- identifier des sous-groupes de population particulièrement imprégnés ;
- déterminer quels facteurs sont susceptibles d'expliquer les variations des concentrations observées des biomarqueurs ;
- identifier si possible la part contributive de différentes voies ou sources d'exposition (eau, alimentation...) dans les niveaux d'imprégnation observés (facteurs de risque) ;
- comparer la fréquence des symptômes et pathologies entre le groupe exposé et le groupe non exposé (ou étude de relation entre exposition et effets).

Éléments de réponses

Dans le cadre de l'incendie, les deux premiers objectifs semblent les plus pertinents dans la mesure où les voies et sources d'exposition possibles sont identifiées et que les mesures dans l'environnement et l'alimentation sont disponibles. Le 4^e objectif serait intéressant uniquement si une exposition chronique par les sols contaminés est identifiée, pour compléter la surveillance environnementale et ne constitue qu'un éventuel complément à ce qui existe déjà. En effet la part contributive des différentes sources est plus facilement renseignée par le dosage direct des sources d'exposition (aliments, eau, poussières) que par un dosage de sang ou d'urine où toutes les sources sont mélangées.

Par ailleurs, des études ad hoc ont été envisagées pour étudier les effets de santé.

Il importe de rappeler les questions auxquelles la biosurveillance ne pourra pas apporter de réponse. Elles portent essentiellement sur l'exposition à des polluants qui sont éliminés rapidement de l'organisme ou à des polluants pour lesquels il n'existe pas de biomarqueurs. Elle ne permet pas non plus de traduire l'exposition en risque sanitaire, si on ne dispose pas de valeurs sanitaires pour les biomarqueurs étudiés ; ceci est encore souvent le cas.

2.5 Étape 5. Faisabilité d'une étude de biosurveillance

Il n'est pas encore question, ici, d'analyser à ce stade en détail la faisabilité d'une étude de biosurveillance. Rappelons cependant qu'elle repose en particulier sur les caractéristiques analytiques du ou des biomarqueur(s) pertinent(s) et l'acceptabilité par la population d'une telle étude sollicitant des prélèvements biologiques, parfois invasifs.

Cette étape consiste notamment à s'assurer de la disponibilité de biomarqueurs pertinents et disponibles dans le contexte local. Elle permet notamment de vérifier si l'exposition aux polluants identifiés peut encore être étudiée par des biomarqueurs au vue de leur durée de vie dans l'organisme.

Pour rappel, le choix d'une étude avec biomarqueurs doit se faire au regard :

1. de la nécessité de l'utilisation de biomarqueurs pour l'atteinte des objectifs de l'étude ;
2. de la faisabilité d'une telle étude (incluant la disponibilité d'au moins un biomarqueur pertinent).

Éléments de réponses

Ce point est développé au chapitre 3.

3. INFORMATION SUR LES POLLUANTS ET LES BIOMARQUEURS D'EXPOSITION DISPONIBLES

Ce chapitre est consacré à l'information concernant ces polluants avec i) une information générale permettant d'identifier notamment d'autres sources d'exposition, ii) leur devenir dans l'organisme et iii) leurs effets sanitaires. Une seconde partie porte sur les biomarqueurs de ces polluants et doit permettre d'identifier s'il existe un (ou plusieurs) biomarqueur(s) pertinent(s) dans le contexte local.

3.1 Polluants retenus

Ce chapitre repose sur la liste des substances susceptibles d'être préoccupantes du chapitre 2.2.1, et pour lesquelles on connaît l'existence de biomarqueurs d'exposition disponibles. Tous les polluants ne peuvent pas être mesurés par des biomarqueurs.

C'est pourquoi, il n'y a pas d'information fournie pour des polluants tels que des composés soufrés, des oxydes d'azote, des phosphates, aldéhydes, etc., pour lesquels il n'y a pas de biomarqueurs disponibles validés.

En raison de leur volatilité et leur rapide élimination de l'organisme, les composés organiques volatils de type BTEX (benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes) ne sont plus susceptibles d'être retrouvés des mois après l'incendie ; leur étude pouvant s'avérer néanmoins utile dans le cadre d'une réflexion sur un dispositif de biosurveillance d'urgence, les informations les concernant sont indiquées en annexe.

L'information porte principalement sur des polluants persistants tels que les dioxines et furanes, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP).

Le zinc est aussi renseigné ; il importe de rappeler que ce métal est aussi un oligoélément. Le plomb n'était pas parmi les substances stockées, mais a été retenu car il est susceptible de se trouver au niveau de la structure des entrepôts qui ont brûlé (à confirmer) ; il a été mesuré dans les milieux et un biomarqueur est disponible.

Une information est également fournie pour deux composés (en annexe), a priori peu pertinents car non émis par l'incendie, mais qui ont néanmoins été recherchés dans les différents milieux : des composés perfluorés et les phtalates (voir chapitre 2.2.1). Ces informations pourront être utiles pour d'autres événements à l'avenir.

3.2 Rappel des critères de qualité d'un biomarqueur (SFMT 2016)

La mesure d'un biomarqueur de polluant dans des échantillons biologiques reflète la quantité de ce polluant qui a pénétré dans l'organisme via les différentes voies d'exposition (inhalation, ingestion, contact cutané) et la façon dont celui-ci s'est distribué dans l'organisme, métabolisé et éliminé. En fonction de la demi-vie d'élimination de la substance, la mesure peut refléter une exposition récente (pour les composés de demi-vie courte) ou une exposition cumulée au cours des années précédentes (pour les substances de demi-vie longue se bioaccumulant dans l'organisme). Néanmoins, la présence dans l'organisme d'un biomarqueur de polluant de l'environnement ne signifie pas qu'un effet néfaste sur la santé est attendu. L'interprétation des résultats de biosurveillance dépend des informations disponibles concernant l'exposition, la toxicocinétique et les relations dose-réponse des biomarqueurs étudiés. En conséquence, deux niveaux d'interprétation sont possibles : en termes d'exposition d'une part et de risque sanitaire d'autre part.

Ainsi, le choix d'un biomarqueur repose sur la connaissance de la toxicocinétique de la substance dans l'organisme (absorption, métabolisme, cinétique et demi-vie d'élimination). Sa mise en œuvre dans le cadre d'une biosurveillance est conditionnée par différents critères :

- bonne spécificité vis-à-vis de l'agent chimique considéré ;
- sensibilité adaptée aux niveaux d'exposition attendus ;
- faible variabilité intra-individuelle ;
- prélèvement biologique peu ou pas invasif ;
- stabilité maîtrisée de l'échantillon ;
- méthode d'analyse validée et accessible en routine ;
- relations connues avec les effets sanitaires (relations dose-réponse ou dose-effet) ou, à défaut, avec l'exposition externe ;
- existence de valeur(s) biologique(s) d'interprétation (VBI).

Pour les divers polluants majeurs identifiés à la suite de l'incendie, la sélection des biomarqueurs comprend : i) le choix des matrices les plus appropriées (urine, sang, lait maternel, cheveux), ii) la sélection de substances parentes ou de métabolites, iii) la(s) méthode(s) de dosage disponible(s) et validée(s) (limites de détection et de quantification (LOD/LOQ) adaptées), iv) les référentiels pour l'interprétation des dosages. Il faudra de plus étudier de possibles facteurs de confusion (ex: tabac, grillades pour HAP) et bien préciser le protocole de prélèvement.

Les matrices les plus couramment utilisées sont l'urine et le sang/sérum. Ce sont ces matrices pour lesquelles on dispose le plus souvent de valeurs de référence dans la population.

Les matrices moins fréquemment utilisées sont le lait maternel et les cheveux.

Les cheveux peuvent parfois s'avérer une matrice intéressante pour retracer l'historique d'une exposition. Cependant, il peut être difficile de faire la part de ce qui tient à une contamination externe d'une exposition par la voie interne. Par ailleurs, il n'est pas toujours possible de doser les métabolites ; c'est le cas par exemple des HAP. Il est important de doser les métabolites de HAP mais la limite de quantification (LOQ) n'est pas suffisante pour les doser en population générale. Quant aux dosages des HAP parents, ils ne permettent pas de distinguer la part externe retombée sur les cheveux de la part interne éliminée dans le cheveu après absorption des HAP.

Quant au lait maternel, on sait que c'est une matrice complexe qui a une forte variabilité intra-individuelle (période de lactation : lait mature, changement lipidique et des concentrations au cours de la tétée...).

Pour ces deux matrices on ne dispose pas de référentiel (et encore moins récents) en population générale en France, excepté pour le mercure dans les cheveux. On peut de plus s'interroger sur l'intérêt du dosage de certains biomarqueurs dans le lait i) alors qu'ils pourraient être dosés dans le sang ou l'urine, et ii) dont leurs concentrations sont interprétables du fait de valeurs biologiques d'interprétation en population générale, qui ne sont généralement pas disponibles pour les concentrations mesurées dans le lait.

3.3 Fiches d'information par polluant identifié

3.3.1 Dioxines (PCDD/F) (et PCB)

Information générale

La plupart des réactions thermiques qui impliquent la combustion de produits chlorés, organiques ou inorganiques, constituent une source de dioxines. **Dans le cas de l'incendie de Lubrizol/NL Logistique, l'Ineris indique qu'il n'y avait pas une source abondante de chlore stocké ; néanmoins la présence éventuelle de certaines matières plastiques peut également constituer une source possible.** Le terme « dioxines » est une appellation générique qui regroupe un mélange de dioxines proprement dites ou polychlorodibenzodioxines (PCDD) et de furanes ou polychlorodibenzofuranes (PCDF). Aujourd'hui, on étudie à la fois l'exposition aux

« dioxines » et l'exposition aux PCB dioxin-like (PCB-DL) qui ont le même mécanisme d'action que les « dioxines » (ils agissent sur les mêmes récepteurs que les dioxines et furanes ; liste des PCB-DL présentée sous le tableau 1 ainsi que les PCB non dioxin-like (PCB-NDL).

L'incendie n'a très probablement pas généré de PCB qui sont des substances produites intentionnellement ; en revanche, il a pu générer des PCDD/F du fait de la combustion de produits organiques chlorés (par exemple, des polymères chlorés, tels que le polychlorure de vinyle (PVC), qui entrent dans la composition de très nombreux articles (fils électriques, tuyauteries, revêtements de sols, bâches, conteneurs...).

L'ensemble PCDD et PCDF (PCDD/F) comprend 210 molécules différentes, appelées congénères, selon la position et le nombre de substitutions chlorées. Dix-sept d'entre eux, considérés comme les plus toxiques, sont tous chloro-substitués en position 2,3,7,8, ce qui leur donne une configuration qui favorise leur fixation au récepteur Ah (hydrocarbure aromatique, ou arylhydrocarbon en anglais). Parmi ces 17 PCDD/F, la 2,3,7,8-tetra-chlorodibenzodioxine (2,3,7,8-TCDD, dite « dioxine de Seveso ») est considérée comme la plus toxique (IARC 1997). Les résultats de concentration correspondent à la somme des 17 congénères dioxines et furanes en tenant compte des facteurs d'équivalences toxiques (TEQ) à la 2,3,7,8 TCDD selon la convention OMS de 2005. Ces molécules sont très stables chimiquement, peu biodégradables et font partie des polluants organiques persistants (POP); elles ne sont détruites qu'à très haute température. Elles sont très solubles dans les graisses. Elles présentent donc un potentiel d'accumulation important dans les sols, les sédiments et les tissus organiques.

I TABLEAU 1 I

Liste des 17 dioxines et furanes habituellement dosés

Polychlorodibenzodioxines (PCDD)	Polychlorodibenzofuranes (PCDF)
2,3,7,8-Tétrachlorodibenzodioxine	2,3,7,8-Tétrachlorodibenzofurane
1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzodioxine	1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzofurane
1,2,3,4,7,8-Hexachlorodibenzodioxine	2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofurane
1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzodioxine	1,2,3,4,7,8-Hexachlorodibenzofurane
1,2,3,7,8,9-Hexachlorodibenzodioxine	1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzofurane
1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzodioxine	1,2,3,7,8,9-Hexachlorodibenzofurane
Octachlorodibenzodioxine	2,3,4,6,7,8-Hexachlorodibenzofurane
	1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzofurane
	1,2,3,4,7,8,9-Heptachlorodibenzofurane
	Octachlorodibenzofurane

PCB dioxin-like, PCB-DL : 77, 81, 105, 114, 118, 123, 126, 156, 167, 169, 189

L'exposition de la population générale aux PCDD/F se fait principalement par l'alimentation qui représente plus de 90% de l'exposition par ingestion de produits d'origine animale (OMS 2016 ; Pöpke 1998). L'exposition aux dioxines via l'inhalation de fumées d'incinérateurs n'a pas montré d'influence notable sur l'imprégnation de la population riveraine (Fréry *et al.* 2009). Du fait de l'extrême liposolubilité des dioxines et de la bioaccumulation dans les lipides des animaux, les aliments les plus contaminés sont des produits d'origine animale riches en lipides : la part des aliments d'origine végétale, même gras comme les huiles, est faible dans l'apport alimentaire en dioxines, par rapport à celle d'origine animale ; de plus, les dioxines contenues dans les particules émises par diverses sources comme l'incinération, lors d'incendie et déposées sur les végétaux, sont éliminées en grande partie lors du lavage et épluchage avant consommation de ces aliments. Les aliments les plus concernés sont les produits de la mer, poissons et crustacés, et les aliments d'origine animale terrestre, viandes, produits laitiers et œufs. C'est d'ailleurs ce qui a été retrouvé dans l'étude sur l'exposition aux dioxines issues d'incinérateurs où la pollution par les dioxines a duré pendant plusieurs années (Fréry *et al.* 2009). Donc, dans le cas de l'incendie de Lubrizol/NL

Logistique, si la chaîne alimentaire est contaminée, la contamination de la population se fera principalement via la consommation de produits locaux d'origine animale (œufs, lait, viande), denrées sur lesquelles doit s'exercer la surveillance. L'âge est un facteur qui influence fortement les concentrations humaines en dioxines et PCB, ainsi que la corpulence. D'une façon générale, les personnes plus âgées et celles en surpoids ont des valeurs plus élevées de dioxines et/ou PCB que les personnes jeunes et minces. Rappelons par ailleurs que les générations les plus exposées aux dioxines sont celles qui ont vécu le pic de la pollution environnementale des années 1970 ; on observe depuis une décroissance des concentrations biologiques de dioxines au sein des populations au cours du temps.

Devenir dans l'organisme

Les dioxines émises lors de l'incendie peuvent entrer au contact de l'homme selon des voies variées : la voie digestive (aliments produits localement sous les retombées du panache et ingestion de sol et de poussières dans une moindre mesure), respiratoire (inhalation de poussières en suspension ou de gaz) ou cutanée (contact de la peau avec du sol ou de la poussière).

Pour les personnes résidant près d'incinérateurs forts émetteurs de dioxines, la voie d'exposition principale s'est avérée être l'alimentation de produits locaux d'origine animale (Fréry *et al.* 2009, 2013). On peut supposer que ce serait similaire dans le cas de l'incendie si la contamination environnementale était avérée. Les dioxines sont des substances qui s'accumulent dans l'organisme avec le temps et leur dosage, dans les liquides et les tissus biologiques, permet de refléter une exposition passée assez longue. Le métabolisme des dioxines dépend du nombre et de la position des atomes de chlore, avec pour conséquence des demi-vies très variables selon les congénères ; la demi-vie de la TCDD est d'environ sept ans chez les adultes, mais elle augmente avec l'âge (de deux ans, chez les enfants à trente ans chez les personnes âgées, Ineris 2006).

Effets sanitaires

On considère généralement que la toxicité des différents congénères de PCDD/F (et de PCB dioxin-like) est semblable en terme de nature d'effets à celle du congénère le plus étudié, la TCDD, mais avec une moindre toxicité pour les autres congénères (évaluée par le TEF, facteur de toxicité).

Les effets toxicologiques et biochimiques des PCDD/F et PCB sont corrélés aux concentrations tissulaires et non directement à la dose quotidienne ingérée ; c'est pourquoi l'exposition chronique a davantage d'impact qu'une exposition aiguë (sauf si celle-ci est massive). La charge corporelle se reflète dans les niveaux de concentrations tissulaires et sériques et s'élève progressivement tout au long de la vie en fonction des conditions d'exposition. Les concentrations de PCDD/F sont exprimées en masse (pg, picogramme) par gramme de lipides (dosés dans le sang ou le lait par exemple).

Les dioxines ont des effets qui touchent pratiquement **toutes les fonctions** (White et Birbaum 2009 ; OMS 2016) : l'immunité, le développement, le système nerveux, la thyroïde, la reproduction, les métabolismes lipidique et glycémique...). Les dioxines sont considérées comme des perturbateurs endocriniens (avec des effets antiandrogéniques, anti-oestrogéniques, thyroïdiens). Ainsi La 2,3,7,8- TCDD, a été classée par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ ou IARC - *International Agency for Research on Cancer*) de l'OMS comme cancérigène pour l'homme (groupe 1). Leur mode d'action cellulaire passe par une liaison au récepteur cytosolique Ah (IARC 1997).

Dans le cas de l'incendie de Lubrizol/NL Logistique, on ne s'attend pas à observer des effets immédiats liés aux dioxines.

En cas de fortes expositions (travailleurs exposés, expositions accidentelles ou empoisonnement), on observe essentiellement de la chloracné, des altérations de la fonction

hépatique et du métabolisme des porphyrines, des dyslipidémies et des altérations du métabolisme glucidique, une augmentation des risques de maladies cardiovasculaires, de maladies endocriniennes et métaboliques (perturbations de la fonction thyroïdienne et diabète, altération des concentrations circulantes des hormones de la reproduction) et des altérations du système immunitaire (Eskenazi *et al.* 2018).

Les effets subaigus tels que les effets sur les enzymes hépatiques et sur le métabolisme des porphyrines ne sont pas spécifiques des PCDD/F ; les causes d'élévation de l'activité des enzymes hépatiques sont tellement nombreuses et fréquentes, qu'il n'est pas recommandé de les utiliser comme indicateurs d'effets précoces, à moins de disposer des résultats d'un mesurage juste avant l'incendie (dans les jours le précédant).

Pour des expositions un peu moins importantes, on a observé chez l'adulte une augmentation du diabète de type II, une diminution de la tolérance au glucose, des hyperinsulinémies, des endométrioses ainsi que des atteintes du système hormonal et des fonctions immunitaires, mais selon l'Efsa, plusieurs de ces observations sont inconsistantes d'une étude à l'autre (Efsa 2019). Expérimentalement (chez l'animal), la TCDD altère la fertilité dans les deux sexes et elle est tératogène, mais il n'y a pas ou peu de preuve de ce type d'effet dans l'espèce humaine (trouble du développement dentaire, Efsa 2019, Alaluusua 2006). L'exposition in utero aux PCDD/F augmente le risque de petit poids de naissance. Dans la cohorte de Seveso, le sex ratio (M/F) est diminué dans les premières années (Eskenazi *et al.* 2018). Expérimentalement, l'exposition répétée à la TCDD a augmenté l'incidence de cancers de diverses localisations dans plusieurs espèces de petits rongeurs. Les preuves épidémiologiques de la cancérogénicité des PCDD/F sont une augmentation des cancers tous types confondus dans plusieurs études avec des augmentations des risques de certaines d'entre elles dans un nombre plus restreint d'études (lymphomes non-hodgkiniens, sarcomes des tissus mous, cancers broncho-pulmonaires) ; dans la cohorte de Seveso, les risques de cancer du rectum et chez les femmes, de cancer du sein sont également augmentés (Pesatori *et al.* 2009).

Au niveau européen, le groupe CONTAM de l'Efsa a établi une dose tolérable par ingestion de 2 pg/kg de poids corporel, par semaine (Efsa 2019). L'US-EPA a proposé une dose de référence pour l'exposition chronique par voie orale de 0,7 pg TEQ_{OMS}/kg pc par jour (soit 21 pg TEQ_{OMS}/kg pc par mois) (US-EPA 2012). Cette valeur de référence est basée sur la diminution de la densité et de la mobilité spermatique observée chez des hommes exposés dans l'enfance à la TCDD suite à l'accident de Seveso (Mocarelli *et al.* 2008).

Biomarqueurs

Choix des matrices (sérum, plasma, lait maternel (lait mature 4^e-8^e semaine))

Les PCDD, les PCDF et les polychlorobiphényles (PCB) sont des contaminants bioaccumulables retrouvés dans les tissus et les liquides biologiques de la population générale ; ils se concentrent dans les lipides, qu'on retrouve dans le tissu adipeux, le sang total, le plasma ou le sérum et le lait maternel. Les dioxines sont généralement dosées dans le sérum ou plasma, mais peuvent l'être aussi dans le lait maternel. Cette dernière matrice plus complexe nécessite une bonne connaissance quant aux moments et modalités de prélèvements.

Prélèvement

- Sérum : 10 mL à partir de 25-30 mL de sang total recueillis chez une personne à jeun depuis 8h-10h ; recueil de sang dans un tube sans anticoagulant, suivi d'une décantation à température ambiante, puis centrifugation. Le sérum recueilli est conservé à -20 °C jusqu'à l'analyse des dioxines.
- Lait maternel : dans un flacon traité spécialement, recueil de lait mature entre 4^{ème} et 8^{ème} semaine après la naissance obtenu via un tire-lait (bouilli ou abondamment rincé à l'eau claire), pas de stérilisation à froid avec des pastilles de chlore. Conservation au congélateur avant collecte et analyse.

Afin d'éviter de fortes variations indépendantes de la contamination, prélever auprès de mères primipares, sans grossesse multiple (pas de jumeaux), avec allaitement exclusif.

N.B. : Le lait est un liquide biologique complexe qui évolue au cours du temps. La distribution et l'exportation des résidus alimentaires dans le lait sont en relation avec le stade de la lactation, l'état nutritionnel de la mère, le moment de la journée, voire le début ou la fin d'un même allaitement (Martinet 1993). La teneur en protéines et en lipides du lait varie en sens inverse au cours de la lactation, le colostrum (premier lait) étant plus riche en protéines mais plus pauvre en lipides que le lait mature.

Dosage

Il se fait par chromatographie en phase gazeuse (GC) couplée à la spectrométrie de masse haute résolution (HRMS). On dose classiquement dans le sérum, les 7 PCDD, les 10 PCDF chlorés en 2,3,7, 8 (cf. tableau 1), les 12 PCB dioxin-like, retenus au niveau international, ainsi que certains des PCB indicateurs, ces derniers étant particulièrement abondants dans l'environnement et les aliments, d'où leur nom. Contrôle qualité : standards internes avec ¹³C des PCDD/F et des PCB-DL ; un blanc d'analyse et un échantillon de contrôle analysés à chaque série de 10 échantillons.

Afin de tenir compte de l'adiposité de l'individu pour lequel le dosage des biomarqueurs sériques a été réalisé, les résultats de dosage sont ajustés sur les concentrations de lipides dans la matrice, le plus souvent sérique (résultats exprimés en picogrammes d'équivalent toxique par gramme de matière grasse (pg TEQ/g MG)).

Les concentrations sont également exprimées en équivalents TCDD (TEQ) en utilisant des facteurs d'équivalent toxique (TEF) de l'OMS de 2005 (TEQ = Concentration mesurée x TEF), ce qui permet aussi de sommer les concentrations exprimées en TEQ. Les limites de détection et quantification sont variables, mais les analyses effectuées à ce jour permettent d'avoir des LOD/LOQ suffisamment basses pour mesurer des concentrations dans la population générale ; les LOD et LOQ maximales atteintes pour chacun des congénères et la répétabilité (Cofrac) sont disponibles dans le rapport Elfe Tome 1 (Dereumeux *et al.* 2017).

Interprétation

En 2008, à l'issue d'une revue bibliographique, l'Anses a proposé (Anses 2008) des seuils facilitant l'interprétation des niveaux sériques, quant à la relation entre l'imprégnation corporelle par les dioxines et les effets sanitaires :

- Les risques significatifs de cancers n'apparaissent que pour des niveaux d'imprégnation corporelle supérieurs à 300 pg TEQ/g MG et sont exclus pour des niveaux d'imprégnation inférieurs à 150 pg TEQ/g MG.
- Un seuil de 80 pg TEQ/g MG était retenu pour les effets de type immunotoxique et métabolique chez l'adulte.
- Un seuil de 50 pg TEQ/g MG était retenu pour les risques neurotoxiques, immunotoxiques et reprotoxiques pour ce qui concerne l'exposition fœtale. Ce seuil est probablement plus bas au vu des connaissances actuelles, mais n'a pas été redéfini par l'Anses (Efsa 2019).

Par ailleurs, les données les plus récentes dont on dispose en France sur les concentrations de dioxines sont issues i) de l'étude de 2005 « Dioxines et incinérateurs » de la population témoin (sérum ; Fréry 2009 ; Fréry *et al.* 2013, étude ENNS (PCB), ii) de la cohorte Elfe des femmes parturientes (sérum ; Dereumeux 2017) et iii) prochainement des données de l'étude Esteban dans la population générale (sérum).

Ces données sont présentées en **annexe 1**.

3.3.2 Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)

Sources d'exposition de la population générale

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) proviennent essentiellement de phénomènes de pyrolyse-pyrosynthèse de la matière organique (combustibles fossiles, bois...), et de la distillation de la houille et à moindre degré du pétrole. Hormis les sources naturelles, comme le pétrole brut, le charbon, les éruptions volcaniques, les émissions environnementales de HAP **d'origine anthropique sont causées en majeure partie par la combustion incomplète de substances organiques provenant d'incendie, comme dans le cas de l'incendie de Lubrizol/NL Logistique, mais aussi des émissions industrielles, de l'incinération des déchets, des gaz d'échappement et du chauffage urbain** (ATSDR, 1995; Santé Canada 2017 ; Citepa 2020 ; INRS/Nikolova-Pavageau 2018). Certains ont des applications particulières ; c'est le cas par exemple du fluoranthène, du fluorène ou du pyrène, utilisés dans la synthèse de teintures et en recherche biomédicale ou du naphthalène dans l'industrie (Santé Canada 2017). Les données du Citepa en 2020 indiquaient, qu'en France, la principale source de HAP était le résidentiel/tertiaire, qui contribuait aux émissions atmosphériques à hauteur de 68%, tandis que les transports et l'industrie représentaient à eux deux environ 30% des émissions.

Rappelons par ailleurs que l'activité industrielle dans l'agglomération rouennaise, en particulier pétrolière (raffinage et stockage de pétrole à Rouen), a très probablement entraîné une pollution historique aux HAP. Il peut donc être difficile de distinguer la présence de HAP issus de l'incendie de Lubrizol/NL Logistique et ceux d'autres activités ; une signature chimique des profils de HAP serait intéressante pour faire cette distinction entre des sources de nature différente. En effet dans l'environnement, les HAP sont toujours présents sous forme de mélanges, dont la composition chimique et la proportion de chaque HAP varient en fonction de différents paramètres, notamment de la source d'émission, de la distance du lieu d'émission, des conditions météorologiques et de l'historique d'évolution de la contamination. Ainsi, identifier la contribution de l'incendie de Lubrizol/NL Logistique aux concentrations de HAP mesurées dans les différents milieux environnementaux par rapport à ce qui est dû à la pollution historique n'est pas aisé. L'utilisation de zones témoins judicieusement choisies et l'historique de la pollution des milieux sont nécessaires pour permettre l'interprétation des mesurages environnementaux réalisés après l'incendie.

En dehors de cas d'incendie, les principales voies/sources d'exposition aux HAP de la population sont le tabagisme, l'alimentation, l'air ambiant (du fait des émissions industrielles, des chauffages et des gaz d'échappement, essentiellement) et l'air intérieur (du fait des émissions de cuisine, de chauffages, de cheminées, de bougies, de bâtons d'encens, etc.) (IARC, 2010; OMS, 2010). La contamination due à l'alimentation dépend de l'aliment mais aussi de sa méthode de cuisson (ATSDR, 1995). Des HAP peuvent se former dans les aliments cuits au barbecue, grillés, rôtis, frits ou cuits au four. L'eau potable est considérée comme une source d'exposition négligeable (Anses 2003). L'exposition humaine aux HAP peut également avoir lieu par contact cutané avec de la suie, de la créosote et des dérivés de goudron ou de pétrole (ATSDR, 1995).

En fait, on distingue deux types de HAP :

- les pétrogéniques : des hydrocarbures présents dans les bruts pétroliers, d'origine naturelle qui se caractérisent par une forte proportion d'hydrocarbures ramifiés.
- les pyrogéniques : des hydrocarbures produits par combustion de matière organique (riche en carbone, combustibles fossiles ou bois). Ces hydrocarbures, dont l'origine est liée à l'activité humaine, sont considérés comme des polluants primaires. Ce sont les HAP qui prédominent dans l'environnement. Ce sont principalement les composés non-ramifiés.

Caractéristiques physico-chimiques des HAP

Les HAP représentent un groupe de composés organiques caractérisés par la présence d'au moins deux noyaux aromatiques (structures cycliques constituées d'atomes de carbone et d'hydrogène). Le nombre théorique de HAP susceptibles d'exister s'élève à plus de 1000 et seulement plus d'une centaine ont été identifiés. Parmi ceux-ci, 16 HAP sont couramment analysés dans les différentes composantes de l'environnement, selon les recommandations de l'Agence américaine de l'environnement (US EPA) en raison de leur toxicité et de leur présence fréquente en concentrations mesurables dans l'environnement (tableau 2).

I TABLEAU 2 I

Liste des 16 HAP classés prioritaires

Nom	Nombre de cycles	Formule chimique
Naphalène	2	C ₁₀ H ₈
Acénaphthalène	3	C ₁₂ H ₈
Acénaphène		C ₁₂ H ₁₀
Fluorène		C ₁₃ H ₁₀
Anthracène		C ₁₄ H ₁₀
Phénanthrène		C ₁₄ H ₁₀
Fluoranthène*	4	C ₁₆ H ₁₀
Pyrène		C ₁₆ H ₁₀
Benzo(a)anthracène		C ₁₈ H ₁₂
Chrysène		C ₁₈ H ₁₂
Benzo(a)pyrène	5	C ₂₀ H ₁₂
Benzo(b)fluoranthène**		C ₂₀ H ₁₂
Dibenzo(ah)anthracène		C ₂₂ H ₁₄
Benzo(k)fluoranthène**		C ₂₀ H ₁₂
Benzo(ghi)pérylène	6	C ₂₂ H ₁₂
Indéno(1,2,3-cd)pyrène***		C ₂₂ H ₁₂

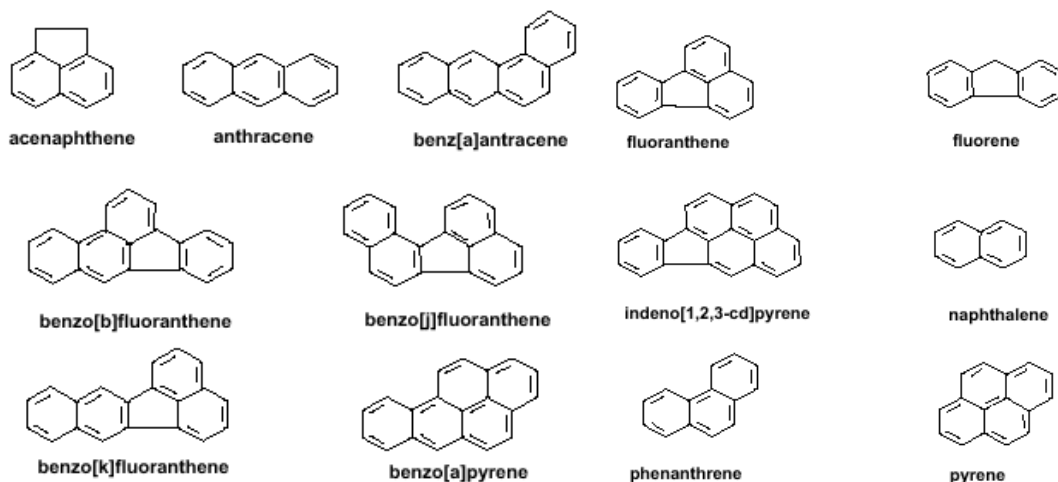
Nombre de cycles aromatiques : * : 3 ; ** : 4 ; *** : 5

Comme les dioxines, les HAP font partie des polluants organiques persistants (POP), ensemble de polluants rassemblant des molécules organiques qui ont tendance à s'accumuler dans l'environnement du fait de leur faible biodégradabilité, et de leur faible biodisponibilité. Mais la biodégradabilité de ces substances varie fortement selon les conditions du milieu (Ouvrard 2016).

À l'exception des composés les plus légers (comportant moins de 4 cycles aromatiques) qui se volatilisent à partir de l'eau ou du sol, les HAP sont très faiblement volatils ou non volatils et peu solubles dans l'eau. Dans l'air, le sol et l'eau, ces HAP sont surtout adsorbés sur des matières particulaires sur lesquelles ils sont transportés et peuvent être lentement dégradés. Dans l'atmosphère, ils sont présents sous forme gazeuse pour les plus légers (2 à 4 cycles) et sous forme particulaire (de granulométrie ultrafine) pour les composés d'au moins 4 cycles aromatiques. Les sources nombreuses et variées de HAP sont à l'origine de leur présence ubiquitaire dans l'environnement, à la fois dans les eaux (surtout dans les sédiments et les matières en suspension), dans les sols et dans l'air ambiant. Un transfert de ces molécules a été mis en évidence lorsque les plantes sont cultivées sur des sols fortement contaminés, avec une corrélation positive entre teneurs totales dans les plantes et dans les sols (Ouvrard 2016).

I FIGURE 2 I

Structures chimiques des HAP



Devenir dans l'organisme

Les HAP peuvent être absorbés par inhalation, par voie orale, ou par voie cutanée. Ils subissent un métabolisme en plusieurs étapes qui produit plusieurs types de métabolites, dont les HAP hydroxylés (Strickland *et al.*, 1996). Les HAP sont métabolisés dans de très nombreux tissus, faute de quoi leur forte lipophilie empêcherait leur élimination. Les réactions d'oxydation peuvent conduire pour plusieurs d'entre eux dont le benzo(a)pyrène à des composés réactifs de type époxydes, phénols, quinones, hydroquinones, dihydrodiols, phenol-dihydrodiols, dihydrodiol-époxydes, tétrahydrodiols et autres intermédiaires réactifs, qui pourront réagir avec des composants cellulaires (activation métabolique) ou bien être éliminés après conjugaison, sans exercer leur toxicité. Les autres HAP, comme le pyrène ou le naphthalène, sont éliminés en un nombre restreint de métabolites mono-hydroxylés.

La principale voie de métabolisation des HAP est l'oxydation par les mono-oxygénases à cytochrome P450 (CYP450), en particulier le CYP1A1, entraînant la formation d'époxydes. Ces composés très réactifs sont (1) spontanément transformés en phénols pour être éliminés sous forme glucurono- ou sulfo-conjuguée ; (2) conjugués au glutathion (GSH) avant élimination, (3) transformés en trans-dihydrodiols par l'époxyde hydrolase (EH) avant d'être de nouveau activés par les CYP450 et conduire à la formation de dihydrodiols-époxydes. Ces derniers (1) seront conjugués au glutathion (GSH) ou hydrolysés en tétrahydroxy-tétrahydro-HAP (tétraols); ou (2) se lient de façon covalente avec l'ADN, l'ARN, les lipides ou les protéines pour former des adduits. Bien que complexe, la cascade de réactions enzymatiques conduisant à la formation de ces métabolites semble se dérouler très rapidement. En effet, chez l'homme, leurs concentrations plasmatiques maximum sont retrouvées 15 à 30 minutes après une exposition respiratoire (Zhong 2011). Il est intéressant de noter que les HAP peuvent induire l'expression génique du CYP1A1 et des GST et donc leur propre métabolisme.

Les métabolites issus des HAP les plus légers sont principalement éliminés dans les urines, ceux issus des HAP les plus lourds le sont principalement dans les fèces. Les métabolites hydroxylés sont rapidement retrouvés dans l'urine et ce pendant plusieurs heures à quelques jours après exposition (Viau *et al.*, 1995). Dans le cas du pyrène, du fait de la structure chimique symétrique, le 1-hydroxypyrene (1-OHP) est le seul métabolite mono-hydroxylé formé, alors que le métabolisme du BaP (Benzo(a)pyrène) est beaucoup plus complexe. Parmi les métabolites mono-hydroxylés éliminés, le 3-hydroxybenzo(a)pyrène (3-OHBaP) est le composé majoritaire chez l'homme.

Chez l'homme, le maximum d'excrétion se situe quelques heures après la fin de l'exposition (il est un peu plus tardif quand l'exposition cutanée est importante par rapport à l'exposition respiratoire et/ou orale). L'épuration est souvent complète 48 heures après le maximum d'excrétion sauf en cas d'expositions extrêmement importantes (Gendre *et al.* 2002). Toutefois, la cinétique d'élimination des HAP est fonction du composé : rapide pour les composés à 2 cycles et plus lente pour les composés à 5 cycles. Par exemple, le maximum d'excrétion du 1-OHP et des métabolites hydroxylés des HAP légers se situe en fin d'exposition alors que celui du 3-OHB[a]P se situe en moyenne 16 heures après la fin de l'exposition.

L'élimination urinaire du 1-OHP est triphasique avec des temps de demi-vie ($T_{1/2}$ vie) de 3 à 9H, puis de 22H et enfin de 17 jours. La $T_{1/2}$ vie des métabolites urinaires du naphthalène est de l'ordre de 4 heures alors que celle du 3-OHBaP est de 9H (Biotox).

Ces demi-vies courtes indiquent que la biosurveillance n'est pertinente qu'en cas de pollution chronique ou d'intervention rapide après une exposition.

Effets sanitaires

Lors d'exposition aiguë, les HAP sont faiblement irritants (surtout l'anthracène) et certains d'entre eux (en particulier, l'anthracène) entraîne une phototoxicité en cas d'exposition aux ultra-violets associant dermite, photophobie et larmoiement. En milieu de travail, certains mélanges d'HAP (goudrons, bitumes, brais, huiles de schiste, créosotes...) sont utilisés à chaud et en cas de projection, il peut survenir des brûlures.

En cas d'exposition chronique, les HAP sont connus essentiellement pour leurs effets cancérogènes. Des augmentations de l'incidence des tumeurs pulmonaires, cutanées et de vessie sont connues depuis longtemps chez les populations professionnellement exposées à des mélanges complexes contenant principalement des HAP et ces cancers sont reconnus en maladies professionnelles dans certaines conditions d'exposition. D'autres cancers ont également été rapportés après exposition à des HAP, tels des cancers ORL (fosses nasales, larynx), rénaux, digestifs (estomac, colon, rectum) (IARC 2010).

Le benzo[a]pyrène (BaP) est le plus étudié et le plus toxique des HAP, étant classé dans le groupe des agents cancérogènes certains pour l'Homme (groupe 1) par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). D'autres HAP sont classés en 2A (substances probablement cancérogènes : dibenzo(a,h)anthracène (DBaA), et d'autres en 2B (substances possiblement cancérogènes : benzo(a)anthracène (BaA), benzo(b)fluoranthène (BbF), benzo(k)fluoranthène (BkF), benzo(j)fluoranthène (BjF), benzo(e)pyrène (BeP), chrysène (Chr), naphthalène (Naph) et indéno-pyrène (IP)) (IARC 2010 ; Ineris 2020)).

Cependant, l'évaluation des effets sur la santé de l'exposition à chaque HAP chez l'homme est difficile, car les populations sont toujours exposées à des mélanges complexes. Certains hydrocarbures pentacycliques sont des cancérogènes connus chez l'animal. Des études menées sur des animaux de laboratoire ont montré que plusieurs HAP avaient un potentiel cancérogène, mutagène et tératogène (IARC, 2010; IARC, 2012). Toutefois, la puissance cancérogène des HAP semble différer considérablement en fonction des voies d'exposition (ATSDR, 1995). Pour certaines de ces voies d'exposition, la formation d'époxydes par activation métabolique des HAP est considérée comme une étape clé dans la production d'effets cancérogènes. Le CIRC a confirmé que les mélanges contenant des HAP, comme la suie, les brais et goudrons de houille, la fumée de tabac, les émissions diesel, les huiles minérales, les huiles de schiste, ainsi que certaines expositions professionnelles (distillation du goudron de houille, gazéification du charbon, production de coke, production d'aluminium, fonderie de fer et d'acier, ramonage de cheminée), étaient des cancérogènes certains pour les humains [groupe 1] (IARC, 2012).

Comme pour les dioxines, il a été proposé d'évaluer la toxicité des mélanges de HAP par la méthode des facteurs d'équivalence toxique (TEF en anglais), en utilisant le BaP comme référence mais cette approche est discutée.

Enfin, lors d'exposition chronique, il peut exister une immunodépression (dérivés méthylés) et une inflammation. Il a été également rapportés des effets sur la fertilité et le développement, et sont classés dans le groupe 1B par l'UE.

Biomarqueurs

Choix des matrices

Les HAP majoritairement retrouvés dans les différentes matrices environnementales étaient le fluoranthène, pyrène, et phénanthrène, le naphthalène puis le benzo(b)fluoranthène, le benzo(k)fluoranthène, le chrysène et le benzo(a)anthracène.

Parmi les approches pour évaluer l'exposition humaine aux HAP, l'analyse des métabolites hydroxylés dans l'urine est la plus courante et elle a été utilisée dans plusieurs études de biosurveillance (Nhanes aux E-U (CDC 2015, 2018), ECMS au Canada (Santé Canada 2017) et Esteban en France (Données non encore disponibles). Le dosage des métabolites hydroxylés permet d'éviter les risques de contamination et ce sont des indicateurs d'une exposition récente aux HAP. Ces biomarqueurs urinaires de métabolites hydroxylés libres et conjugués utilisables pour la surveillance biologique de l'exposition sont présentés dans le tableau 3. Le 1-hydroxypyrene (1-OHP) peut également servir de biomarqueur de l'exposition totale aux HAP, étant donné que le pyrène est présent dans la plupart des mélanges de HAP.

Prélèvement urinaire et dosage des métabolites hydroxylés des HAP

Environ 50 mL d'urine sont recueillis dans un flacon en polypropylène (sans conservateur) pour le dosage des HAP et les échantillons sont conservés à -20°C jusqu'à l'analyse (prévoir 5 mL pour 1-OHP, 5 mL pour naphthols 1, 2, 15 mL pour 3-OHB[a]P). Rappelons quelques conditions générales de recueil :

- 1/ éviter de trop s'hydrater durant les 3 dernières heures avant le recueil.
- 2/ se laver les mains avant recueil et tenue de ville.
- 3/ renseigner le tabagisme de façon précise durant les 12h précédant le recueil.
- 4/ renseigner métier et tâches réalisées exposant aux hydrocarbures dont essences (plein à la station service le même jour ?).
- 5/ renseigner la pratique de grillades alimentaires depuis 24-48h.
- 6/ renseigner l'IMC qui peut expliquer la capacité à accumuler le 1-OHPyrène au niveau tissulaire.

I TABLEAU 3 I

Liste des HAP prioritaires et leurs métabolites

HAP	N° CAS	Métabolites de HAP hydroxylés	N° CAS
Benzo(a)pyrène	50-32-8	3-hydroxybenzo(a)pyrène	12345-21-6
Chrysène*	218-01-9	2-hydroxychrysène 3-hydroxychrysène 4-hydroxychrysène 6-hydroxychrysène	65945-06-4 63019-39-6 63019-40-9 37515-51-8
Fluorène	86-73-7	2-hydroxyfluorène 3-hydroxyfluorène 9-hydroxyfluorène	2443-58-5 6344-67-8 484-17-3
Fluoranthène	206-44-0	3-hydroxyfluoranthène	206-44-0
Naphalène	91-20-3	1-hydroxynaphalène 2-hydroxynaphalène	99-15-3 135-19-3
Phénanthrène	85-01-8	1-hydroxyphénanthrène 2-hydroxyphénanthrène 3-hydroxyphénanthrène 4-hydroxyphénanthrène 9-hydroxyphénanthrène	2443-56-9 605-55-0 605-87-8 7651-86-7 484-17-3
Pyrène	129-00-0	1-hydroxypyrene	5315-79-7

* : métabolites du chrysène principalement excrétés dans les matières fécales, peu retrouvés dans les urines
Fluoranthène, également connu sous le nom de benzo[j,k]fluorène

Le dosage urinaire des métabolites hydroxylés des HAP se fait après hydrolyse enzymatique par chromatographie gazeuse – spectrométrie de masse (GC-MS) ou chromatographie liquide avec détection par fluorescence (HPLC-fluo). Les limites de quantification sont de l'ordre de 0,02-0,05 µg/L pour l'1-OHP, 6 µg/L pour les naphthols 1, 2 et 0,05-0,1 ng/L pour le 3-OHB[a]P.

Les métabolites des HAP gazeux sont dosés en GC-MS (Li *et al.*, 2008) avec des LOQ comprises entre 0,05 et 0,5 µg/L ce qui permet l'étude des faibles expositions.

Le 1-OHP est analysé en chromatographie liquide haute performance avec une détection par fluorescence (HPLC-fluo) (Jongeneelen 1985). La limite analytique de quantification (LOQ) est de 0,02 µg d'OHP/L d'urine.

Le 3-OHBaP est analysé par HPLC-fluorescence en deux dimensions après extraction et concentration des urines à l'aide d'un automate d'extraction en phase solide off-line (SPE) afin d'être assez sensible (Barbeau *et al.*, 2011) du fait des très faibles concentrations urinaires. La LOQ est de 0,05 ng de 3-OHBaP/L d'urine.

Dans les études en population générale, les métabolites du naphthalène, fluorène, phénanthrène, pyrène et BaP sont classiquement dosés mais les niveaux de 3-OHBaP sont < LOQ car la technique utilisée (GC- MS) manque de sensibilité (Li *et al.*, 2008 ; CDC 2019).

Les concentrations urinaires des métabolites sont rapportées à la créatinine urinaire et sont rendues en µg/L ou µg/g de créatinine (plus rarement en µmol/mol créat ou nmol/mol créat) afin de tenir compte des variations dues à l'effet de dilution ou de concentration des urines.

Interprétation

La présence d'une quantité mesurable de biomarqueur, comme l'1-hydroxypyrene dans l'urine, est un indicateur d'une exposition à cette substance, mais elle ne signifie pas nécessairement que des effets nocifs sur la santé s'ensuivront. En comparant les concentrations obtenues avec la distribution de ces concentrations en population générale, on peut déterminer si on est en présence d'une surexposition.

En population générale, des distributions des concentrations urinaires de métabolites hydroxylés des HAP sont disponibles dans les populations américaines (CDC 2015, canadiennes (Santé Canada 2013) et tchèques (Urbancova *et al.* 2020) et sont présentées en **annexe 2**. Les données françaises de l'étude Esteban ne sont pas encore disponibles.

Toutefois, dans l'interprétation des résultats, on tiendra compte de possibles autres sources d'exposition : professionnelles mais aussi domestiques (tabagisme, consommation de viandes grillées) et environnementales qui augmentent les concentrations urinaires des métabolites, surtout des métabolites des HAP légers.

Ainsi, les concentrations urinaires sont plus élevées chez les fumeurs comme l'illustre le tableau 4.

I TABLEAU 4 I

Concentrations urinaires des métabolites hydroxylés des HAP mesurés en population générale selon le statut tabagique (CDC 2019, Nhanes 2011-2012)

Métabolites de HAP	Unités	Non-fumeurs		Fumeurs	
		Moy.géom. (IC95%)	P95	Moy. géom. (IC95%)	P95
1-hydroxynaphtalène	µg/g créat	1,38 [1,25-1,52]	9,35	9,95 [8,94-11,1]	38,8
2-hydroxynaphtalène	µg/g créat	3,67 [3,44-3,92]	15,5	13,2 [12,4-14,0]	34,7
2-hydroxyfluorène	ng/g créat	190 [177-204]	629	1240 [1160-1330]	3940
3-hydroxyfluorène	ng/g créat	66,8 [61,6-72,6]	251	634 [575-700]	2060
9-hydroxyfluorène	ng/g créat	240 [219-262]	959	669 [609-734]	2630
1-hydroxyphenanthrène	ng/g créat	134 [123-146]	498	218 [204-233]	583
2-hydroxyphenanthrène	ng/g créat	62,4 [57,7-67,6]	213	124 [117-131]	365
3-hydroxyphenanthrène	ng/g créat	56,4 [52,0-61,3]	206	152 [143-162]	467
4-hydroxyphenanthrène	ng/g créat	20,4 [19,0-22,0]	79,6	42,0 [38,8-45,5]	153
1-hydroxypyrene	ng/g créat	96,7 [90,8-103]	341	259 [240-280]	887

Moy. Géom. : moyenne géométrique ; créat : créatinine

- Les facteurs de conversion entre les unités exprimées en µg/g de créatinine et µmol/mol sont présentés dans le tableau suivant.

I TABLEAU 4bis I

Facteurs de conversion entre µg/g et µmol/mol

1 µg/g créat	µmol/mol créat
OHP	0,52
3OH-BaP	0,42
Naphols	0,78
Fluorénols	0,62
Phénanthrols	0,57

- Le dosage du **1-OHP** pose peu de problèmes.

En milieu professionnel, il a d'ailleurs été utilisé comme marqueur de l'exposition aux HAP depuis une vingtaine d'années. Cependant, en première intention, il n'est un indicateur que de l'exposition au pyrène (essentiellement gazeux) et par extension de l'exposition aux HAP légers, mais il n'est pas représentatif de l'exposition aux hydrocarbures pentacycliques cancérigènes (Aquilina 2010). Il est néanmoins parfois proposé de l'utiliser comme indicateur de l'exposition aux HAP lourds, cancérigènes, dont le B(a)P est le principal représentant, à condition de connaître le rapport de la concentration de pyrène sur celle du B(a)P (Pyr/BaP) dans la source. La principale motivation de cette proposition est que le pyrène est toujours assez abondant dans les mélanges d'HAP présents dans l'environnement, alors que les HAP cancérigènes, dont le B(a)P y sont présents en concentrations beaucoup plus faibles ; par voie de conséquence, le 1-OHP est plus facilement quantifiable dans les urines des personnes exposées à des mélanges de HAP que les métabolites des congénères plus lourds et plus toxiques. Il n'existe pas de valeur limite biologique (VLB) française pour la concentration urinaire de 1-OHP en milieu professionnel. Aux Etats-Unis, l'association des hygiénistes américains, l'ACGIH, a proposé une valeur biologique d'interprétation (VBI) de 2,5 µg/L pour les cokeries qui est à adapter en fonction du ratio Pyr/BaP des différents milieux. Quand le rapport Pyr/BaP dans la source n'est pas connu, le dosage des métabolites du pyrène et/ou des autres HAP légers n'est pas représentatif de l'exposition aux hydrocarbures pentacycliques cancérigènes. Ils sont largement mesurés en population générale du fait des niveaux élevés retrouvés et des valeurs ont été publiées pour les fumeurs et les non-fumeurs (Li 2008 ; CDC 2015 ; cf. tableau 4).

- Le dosage du **3-OHB[a]P**, métabolite du B[a]P, est moins utilisé que le 1-OHP car il nécessite des techniques de concentration des échantillons du fait des concentrations urinaires très faibles, mais son dosage est plus représentatif du BaP et des HAP cancérogènes que le 1-OHP. Les concentrations urinaires du 3-OHB[a]P en population générale sont généralement inférieures à 0,1 ng/L.

En milieu professionnel, il n'existe pas de VLB française mais l'INRS a proposé une valeur de 1 ng/g créat (0,42 nmol/mol créat) (urine prélevé 16H après l'exposition en fin de semaine) correspondant à la valeur de 150 ng/m³ de BaP atmosphérique à ne pas dépasser (recommandation CNAM urinaire (Lafontaine 2004). Il a été recommandé par l'ACGIH comme biomarqueur de l'exposition aux mélanges de HAP et au BaP (Pilière 2018). En population générale, les concentrations urinaires sont inférieures à 0,05 ng/g créat (0,02 nmol/mol créat) chez les non-fumeurs et à 0,15 ng/g créat (0,06 nmol/mol créat) chez les fumeurs (Hochalter 2011, Barbeau 2011).

- **Naphtols** : Les concentrations urinaires des deux principaux métabolites du naphthalène (1 et 2- hydroxynaphtalène) sont généralement médiocrement corrélées aux concentrations environnementales de naphthalène, du fait des nombreuses sources d'émission potentielles (Barbeau 2017) ; le tabagisme est un facteur de confusion majeur. L'inhalation de l'air ambiant et de l'air intérieur constitue la principale source d'exposition au naphthalène pour l'ensemble de la population (meubles en vinyle et en bois, murs et plafonds peints, cuisson...) (Santé Canada 2017). Les concentrations urinaires des métabolites de type monohydroxyphénanthrène sont moins sensibles au tabagisme que d'autres métabolites des HAP.

En milieu professionnel, il n'existe pas de VLB.

3.3.3 BTEX (benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes)

Les **composés organiques volatils (COV) dont les BTEX, peuvent être émis lors d'incendie**, comme dans le cas de l'incendie de Lubrizol/NL Logistique. C'est le cas en particulier du benzène, qui est une substance cancérogène, et qui est habituellement dosé simultanément avec d'autres COV : toluène, éthylbenzène et xylènes. Ces substances non persistantes, le plus souvent dosées dans l'urine, sont rapidement éliminées de l'organisme et ne peuvent être retrouvées plusieurs mois après l'incendie. C'est pourquoi, les informations les concernant sont présentées en **annexe 3**, afin de servir de réflexion pour des préconisations.

3.3.4 Plomb

Information générale

Le plomb élémentaire (Pb) se trouve naturellement dans les sols et les roches. Sous forme de métal, il est malléable, dense, couleur bleu-gris. Il peut être combiné pour former des molécules inorganiques et organiques. Les formes inorganiques comprennent le plomb élémentaire, le sulfate de plomb, le carbonate et l'oxycarbonate de plomb, les oxydes de plomb, le chromate et le citrate de plomb. Les formes organiques comprennent les composés di-, tri- et tétra-alkyles (Santé publique France 2020 ; Fréry *et al* 2011). En raison de son utilisation depuis des siècles, le plomb est aujourd'hui un toxique industriel courant et un polluant de l'environnement. Il est ou a été utilisé à travers le monde pour de nombreux usages: métallurgie (alliages, ferrallages, soudures (alliages Pb/Sn), etc.), munitions (dont plombs de chasse), isolant contre le bruit et les rayonnements ionisants, additifs antidétonant des carburants (aujourd'hui interdit depuis le 1^{er} janvier 2000 dans l'UE), canalisations d'eau de consommation, batteries automobiles, enrobage de câbles, composants électroniques, peinture, encres, objets divers (verreries/cristal, céramiques, etc.), dans des pigments, vernis, mastics ou peintures (comme le minium, antirouille). Jusqu'au milieu du XX^e siècle, des dérivés du plomb (en particulier la céruse, carbonate basique de plomb) ont été très largement employés pour la peinture intérieure des logements et le métal a été utilisé dans la plomberie pendant des siècles.

La réglementation sur le plomb prévoit i) une limite de qualité pour la teneur en plomb dans l'eau destinée à la consommation humaine de 10 µg/L, ii) une valeur limite du plomb dans l'air extérieur pour la protection de la santé humaine de 0,5 µg/m³ en moyenne annuelle (décret n°2010-1250, 21 octobre 2010), iii) des contrôles dans les animaux vivants et leurs produits (directive 96/23/CE du Conseil, 29 avril 1996), iv) des actions relatives à la lutte contre le saturnisme (décret n° 2006-474, 25 avril 2006) et sur le risque d'exposition (arrêté 19 août 2011) et v) l'interdiction d'utiliser du plomb dans les équipements électriques et électroniques mis sur le marché de l'Union (directive n° 2015/863 du 31/03/15). Il y a aussi la limitation de la concentration (exprimée en plomb) des dérivés du plomb à 0,3% dans les préparations accessibles au public (en raison de son classement dans la catégorie 1A (CLP) des agents toxiques pour la reproduction, dans l'UE et l'étiquetage quand la concentration est au moins égale à 0,3%.

En France, les concentrations atmosphériques de plomb en zone urbaine sont aujourd'hui généralement inférieures à 0,2 µg/m³.

Depuis les années 1970, des mesures ont été prises en Europe pour réglementer les niveaux de plomb dans l'essence, la peinture, les boîtes de conserve et les canalisations et ces mesures ont eu un impact important sur la réduction de l'exposition. Pour la population générale, les principales sources d'exposition au plomb sont l'alimentation, l'eau de boisson et la poussière. Pour les enfants, les sources majeures d'exposition sont les surfaces peintes par des peintures au plomb, la poussière et la contamination du sol. Chez les adultes, les expositions principales ont tendance à être limitées à certaines sources professionnelles et de loisirs. Hormis le cas d'expositions professionnelles (soudeurs, peintres, couvreurs, verriers, ciseleurs de bronzes émailleurs, potiers...), l'ingestion est en pratique le principal mode d'entrée du plomb dans l'organisme.

D'après l'« Étude de l'alimentation totale française 2 » EAT2 (Anses 2011), les aliments contiennent quasiment tous du plomb, en particulier mollusques et crustacés, vin, chocolat. Cependant, les aliments n'apportent habituellement qu'une faible quantité de plomb, à condition qu'ils ne proviennent pas de végétaux cultivés (ou d'animaux élevés) dans des zones contaminées : l'Anses en 2011 a estimé l'apport journalier moyen en plomb dû à l'alimentation à 0,20 µg/kg de masse corporelle/jour chez l'adulte et 0,27 µg/kg de masse corporelle/jour chez l'enfant.

Les situations qui favorisent une forte exposition au plomb, hormis les expositions professionnelles, sont de résider dans un habitat ancien (anciennes peintures au plomb et canalisations en plomb), sur un sol pollué au plomb et de pratiquer certains loisirs tels que le tir,

la chasse, certains types d'artisanat (avec peintures, vernis, émaux, poterie, vitraux...). La consommation de tabac ou l'exposition à la fumée de tabac sont des sources d'exposition au plomb bien connues.

Dans le cas de l'incendie de Lubrizol/NL Logistique, il n'a pas été fait mention de plomb stocké dans l'entreprise ; en l'attente d'information complémentaire, on ne peut exclure la possibilité d'émission de plomb en lien avec les structures métalliques (tuyauteries anciennes, brasures, peintures anticorrosion) et plastiques (PVC stabilisé au plomb) des entrepôts.

Devenir dans l'organisme

Aujourd'hui, la principale voie d'exposition au plomb est digestive dans la plupart des situations d'expositions extraprofessionnelles. Depuis l'interdiction de l'essence plombée, la voie pulmonaire concerne essentiellement les expositions professionnelles (vapeurs et fumées de plomb). L'exposition par voie cutanée n'est notable que pour les dérivés organiques du plomb ; l'absorption percutanée des dérivés inorganiques est très faible (<0,5%). L'absorption digestive après ingestion du plomb est faible chez l'adulte (5 à 10%) et beaucoup plus importante chez le jeune enfant (40 à 55%). Elle est influencée par le régime alimentaire ; elle est augmentée par la vitamine D, le jeûne, les régimes riches en graisses ou carencés en calcium, en magnésium, zinc et surtout par la carence martiale (fer).

Le plomb est un toxique cumulatif qui n'a pas de rôle physiologique connu chez l'homme et dont la présence dans l'organisme témoigne toujours d'une exposition. Après absorption pulmonaire ou digestive, le plomb passe dans le sang où il se répartit entre une forme fixée aux érythrocytes (95%) non diffusable et une forme plasmatique fixée sur l'albumine qui sera stockée dans les tissus ou éliminée dans les urines. Il se distribue dans le sang, les tissus mous (foie, reins, rate, cerveau) et surtout les os dans lesquels il s'accumule progressivement. À l'équilibre, le squelette contient 95% de la charge corporelle en plomb chez l'adulte et environ 75% chez l'enfant (Santé publique F 2020 ; Fréry *et al.* 2011).

Le plomb lié à l'os cortical ne produit pas d'effet toxique notable et sa diffusion est très lente. Cependant, il peut être libéré massivement en cas de déminéralisation étendue (corticothérapie prolongée, hyperthyroïdie, ostéoporose, ménopause, tumeur osseuse, immobilisation prolongée, fracture). De même, la réserve de plomb biologiquement actif augmente pendant la grossesse et l'allaitement lorsque les besoins en calcium augmentent. Entre 45% et 70% du plomb présent dans le sang total provient du relargage endogène du plomb stocké dans les tissus mous et le squelette.

L'excrétion du plomb est principalement urinaire (>75%) et fécale (15-20%) ; le reste est éliminé dans les phanères, la sueur et les sécrétions bronchiques. Il existe aussi une excrétion lactée : la concentration de plomb dans le lait est égale à 10-30% de la plombémie.

À l'arrêt de l'exposition, la décroissance de la plombémie est triphasique, liée à l'élimination progressive du sang (demi-vie d'environ quarante jours), des tissus mous (demi-vie d'un à deux mois) et du squelette (demi-vie d'élimination supérieure à dix ans). En cas d'insuffisance rénale, cette demi-vie est très augmentée.

Effets sanitaires

Les effets sur la santé du plomb sont bien connus et dépendent du niveau d'imprégnation (tableau 5). Le plomb perturbe de nombreuses voies métaboliques et différents processus physiologiques. Il interfère notamment avec des éléments essentiels comme le calcium, le zinc et le fer et inhibe certaines enzymes. Les principaux organes cibles sont le système nerveux central, les reins et la moelle osseuse, mais il peut avoir également des effets cardiovasculaires et sur la reproduction (toxicité testiculaire et diminution de la fertilité masculine, effets sur la durée de la grossesse, effets fœtotoxiques...). Les signes cliniques de l'intoxication sont néanmoins souvent tardifs et peu spécifiques pour les imprégnations faibles (troubles du

comportement, troubles de la motricité fine, troubles digestifs, etc.). Diverses études ont révélé des associations sans seuil entre les niveaux de plombémies et divers effets sur la santé (neurologiques/cognitifs, cardiovasculaires, rénaux, etc.).

I TABLEAU 5 I

Effets sanitaires du plomb sur les enfants et les adultes en fonction du niveau d'imprégnation

Plombémie (µg/L)	Effets
> 2 000	Risque de décès, chez l'adulte Risque d'encéphalopathie sévère chez l'adulte
1 500 - 2 000	Hépatite cytolytique Syndrome de Toni-Debré-Fanconi
1 000 – 1 500	Risque d'intoxication mortelle, chez l'enfant Risque élevé d'encéphalopathie sévère, chez l'enfant Risque de neuropathie périphérique cliniquement évidente, chez l'adulte Colique saturnine
700 – 1 000	Anémie Risque d'encéphalopathie sévère chez l'enfant Signes électriques de neuropathie périphérique décelables au niveau individuel
500 – 1 000	Élévation de l'ALA urinaire au-dessus de la valeur limite Douleurs abdominales et ralentissement du transit digestif Risque de néphropathie glomérulaire et tubulo-interstitielle (après exposition prolongée)
400 - 500	Troubles mentaux organiques avérés, chez l'adulte Risque d'encéphalopathie subaiguë, chez l'enfant Premiers signes d'atteinte tubulaire rénale Diminution du taux d'hémoglobine (anémie seulement au-delà de 700-800 µg/L)
100 - 200	Diminution des vitesses de conduction nerveuse Élévation de la PPZ Inhibition de la synthèse de la vitamine D Augmentation du délai nécessaire pour concevoir chez les hommes exposés Augmentation du risque d'avortement, en cas d'exposition pendant la grossesse
100 - 200	Altérations du spermogramme
50 - 100	Retard de la maturation sexuelle chez l'enfant Augmentation du risque de retard pubertaire Inhibition de l'ALAD Augmentation du risque d'hypertension artérielle gravidique
< 50	Troubles cognitifs, chez l'enfant Diminution de l'acuité auditive, chez l'enfant (preuves limitées chez l'adulte) Élévation de la pression artérielle et du risque d'HTA chez l'adulte Diminution du débit de filtration glomérulaire chez l'adulte et l'adolescent Augmentation du risque de maladie rénale chronique chez l'adulte Augmentation du risque de petit poids de naissance, en cas d'exposition in utero Inhibition du développement staturo-pondéral chez l'enfant

Source : Haut Conseil de la santé publique, 2017

ALA : Acide δ-aminolévulinique ; ALAD : Déshydratase de l'acide δ-aminolévulinique

HTA : Hypertension artérielle ; PPZ : Protoporphyrine-zinc

On note en particulier l'existence :

- **chez l'adulte et/ou l'adolescent**, des effets du plomb sur le rein (diminution de la filtration glomérulaire, risque d'insuffisance rénale chronique) semblent sans seuil de dose ; c'est probablement aussi le cas de certains effets cardiovasculaires (augmentation de la pression artérielle chez l'adulte).
- **chez les jeunes enfants**, les effets sans seuil sont des effets sur le développement staturo-pondéral et le système nerveux central (objectivés par une diminution des performances cognitives et de l'acuité visuelle, de troubles de l'attention et une perte de points de QI), ainsi que des effets reprotoxiques (retard pubertaire notamment). Ces altérations persistent lorsque l'enfant grandit et à l'âge adulte. Le jeune enfant dont le système nerveux n'est pas encore mature, y est particulièrement sensible, notamment in utero. L'intoxication par le plomb chez l'enfant, appelé saturnisme infantile, est une maladie à déclaration obligatoire.

- **chez le fœtus et le nouveau-né exposé in utero**, les effets sans seuil de dose sont : les risques de petit poids à la naissance, de retard de croissance intra-utérin, des troubles cognitifs.
- **chez la femme enceinte**, les effets sans seuil de dose sont caractérisés par une augmentation du risque d'hypertension artérielle gravidique ; des effets sur le déroulement de la grossesse (avortement, prématurité) sont également rapportés.

Le Circ, Centre international de recherche sur le cancer, a classé le plomb et les composés inorganiques de plomb dans le groupe 2A, à savoir celui des agents probablement cancérogènes pour l'homme. En revanche, le plomb n'est pas classé pour sa cancérogénicité dans l'Union européenne. Toutes les institutions s'accordent pour considérer qu'il y a des preuves suffisantes de la cancérogénicité du plomb chez l'animal (il a induit des tumeurs rénales chez le rat et la souris, ainsi que des tumeurs cérébrales chez le rat). En revanche, les données épidémiologiques sont globalement de médiocre qualité et leurs résultats sont contradictoires. Le CIRC a considéré qu'elles apportaient des preuves limitées de la cancérogénicité du plomb chez l'Homme, alors que l'UE a jugé qu'elles étaient inadaptées, ce qui explique en partie la divergence des évaluations globales.

Biomarqueurs

Choix des matrices

La concentration de plomb dans le sang total (plombémie) est l'indicateur de référence pour évaluer une imprégnation par le plomb et ses effets sur la santé, bien que d'autres matrices biologiques comme l'urine, le plasma, le sérum, les os, les dents aient aussi été utilisées. Elle représente la fraction biologiquement active du plomb dans l'organisme et donc son potentiel toxique. Elle reflète une exposition au plomb à la fois récente (exogène) et passée (endogène), lorsque la distribution du plomb dans les différents compartiments de l'organisme est équilibrée. Elle est l'indicateur le plus facilement accessible (contrairement aux mesures du plomb dans le squelette) et interprétable (contrairement aux mesures dans les urines et les cheveux) puisqu'il existe des valeurs de référence et des seuils réglementaires de prise en charge individuelle. Les résultats d'imprégnation s'expriment en µg/L.

Prélèvement sanguin et dosage de la plombémie

Prélèvement d'1 mL de sang veineux sur un tube EDTA K2 élément trace. Homogénéiser le tube prélevé par retournement lent 5 fois pour éviter le risque de coagulation du sang. Possibilité de congeler rapidement à - 20°C dans des cryotubes en polypropylène de haute densité avant analyse.

Le dosage du plomb est réalisé le plus souvent par un spectromètre de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) après une calibration externe, suite à une dilution dans l'acide nitrique. Le rhodium 103Rh peut être utilisé comme étalon interne. Avec cette méthode, une limite de détection (LOD) de 0,6 µg/L et une limite de quantification (LOQ) de 2 µg/L permettent de doser convenablement les échantillons en population générale.

Interprétation

En pratique, la plombémie est l'indicateur de référence pour mettre en évidence une contamination par le plomb, déterminer l'urgence d'une intervention médicale ou apprécier l'efficacité de la prise en charge.

• **En population générale**, des valeurs de référence d'exposition (VRE, Santé publique France ; 95^e percentile) aussi appelées valeurs biologiques de référence (VBR ; Anses), ont été fournies à partir de plusieurs études nationales de Santé publique France (ENNS, Saturn-Inf et Esteban).

► **Pour les adultes** : 1/ données ENNS (2006-2007) reprises par l'Anses : 85 µg/L pour les hommes, 60 µg/L pour les femmes et 45 µg/L pour les femmes en âge de procréer (Fréry *et al.* 2011 ; jusqu'en 2020) ; 2/ données mises à jour par l'étude Esteban publiée en 2020 (2016-2017) avec un P95 de 50,4 µg/L pour les adultes et une VRE de **25 µ/L** pour les **femmes en âge de procréer** de 18 à 44 ans (Oléko *et al.* 2020).

► **Pour les enfants**, deux seuils de plombémie sont en vigueur pour organiser la prévention du saturnisme infantile (cf. Haut Conseil de santé publique, HCSP) :

- **un niveau d'intervention rapide** pour les plombémies égales ou supérieures à **50 µg/L**, impliquant la déclaration obligatoire du cas et déclenchant une enquête environnementale, ainsi que l'ensemble des mesures collectives et individuelles pour l'identification des sources d'exposition et leur éradication et lorsque cela est nécessaire, une chélation ;

- **un niveau de vigilance** pour les plombémies égales ou supérieures à **25 µg/L**, dont le dépassement indique la probable existence d'au moins une source d'exposition au plomb dans l'environnement et justifie une information des familles sur les dangers du plomb et les sources usuelles d'imprégnation. Une surveillance biologique rapprochée ainsi que des conseils hygiéno-diététiques visant à diminuer l'exposition sont alors préconisés.

Le niveau d'intervention rapide, préconisé par le HCSP, correspond au 98^e percentile de la distribution de la plombémie observée chez les enfants de moins de 7 ans dans l'enquête Saturn-Inf (2006-2008), une enquête nationale de prévalence du saturnisme chez 3831 enfants de 6 mois à 6 ans (Etchevers *et al.* 2013). La plombémie moyenne était égale à 14,9 µg/L et le 95^e percentile à 34,2 µg/L. Le niveau de vigilance, correspond quant à lui au 90^e percentile de la distribution de la plombémie de cette même étude. Ces seuils devront être révisés tous les dix ans. Ces seuils sont cohérents avec ceux actuellement appliqués aux États-Unis et en Allemagne (50 µg/L et 35 µg/L).

Dans l'étude Esteban de Santé publique France, les résultats publiés en 2020 (Oleko 2020) indiquent des moyennes géométriques en plombémie, respectivement de 9,9 et 18,5 µg/L chez les enfants (tableau 6) et les adultes. Dans l'étude Elfe, la plombémie moyenne mesurée dans le sang de cordon auprès de 1968 femmes enceintes âgées de 18 à 45 ans, ayant accouché en France continentale en 2011, était de 8,3 µg/L.

I TABLEAU 6 I

Distribution des plombémies (µg/L) en France continentale (2014-2016, Étude Esteban)

	n	MG	IC à 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Total Enfants	904	9,89	[9,38 ; 10,44]	5,61	7,16	9,76	13,12	17,07	21,66
Total Adultes	999	18,50	[17,43 ; 19,65]	8,07	12,25	19,02	27,75	39,05	50,38
Âge									
6-10 ans	387	10,84	[10,14 ; 11,60]	6,31	7,90	10,76	14,41	18,82	23,89
11-14 ans	342	9,43	[8,86 ; 10,04]	5,22	6,93	9,70	12,26	16,07	19,17
15-17 ans	175	9,05	[7,90 ; 10,38]	5,19	6,48	8,63	11,59	15,23	22,06
18-29 ans	61	11,27	[9,56 ; 13,29]	5,26	7,25	10,68	15,70	24,31	31,65
30-44 ans	249	14,46	[13,15 ; 15,91]	7,08	9,58	14,51	20,45	28,58	33,24
45-59 ans	361	21,93	[20,50 ; 23,44]	11,97	16,30	22,03	28,68	37,67	46,89
60-74 ans	328	27,58	[25,53 ; 29,80]	14,32	18,98	27,57	38,34	55,76	66,85
Sexe									
Filles	449	8,64	[8,05 ; 9,28]	5,11	6,40	8,59	11,11	15,77	18,14
Garçons	455	11,36	[10,51 ; 12,28]	6,55	8,29	11,23	14,32	19,26	24,20
Femmes	594	15,53	[14,40 ; 16,81]	6,76	10,04	15,72	24,10	31,68	38,92
Hommes	405	22,40	[20,79 ; 24,12]	10,63	15,34	21,95	32,29	45,53	58,70

• **Dans le milieu de travail**, il existe des valeurs limites biologiques professionnelles concernant le plomb définies par le code du travail (Code du travail 2008) : i) ne pas dépasser 400 µg/L pour les hommes et 300 µg/L pour les femmes et ii) avec une surveillance médicale renforcée (Code du travail 2016) à partir de 200 µg/L pour les hommes et 100 µg/L pour les femmes. Des propositions récentes ont été faites pour réduire ces valeurs limites biologiques professionnelles au niveau français (par Anses, juillet 2019: **180 µg/L**) et au niveau européen (ECHA, octobre 2019 : 150 µg/L).

Valeurs de référence dans l'environnement

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP 2014) a proposé des valeurs de référence dans les milieux intérieur et extérieur, correspondant à un risque de dépassement des valeurs de référence de 50 µg/L et 25 µg/L chez 5% des enfants des enfants âgés de 6 mois à 6 ans. Elles sont présentées dans le tableau 7.

I TABLEAU 7 I

Concentrations du plomb dans les milieux associées à un risque de dépassement des valeurs de référence de la plombémie chez environ 5% des enfants exposés

	Risque de dépassement du seuil de 50 µg/L	Risque de dépassement du seuil de 25 µg/L
Concentration du plomb dans les sols	300 mg/kg	100 mg/kg
Concentration du plomb dans les poussières de maison	70 mg/m ²	25 µg/m ²
Concentration du plomb dans l'eau du robinet	20 µg/L	

3.3.5 Zinc

Information générale

Le zinc est un métal ubiquitaire, très répandu dans la croûte terrestre. Sa concentration dans les sols est naturellement très variable (1-2 000 mg/kg). Les sources de zinc sont à la fois naturelles et anthropiques. La majorité du zinc naturel provient des minerais. Le zinc est utilisé dans différents secteurs industriels: la galvanisation, la production d'alliages (laiton [Zn-Cu], zamak [Zn-Al], maillechort [Zn-Cu-Ni]...) (Santé Canada 2013). Les sels et l'oxyde sont employés comme pigments, vulcanisateurs, flux de soudure, xyloprotecteurs, charges pour les matières plastiques, les cosmétiques, les médicaments... Certains dérivés organiques sont des fongicides employés en agriculture. En France, le zinc dans l'environnement est principalement d'origine anthropique.

L'alimentation constitue la principale source d'exposition dans la population générale (95% des apports soit 5-15 mg/j) : chez les adultes et chez les enfants, les principaux aliments contributeurs sont les viandes, le lait et le pain. La consommation d'eau potable provenant de conduites et de raccords desquels s'échappe du zinc par lixiviation peut accroître l'exposition.

Lubrizon ayant des stocks d'alkyldithiophosphates de zinc, celui-ci a pu être émis lors de l'incendie, probablement principalement sous forme de zinc inorganique, en particulier d'oxyde de zinc.

Devenir dans l'organisme

Le zinc et ses composés sont absorbés par les voies respiratoire et digestive en quantités très variables (Ineris 2015). L'absorption cutanée est faible (0,1% de la dose appliquée/cm/h). L'absorption respiratoire n'est pas précisément quantifiée. L'absorption digestive du zinc alimentaire est d'environ 20-30%, mais elle dépend des apports alimentaires (elle peut atteindre 90% quand le régime alimentaire est pauvre en zinc). Elle implique un mécanisme de transport actif commun à divers cations divalents ; en conséquence ; elle est diminuée par la prise simultanée de calcium ; également par celle de phosphates.

Après absorption, le zinc est présent dans tous les tissus, mais les plus fortes concentrations sont observées dans le foie, la prostate, les reins, les muscles et les poumons. Dans le sang, le zinc est principalement érythrocytaire (85%) et le zinc plasmatique est fortement lié à des protéines (albumine, transferrine, alpha-2-microglobuline).

Le zinc n'est pas métabolisé, mais il entre dans la structure de nombreux métalloenzymes (par exemple l'anhydrase carbonique, qui régule les échanges de CO₂, l'ARN polymérase, la superoxyde dismutase, l'alcool déshydrogénase, etc.).

Le zinc ne s'accumule pas dans l'organisme ; la charge corporelle est régulée par un mécanisme homéostatique qui contrôle l'absorption et la concentration hépatique.

La voie principale d'excrétion, chez l'homme comme chez l'animal, est l'intestin (75 - 80% de la dose administrée) ; la charge corporelle en zinc diminue avec une demi-vie de 100 à 500 jours. Une faible partie est éliminée dans l'urine (10 - 20%) et le reste dans la sueur, le sperme, les cheveux, la salive et le lait. L'excrétion urinaire ne varie pas avec la dose et est indépendante du volume urinaire. La demi-vie biologique du zinc est d'environ 280 jours (INRS/Biotox 2017).

Effets sanitaires

Le zinc est un oligoélément essentiel pour l'Homme. Il est requis en tant que composant de nombreux métalloenzymes et d'autres substances dans l'organisme. Il aide à la formation des tissus conjonctifs, au maintien d'une peau saine, au fonctionnement du système immunitaire, ainsi qu'au métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Une carence en zinc peut causer une dermatite, l'anorexie, une diminution de la croissance, une mauvaise cicatrisation des plaies, une diminution de la capacité de reproduction, une diminution des fonctions mentales, ainsi qu'un dysfonctionnement du système immunitaire. Un apport en zinc insuffisant peut également influencer la cancérogénicité d'autres substances chimiques.

Toxicité aiguë

Une intoxication aiguë résulte habituellement de la consommation d'une quantité excessive de suppléments vitaminiques ou minéraux ou fait suite à une exposition massive à des fumées ou des poussières de zinc ou d'oxyde de zinc (Santé Canada 2013).

L'inhalation de fortes concentrations de fumées d'oxyde de zinc (par ex. lors de la fonte du laiton, du découpage ou du soudage de zinc ou de tôle galvanisée) est responsable d'un syndrome fébrile que d'autres oxydes métalliques peuvent également produire et dont les dénominations les plus courantes sont : fièvre des métaux, fièvre des fondeurs ou fièvre des soudeurs. Les symptômes initiaux apparaissent 4 à 8 heures après le début de l'exposition. Il s'agit d'un goût métallique, de céphalées, d'une asthénie, de myalgies et d'arthralgies ; une sensation d'irritation des voies aériennes supérieures et d'oppression thoracique est assez fréquente. La température s'élève à 39-40 °C ; cette hyperthermie s'accompagne de frissons et d'une hypersudation. Des nausées et des douleurs abdominales sont parfois rapportées. L'auscultation et la radiographie pulmonaires sont habituellement normales. L'hémogramme montre une hyperleucocytose et une polynucléose neutrophile. Fièvre et hyperleucocytose culminent 9 à 12 heures après le début de l'exposition. Tous les symptômes sont spontanément résolutifs en 24 à 48 heures. Aucun traitement n'est nécessaire. La fréquence et la sévérité des épisodes dépendent de l'intensité de l'exposition mais aussi de susceptibilités individuelles. Lorsque l'exposition aux fumées de zinc est répétée, on observe habituellement le développement d'une tachyphylaxie : les poussées s'estompent progressivement mais cette tolérance n'est que transitoire ; elle disparaît en cas d'arrêt de travail, d'où la plus grande fréquence des accès en début de semaine qui justifie l'appellation de « fièvre du lundi ». La pathogénie de la fièvre des métaux n'est pas parfaitement élucidée. Elle nécessite une exposition à une forte concentration (> 50 mg/m³) d'oxyde de zinc. Elle traduit une alvéolite induite par l'inhalation massive de particules fines et ultrafines (de diamètre aérodynamique < 1 µm). Plusieurs études indiquent que la fièvre, l'hyperleucocytose et l'hypercellularité à polynucléaires observée dans le liquide de lavage bronchioloalvéolaire résultent d'une activation des macrophages et de la libération de TNF-alpha et d'interleukines (IL-6 et IL-8) (Garnier 2017). La forte exposition aux fumées d'oxyde de zinc, nécessaire pour produire une fièvre des métaux est possible à proximité d'un foyer d'incendie, quand une source de zinc y est présente. Il est exclu de l'observer à distance.

Des signes systémiques ont été rapportés après l'ingestion massive (>10 g) de zinc, d'oxyde de zinc ou de sels de zinc ou après une administration parentérale : il s'agissait principalement de troubles de conscience et d'une atteinte rénale (Garnier 2017).

Toxicité chronique

Des dermatites d'irritation et une irritation des muqueuses respiratoires et digestives ont été rapportées après des expositions répétées aux dérivés minéraux du zinc. L'oxyde de zinc est responsable d'éruptions papulo-pustuleuses liées à l'obstruction des canaux excréteurs des glandes sébacées. Quelques cas d'asthme allergique, de pneumopathie d'hypersensibilité et un cas d'accident anaphylactoïde secondaires à l'inhalation de fumées d'oxyde de zinc sont également rapportés.

La prise orale répétée de grande quantité de zinc peut induire une carence en cuivre (les deux métaux utilisent les mêmes systèmes de transport digestifs), se traduisant par une anémie hypochrome et microcytaire avec une ferritinémie basse, une leucopénie, une neuromyélopathie, une dyslipidémie, des troubles du rythme cardiaque. D'assez nombreux cas en sont rapportés chez des utilisateurs de colles à dentier, riches en oxyde de zinc.

Aucun de ces effets possibles du zinc et de ses dérivés n'est attendu en population générale du fait des émissions de l'incendie survenu dans les locaux des sociétés Lubrizol et NL Logistique; les effets aigus de ce métal ne sont attendus qu'en cas d'exposition directe massive aux fumées ou d'ingestion de plus de 10 grammes et l'apparition d'effets en cas d'exposition répétée nécessite des contacts cutanés directs avec l'oxyde de zinc pur ou en concentration élevée ou bien la prise orale répétée de plusieurs grammes.

L'incendie survenu dans les locaux des sociétés Lubrizol et NL Logistique n'a pas été à l'origine d'une exposition massive à des fumées ou des poussières de zinc ou d'oxyde de zinc. Aussi, aucun de ces effets aigus n'est attendu parmi les riverains.

Le zinc comme le phosphore et le soufre est l'un des éléments constitutifs d'un des principaux types de composants des préparations produites par Lubrizol, les alkylthiophosphates de zinc. Ces 3 éléments et leurs ratios auraient pu être utilisés comme marqueurs des retombées de fumées issues de l'incendie.

Biomarqueurs

Concentration sanguine/sérique ou urinaire de zinc.

Prélèvement

Sang total : 4,0 mL tube EDTA, aliquot d'1,8 mL/Urine : Tube EDTA, aliquot d'1,8 mL.

Les contaminations métalliques étant le principal écueil lors de l'analyse des éléments traces, il est nécessaire de prendre certaines précautions lors du prélèvement (aiguille, tubes, bouchons, antiseptiques...) et de l'acheminement (conservation, transport) au laboratoire.

Dosage

Les dosages sanguins, sériques et urinaires de zinc sont possibles ; ils ne sont pas couramment utilisés pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle dans la mesure où la corrélation avec l'exposition n'est pas toujours bonne. Quoique peu documenté, le dosage du zinc urinaire semble préférable à celui du zinc sanguin.

Il n'existe pas de valeur guide pour ces paramètres.

Analyses sanguines : dilution des échantillons de sang dans une solution basique qui contenait de l'éthoxylate d'octylphénol et de l'ammoniac. Dosage des concentrations de zinc par spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif (ICP-MS).

Analyses urinaires : dilution des échantillons d'urine dans de l'acide nitrique dilué (0,5%), puis analysés par ICP-MS.

Interprétation

Le zinc est présent naturellement dans le corps humain. Dans la population générale, les concentrations du zinc dans le plasma/sérum, le sang total et les urines sont respectivement comprises entre 0,1 et 0,8 mg/L, 4 et 7,5 mg/L et 0,1 et 1 mg/L. (0,1-0,7 mg/g créatinine). Elles sont augmentées en cas d'exposition mais, comme indiqué plus haut, ce sont de médiocres indicateurs de l'exposition et de la dose interne de zinc. Les concentrations de zinc dans les liquides biologiques peuvent être temporairement élevées lors d'infections, lors d'inflammation et la grossesse. Les concentrations urinaires de zinc subissent des variations diurnes et sont augmentées dans certaines pathologies (cirrhose, syndrome néphrotique).

Des données françaises et belges de zinc urinaire sont présentées dans l'annuaire Biotox de l'INRS (INRS 2017) et peuvent servir de valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte.

- Zinc urinaire < 0,6 mg/g. de créatinine (< 1 mg/L) (95^e percentile) (Hoët P, 2013 ; Belgique).
- Zinc urinaire < 0,68 mg/g. de créatinine (< 1,04 mg/L) (95^e percentile) (Nisse C, 2017 ; France).

Des données en population générale sont aussi disponibles pour le zinc sanguin :

- Zinc sanguin < 7,2 mg/L (95^e percentile) (Cesbron A, 2013).
- Zinc plasmatique < 0,8 mg/L (95^e percentile) (Cesbron A, 2013).
- Zinc sanguin < 7,27 mg/L (95^e percentile) (Nisse C, 2017).

D'autres données étrangères sont aussi disponibles pour servir de comparaison : des concentrations urinaires de zinc au Canada (tableau 8) et des concentrations sériques de zinc aux États-Unis (tableau 9).

Dans l'enquête canadienne sur les mesures de la santé (Santé Canada 2013), le zinc a été dosé dans le sang total et dans l'urine. Dans la population âgée de 3 à 79 ans, la moyenne géométrique des concentrations sanguines de zinc variait de 4,6 à 6,7 mg/L et de 0,22 à 0,42 mg/L dans les urines selon les tranches d'âge.

I TABLEAU 8 I

Moyennes géométriques et percentiles des concentrations urinaires de zinc dans la population canadienne âgée de 6 à 79 ans, Enquête canadienne sur les mesures de la santé

Unités	Période	n	%<LOD	MG IC 95 %	P10 IC 95 %	P50 IC 95 %	P75 IC 95 %	P95 IC 95 %
En µg/L								
	2007 à 2009	5492	0,78	250 [240 – 270]	67 [58 – 77]	270 [260 – 280]	520 [490 – 540]	1100 [990 – 1100]
	2009 à 2011	5738	0,45	320 [300 – 340]	86 [77 – 98]	350 [330 – 370]	600 [560 – 640]	1200 [1100 – 1300]
En µg/g de créatinine								
	2007 à 2009	5479	0,78	310 [300 – 320]	130 [120 – 140]	320 [310 – 330]	480 [460 – 500]	840 [810 – 880]
	2009 à 2011	5719	0,45	300 [280 – 310]	130 [120 – 150]	310 [290 – 320]	440 [420 – 460]	770 [730 – 810]

LOD : limite de détection ; P : percentile

I TABLEAU 9 I

Moyennes géométriques et percentiles des concentrations sériques de zinc ($\mu\text{g/dL}$) dans la population américaine âgée de 6 à 74 ans, *National Health and Nutrition Examination Survey* (Nhanes)

	Période	n	MG IC 95 %	P50 IC 95 %	P75 IC 95 %	P90 IC 95 %	P95 IC 95 %
Total	2011-12	2329	81,9 [80,9 – 82,9]	81,8 [80,8 – 82,9]	91,5 [89,8 – 93,1]	101 [99,1 – 104]	109 [105 – 112]
	2013-14	2519	80,4 [78,2 – 82,6]	80,7 [78,4 – 82,9]	90,5 [88,0 – 93,1]	101 [97,7 – 104]	109 [104 – 113]
Classe d'âge							
6-11 ans	2011-12	316	81,3 [79,4 – 83,2]	82,0 [79,2 – 83,7]	90,3 [86,3 – 93,4]	101 [93,7 – 106]	106 [101 – 114]
	2013-14	339	79,3 [77,4 – 81,3]	79,4 [77,7 – 81,0]	88,5 [84,5 – 91,5]	97,4 [91,4 – 103]	103 [96,2 – 114]
12-19 ans	2011-12	366	83,0 [81,5 – 84,5]	81,9 [79,4 – 85,0]	94,4 [89,6 – 96,0]	103 [99,1 – 105]	106 [103 – 115]
	2013-14	418	82,8 [80,1 – 85,6]	84,1 [79,8 – 87,6]	94,8 [89,4 – 98,3]	103 [100 – 108]	110 [102 – 118]
20 ans et plus	2011-12	1647	81,8 [80,7 – 83,0]	81,7 [80,6 – 82,9]	91,3 [89,3 – 93,4]	101 [98,6 – 104]	109 [105 – 114]
	2013-14	1762	80,1 [77,9 – 82,5]	80,5 [78,2 – 82,5]	90,2 [87,3 – 92,9]	101 [97,0 – 105]	109 [103 – 114]

• **Dans le milieu de travail**, les VME (valeurs moyennes d'exposition) des fumées de chlorure de zinc, des fumées d'oxyde de zinc, des poussières d'oxyde de zinc et du stéarate de zinc sont respectivement de 1 mg/m^3 , 5 mg/m^3 , 10 mg/m^3 et 10 mg/m^3 . Il n'y a pas de valeur limite des indicateurs biologiques pour les expositions professionnelles au zinc et plus généralement, pas d'indication d'une surveillance biologique de l'exposition professionnelle au zinc.

4. SYNTHÈSE DES ÉLÉMENTS DISPONIBLES POUR UNE ÉTUDE DE BS

Cette synthèse s'appuie sur les divers éléments recueillis aux différentes étapes nécessaires pour juger de la pertinence d'une étude de biosurveillance.

Rappelons brièvement les étapes indispensables pour juger de cette pertinence :

- 1/ L'analyse de la situation environnementale, nécessaire pour évaluer la plausibilité de l'exposition de la population (pollution des milieux et voies d'exposition mises en évidence, identification des polluants) ;
- 2/ L'analyse de la situation sanitaire nécessaire à un diagnostic et à la gestion sanitaire de la situation ;
- 3/ L'apport d'une étude avec biomarqueurs à la gestion de la situation locale par rapport à ce qui a déjà été fait ;
- 4/ Les objectifs scientifiques d'une étude avec biomarqueurs utiles à la définition d'actions de gestion des risques ;
- 5/ La faisabilité d'une étude avec biomarqueurs à l'échelle locale.

Étape 1. Éléments clés de la situation environnementale et en particulier le potentiel d'exposition de la population concernée, avec la nature, la quantité et la plausibilité de l'exposition liée à l'incendie.

Avertissement

De nombreux polluants ont pu être émis par l'incendie. Dans l'attente d'un bilan environnemental complet et d'une évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS), il n'est pas possible de conclure définitivement à une exposition ou à un éventuel risque encouru par la population aux polluants émis par l'incendie de Lubrizol et NL Logistique. L'Ineris est en train de réaliser, à la demande de Santé publique France, une base de données avec une synthèse et une cartographie des résultats de mesures de polluants faites dans l'environnement. Une EQRS prescrite aux 2 entreprises par arrêté préfectoral est aussi prévue pour le début de l'année 2021 (Préfecture de Seine-Maritime, 28 oct. 2020a et b).

La confrontation de cette information organisée des données environnementales aux critères de pertinence et de faisabilité au cours des 5 étapes, sera déterminante pour engager ou pas une étude de biosurveillance en population.

- Ainsi actuellement, cette étape du bilan de la situation environnementale repose sur des **données théoriques ou incomplètes concernant les substances rejetées et l'exposition** de la population. Elle devra être complétée dès que les éléments d'information utiles seront disponibles.
- En termes d'exposition de la population, il faut différencier une pollution qui a eu lieu **une fois** lors d'un événement comme l'incendie de Lubrizol/NL Logistique et lors d'une **pollution chronique** d'un site industriel (notion de pollution passée, présente, future). D'une part, l'aspect chronique d'une possible pollution est à rechercher car elle est déterminante dans l'exposition de la population et ses conséquences sur la santé. D'autre part, la signature chimique et l'historique de pollution de la zone permettent d'imputer la pollution à l'incendie et de rendre compte d'une pollution supplémentaire par rapport à un passé industriel déjà polluant.
- L'exposition de la population a pu se faire lors de l'incendie, puis à travers les polluants qui se sont déposés ; il reste à vérifier s'ils ont persisté dans les **milieux**, puis sont entrés dans la **chaîne alimentaire**.
- Les sources et voies d'exposition au moment de l'incendie ont été **minimisées du fait des diverses recommandations** (non consommation, lavage, confinement, suivi...) et destructions de produits locaux suite à l'incendie.
- Le **suivi environnemental et le contrôle des aliments** produits localement doivent apporter un éclairage fort sur la plausibilité de l'exposition sur le plus long terme du fait de dépôts persistant sur les sols et d'un risque d'accumulation des polluants dans la chaîne alimentaire.

- Aussi les **polluants** ont été distingués selon leur **persistance**.
 - ▶ Les polluants non persistants ont disparu rapidement après émission dans l'environnement. On peut citer les composés organiques volatils, comme les BTEX et en particulier le benzène, qui a une toxicité élevée et qui est une substance attendue dans les fumées et les vapeurs issues des foyers d'incendie, dès lors qu'il y a eu dégradation thermique de composés organiques. Ils n'étaient présents essentiellement qu'au moment de l'incendie et possiblement, les quelques jours suivants. Ainsi, en ce qui concerne ces polluants non persistants connus aussi pour être rapidement éliminés de l'organisme, une biosurveillance n'est plus possible actuellement car l'exposition n'est plus présente.
 - ▶ Les polluants organiques persistants sont aussi bioaccumulables, toxiques et mobiles. D'où l'intérêt de la surveillance qui est maintenue pour les eaux et produits alimentaires qui pourra apporter un éclairage fort sur la plausibilité de l'exposition. En tant que polluants persistants, ces mêmes substances ont pu être émises au cours du passé industriel de l'agglomération. Il est donc difficile de faire la part entre la pollution historique des sols et celle liée à l'incendie ; la signature chimique et les analyses de témoins sont donc importantes pour pouvoir imputer au mieux une possible contamination à l'incendie. Parmi les polluants possiblement émis par l'incendie, on retrouve les dioxines et HAP.

En ce qui concerne les **dioxines**, on sait que c'est essentiellement la contamination de la chaîne alimentaire (en particulier des produits d'origine animale) qui constitue une source d'exposition majeure ; cela a été également constaté lors d'expositions chroniques sur plusieurs années autour des incinérateurs d'ordures ménagères. Contrairement à l'accident de Seveso où nous étions en présence d'une contamination massive (due à la production de trichlorophénol), l'exposition aux dioxines dans le cadre de l'incendie de Lubrizol/NL Logistique semble bien moindre (au vu des premiers résultats dans les sols et la chaîne alimentaire et de la nature des substances stockées), même si elle ne peut pas être exclue complètement. Les résultats de contamination de la chaîne alimentaire sont donc déterminants. Les premiers résultats disponibles de l'Anses indiquent que les denrées alimentaires d'origine animale sont à ce jour conformes aux teneurs maximales réglementaires (notamment œufs et lait), mais néanmoins qu'une accumulation de ces contaminants dans ces mêmes denrées issues d'animaux ingérant de la terre ou des aliments contaminés pourrait induire, à terme, des fortes teneurs dans ces denrées. C'est pourquoi, une surveillance de la contamination des aliments a été mise en place et pour laquelle on attend les résultats.

La plausibilité de l'exposition aux **HAP**, qui existe pour tous procédés de combustion, est aussi à rechercher sur les sols (poussières) et dans la chaîne alimentaire. Ces polluants sont rapidement éliminés de l'organisme mais leur persistance dans l'environnement peut induire une exposition chronique : du fait de la contamination des poussières sur les sols extérieurs, la contamination des mains et l'ingestion par manu portage à la bouche. L'exposition via la voie cutanée est également envisageable, en particulier à l'occasion d'opérations de nettoyage et à approfondir dans le cadre de l'EQRS.

Il est à noter que les dioxines et les HAP ont de nombreuses autres sources, dont il convient de tenir compte.

Rappelons par ailleurs que l'activité industrielle passée dans l'agglomération rouennaise, en particulier pétrolière (raffinage et stockage de pétrole à Rouen), a très probablement entraîné une pollution historique aux HAP. Il peut donc être difficile de distinguer la présence de HAP issus de l'incendie de Lubrizol/NL Logistique et ceux d'autres activités ; une signature chimique des profils de HAP serait intéressante pour faire cette distinction entre des sources de nature différente. En effet dans l'environnement, les HAP sont toujours présents sous forme de mélanges, dont la composition chimique et la proportion de chaque HAP varient en fonction de différents paramètres, notamment de la source d'émission, de la distance du lieu d'émission, des conditions météorologiques et de l'historique d'évolution de la contamination. Ainsi, identifier la contribution de l'incendie de Lubrizol/NL Logistique aux concentrations de HAP mesurées dans les différents milieux environnementaux par rapport à ce qui est dû à la pollution historique n'est pas aisé. L'utilisation de zones témoins judicieusement choisies et l'historique de la pollution des milieux sont nécessaires pour permettre l'interprétation des mesurages environnementaux réalisés après l'incendie.

Quant aux composés **perfluorés** (pas de contamination des points de captage par les eaux d'extinction et dégradation thermique, plutôt que volatilisation par l'incendie) et aux **phtalates** (dégradés par la chaleur), il est peu probable qu'ils aient été une source d'exposition de la population.

D'autres substances émises n'ont pas été envisagées car n'ayant pas de biomarqueurs validés.

Le **plomb** n'a pas été émis par l'incendie selon les informations connues, du fait en particulier de son absence de stockage dans les deux entreprises ; il reste à confirmer s'il était présent ou non dans les structures des entrepôts. Néanmoins, si le plomb avait été utilisé comme peinture antirouille des structures, il est probable que cela représente une faible pollution. La présence de cet élément retrouvé dans les milieux, notamment dans les sols, pourrait être liée à une pollution historique, selon l'IEM.

Le **zinc** n'est pas un paramètre utile à l'évaluation des risques pour la santé de la population exposée aux retombées des fumées de l'incendie du site Lubrizol, car sa toxicité intrinsèque est faible (cf. étape 2). Il aurait pu être utilisé en association avec d'autres éléments (en particulier, le phosphore et le soufre) comme marqueur des dépôts issus de l'incendie.

Étape 2. Éléments clés de la situation sanitaire (effets sanitaires observés au sein de la population et les possibles effets associés aux expositions aux polluants identifiés).

Ces éléments sont utiles à un diagnostic et à la gestion sanitaire de la situation et notamment pour une possible prise en charge sanitaire.

- **Effets aigus.** Les données recueillies lors de la surveillance pendant le mois qui a suivi l'incendie ont montré un faible recours aux soins d'urgences, c'est-à-dire peu d'effets aigus. Ainsi dans les services des urgences, les données ont montré une augmentation modérée des passages pour des problèmes respiratoires, essentiellement de l'asthme, et pour des malaises, céphalées et migraines. Les effets constatés (par les différentes sources d'informations) pour la majorité sans caractère de gravité, correspondaient à des signes d'irritation aiguë, plausibles avec les émissions de nombreux produits lors de l'incendie (NO_x, SO₂, aldéhydes...).
- Une **étude de santé ressentie** de Santé publique France va apporter des informations complémentaires sur les effets sanitaires à court et moyen termes et apporter d'autres informations notamment sur les attentes de la population.
- En ce qui concerne les **effets des polluants identifiés** :
 - ▶ Les **COV/BTEX** : des effets sur la santé des COV sont improbables, en dehors des effets d'irritation pouvant être associés à différents COV (aldéhyde, mercaptan) et gaz ; des effets du benzène sont improbables, parce que l'exposition a été brève (quelques heures à quelques jours) et qu'à distance du foyer d'incendie, la dilution a été suffisante pour que l'intensité de l'exposition de la population générale soit modérée ou faible.
 - ▶ Dans le cas du **zinc** (qui agit aussi comme un oligoélément), aucun des effets possibles du zinc et de ses dérivés n'est attendu du fait des émissions de l'incendie. Une intoxication aiguë n'est susceptible de faire suite qu'à une exposition massive à des fumées ou des poussières de zinc ou d'oxyde de zinc. Il est exclu de l'observer à une distance de plus de quelques dizaines de mètres du foyer d'émission. Dans le cas d'une toxicité chronique, des irritations de la peau et des muqueuses sont parfois observées.
 - ▶ Pour les **dioxines**, on ne s'attend pas à observer des effets liés à des expositions aiguës des dioxines (chloracné, induction enzymes hépatiques). En revanche, les dioxines, si elles sont présentes dans la chaîne alimentaire animale, sont susceptibles de produire des effets chroniques de type cancer, des effets immunotoxiques et reprotoxiques selon l'importance de l'exposition.
 - ▶ Les effets sanitaires possibles liés aux expositions chroniques aux **HAP** sont la survenue de cancers.

Finally, in the case where environmental investigations would show a possible overexposure of the population, the substances susceptible of being retained in the framework of a study of biosurveillance, are organic persistent pollutants, such as dioxins and HAPs and, in a less probable way, lead.

Étape 3. Apport d'une étude avec biomarqueurs à la gestion de la situation locale bénéfiques individuels et/ou collectifs pour la population ; apports pour la prise de décisions en matière de réduction de la pollution et/ou de prise en charge de la population par rapport à ce qui a déjà été fait.

Collectivement, le bénéfice est lié à l'amélioration globale du niveau d'exposition et de l'état de santé de la population concernée.

- **Réduction des expositions**

► La **principale voie d'exposition attendue pour les riverains de l'incendie est la voie orale**, du fait 1) des retombées sur les sols, de la contamination des mains par les poussières de sol et du manu portage à la bouche, 2) de l'incorporation, de l'accumulation de ces polluants dans la chaîne alimentaire.

Concernant l'exposition du fait de l'alimentation, pour qu'elle soit toxicologiquement significative, il faut que la consommation de produits locaux soit importante au regard de la consommation totale. À noter que la part de consommation de produits locaux – ici potentiellement contaminés, est souvent faible au regard de la consommation de produits d'autres provenances (supermarché, superette...).

► L'exposition par **ingestion de poussières contaminées par les sols** éventuellement pollués est également possible notamment chez les enfants dans le cadre du portage main-bouche ou les jeux en extérieur.

► En l'absence d'émissions aériennes chroniques, la **voie par inhalation** n'est plus à considérer pour ces polluants.

► L'exposition par **voie cutanée** semble aussi négligeable.

► La surveillance des sols et de la chaîne alimentaire peut suffire à apporter des informations utiles pour évaluer l'exposition de la population et entraîner des actions de réduction de la pollution si nécessaire. Plusieurs **mesures de gestion** vis-à-vis d'une exposition par voie alimentaire ont été prises comme la destruction des aliments contaminés et un suivi de la chaîne alimentaire déjà en place pour une période d'au moins un an.

Au total, la biosurveillance ne serait utile qu'en cas de contamination avérée des aliments et/ou des sols, **pour mettre en évidence et éventuellement surveiller une surexposition de la population (avec un éventuel suivi dans le temps)**. Elle peut fournir une information sur une éventuelle surexposition de la population via le dosage de biomarqueurs des polluants identifiés (à confirmer par l'étude environnementale et l'EQRS) par comparaison à des valeurs de référence disponibles dans la population française ou établies à partir d'une population témoin. Pour réduire l'exposition, il faudrait envisager avec l'Anses s'il est possible de formuler des recommandations d'hygiène ou alimentaires si les restitutions individuelles montraient une surexposition par rapport à des valeurs de références.

- **Bénéfice individuel et de prise en charge sanitaire**

La prise en charge médicale peut être plus ou moins substantielle selon la nature et la gravité des manifestations survenues et/ou des effets à terme possibles et de leur probabilité et/ou des possibilités de traitement. De façon générale, elle est aujourd'hui peu développée en raison du nombre restreint de polluants pour lesquels elle est possible (seuil sanitaire disponible pour les biomarqueurs).

Pour les **effets différés**, pour les HAP et dioxines, les effets sanitaires possibles identifiés selon l'importance de l'exposition sont la survenue de cancers, des effets immunotoxiques et reprotoxiques. Des seuils sanitaires ont été identifiés pour les biomarqueurs de dioxines, mais l'Anses précise que ce ne sont pas des seuils à utiliser au niveau individuel, mais au niveau collectif. Pour les biomarqueurs de HAP, nous ne disposons pas de seuil sanitaire.

La recherche d'effets toxiques de l'exposition aux retombées des fumées de l'incendie du site Lubrizol ne devrait être envisagée que si les résultats des enquêtes environnementales indiquent une contamination des milieux (par les HAP, les PCDD/F ou le plomb) et qu'une surexposition des populations concernées est alors confirmée par le mesurage des biomarqueurs pertinents. C'est seulement avec ces prérequis que la pertinence d'une prise en charge sanitaire pourrait être évaluée.

Étape 4. Objectifs scientifiques d'une étude avec biomarqueurs pour être utile à la définition d'actions de gestion dans le cadre de l'incendie Lubrizol/NL Logistique.

Rappelons les objectifs possibles dans le cadre d'une étude avec biomarqueurs, comme ci-dessous :

- Identifier et quantifier la présence des substances chimiques dans l'organisme ;
 - Identifier des sous-groupes de population particulièrement imprégnés ;
 - Déterminer quels facteurs sont susceptibles d'expliquer les variations des concentrations observées des biomarqueurs ;
 - Identifier si possible la part contributive de différentes voies ou sources d'exposition (eau, alimentation,...) dans les niveaux d'imprégnation observés (facteurs de risque) ;
 - Comparer la fréquence des symptômes et pathologies entre le groupe exposé et le groupe non exposé (ou étude de relation entre exposition et effets).
- Dans le cadre de l'incendie, **les deux premiers objectifs semblent les plus pertinents** dans la mesure où les voies et sources d'exposition possibles sont identifiées et que les mesures dans l'environnement et l'alimentation sont déjà disponibles.
 - La part contributive des différentes sources est plus facilement renseignée par le dosage direct des sources d'exposition (aliments, eau, poussières).
 - Par ailleurs, des études ad hoc ont été envisagées pour étudier les aspects sanitaires à plus ou moins long terme.

Donc les objectifs scientifiques à retenir seraient 1) d'identifier et quantifier la présence des substances chimiques dans l'organisme liée à une pollution persistante des milieux et 2) d'identifier des sous-groupes de population particulièrement imprégnés.

Étape 5. Faisabilité d'une étude avec biomarqueurs à l'échelle locale

- Une étude de biosurveillance pour les dioxines et HAP est faisable au vu de la **disponibilité de biomarqueurs pertinents** et de la toxicocinétique des polluants mis en cause, à condition que la contamination des poussières de sol et/ou des aliments soit avérée et encore présente. Ainsi, il pourrait être décidé de doser les PCDD, PCDF et PCB dans des prélèvements sanguins, les métabolites hydroxylés des HAP dans des prélèvements urinaires.
- Elle n'est pertinente que si une contamination des milieux et de la chaîne alimentaire pouvant être à l'origine d'une exposition chronique est mise en évidence.
- Elle reste **complexe et difficile** à mettre en œuvre et représente un coût élevé.
- Elle est donc **faisable sur une zone d'étude à définir (zone la plus exposée)** si une contamination est avérée par la surveillance environnementale et de la chaîne alimentaire.
- La **plus-value** d'une telle étude pour la gestion de la situation reste à définir au vu des actions déjà entreprises.

Si une telle étude est réalisée, l'interprétation des données de biosurveillance sera délicate :

- Pour l'imprégnation de la population riveraine il sera difficile d'isoler la contribution de l'incendie de Lubrizol/NL Logistique, compte tenu de toutes les **autres sources potentielles d'exposition**. Le choix d'une population témoin pertinente à étudier serait à envisager. De plus, vu le **passé industriel** de la zone, des données environnementales permettant de caractériser la signature chimique de l'accident seraient nécessaires.
- Les niveaux mesurés de biomarqueurs ne permettront pas de déduire, à l'échelle individuelle, l'**origine des polluants** dans l'organisme, ni de **prédire la survenue d'éventuelles pathologies** en lien avec l'exposition.

5. CONCLUSION

Bien que l'incendie de Lubrizol/NL Logistique ait pu émettre de nombreux polluants, nous nous situons dans une situation différente de celle habituellement étudiée en biosurveillance car la source de la pollution est ponctuelle et accidentelle. La pertinence de mettre en place une étude de biosurveillance s'est donc posée et a suivi un raisonnement en 5 étapes.

L'analyse des polluants possiblement émis, montre que tous les polluants présents ne peuvent pas faire l'objet d'une biosurveillance, soit parce qu'ils ont disparu, soit parce qu'il n'existe pas de biomarqueurs pertinents validés. Ainsi, pour les polluants non persistants, l'étude ne pourra plus attester de l'exposition aigue car des polluants ont disparu des milieux environnementaux et biologiques. Pour les polluants persistants dans l'environnement et identifiés dans le cas de l'incendie du site Lubrizol/NL Logistique (HAP et dioxines), des biomarqueurs sont disponibles. Leur interprétation reste difficile aussi bien en terme d'origine de la contamination (notamment en raison du passé industriel de la zone au cours duquel ces mêmes polluants ont été émis, et de leurs multiples sources autres que celles de l'incendie), qu'en terme sanitaire (seuil sanitaire des biomarqueurs non disponible au niveau individuel). Leurs effets sont essentiellement associés à des expositions chroniques et non aiguës. En cas de contamination, les effets sanitaires susceptibles d'être observés sont assez complexes, de type cancer, immunotoxicité et reprotoxicité. Une biosurveillance n'est à envisager qu'en cas de contamination persistante avérée des sols ou des aliments. Dans ce cas, un risque d'exposition de la population par ingestion existerait et une étude pourrait avoir un intérêt.

Lorsque la synthèse des données environnementales sera disponible, elle permettra de déterminer s'il existe une contamination persistante des milieux et de déterminer à l'aide du présent si la mise en place d'une étude de biosurveillance est justifiée. En particulier, il manque l'information concernant i) la contamination par les dioxines et HAP de la chaîne alimentaire de produits locaux au cours du temps (et notamment les produits d'origine animale), ii) la contamination des sols par ces mêmes substances, iii) ainsi que la signature chimique due à l'incendie de Lubrizol/NL Logistique. Il faudrait également connaître s'il y avait une présence de plomb sur le site au niveau des structures métalliques ou sous forme de peinture antirouille, susceptible de constituer une source importante de plomb suite à l'incendie.

Étant donné les délais et la demi-vie des polluants en jeu, une étude de biosurveillance ne permettra pas de caractériser l'exposition globale post-incendie de la population riveraine. Toutefois, si les données environnementales mettent en évidence une contamination résiduelle localisée par des polluants persistants, une telle étude permettrait de confirmer ou non une surexposition en comparant à des valeurs de référence en population générale ou à des populations témoins et le cas échéant, de proposer les mesures de gestion appropriées. À noter que de nombreuses mesures de gestion ont déjà été appliquées pour limiter les expositions de la population et surveiller les éventuelles contaminations et se poursuivent actuellement.

6. PRÉCONISATIONS

6.1 Pour un dispositif de biosurveillance d'urgence

La biosurveillance est un des outils disponibles pour évaluer l'exposition environnementale à la suite d'accidents chimiques (Cocker *et al.* 2014). La faisabilité et la pertinence d'une telle approche sont conditionnées à : i) la capacité à identifier rapidement les polluants d'intérêt, ii) l'existence de biomarqueurs permettant de mesurer ces polluants dans l'organisme, iii) la possibilité de réaliser des prélèvements conservatoires pertinents (matrices et matériels de stockage adaptés), iv) la disponibilité de laboratoires fiables en capacité de réaliser les analyses utiles, v) la possibilité d'interpréter les résultats obtenus.

Actuellement en France, nous ne disposons pas d'un dispositif de biosurveillance d'urgence, reposant notamment sur un protocole de prélèvements biologiques conservatoires au sein de la population. Une telle approche n'a donc pas été envisagée à l'époque de l'incendie.

Les études de biosurveillance sont complexes et difficiles à mettre en place, surtout en urgence dans un contexte post-accidentel, du fait notamment :

- du grand nombre de substances ou de biomarqueurs d'exposition potentiels à rechercher ;
- du choix des matrices biologiques dans lesquelles les mesurer ;
- du choix de la zone d'étude (et d'une éventuelle zone témoin) ;
- de la constitution rapide d'un échantillon représentatif de la population selon un échantillonnage prenant en compte divers critères répondant à la situation (tranches d'âge, population vulnérables, zone d'étude) ;
- du recrutement et de la participation des populations cibles ;
- des techniques de laboratoires pouvant être utilisées : prélèvement et conservation des échantillons (cf. chapitre 3 et annexes), matériels et méthodes de mesures analytiques, existence de laboratoires capables de les réaliser ;
- de l'interprétation des résultats biologiques, surtout en l'absence de valeurs de références, et qui, dans certains cas, est complexe et nécessite des données complémentaires (car des biais sont possibles) et parfois des mesures répétées dans le temps ;
- de considérations éthiques : prélèvements invasifs, conseils à donner aux personnes, autorisation Cnil.

Les études de biosurveillance sont utiles et complémentaires à la surveillance environnementale pour évaluer les expositions de la population. Il est donc nécessaire que des procédures adaptées soient élaborées a priori, pour pouvoir être immédiatement appliquées lors d'accidents industriels.

Il convient aujourd'hui de préparer un tel dispositif de biosurveillance d'urgence pour les futures situations d'accidents industriels, en organisant la concertation entre les différents acteurs concernés. Il s'agira de définir l'organisation de ce dispositif et d'aboutir à un cahier des charges pour la réalisation de prélèvements biologiques conservatoires.

Ce cahier des charges devra notamment définir les aspects réglementaires, organisationnels et scientifiques :

- le cadre réglementaire (autorisation Cnil, accord préalable des participants, restitution des résultats...) du dispositif ; les besoins d'un recueil de toutes les données des différents acteurs dans une base préétablie ;
- les modalités de définition des zone(s) et population(s) d'étude ;
- les modalités de recrutement des populations cibles et des témoins ;
- prévoir l'organisation des personnes intervenantes (prélèvements, interprétation, formation et accompagnement de ce personnel) ;
- les modalités de rendu des résultats individuels et collectifs ;
- la liste des biomarqueurs disponibles en fonction des polluants émis ;

- en l'absence d'information sur le type de contamination environnementale, les principaux biomarqueurs à mesurer selon des scénarios types ;
- les matrices, conditions et matériels de prélèvement et de stockage en fonction des biomarqueurs ; la répétabilité des mesure à distance de l'accident ;
- un questionnaire permettant notamment de localiser les sujets par rapport aux sources d'émission et de déterminer leur durée d'exposition, ainsi que d'autres sources d'exposition potentielle ;
- la liste des laboratoires compétents pour les différents biomarqueurs et les méthodes analytiques adaptées ;
- pour chaque biomarqueur, les valeurs de référence disponibles pour l'interprétation des résultats.

Santé publique France intégrera la réflexion sur un tel dispositif dans la nouvelle stratégie du programme national de biosurveillance.

6.2 Pour un dispositif centralisé des données environnementales

L'identification des biomarqueurs pertinents à doser dans le cadre d'une étude de biosurveillance nécessite, comme prérequis (hors screening non ciblé), de disposer d'une synthèse précise des données environnementales et alimentaires et d'une évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS). Les campagnes de mesure doivent tenir compte des attentes et besoins des études de santé.

Trois étapes sont à envisager : un recueil adapté des données, suivi d'un travail de synthèse des données obtenues, puis l'EQRS.

Un dispositif de centralisation des données provenant des divers producteurs de données est indispensable. Il doit permettre de disposer des données appropriées, de qualité et obtenues sous un format standardisé et utilisable par tous les acteurs. Pour être opérationnel, un tel dispositif doit bénéficier d'un pilotage unique et coordonné des divers acteurs producteurs de ces données. Un cahier des charges est nécessaire pour s'assurer de la qualité et de l'obtention de données pertinentes sous le format adapté. Il doit associer les institutions de sécurité sanitaire et de santé publique qui seront amenées à utiliser ces données en vue de la prévention des risques sanitaires.

En plus de leur collecte centralisée, il s'avère indispensable d'organiser la synthèse des données obtenues, dans une optique de santé publique. Dès le début du processus, un ou plusieurs acteurs doivent être identifiés pour réaliser ce travail.

7. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Air Lichens. Rapport d'expertise exceptionnelle dans les lichens - Lubrizol Rouen (76) A20-1148. Oct 2019 ; 169 p.

Afssa, Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Avis sur l'évaluation des risques présentés par le benzo(a)pyrène (B(a)P) et par d'autres hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), présents dans diverses denrées ou dans certaines huiles végétales, ainsi que sur les niveaux de concentration en HAP dans les denrées au-delà desquels des problèmes de santé risquent de se poser. Saisine n° 2000-SA-0005. 2003 : 59 p. www.anses.fr/fr/system/files/RCCP2000sa0005.pdf

Alaluusua S, Lukinmaa PJ. Developmental dental toxicity of dioxin and related compounds – a review. *Int. Dental J.* 2006 ; 56 : 323-331.

Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Avis de l'Anses préparatoire aux évaluations de risques post-accidentelles liées à l'incendie de l'usine Lubrizol en Seine-Maritime. Saisine n° 2019-SA-0165 et 2019-SA-171. 4 oct 2019 : 8 p.

Anses. Avis de l'Anses expertise hors évaluation de risques sur les analyses de lait des prélèvements postaccidentels liés à l'incendie de l'usine Lubrizol en Seine-Maritime. Saisine n° 2019-SA-0165 et 2019-SA-0176. 14 oct 2019 : 16 p.

Anses. Avis de l'Anses relatif aux évaluations de risques post-accidentelles liées à l'incendie de l'usine Lubrizol en Seine-Maritime. Saisine n° 2019-SA-0165 et 2019-SA-0176. 18 oct 2019 : 31 p.

Anses. Avis du 16 octobre 2019 révisé de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Expertise hors évaluation de risques relative à l'établissement d'un programme de surveillance adapté des eaux destinées à la consommation humaine suite à l'incendie de l'usine Lubrizol. Saisine n° n° 2019-SA-0171. 21 oct 2019 : 19 p.

Anses. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif aux évaluations de risques post-accidentelles liées à l'incendie de l'usine Lubrizol en Seine-Maritime. Saisine n° n° 2019-SA-0165. 19 nov 2019 : 23 p.

Anses. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'imprégnation corporelle en dioxines des forts consommateurs de produits animaux d'origine locale dans le cadre de l'étude InVS-Afssa de novembre 2006. Afssa – Saisine n° 2006-SA-0287. 28 mars 2008 : 9 p. <https://www.anses.fr/en/system/files/RCCP2006sa0287.pdf>

Anses. Avis relatif à l'évaluation des risques sanitaires d'alkyls per- et polyfluorés dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine n° 2015-SA-0105. 21 déc. 2017 : 55 p.

Aquilina N.J., Delgado-Saborit J.M., Meddings C., Baker S., Harrison R.M., Jacob P., 3rd, *et al.* Environmental and biological monitoring of exposures to PAHs and ETS in the general population. *Environ Int.* 2010; 36(7): 763-771.

Agence régionale de santé de Normandie, DSP/PSE/UD76. Gestion post-accidentelle de l'incendie du 26 septembre 2019 des sites de Lubrizol et NL Logistique à Rouen (76). Bilan 2019 du suivi des captages AEP concernés. 19 fév. 2020 : 56 p.

Assemblée nationale. Bouillon C, Adam D. Mission d'information sur l'incendie d'un site industriel à Rouen. Rapport d'information. 12 février 2020 : 729 p.

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs). ATSDR: Atlanta, US. 1995: 469 p.

ATSDR. Toxicological profile for benzene. ATSDR: Atlanta, US. 2007: 438 p.

ATSDR. Toxicological Profile for toluene. ATSDR: Atlanta, US. 2017: 496 p.

ATSDR. Toxicological Profile for Ethylbenzene. ATSDR: Atlanta, US. 2010: 341 p.

Barbeau D, Lutier S, Marques M, Persoons R, Maître A. Comparison of gaseous polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites according to their specificity as biomarkers of occupational

- exposure : selection of 2-hydroxyfluorene and 2-hydroxyphenanthrene. *J Hazard Mater.* 2017 Jun 15;332: 185-194.
- Barbeau D, Maître A, Marques M. Highly sensitive routine method for urinary 3-hydroxybenzo[a]pyrene quantitation using liquid chromatography-fluorescence detection and automated off-line solid phase extraction. *Analyst.* 2011 Mar 21;136(6):1183-91
- CDC, Center for Disease Control and Prevention. Fourth national report on human exposure to environmental chemicals. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2015: 1095 p.
- CDC. Fourth national report on human exposure to environmental chemicals. Dep. Health and Human Services, Atlanta, GA. 2009: 520 p.
- Cesbron A, Saussereau E, Mahieu L, Couland I *et al.* - Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol.* 2013 ; 37 (7) : 401-05. doi: 10.1093/jat/bkt046.
- Circ, Centre international de recherche sur le cancer/IARC. Benzene. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Ed. IARC : Lyon, France. 2018;120: 309 p.
- Citepa. Centre interprofessionnel technique d'études de la pollution atmosphérique. Hydrocarbures aromatiques polycycliques. Paris, France. www.citepa.org/fr/2020-hap/
- Cocker J, Jones K, Bos, PM. Biological monitoring guidance values for chemical incidents. *Toxicology letters.* 2014;231(3), 324-327.
- Dereumeaux C, Saoudi A, Oleko A, Pecheux M, Vandentorren S, Fillol C, Denys S. Surveillance biologique de l'exposition des femmes enceintes françaises aux polluants de l'environnement : résultats du volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en œuvre au sein de la cohorte Eife. *Toxicol Anal Clin.* 2017;29(4):496-516.
- Dereumeaux C, Guldner L, Saoudi A, Pecheux M, de Crouy Chanel P, Berat B, Wagner V, Gorla S. Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011. Volet périnatal du programme national de biosurveillance. Tome 1 : polluants organiques. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 261 p.
http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf_internet_recherche/SPF00000491
- Dor F, Fréry N *et al.* Utilisation des biomarqueurs dans les situations de pollution locale. Aide méthodologique. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2012. 61 p.
<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/pollution-et-sante/sols/documents/guide/utilisation-des-biomarqueurs-dans-les-situations-de-pollution-locale.-aide-methodologique>
- EFSA, European Food Safety Authority. Risk for animal and human health related to the presence of dioxins and dioxin-like PCBs in feed and food. Scientific opinion. 18 feb. 2019: 331 p. doi: 10.2903/j.efsa.2018.5333
- Eskenazi B, Warner M, Brambilla P, Signorini S, Ames J, Mocarelli P. The Seveso accident: A look at 40 years of health research and beyond. *Environ Int.* 2018; 121(Pt1):71–84. doi:10.1016/j.envint.2018.08.051.
- European Chemicals Bureau (ECB). Bis (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). CAS no: 117-81-7. EINECS no: 204-211-0. Summary risk assessment report. 2008;
http://ecb.jrc.ec.europa.eu/documents/existing-chemicals/risk_assessment/summary/dehpsum042.pdf
- Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Bidondo ML. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013. 178 p.
http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf_internet_recherche/INV11441

Fréry N, Santonen T, Porrás SP, Fucic A, Leso V, Bousoumah R, Corneliu Duca R, El Yamania M, Kolossa-Gehring M, Ndaw S, Viegas S, Iavicoli I. Biomonitoring of occupational exposure to phthalates: a systematic review. *Int J Hyg Envir Health*, 2020 :229: 22 p.

Fréry N, Zeghnoun A, Sarter H, Falq G, Pascal M, Bérat B, De Crouy Chanel P, Volatier J, Thébault A. Étude d'imprégnation par les dioxines des populations vivant à proximité d'usines d'incinération d'ordures ménagères. Rapport d'étude. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; 2009. 228 p.

Gendre C, Lafontaine M, Morele Y, Payan JP, Simon P. Relationship between urinary levels of 1-hydroxypyrene and 3-hydroxybenzo[a]pyrene for workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Polycyclic Aromatic Compounds*. 2002;22:761-9.

Haut Conseil de la santé publique. Mise à jour du guide pratique de dépistage et de prise en charge des expositions au plomb chez l'enfant mineur et la femme enceinte Paris: HCSP; 2017 : 62 p.

Haut Conseil de la santé publique. Exposition au plomb : détermination de nouveaux objectifs de gestion. Paris: HCSP; 2014: 101 p. www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=444

Hochalter J.B., Zhong Y., Han S., Carmella S.G. and Hecht S.S. (2011). "Quantitation of a Minor Enantiomer of Phenanthrene Tetraol in Human Urine: Correlations with Levels of Overall Phenanthrene Tetraol, Benzo[a]pyrene Tetraol, and 1-Hydroxypyrene." *Chem Res Toxicol* 24(2): 262-268.

Hoët P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid H - Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med*. 2013; 51 (4): 839-49. doi.org/10.1515/cclm-2012-0688.

IARC, International Agency for Research on Cancer / Centre international de recherche sur le cancer. Some Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Some Related Exposures. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 92. IARC: Lyon, France. 2010; 853 p.

IARC. Benzene. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 120. IARC: Lyon, France. 2018; 301 p.

IARC. Chemical agents and related occupations A review of human carcinogens. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 100 F. Lyon, France: IARC. 2012: 599 p.

Ineris, Institut national de l'environnement industriel et des risques. Choix de valeur toxicologique de référence. Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). Portail Ineris. 2020 : 34 p.

Ineris. Analyse de l'Ineris suite à la saisine du 2 octobre 2019 sur la gestion post-accidentelle de l'incendie sur l'usine Lubrizol à Rouen. Ineris-DRC-19-200506-07144A. 4 oct 2019 : 19 p.

Ineris. Complément à l'analyse de l'Ineris suite à la saisine du 2 octobre 2019. Ineris-DRA-19-200616-07263A. 10 octobre 2019 : 2 p.

Ineris. Analyses de lingettes. Ineris-DRC-19-200506-06954A. 28 septembre 2019 : 12p.

Ineris. Analyses de lingettes - HAP et métaux -Ineris-DRC-19-200506-07064A. 3 octobre 2019 : 12p.

Ineris. Analyses de lingettes - Dioxines/furannes. Lubrizol. Ineris-DRC-19-200506-07030A. 1^{er} oct. 2019: 4 p.

Ineris. Analyses de lingettes - Dioxines/furannes. Lubrizol. Ineris-DRC-19-200506-07193A. 8 oct. 2019: 4 p.

Ineris, Bisson M, Dallet M, Houeix N. Toluène. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Ineris–DRC-10-109974-00936B.doc.2016: 103 p.

Ineris, Gautier F, Tognet F. Guide sur la stratégie de prélèvements et d'analyses à réaliser suite à un accident technologique – cas de l'incendie. Ineris-DRC-15-152421-053661C. 2015 : 41 p.

Ineris, Brignon JM. Zinc et principaux composés. Ineris –DRC-14-136881-02237A. 2015 : 75 p.

Ineris, Brignon JM. Benzène. Ineris. 2006 : 18 p.

Ineris, Pichard A. Dioxines. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Ineris –DRC-02-25590-02DF46.doc. 2006 : 82 p.

INRS, Institut national de recherche et sécurité. Zinc et composés. Biotox : ed. INRS. 2017: 4 p.
https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_75

INRS, Institut national de recherche et sécurité. Benzène. Fiche toxicol. 49. Biotox : ed. INRS. 2019: 12 p.

INRS. Toluène. Fiche toxicol. 74. Biotox : éd. INRS. 2012: 12 p.
https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_74

INRS. Ethylbenzène. Fiche toxicol. 266. éd. INRS. 2018: 10 p.
https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_266

Inserm, Institut national de la santé et de la recherche médicale. Reproduction et environnement. Phtalates. Paris : éd. Inserm, 2011.
http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/Chapitre_33.html

Inserm. Reproduction et environnement. Composés perfluorés (PFC). Inserm 2011.
http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/Chapitre_55.html

Inserm. Dioxines dans l'environnement : Quels risques pour la santé ? Expertise collective. Ed. Inserm Paris. 2000: 406 p. <http://hdl.handle.net/10608/181>

Jongeneelen F.J., Anzion R.B., Leijdekkers C.M., Bos R.P. and Henderson P.T. 1-hydroxypyrene in human urine after exposure to coal tar and a coal tar derived product. *Int Arch Occup Environ Health* 1985;57(1): 47-55.

Lafontaine M., Gendre C., Delsaut P. and Simon P. Urinary 3-hydroxybenzo[a]pyrene as a biomarker of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: an approach for determining a biological limit value. *Polycyclic Aromatic Compounds*. 2004; 24: 441-450.

Li Z., Sandau C.D., Romanoff L.C., Caudill S.P., Sjodin A., Needham L.L., *et al.* (2008). "Concentration and profile of 22 urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites in the US population." *Environmental Research* 107(3): 320-331.

Mocarelli P, Gerthoux PM, Patterson DG, Milani S, Limonta G, Bertona M; Signorini S, Tramacere P, Colombo L, Crespi C, Brambilla P, Sarto C, Carreri V, Sampson EJ, Turner WE, Needham LL Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects human semen quality. *Environ Health Perspect* 2008;116:70–77.

Nikolova-Pavageau N, Pilière F. Cartographie des expositions aux hydrocarbures aromatiques polycycliques par secteur d'activité : focus sur la surveillance biologique des expositions professionnelles. *Références en Santé Travail*. 2018; 154: 23 p.

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. *Int J Hyg Environ Health*. 2017;220(2 Pt B):341-363. doi: 10.1016/j.ijheh.2016.09.020.

Oleko A, Fillol C, Balicco A, Bidondo ML, Gane J, Saoudi A, Zeghnoun A. Imprégnation de la population française par le plomb. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2020. 53 p.

Ouvrard S. Phytoremédiation des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dans les sols industriels : de la rhizodégradation à la rhizoatténuation. Ingénierie de l'environnement. Université de Lorraine (Nancy), 2016 : 83 p.
<https://hal.archives-ouvertes.fr/tel-02445869/document>

OMS, Organisation mondiale de la santé. Les dioxines et leurs effets sur la santé. 4 oct 2016.
www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dioxins-and-their-effects-on-human-health

OMS/WHO. WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants. 2010: 454 p.
www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/128169/e94535.pdf

- Papke O. PCDD/PCDF: human background data for Germany, a 10-year experience. *Environ Health Perspect.* 1998; 106 Suppl 2: 723-731.
- Pesatori AC, Consonni D, Rubagotti M, Grillo P, Bertazzi PA. Cancer incidence in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident": twenty years of follow-up. *Environ Health* 2009;8:39. doi:10.1186/1476-069X-8-39
- Préfecture de Seine-Maritime. Arrêté préfectoral de Seine-Maritime imposant à la société Lubrizol France des prescriptions de mesures d'urgence pour son site situé dans les communes de Rouen et de Petit-Quevilly. 14 oct 2019a.
- Préfecture de Seine-Maritime. Arrêté préfectoral de Seine-Maritime imposant à la société NL Logistique des prescriptions de mesures d'urgence pour son site situé dans les communes de Rouen. 14 oct 2019b.
- Préfecture de Seine-Maritime. Arrêté préfectoral de Seine-Maritime imposant à la société Lubrizol France une évaluation quantitative des risques sanitaires. 28 oct. 2020a.
- Préfecture de Seine-Maritime. Arrêté préfectoral de Seine-Maritime imposant à la société N-Logistique une évaluation quantitative des risques sanitaires. 28 oct. 2020b.
- Ramboll. Interprétation des résultats d'analyses de suies prélevées sur le site de Lubrizol et des eaux d'extinction – Approche de la signature de l'incendie. FRLUBRO001-M3v1, sept. 2020 : 24 p.
- Ramboll. Incendie du 26 septembre 2019 interprétation de l'état des milieux – Seine-Maritime (76). FRLUBRO006-R1-v1, août 2020 : 235 p.
- 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 à 2011). 2013 : 456 p.
- 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 à 2015). 2017 : 240 p.
- Santé Canada. Cinquième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 5 (2016 à 2017). 2019 : 439 p.
- Santé publique France. Cellules régionales Normandie et Hauts-de-France. Le point épidémiologique. Incendie de l'usine de Lubrizol. Surveillance du recours à la médecine d'urgence (données au 27 octobre). *Bull. épidemiol.* 28 oct 2019 : 10 p.
- Santé publique France. Imprégnation de la population française par les phtalates. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, septembre 2019. 51 p. http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf_internet_recherche/SPF00001249
- Siwinska E., Mielzynska D. and Kapka L. Association between urinary 1-hydroxypyrene and genotoxic effects in coke oven workers. *Occup Environ Med.* 2004; 61(3): e10.
- Société française de médecine du travail (SFMT). Recommandations de bonne pratique - Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques. Mai 2016 : 134 p.
- Strickland PT, Kang D, Sithisarankul P. Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Metabolites in Urine as Biomarkers of Exposure and Effect. *Environ Health Persp.* 1996;104 (Suppl 5):927-32. doi: 10.1289/ehp.96104s5927
- Tauw. NL Logistique. Analyses des suies 10 décembre 2019. R001-1616647SJU-V01. Tauw, déc. 2019 : 60 p.
- Urbancova K, Dvorakova D, Tomas Gramblicka T, Srama,R, Hajslova I, Pulkrabova J. Comparison of polycyclic aromatic hydrocarbon metabolite concentrations in urine of mothers and their newborns. *Sci Total Environ.* 2020;723:138116. doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138116

U.S. EPA. Exposure Factors Handbook Chapter 5 (Update): Soil and Dust Ingestion. U.S. EPA Office of Research and Development, Washington, DC, EPA/600/R-17/384F, 2017. <https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=337521>

Viau C, Carrier G, Vyskocil A, Dodd C. Urinary excretion kinetics of 1-hydroxypyrene in volunteers exposed to pyrene by the oral and dermal route. *Sci Total Environ.* 1995;163(1-3):179-86.

White SS and Birnbaum LS. An Overview of the Effects of Dioxins and Dioxin-like Compounds on Vertebrates, as Documented in Human and Ecological Epidemiology. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2009;27(4): 197–211. doi: 10.1080/10590500903310047

Zhong Y, Carmella SG, Upadhyaya P, *et al.* Immediate Consequences of Cigarette Smoking: Rapid Formation of Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Diol Epoxides. *Chem Res Toxicol.* 2011;24(2):246-52.

8. ANNEXES

Annexe 1. Concentrations de dioxines dans la population française (Études Santé publique France : Elfe (2011), dioxines et incinérateurs (2005))

Annexe 2. Concentrations de métabolites de HAP dans les populations tchèque, américaine et canadienne

Annexe 3. Informations sur certains composés organiques volatils, les BTEX (benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes)

Annexe 4. Informations sur les composés perfluorés

Annexe 5. Informations sur les phtalates

Annexe 6. Comité d'appui thématique du dispositif « Santé Post Incendie 76 - Une étude à l'écoute de votre santé »

Annexe 1. Données de concentrations de dioxines dans la population française

I TABLEAU 10 I

Distribution des concentrations sériques en PCDD/F et PCB chez les femmes enceintes en 2011 (résultats non pondérés ; étude Elfe, Santé publique France 2017)

Famille / Congénère	n	%>LOQ	Moy. Géom.	IC95% MG	P25	P50	P75	P95
Dioxines (pg/g de lipides)								
OCDD	208	100	77,66	[72,72 ; 83,01]	57,17	74,36	97,60	204,61
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 - HpCDD	208	100	7,98	[7,35 ; 8,61]	5,18	7,48	10,80	20,48
1, 2, 3, 6, 7, 8 - HxCDD	208	98,6	4,65	[4,35 ; 4,97]	3,38	4,79	6,42	10,7
1, 2, 3, 7, 8 - PCDD	197	66	1,60	[1,51 ; 1,70]	<LOQ	1,69	2,01	3,01
1, 2, 3, 7, 8, 9 - HxCDD	138	13	NC*	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2,20
1, 2, 3, 4, 7, 8 - HxCDD	187	8	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,97
2, 3, 7, 8 - TCDD	207	3,9	NC	NC	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Furanes (pg/g de lipides)								
2, 3, 4, 7, 8 - PCDF	208	99,5	3,40	[3,21 ; 3,61]	2,69	3,34	4,46	6,79
1, 2, 3, 6, 7, 8 - HxCDF	208	87,5	1,50	[1,43 ; 1,57]	1,24	1,45	1,84	2,64
1, 2, 3, 4, 7, 8 - HxCDF	208	79,3	1,39	[1,33 ; 1,45]	1,12	1,36	1,73	2,42
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 HpCDF	120	22,5	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	4,14
2, 3, 4, 6, 7, 8 HxCDF	198	3,5	NC	NC	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOQ
2, 3, 7, 8 TCDF	207	1	NC	NC	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1, 2, 3, 7, 8 PCDF	207	1	NC	NC	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOQ
OCDF	207	0,5	NC	NC	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1, 2, 3, 7, 8, 9 HxCDF	207	0	NC	NC	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1, 2, 3, 4, 7, 8, 9 HpCDF	207	0	NC	NC	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOQ
PCB-DL (ng/g de lipides)								
PCB 77	207	8,20	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,02
PCB 81	208	0,0	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
PCB 105	208	100	1,04	[0,96 ; 1,12]	0,70	1,02	1,46	3,01
PCB 114	207	98,1	0,21	[0,19 ; 0,22]	0,15	0,20	0,29	0,54
PCB 118	208	100	4,80	[4,46 ; 5,15]	3,41	4,87	6,33	11,84
PCB 123†	-	-	-	-	-	-	-	-
PCB 126	52	83,2	0,02	[0,02 ; 0,02]	0,01	0,02	0,03	0,04
PCB 156	206	100	1,98	[1,83 ; 2,16]	1,36	2,01	3,04	5,02
PCB 157	208	98,9	0,32	[0,29 ; 0,35]	0,22	0,31	0,48	0,78
PCB 167	208	100	0,60	[0,56 ; 0,65]	0,41	0,61	0,84	1,54
PCB 169	208	47,6	NC	NC	<LOQ	<LOQ	0,02	0,03
PCB 189†	-	-	-	-	-	-	-	-
PCB-NDL (ng/g de lipides)								
PCB 52	208	100	0,14	[0,12 ; 0,15]	0,10	0,13	0,17	0,27
PCB 101	208	99,5	0,20	[0,19 ; 0,22]	0,13	0,20	0,27	0,65
PCB 138	206	100	11,13	[10,33 ; 11,94]	7,54	11,13	15,61	27,25
PCB 153	50	100	21,45	[19,72 ; 23,11]	14,04	21,63	31,36	53,98
PCB 180	208	100	15,69	[14,21 ; 17,07]	9,89	16,11	25,46	42,68

*NC : non calculé en raison de taux de quantification trop faible (< 60 %) ; † résultat non validé en raison d'une contamination des blancs

I TABLEAU 11 I

Distributions des concentrations sériques des PCDD/F et PCB chez les femmes enceintes en 2011 (résultats non pondérés; étude Elfe, Santé publique France 2017)

Biomarqueurs	n	Moy. géom.	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P95
PCDD (pg-TEQ98/g lip)	128	3,3	[3,1 ; 3,5]	1,9	2,6	3,4	4,1	5,7
PCDD (pg-TEQ2005/g lip)	128	3,3	[3,1 ; 3,5]	1,9	2,6	3,4	4,1	5,7
ΣPCDF (pg/g lip)	118	14,0	[13,4 ; 14,6]	10,5	11,6	14,1	16,0	20,5
PCDF (pg-TEQ98/g lip)	118	2,2	[2,1 ; 2,4]	1,3	1,8	2,2	2,8	4,2
PCDF (pg-TEQ2005/g lip)	118	1,5	[1,4 ; 1,6]	0,9	1,3	1,5	1,9	2,8
ΣPCDD/F (pg/g lip)	78	114,8	[105,3 ; 126,7]	74,0	88,7	106,3	135,5	237,4
PCDD/F (pg-TEQ98/g lip)	78	5,5	[5,1 ; 5,9]	3,5	4,4	5,4	6,9	9,9
PCDD/F (pg-TEQ2005/g lip)	78	4,8	[4,5 ; 5,2]	3,0	3,8	4,7	6,0	8,2
ΣPCB-DL (ng/g lip)	188	9,3	[8,6 ; 9,93]	5,1	6,6	9,4	12,4	21,6
PCB-DL (pg-TEQ98/g lip)	188	4,0	[3,7 ; 4,19]	2,2	3,0	3,9	5,3	8,5
PCB-DL (pg-TEQ2005/g lip)	188	2,5	[2,4 ; 2,69]	1,4	1,9	2,5	3,3	5,3
ΣPCDD/F + PCB-DL (ng/g lip)	78	9,1	[8,3 ; 10,0]	5,4	6,6	9,4	10,9	20,4
(pg-TEQ98/g lip)	78	9,5	[8,7 ; 10,2]	5,9	7,4	9,3	11,6	17,2
(pg-TEQ2005/g lip)	78	7,4	[6,8 ; 8,0]	4,6	5,7	7,2	8,9	13,7
ΣPCB-NDL (ng/g lip)	50	51,0	[41,6 ; 61,2]	19,8	33,4	47,6	83,7	136,3
ΣPCB totaux (ng/g lip)*	208	82,5	[76,4 ; 88,5]	40,1	54,0	84,8	122,4	209,7
ΣPCB totaux (ng/L)	208	810,8	[746,3 ; 872,1]	352,9	527,5	847,3	1 294,1	2 628,2

Moy. Géom., MG : Moyenne géométrique ; lip : lipides ; * Σ(PCB 138, 153,180)*1,7

I TABLEAU 12 I

Distributions des concentrations sériques des congénères de PCDD/F/F et PCB (Étude Santé publique France « Dioxines et incinérateurs », 2005 ; nomenclature OMS 1998)

Biomarqueurs	Moy. géom	P50	P75	P95	Min	Max	% < LOQ
PCDD/F (pg TEQ₉₈/g MG)	13,7	13,6	17,9	27,6	3,4	79,4	
PCDD (pg TEQ₉₈/g MG)	7,7	7,8	10,1	14,8	1,1	59,9	
2,3,7,8 TCDD (pg/g MG)	0,7	0,9	1,1	1,6	0,1	3,7	6,5 %
1,2,3,7,8 PeCDD	3,9	4,1	5,3	7,6	0,1	23,1	0,1 %
1,2,3,4,7,8 HxCDD	2,5	2,6	3,6	5,2	0,2	28,1	1,7 %
1,2,3,6,7,8 HxCDD	20,1	20,4	26,0	40,2	4,0	269,0	0,0 %
1,2,3,7,8,9 HxCDD	2,8	2,9	3,8	6,1	0,2	30,0	0,9 %
1,2,3,4,6,7,8 HpCDD	24,4	26,3	37,7	71,3	2,7	384,0	2,3 %
OCDD	195,3	192,6	297,7	557,2	15,0	1 409,7	0,1 %
PCDF (pg TEQ/g MG)	5,9	5,8	7,9	13,1	1,0	50,0	
2,3,7,8 TCDF (pg/g MG)	0,3	0,2	0,4	0,8	0,0	3,5	62,3 %
1,2,3,7,8 PeCDF	0,1	0,1	0,3	1,1	0,0	4,6	72,1 %
2,3,4,7,8 PeCDF	9,8	9,6	13,5	21,9	0,8	85,5	0,0 %
1,2,3,4,7,8 HxCDF	2,9	2,8	3,8	6,3	0,8	19,9	11,7 %
1,2,3,6,7,8 HxCDF	4,3	4,1	5,5	8,8	1,2	32,6	0,0 %
1,2,3,7,8,9 HxCDF	0,2	0,2	0,6	1,3	0,1	6,5	81,9 %
2,3,4,6,7,8 HxCDF	1,3	1,4	1,9	3,5	0,1	17,1	13,7 %
1,2,3,4,6,7,8 HpCDF	4,2	3,9	6,1	12,9	1,1	150,2	29,7 %
1,2,3,4,7,8,9 HpCDF					0,3	2,3	99,8 %
OCDF					2,8	33,5	99,0 %
PCB-DL (pg TEQ/g MG)	13,6	13,9	19,8	31,7	2,5	99,0	
PCB 77 (pg/g MG)					93,0	450,9	99,2 %
PCB 81					23,3	180,0	96,2 %
PCB 105	1 878	1 704	3 010	7 354	522	44 097	37,5 %
PCB 114	962	1 036	1 575	2 663	69	9 126	2,0 %
PCB 118 ¹	12041	12 820	20 342	40915	1 837	139 349	10,6 %
PCB 123	72,7	112,1	238,6	614,1	0,3	3 699,8	12,9 %
PCB 126	34,3	38,4	60,0	120,3	1,9	476,5	1,4 %
PCB 156	11252	11 509	15 515	24 589	1 326	81 521	0,0 %
PCB 157	2 489	2 604	3 478	5 852	331	21 418	0,0 %
PCB 167	4 213	4 466	6 317	9 885	545	38 792	0,0 %
PCB 169	49,1	49,5	66,6	104,3	6,9	348,8	0,0 %
PCB 189	1 812	1 845	2 514	4 212	232	13 835	0,0 %
PCB indicateurs¹ (ng/g MG)	347,7	355,5	458,6	713,8	8,0	2 466,1	
PCB 138	54,8	56,4	79,6	136,0	1,5	367,0	0,0 %
PCB 153	119,8	123,4	163,0	265,0	0,9	996,2	0,0 %
PCB 180	153,7	155,1	205,7	325,4	1,7	1 039,2	0,0 %

¹ Le PCB 118 est aussi un PCB indicateur. MG : matières grasses

Les TEQ totaux sont exprimés en pg TEQ OMS₉₈/g MG et les divers congénères en pg/g MG et ng/g MG (PCB indicateurs).

I TABLEAU 13 I

Distribution des dioxines, furanes et PCB-DL en pg TEQ/g MG, des PCB indicateurs en ng/g MG et des lipides sanguins en % sur l'ensemble de la population (nomenclature OMS 2005 ; étude Dioxines et UIOM)

Biomarqueurs	Moy. géom.	IC95% MG	P50	P75	P95	Min	Max
PCDD ₂₀₀₅	7,7	[7,4 - 8,1]	7,9	10,2	14,9	1,2	60,1
PCDF	4,0	[3,8 - 4,1]	3,9	5,3	8,7	0,8	32,9
PCDD/F	11,8	[11,3 - 12,3]	11,8	15,3	22,9	2,7	73,3
PCB-DL	6,4	[6,0 - 6,8]	6,5	9,8	17,4	1,0	59,4
PCDD/F+PCB-DL	18,5	[17,7 - 19,4]	18,7	25,4	40,1	5,0	109,3
PCB indicateurs	347,7	[334,2- 361,8]	355,5	458,6	713,8	8,0	2466,1
% de lipides	0,66	[0,65 - 0,68]	0,66	0,73	0,89	0,36	1,72

Moy. Géom., MG : Moyenne géométrique

I TABLEAU 14 I

Valeurs seuils appliquées aux concentrations sériques de dioxines (cf. Étude Elfe 2016)

Substances (Sérum)	Seuil sanitaire	HBM I	HBM II	BE
Dioxines, furanes et PCB-DL	80 pg-TEQ ₉₈ /g lipides (adultes) 50 pg-TEQ ₉₈ /g lipides (femmes enceintes)	-	-	15 – 74 ppt
PCB totaux	700 ng/g lipides (femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et enfants <3 ans)	3,5 µg/L (enfants et femmes en âge de procréer)	7 µg/L (enfants et femmes en âge de procréer)	-

*HBM-I et HBM-II, valeurs établies par la Commission allemande de biosurveillance ; HBM-I : concentration en dessous de laquelle il n'y a pas de risque d'effet sur la santé ; HBM-II : concentration au-dessus de laquelle un effet sur la santé peut être attendu
BE : biomonitoring equivalent : concentration d'un biomarqueur d'exposition en accord avec une valeur guide sanitaire établie*

Annexe 2. Concentrations de métabolites de HAP dans les populations tchèque, américaine et canadienne

- En république tchèque

I TABLEAU 15 I

Concentrations urinaires de 11 OH-PAH mesurés dans 660 échantillons prélevés auprès de mères tchèques et de leur nouveau-né ($\mu\text{g/g}$ créatinine, Urbancova 2020)

Analyte	LOQ	Mères (n=330)					Nouveau-nés (n=330)				
		Moy.	Médiane	Min	Max	%>LOQ	Moy.	Médiane	Min	Max	%>LOQ
1-OH-NAP	0,025	0,77	0,40	0,03	19,66	98	0,24	0,13	0,03	13,31	67
2-OH-NAP	0,025	7,30	5,15	0,56	42,62	100	6,09	3,58	0,46	41,12	100
2-OH-FLUO	0,025	0,33	0,23	0,07	4,15	99	0,17	0,08	0,03	1,06	72
1-OH-PHEN	0,010	0,43	0,26	0,04	13,82	99	0,45	0,13	0,01	4,86	86
2-OH-PHEN	0,010	0,27	0,17	0,03	5,36	99	0,21	0,09	0,01	3,08	88
3-OH-PHEN	0,010	0,10	0,06	0,01	1,99	96	0,05	0,01	0,01	0,57	52
4-OH-PHEN	0,010	0,48	0,17	0,01	16,06	94	0,03	0,01	0,01	0,30	45
9-OH-PHEN	0,010	0,97	0,45	0,05	22,06	89	0,37	0,26	0,01	3,36	82
1-OH-PYR	0,025	0,18	0,12	0,03	2,14	91	0,06	0,01	0,02	0,94	36
6-OH-CHRY	0,010	–	–	<0,01	<0,01	0	–	–	<0,01	<0,01	0
3-OH-BaP	0,900	–	–	<0,900	<0,900	0	–	–	<0,900	<0,900	0
Σ OH-PAH	–	11,12	8,96	1,83	78,76	100	8,48	5,15	0,46	47,62	100

Quand l'analyte était en-dessous de la LOQ pour la moyenne ou la médiane, la valeur de $\frac{1}{2}$ LOQ a été utilisée.

a : La concentration de créatinine moyenne, médiane, minimum et maximum était de 1.1, 0.92, 0.30 and 2.9 mg/mL urine.

b La LOQ a été calculée avec la concentration médiane de créatinine (0.92 $\mu\text{g/L}$).

I TABLEAU 16 I

Comparaison des concentrations d'OH-PAH mesurées dans l'urine dans l'étude tchèque et d'autres études à l'étranger (Urbancova 2020)

	USA 2006 Filles ^a Dobraca <i>et al.</i> 2018	Pologne 2007 Enfants ^b Sochacka- Tatara <i>et al.</i> 2018	Allemagne 2010 Fumeurs ^c Ramsauer <i>et al.</i> 2011	USA 2012 Population générale ^a Fan <i>et al.</i> 2012	Inde 2012 Population générale ^a Guo <i>et al.</i> , 2013	Iran 2016 Enfants ^a Kelishadi <i>et al.</i> , 2018	République tchèque 2013–14 Femmes ^d Urbancova <i>et al.</i> 2017	République tchèque 2013–14 Nouveau-nés ^d Urbancova <i>et al.</i> 2017	République tchèque 2016–17 Femmes ^d Urbancova <i>et al.</i> 2020	République tchèque 2016–17 Nouveau-nés ^d Urbancova <i>et al.</i> 2020
Nb échantil.	n = 431	n = 218	n = 100	n = 34	n = 38	n = 150	n = 265	n = 266	n = 330	n = 330
1-OH-NAP	1,19	3,30	4,26	1,59	1,10	0,36	0,73 (0,54)	0,23 (0,45)	0,36 (0,41)	0,12 (0,20)
2-OH-NAP	2,16	8,20	8,47	7,65	3,80	0,42	5,98 (5,36)	2,01 (3,10)	4,66 (5,16)	2,28 (3,60)
2-OH-FLUO	0,20	0,91	1,56	0,87	0,35	n.d.	0,41 (0,37)	0,12 (0,18)	0,23 (0,23)	0,07 (0,11)
Σ -OH-PHEN	0,26	1,28	0,56	1,76	0,73	0,11	1,19 (0,99)	0,60 (0,88)	1,15 (1,24)	0,41 (0,76)
1-OH-PYR	0,10	0,36	0,16	0,99	0,42	0,10	0,21 (0,21)	0,06 (0,10)	0,12 (0,13)	0,05 (0,10)
6-OH-CHRY	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	< 0,01	n.d.	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
3-OH-BaP	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	< 0,90	< 0,90	< 0,90	< 0,90
Σ OH-PAH	3,92	15,96	15,00	12,86	6,40	0,99	9,55 (8,14)	3,19 (4,99)	7,50 (8,66)	2,97 (4,83)

a : Moyenne géométrique (ng/mL urine) ; b : Médiane ($\mu\text{g/g}$ créatinine) ; c : Médiane (ng/mL urine) ; d : Médiane (ng/mL urine ; $\mu\text{g/g}$ créatinine)

n.d. : non disponible

- Aux États-Unis

I TABLEAU 17 I

Moyennes géométriques et percentiles des concentrations urinaires de métabolites de HAP (ng/g de créatinine) dans la population américaine âgée de 6 à 74 ans, National Health and Nutrition Examination Survey 2013-2014 (Nhanes ; CDC 2019)

	n	Moy. géom. IC95%	P50 (IC95%)	P75 (IC95%)	P90 (IC95%)	P95 (IC95%)
2-Hydroxyfluorène	2649	209 [194-226]	167 [155-182]	319 [283-359]	942 [768-1130]	1460 [1280-1650]
3-Hydroxyfluorène	2649	92.6 [85.1-101]	69.9 [65.0-76.5]	155 [131-184]	563 [452-680]	933 [881-1080]
9-Hydroxyfluorène*	2489	279 [261-298]	248 [229-270]	490 [431-544]	934 [875-1010]	1370 [1140-1660]
1-Hydroxyphénanthrène	2649	108 [103-113]	104 [97.1-110]	164 [157-170]	260 [242-273]	355 [320-379]
2-Hydroxyphénanthrène*	2487	69.2 [65.5-73.1]	62.2 [59.1-66.9]	106 [97.4-116]	182 [167-202]	248 [218-293]
3-Hydroxyphénanthrène*	2489	70.5 [66.7-74.6]	62.6 [58.5-67.3]	118 [104-128]	226 [201-247]	325 [271-366]
4-Hydroxyphénanthrène*	2485	23.3 [22.4-24.2]	22.0 [20.9-22.9]	36.9 [33.8-40.0]	65.0 [60.0-76.3]	106 [85.9-121]
1-Hydroxypyrene	2649	153 [145-162]	146 [137-155]	245 [226-263]	400 [377-441]	549 [503-570]
1-Hydroxynaphtalène	2639	1.76 [1.61-1.93]	1.28 [1.20-1.35]	3.42 [2.94-4.02]	11.5 [9.43-14.2]	20.8 [18.3-23.9]
2-Hydroxynaphtalène	2640	4.90 [4.67-5.13]	4.77 [4.40-5.09]	9.43 [9.01-9.81]	16.1 [15.1-17.5]	22.0 [19.9-24.3]

*1-Hydroxynaphtalene : 1-Naphthol ; 2-Hydroxynaphtalene : 2-Naphthol ; IC95% : Intervalle de confiance à 95% ; P : percentile ; * : 2011-2012*

- Au Canada

I TABLEAU 18 I

Moyennes géométriques et percentiles des concentrations urinaires de métabolites de HAP ($\mu\text{g/g}$ de créatinine) dans la population canadienne âgée de 3 à 79 ans, ECMS 2014-2015 (Santa Canada 2017)

	n	%<LD	Moy. géom. (IC95%)	P10 (IC95%)	P50 (IC95%)	P75 (IC95%)	P90 (IC95%)
3-Hydroxybenzo[a]pyrène	2431	99,92	—	<LD	<LD	<LD	<LD
2-Hydroxyfluorène	2510	0	0,25 [0,22–0,28]	0,094 [0,086–0,10]	0,20 [0,17–0,22]	1,3 [0,91–1,6]	1,9 [1,6–2,2]
3-Hydroxyfluorène	2508	0	0,093 [0,082–0,10]	0,027 [0,023–0,031]	0,069 [0,060–0,078]	0,67 [0,51–0,84]	1,0 [0,76–1,3]
9-Hydroxyfluorène	2501	0	0,14 [0,12–0,15]	0,049 [0,041–0,057]	0,12 [0,10–0,14]	0,48 [0,37–0,59]	0,67 [0,56–0,79]
1-Hydroxyphénanthrène	2506	0	0,14 [0,13–0,16]	0,060 [0,052–0,068]	0,13 [0,11–0,14]	0,37 [0,31–0,43]	0,49 [0,42–0,57]
2-Hydroxyphénanthrène	2506	0	0,055 [0,051–0,060]	0,025 [0,023–0,027]	0,051 [0,047–0,054]	0,14 [0,11–0,17]	0,20 [0,17–0,22]
3-Hydroxyphénanthrène	2506	0	0,080 [0,072–0,088]	0,033 [0,030–0,036]	0,071 [0,059–0,082]	0,22 [0,19–0,26]	0,32 [0,27–0,37]
4-Hydroxyphénanthrène	2504	2,52	0,021 [0,019–0,023]	0,0071 [0,0060–0,0082]	0,018 [0,015–0,020]	0,076 [0,066–0,085]	0,099 [0,084–0,11]
9-Hydroxyphénanthrène	2361	0,04	0,041 [0,038–0,044]	0,014 [0,013–0,015]	0,032 [0,028–0,035]	0,19 [0,16–0,23]	0,29 [0,22–0,36]
1-Hydroxypyrene	2409	0,04	0,088 [0,078–0,098]	0,036 [0,030–0,042]	0,078 [0,065–0,091]	0,24 [0,21–0,27]	0,34 [0,30–0,38]
1-Hydroxynaphtalène	2500	1,84	0,88 [0,78–0,99]	0,18 [0,15–0,21]	0,68 [0,56–0,81]	6,9 [5,4–8,4]	11 [7,1–14]
2-Hydroxynaphtalène	2481	0	4,1 [3,8–4,4]	1,3 [1,1–1,5]	3,8 [3,3–4,3]	13 [12–14]	17 [14–19]
2-hydroxychrysène	2500	100	—	<LD	<LD	<LD	<LD
3-hydroxychrysène	2500	99,92	—	<LD	<LD	<LD	<LD
4-hydroxychrysène	2500	99,88	—	<LD	<LD	<LD	<LD
6-hydroxychrysène	2492	99,92	—	<LD	<LD	<LD	<LD
3-hydroxyfluoranthène	2313	98,53	—	<LD	<LD	<LD	<LD

LD : limite de détection ; LD 0,0029 $\mu\text{g/L}$: 1-OH-P et 3-OH-BaP ; LD 0,0020-0,0026 $\mu\text{g/L}$: 3, 4, 6-OH-Crys, 3-OH-Fluorène, 1-OH-Napht, 1, 2, 3-OH-Phén ;

LD 0,0030-0,0064 $\mu\text{g/L}$: 4, 9-OH-Phén, 2-OH-Napht, 2, 9-OH-Fluorène, 2-OH-Crys ; LD 0,0080 $\mu\text{g/L}$: 3-OH-Fluoranthène

Annexe 3. Informations sur certains composés organiques volatils, les BTEX (benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes)

Lors de l'incendie, plusieurs composés organiques volatils ont pu être émis, notamment les substances appelées BTEX, pour benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes. Ces substances très rapidement éliminées de l'organisme (quelques heures, voire au maximum quelques jours) sont présentées dans cette annexe. Le benzène, qui est le plus préoccupant en terme sanitaire, est souvent retrouvé lors d'incendie et généralement dosé en même temps que les trois autres.

Les BTEX appartiennent au groupe des composés organiques volatils (COV). Ces sont des hydrocarbures aromatiques monocycliques. Ils sont éliminés très rapidement de l'organisme (quelques heures, voire au maximum quelques jours).

Les informations présentées dans cette annexe portent sur le benzène, le toluène, l'éthylbenzène et les xylènes.

En raison du caractère volatil de ces substances certaines conditions doivent être prises lors de leur prélèvement et sont résumées dans le tableau ci-dessous.

I TABLEAU 19 I

Mesures de prélèvement et de dosage des BTEX (benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes)

	Tube/flacon	Volume min.	Durée de conservation	Température de conservation	Conditions de recueil	Méthode analytique	LQ	VBI
Benzène	Flacon en verre de 15 mL rempli à ras bord	15 mL	70 jours	4 à 8°C Ne surtout pas congeler !!!	Flacon primaire en plastique et transfert immédiat en flacon en verre de 15 mL	HS trap GCMS	50 ng/L	Chaque individu doit être son propre témoin car grande variabilité interindividuelle (tabagisme+++ & conditions environnementales+)
Toluène			70 jours				100 ng/L	VLB = BEI 40 µg/L
Éthylbenzène			70 jours				100 ng/L	
Xylènes			70 jours				100 ng/L	

VBI : valeur biologique d'interprétation en milieu de travail ; VLB : valeur limite biologique ; BEI ; LQ : limite de quantification

L'interprétation des biomarqueurs est présentée pour la population générale et la population professionnelle, cette dernière pouvant être plus exposée en intervenant lors d'accidents industriels.

Benzène

Information générale

Le benzène constitue environ 0,4% du pétrole brut. Il est principalement produit par distillation du pétrole. Il peut également être synthétisé par déméthylation du toluène. C'est un sous-produit de la distillation du charbon pour la production de coke. Il est généré lors de la combustion de matières organiques. Le benzène a été très largement utilisé comme solvant (colles, peintures, vernis, nettoyage à sec, caoutchouc), pour le dégraissage de pièces métalliques, l'extraction de substances lipidiques... et, jusqu'au milieu des années soixante-dix, de nombreuses coupes de distillation du pétrole ont pu en contenir (Ineris 2006). L'utilisation du solvant pur est, aujourd'hui, très réglementée dans l'Union européenne et le benzène a disparu de la plupart des produits d'utilisation courante ; réglementairement, les préparations commerciales doivent en contenir moins de 0,1% (Ineris 2006). Les seules exceptions notables sont les carburants automobiles qui, en Europe, contiennent encore 0,5 à 1% de benzène (la concentration est réglementairement < 1% depuis le 1^{er} janvier 2000).

Pour la population générale, la principale source d'exposition au benzène est la fumée de cigarette (même pour les fumeurs passifs). La consommation d'une cigarette en produit 20 à 50 µg. Le benzène est également présent dans toutes les fumées de combustion. Chez les utilisateurs habituels de véhicules automobiles, l'exposition au benzène est du fait des carburants et des gaz d'échappement (qui contiennent du benzène imbrulé des carburants et du benzène formé lors de leur combustion) : le remplissage du réservoir en apporte environ 10 µg/j et la conduite 40 µg/j.

Dans l'air, le benzène est ubiquitaire. Dans l'air extérieur, sa concentration est généralement de l'ordre du µg/m³ ; elle augmente avec la densité des habitations, des voies de circulation et des installations industrielles. Elle peut être de plusieurs dizaines de µg/m³ et parfois dépasser 100 µg/m³ à proximité de certains sites industriels. Dans l'air intérieur, elle est en moyenne légèrement plus élevée que dans l'air extérieur ; elle y est généralement inférieure à 10 µg/m³ mais elle peut être plus forte quand il y a des fumeurs dans les locaux ou à proximité d'une source de combustion (âtre, appareil de chauffage, cuisine, etc.). Dans l'habitacle d'une automobile placée dans la circulation et transportant un ou plusieurs fumeurs, elle est de plusieurs dizaines de µg/m³ et peut dépasser 100 µg/m³. Hors la fumée de tabac, la principale source de benzène dans l'air intérieur est la combustion de matières organiques (cuisine, feux de bois, bougies, etc.).

La valeur limite réglementaire pour la concentration moyenne du benzène dans l'air ambiant ou l'air intérieur est de 2 µg/m³.

Devenir dans l'organisme

Le benzène est bien absorbé par voie respiratoire (environ 50%), qui est la principale voie d'exposition au benzène pour la plupart des individus (INRS 2019 ; ATSDR 2007).

Le benzène est surtout distribué dans les tissus riches en lipides (graisses, système nerveux central, moelle osseuse). Il traverse librement la barrière placentaire (ATSDR 2007).

La première étape du métabolisme du benzène est une oxydation catalysée par le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) et, à un moindre degré, par le CYP2B1 et le CYP2F2, qui le transforment en époxybenzène. La voie principale conduit ensuite, par une série d'oxydations, au phénol, au catéchol, à l'hydroquinone et au trihydroxybenzène. Tous ces phénols sont ensuite partiellement glucuro ou sulfoconjugués. Deux voies métaboliques accessoires conduisent, pour l'une à l'acide trans, trans-muconique et pour l'autre à l'acide phénylmercapturique. Le métabolisme est principalement hépatique mais il est présent dans de nombreux autres tissus. Au niveau médullaire, les phénols peuvent être oxydés en radicaux semi-quinoniques, puis en quinones par une myéloperoxydase (MPO). La réaction inverse, de réduction des quinones en phénols, est catalysée par une NAD(P)H-quinone-oxydoréductase (NQO1).

L'excrétion est principalement urinaire, sous forme de phénols libres et conjugués ; l'acide trans, trans-muconique et l'acide phénylmercapturique ne représentent respectivement que 1 à 2% et moins de 1% des métabolites urinaires. Dix à 15% du benzène absorbé sont éliminés dans l'air expiré, sous forme inchangée. La cinétique d'élimination est rapide et triphasique avec des demi-vies plasmatiques de quelques minutes, environ une heure, puis environ 15 heures. Les demi-vies d'élimination urinaires des phénols, de l'acide trans, trans-muconique et de l'acide S-phénylmercapturique sont de 6-10 heures (INRS 2019 ; CDC 2015 ; ATSDR 2007).

Effets sanitaires

Le type d'effet indésirable dépend de la concentration de benzène et de la durée de l'exposition. La toxicité aiguë du benzène est celle de tous les hydrocarbures liquides. Il est irritant en cas de contact direct. Il est déprimeur du système nerveux central, ce qui entraîne un syndrome ébrieux puis des troubles de conscience (coma). Une sensation d'irritation des voies respiratoires et/ou des signes mineurs de dépression du système nerveux central ne sont attendus que pour des expositions de plusieurs heures à plusieurs jours à des concentrations supérieures à 50 ppm (162 mg/m³).

Le benzène est principalement hématotoxique. L'atteinte des cellules hématopoïétiques peut revêtir divers aspects.

- *Dépression médullaire et effet lymphopéniant* : son délai d'apparition est variable, de quelques mois à plusieurs dizaines d'années après le début de l'exposition. Les données disponibles indiquent un risque significativement élevé pour des expositions inférieures à 1 ppm (3,25 mg/m³). Toutes les lignées peuvent être atteintes isolément ou simultanément. Dans la forme classique de la maladie, on observe d'abord une thrombopénie et/ou une leucopénie modérées. L'évolution se fait, habituellement, vers l'aggravation progressive, plus ou moins rapide de la dépression médullaire, ou l'apparition d'un syndrome myéloprolifératif.

- *Syndromes prolifératifs* : leur délai d'apparition est variable (de quelques mois à plusieurs dizaines d'années) mais souvent inférieur à dix ans. Les données disponibles montrent que le risque est significativement élevé pour des expositions à des concentrations inférieures à 10 ppm et pour une dose cumulée inférieure à 40 ppm.années (ça peut être 1 ppm pendant 40 ans ou 5 ppm pendant 8 ans); on considère qu'il s'agit d'un effet sans seuil. Les extrapolations aux faibles concentrations des relations dose-effet établies dans des cohortes de travailleurs exposés indiquent qu'une exposition continue à 1,7 µg/m³ pendant 70 ans est associée à un excès de risque de leucémie de 1 pour 100 000. L'apparition d'un syndrome prolifératif est souvent précédée de signes de myélodysplasie. La leucémie aiguë myéloblastique (et ses variantes : leucémie aiguë à promyélocytes, leucémie aiguë myélomonocytaire, érythroleucémie) est le seul syndrome prolifératif dont la liaison à l'exposition au benzène n'est pas contestée (Santé Canada 2019). Des études épidémiologiques récentes indiquent aussi des liaisons avec les risques de syndrome myélodysplasique et la leucémie myéloïde chronique. Quelques études épidémiologiques indiquent aussi des liaisons avec d'autres types d'hémopathies malignes : leucémie aiguë lymphoblastique, leucémie lymphoïde chronique, lymphomes non-hodgkiniens, maladie de Hodgkin et myélome ; cependant les preuves de l'existence d'un lien causal avec ces maladies hématologiques sont insuffisantes. De même, il n'y a pas de preuve épidémiologique suffisante d'une association causale entre l'exposition au benzène et un risque de cancer d'autres tissus ou organes que les tissus hématopoïétiques (CIRC 2018).

Le CIRC et l'Union européenne ont respectivement classé le benzène dans le groupe 1 et la catégorie 1A CLP des substances certainement cancérigènes pour l'espèce humaine.

Dans le cas de l'incendie de Lubrizol/NL Logistique, des effets du benzène sont improbables, parce que l'exposition a été brève (quelques heures à quelques jours) et qu'à distance du foyer d'incendie, la dilution a été suffisante pour que l'intensité de l'exposition de la population générale soit modérée ou faible.

Biomarqueurs

Matrices : urine et sang.

Prélèvement

Pour le dosage du benzène sanguin ou urinaire, il faut privilégier le prélèvement sur tube en verre (ou éventuellement polyéthylène ou polypropylène pour l'urine, sous réserve d'un transfert sur tube en verre), complètement rempli avec un bouchon en polytétrafluoroéthylène. Les prélèvements doivent impérativement être réalisés à distance de la source d'exposition (contamination du prélèvement) et ne pas être congelés. Il est recommandé de ne pas fumer dans les 2 heures précédant le prélèvement. Il ne faut pas congeler les prélèvements.

Dosage

Le dosage des biomarqueurs peut se faire par GCMS et permet de doser dans les urines le phénol, l'acide S-phénylmercapturique (S-PMA) et l'acide trans,trans-muconique (t,t-MA), et aussi le benzène dans l'urine ou le sang.

Interprétation

Le phénol, l'acide S-phénylmercapturique (S-PMA) et l'acide trans,trans-muconique (t,t-MA) sont considérés comme des biomarqueurs urinaires de l'exposition récente au benzène (Santé Canada 2017). Les mesures du t,t-MA et du S-PMA sont des indicateurs plus sensibles et plus spécifiques de l'exposition au benzène que celle de la concentration urinaire du phénol, car le phénol urinaire peut être un résultat d'une exposition alimentaire ou environnementale au phénol ou à d'autres composés phénoliques (ATSDR, 2007).

- Pour la mesure de l'**exposition environnementale** au benzène, les concentrations urinaires du S-PMA et du t,t-MA ne sont pas des indicateurs assez sensibles. Dans cette indication, il faut leur préférer les concentrations sanguines et urinaires du benzène.

Le benzène est très influencé par le tabagisme récent : une concentration de benzène urinaire peut être < 50 ng/L chez un non-fumeur et être à 2000 ng/L chez un fumeur de 20 cigarettes/jour (cf. tableau 20 pour le benzène sanguin).

Les tableaux 20 et 21 présentent les distributions de ces biomarqueurs dans les populations américaine (étude Nhanes, CDC 2019) et canadienne (étude ECMS, Santé Canada 2019, 2017) ; nous ne disposons pas à ce jour de données représentatives en population française.

I TABLEAU 20 I

Concentrations sanguines de benzène (en ng/L) dans les populations américaine (Nhanes, CDC 2109, Vol 2) et canadienne (ECMS, Santé Canada 2019)

	Période	n	Moy. Géom. (IC 95%)	P50	P75	P90	P95
États-Unis*							
Fumeurs	2013 – 2014	915	139 [121-159]	167	279	413	500
	2015 – 2016	824	153 [135-174]	178	308	455	642
Non-Fumeurs	2013 – 2014	2049	-	< LOD	< LOD	29	81
	2015 – 2016	2045	-	< LOD	28	50	67
Canada							
12-79 ans	2016-2017	2436	37 [28-47]	35	-	150	200

IC : intervalle de confiance; LOD : limite de détection; MG : moyenne géométrique ; * : 20-74 ans

I TABLEAU 21 I

Concentrations urinaire d'acide trans, trans-muconique (t,t-MA) et d'acide S-phénylmercapturique (S-PMA) dans la population canadienne* (ECMS 2014-2015)

	n	Moy. Géom. (IC 95%)	P50	P90	P95
t,t-MA					
µg/L	2514	67 [61–74]	57	350	670
µg/g créat	2514	60 [54–68]	52	280	460
S-PMA					
µg/L	2484	0,17 [0,14–0,19]	0,12	1,7	3,4
µg/g créat	2484	0,15 [0,13–0,17]	0,11	1,6	2,7

IC : intervalle de confiance; LOD : limite de détection; MG : moyenne géométrique ; * : 3-79 ans ; Santé Canada 2017

- **En milieu professionnel**, il est courant de doser le benzène urinaire ou sanguin, et dans l'urine l'acide S-phénylmercapturique (S-PMA) et l'acide trans,trans-muconique (t,t-MA) (INRS 2019 ; ATSDR 2007).

Le dosage des **phénols urinaires totaux** (libres et conjugués), immédiatement après la fin du poste de travail (pic d'élimination en fin de poste), ne doit plus être utilisé pour la surveillance des expositions professionnelles au benzène, puisqu'il n'a d'intérêt que pour des expositions importantes (> 10 ppm) et il est très peu spécifique. De grandes variations individuelles existent car différents facteurs augmentent le taux des phénols urinaires : certains médicaments comme les phénolsalicylates, des topiques cutanés à base de phénol, des désinfectants, l'alcool, l'alimentation.

La concentration de l'**acide trans, trans-muconique (t,t-MA) dans les urines** dans l'heure qui suit la fin de l'exposition est un bon indicateur biologique d'exposition pour des concentrations atmosphériques supérieures à 0,1 ppm (300 µg/m³) de benzène. Ce paramètre peut indifféremment être exprimé en µg/L ou en µg/g. de créatinine. Par contre, pour des expositions inférieures à 0,1 ppm ce marqueur n'est pas adapté (car à ce niveau d'exposition c'est surtout l'acide sorbique d'origine alimentaire qui intervient). Il est soumis à de grandes variations interindividuelles.

La concentration de l'**acide S-phénylmercapturique (SPMA) dans les urines** en fin d'exposition ou fin de poste (marqueur de détoxification du benzène) est un indicateur plus sensible et plus spécifique que celle du t,t-MA. C'est un indicateur intéressant pour des expositions faibles, mais nettement supérieure au fond environnemental (jusqu'à 0,02 ppm, soit environ 60 µg/m³). Une bonne corrélation existe entre les concentrations atmosphériques de benzène, celles de benzène sanguin et urinaire et celles de SPMA urinaire en fin de poste de travail, mais également entre les concentrations urinaires de SPMA et de t,t-MA en fin de poste de travail. Une possible accumulation en cas d'exposition habituelle, est suggérée par certains auteurs, aux faibles niveaux d'exposition.

La concentration du **benzène dans les urines** immédiatement en fin d'exposition est un bon indicateur, spécifique de l'exposition au benzène et le plus sensible de ses indicateurs d'exposition connus (intéressant même pour des expositions très faibles de l'ordre de quelques µg/m³). Une bonne corrélation existe avec les concentrations atmosphériques, même pour de faibles expositions (< 0,1 ppm). Il est soumis à des variations individuelles supérieures à celles du SPMA. Une possible accumulation au cours de la semaine de travail, aux faibles niveaux d'exposition, est suggérée par certains auteurs.

La concentration du **benzène dans le sang total** immédiatement après l'exposition (dans l'heure qui suit) est utile pour apprécier l'intensité de l'exposition au benzène. C'est un indicateur sensible et spécifique, bien corrélé à l'intensité de l'exposition, même pour des expositions très faibles (en l'absence de tabagisme associé). Cependant son association avec l'exposition externe est moins bien caractérisée que celle de la concentration urinaire du benzène.

Interférences

Les concentrations sanguine et urinaire de benzène sont interprétables même pour des expositions très faibles. Il faut rechercher un tabagisme éventuel même si les concentrations de benzène sanguin chez les fumeurs sont inférieures à celles retrouvées lors d'une exposition professionnelle faible (inférieures ou égales à 0,5 ppm).

Lorsque l'exposition au benzène est $< 0,5$ ppm, le tabagisme est un facteur influençant fortement les concentrations en benzène urinaire (des concentrations de benzène urinaire allant jusqu'à 3 $\mu\text{g/L}$ et supérieures à celles notées lors d'expositions professionnelles peuvent être retrouvées chez les gros fumeurs), le SPMA urinaire et pour une moindre part pour le t,t-MA urinaire. Les concentrations de benzène et de SPMA urinaires sont directement corrélées au nombre de cigarettes fumées et au délai écoulé depuis la dernière cigarette. Il est recommandé de ne pas fumer dans les 2 heures précédant le prélèvement.

Il faut également se méfier des contaminations lors du dosage du benzène urinaire et sanguin.

Le sorbitol (largement utilisé dans l'industrie alimentaire) et l'acide sorbique (additif alimentaire, conservateur de produits cosmétiques et pharmaceutiques), métabolisés en t,t-MA, peuvent interférer avec ce dosage en augmentant les taux de t,t-MA urinaire ; l'absorption moyenne quotidienne d'acide sorbique (25 mg) entraîne la formation de 0,04 mg/jour de t,t-MA, soit un peu moins que la quantité excrétée par un fumeur ($< 0,3$ mg/L).

La consommation régulière d'alcool et l'exposition répétée au trichloréthylène et au benzène induisent le métabolisme du benzène ; une consommation aiguë d'alcool pendant le poste de travail et l'exposition simultanée à d'autres solvants comme le toluène peuvent entraîner une diminution du métabolisme et une baisse de l'excrétion urinaire des métabolites.

Toluène

Information générale

Le toluène est produit par distillation du pétrole, déshydrogénation de cycloparaffines ou aromatisation d'hydrocarbures aliphatiques.

Il est employé comme solvant (peintures, vernis, colles, encres), comme intermédiaire de synthèse (benzène, diisocyanate de toluylène, acide benzoïque, chlorure de benzyle, etc.) ; il entre dans la composition de très nombreuses coupes de distillation du pétrole d'usage courant, dont les carburants automobiles (Ineris 2016). Réglementairement, dans l'Union européenne, les adhésifs et les peintures appliquées par pulvérisation et destinés à la vente au public doivent en contenir moins de 0,1%.

Pour la population générale et les professionnels, la principale voie d'exposition est respiratoire. Dans l'air extérieur, les carburants automobiles sont la principale source de toluène ; en zone urbaine, les concentrations sont de l'ordre du $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Dans l'air intérieur, les principales sources de toluène sont les produits d'entretien, de bricolage et les cosmétiques (parfois aussi les carburants automobiles dans les pièces des logements qui communiquent avec un garage) ; les concentrations mesurées sont du même ordre de grandeur que celles dans l'air extérieur et généralement un peu supérieures.

Devenir dans l'organisme (INRS 2012 ; Anses 2014)

Le toluène est bien absorbé par voies respiratoire (50%; Ineris 2016). Aux températures ambiantes habituelles, en raison de sa volatilité, c'est sa principale voie d'entrée dans l'organisme. Quand l'exposition est constante, la concentration de toluène sanguin est maximale 2 heures après son début. Le toluène se distribue principalement dans les tissus riches en lipides (graisses, système nerveux central). Il est métabolisé par des mono-oxygénases à cytochrome P450. La principale voie métabolique conduit à l'alcool benzylique (cette réaction est catalysée par le CYP2E1 et à moindre degré par les CYP2B6, CYP2C6, CYP1A1 et CYP1A2) ; les étapes suivantes conduisent au benzaldéhyde et à l'acide benzoïque ; elles sont catalysées par une alcool-déshydrogénase et une aldéhyde-déshydrogénase. L'acide benzoïque est finalement conjugué à la glycine pour être éliminé dans les urines sous forme d'acide hippurique ; l'acide benzoïque est aussi partiellement glucuroconjugué. Une faible partie de la dose absorbée est oxydée en ortho et para-crésols par des mono-oxygénases à cytochrome P450 (CYP2B2, CYP2E1, CYP1A2). En raison des systèmes enzymatiques impliqués, de nombreuses interactions métaboliques sont possibles : par exemple, avec l'alcool, le tabac, l'aspirine, etc.

Le toluène est éliminé principalement par voie pulmonaire sous forme inchangée (15-20%), ou par voie urinaire, sous forme de métabolites (80 à 90%) présents majoritairement sous forme d'acide hippurique. Les demi-vies du toluène sanguin sont de quelques minutes, 3 à 12 heures et 40 heures. L'acide hippurique et l'ortho-crésol sont excrétés dans les urines avec des demi-vies de 7 à 8 heures. Le toluène libre urinaire représenterait moins de 0,1% du toluène absorbé (pic d'élimination à la fin de l'exposition) ; sa demi-vie est biphasique : 1-2 heures et 5 à 22 heures (ATSDR 2017 ; Ineris 2016).

Le pic d'élimination de l'ortho-crésol apparaît entre 1 et 2 heures après le début de l'exposition ; il représente moins de 1% de la quantité absorbée et est éliminé dans les urines avec une demi-vie d'élimination biphasique : 3-4 heures et 22 heures (sa cinétique d'élimination est soumise à une très grande variabilité). Le toluène libre urinaire représenterait moins de 0,1% du toluène absorbé (pic d'élimination à la fin de l'exposition) ; sa demi-vie est biphasique : 1-2 heures et 5 à 22 heures. Le toluène s'accumule dans l'organisme tout au long de la semaine de travail.

Toxicité aiguë : Comme tous les hydrocarbures pétroliers liquides distillant au-dessous de 300 °C, le toluène est irritant et dépresseur du système nerveux central (syndrome ébrioux, puis troubles de conscience) ; lorsqu'il est ingéré, il produit une pneumopathie d'inhalation.

Des troubles paroxystiques de l'excitabilité ventriculaire ont été observés au cours d'intoxications aiguës par le toluène, chez des sniffers, utilisateurs habituels de ce solvant ; ils sont facilités par l'hypoxie, l'acidose et l'hypokaliémie (fréquentes dans cette population, voir plus loin). Plusieurs cas d'infarctus du myocarde sont également rapportés chez de jeunes sniffers de toluène.

De nombreux cas de rhabdomyolyse ont été observés chez les sniffers de toluène ; ils résultent des troubles de conscience et/ou de l'hypokaliémie induits par le sniffing (voir plus loin).

Les manifestations les plus fréquentes de l'exposition aiguë ou subaiguë au toluène et celles qui surviennent pour les expositions les plus faibles sont les signes de dépression du système nerveux central. L'Anses propose une valeur toxicologique de référence (VTR) de 6 ppm (21 mg/m³) pour la protection de la population générale des effets d'une exposition aiguë (1 à 14 jours) possiblement continue au toluène. Cette VTR est basée sur les effets neurotoxiques du toluène avec une concentration minimale produisant des effets de 200 ppm chez des volontaires sains exposés pendant 40 minutes.

Toxicité chronique : L'exposition répétée au toluène peut être responsable de **troubles mentaux organiques** dont les premières manifestations sont une asthénie, une fatigabilité, des céphalées, des difficultés mnésiques et de concentration, une insomnie, une hyperémotivité, une irritabilité, des idées dépressives, une diminution de la libido, une altération de la dextérité et de la coordination. Des altérations précoces de la vision des couleurs, des tests psychométriques, de l'électroencéphalogramme numérisé et des potentiels évoqués permettent d'objectiver et d'évaluer l'atteinte somatique. Lorsque l'exposition est poursuivie, les troubles cognitifs, les altérations de l'humeur et de la personnalité s'aggravent progressivement. Ce n'est qu'à un stade tardif que l'imagerie montre une atrophie cérébrale et cérébelleuse. À l'arrêt de l'exposition, l'amélioration est lente et la récupération souvent incomplète.

Expérimentalement, l'exposition répétée au toluène a induit des lésions de l'oreille interne et une hypoacousie chez le rat. Des cas de perte de l'**audition** sont rapportés chez des sniffers mais ne peuvent être imputés certainement au toluène, en raison de la polyexposition habituelle de ces malades.

De même, les quelques cas de neuropathie optique observés chez des sniffers ne peuvent être imputés au toluène qui n'était certainement pas le seul solvant utilisé.

Plusieurs cas de **cardiomyopathie** non obstructive ont été observés chez des sujets jeunes sans antécédent cardiaque, massivement exposés au toluène. Dans quelques-uns d'entre eux, la pathologie cardiaque a régressé à l'arrêt de l'exposition. Ce type d'affection a également été rapporté après des expositions prolongées à de fortes concentrations d'autres solvants organiques. L'exposition répétée au toluène peut induire une élévation modérée de l'activité des **enzymes hépatiques** traduisant l'effet inducteur enzymatique du solvant et/ou une stéatose hépatique. Quelques cas d'hépatite cytolitique sont rapportés chez des sniffers mais leur imputabilité au toluène est incertaine.

L'inhalation répétée de fortes concentrations de toluène induit une tubulopathie distale, responsable d'une acidose métabolique hyperchlorémique et hypokaliémique. Une tubulopathie proximale avec une fuite phosphocalcique et de protéines de faible poids moléculaire lui est parfois associée. Cette **atteinte rénale** est habituellement régressive à l'arrêt de l'exposition. Elle n'a été observée que chez les sniffers de solvants, après des expositions massives répétées. Par ailleurs, d'assez nombreuses études épidémiologiques ont rapporté des risques élevés d'aggravation d'une insuffisance rénale préexistante et d'altérations fonctionnelles tubulaires ou glomérulaires associées à l'exposition à des solvants organiques quelle qu'en soit la nature chimique.

Contrairement au benzène, le toluène n'a pas de toxicité hématologique. Dans le passé (avant les années 1980), le toluène de qualité technique a pu contenir des impuretés de benzène.

Expérimentalement, l'exposition répétée n'a pas induit de tumeur chez le rat et chez la souris. Le CIRC a classé le toluène dans le **groupe 3** des agents dont la **cancérogénicité** pour l'espèce humaine n'est pas évaluable.

Expérimentalement, l'exposition répétée au toluène n'a pas modifié la fertilité de rats et de souris des deux sexes. À forte dose, le toluène a produit des effets foetotoxiques chez le lapin, le rat et la souris mais il n'a pas induit de malformations.

Chez l'homme plusieurs études (INRS 2012 ; ATSDR 2017) rapportent un excès de **risque d'avortement et/ou d'accouchement prématuré** associé à l'exposition professionnelle au toluène pendant la grossesse. C'est un effet qui n'est pas spécifique ; il est rapporté avec les solvants organiques dans leur ensemble. Un peu plus d'une trentaine de cas d'un syndrome malformatif, assez proche du syndrome d'alcoolisme foetal, ont été observés chez les enfants de femmes toxicomanes qui avaient volontairement sniffé du toluène pendant leur grossesse. Ce syndrome associe une hypotrophie foetale et un dysmorphisme craniofacial avec des fentes palpébrales (ouverture des paupières) courtes, une microcéphalie, une micrognathie, des yeux enfoncés dans les orbites, des malformations de l'oreille externe, un retard mental, des troubles de l'attention, plus rarement des malformations cardiaques ou rénales, une hypoplasie unguéale ou une clinodactylie (déviation latérale des doigts ou des orteils). Il n'a pas pu être reproduit expérimentalement chez l'animal. Il n'a jamais été observé chez les enfants de femmes professionnellement exposées au toluène pendant leur grossesse. Il semble nécessiter des expositions répétées à des concentrations très élevées du solvant. C'est ce syndrome qui justifie le classement du toluène dans la **catégorie 2 CLP** des agents **possiblement toxiques pour le développement foetal** dans l'Union européenne. Si l'on extrapole les données expérimentales aux niveaux d'exposition habituels en milieu professionnel, il n'est pas attendu d'effet foetotoxique ou tératogène de l'exposition professionnelle au toluène pendant la grossesse.

Les effets critiques du toluène en cas d'exposition chronique sont ses effets sur le système nerveux central en cas d'exposition répétée. En se fondant sur ce type d'effet, l'Anses a proposé une VTR de 20 mg/m³ pour la protection de la population générale.

Biomarqueurs

Prélèvement

Sanguin, mais le plus souvent urinaire. Pour le dosage du toluène sanguin ou urinaire, il faut privilégier le prélèvement sur tube en verre (ou éventuellement polyéthylène ou polypropylène pour l'urine, sous réserve d'un transfert sur tube en verre), complètement rempli avec un bouchon polytétrafluoroéthylène. On se méfiera d'une contamination de l'échantillon. Les prélèvements doivent impérativement être réalisés à distance de la source d'exposition.

Dosage

On peut doser le toluène urinaire, sanguin, l'ortho-crésol urinaire, l'acide hippurique urinaire, l'acide S-benzylmercapturique (S-BMA) dans les urines. La correction sur la créatininurie n'est pas pertinente pour le toluène urinaire, ce qui est considéré généralement pour tous les solvants organiques qui passent dans les urines par diffusion passive à partir du sang rénal.

Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse - espace de tête (HS-GC-MS).

Interprétation

- **En population générale**, la concentration sanguine de toluène représente le biomarqueur le plus fiable de l'exposition au toluène, en plus d'en refléter une exposition récente (ATSDR 2017 ; Santé Canada 2019). Des distributions de ces concentrations sont présentées dans les populations américaines et canadiennes (tableau 22). On observe des concentrations plus élevées chez les fumeurs.

I TABLEAU 22 I

Concentrations sanguines de toluène (en ng/L) dans les populations américaine (Nhanes, CDC 2019, vol 2) et canadienne (ECMS, Santé Canada 2019)

	Période	n	Moy. géom. (IC 95%)	P50	P75	P90	P95
États-Unis							
Fumeurs	2013 - 2014	913	383 [343-428]	422	685	1010	1190
	2015 - 2016	822	405 [354-464]	456	763	1170	1500
Non-Fumeurs	2013 - 2014	2058	64 [59-70]	58	86	147	241
	2015 - 2016	2080	70 [61-81]	61	101	182	312
Canada							
12-79 ans	2016-2017	2558	85 [70-100]	71	-	370	550

- **En milieu professionnel**, plusieurs biomarqueurs sont utilisés (INRS 2012).

La concentration de l'acide hippurique urinaire est de moins en moins utilisée, car elle ne permet d'apprécier que des expositions fortes (> 50 ppm). En deçà, elle est trop peu spécifique : l'excrétion d'acide hippurique étant augmentée par toutes les sources (alimentaires, médicamenteuses...) d'acide benzoïque ou de benzoates. Pour de faibles expositions et à l'échelle d'un individu, cet indicateur n'est pas fiable en raison des variations individuelles du métabolisme et de sa faible spécificité.

La concentration de l'acide S-benzylmercapturique (S-BMA) dans les urines de fin de poste de travail a été proposée comme biomarqueur d'exposition. Ce paramètre est bien corrélé à l'exposition au-delà de 4 ppm. Pour des concentrations moyennes dans l'air de 8 ppm (et 17 ppm respectivement), les concentrations urinaires moyennes de S-BMA en fin de poste avoisinent 6 µg/g. de créatinine (et 32 µg/g. de créatinine respectivement). Il n'est pas spécifique puisqu'il peut provenir de la biotransformation des composés benzyls (comme l'acétate de benzyle, les benzoates ou l'alcool benzyls contenus dans les cosmétiques, les médicaments, les aliments). Il n'existe que peu de données sur la cinétique d'élimination du S-BMA.

La concentration de l'ortho-crésol urinaire en fin d'exposition est le reflet de l'exposition du jour même et est bien corrélé à l'intensité de l'exposition. La sensibilité de ce paramètre est moyenne et ne permet d'apprécier que des expositions supérieures à 10 ppm. Ce paramètre est moins sensible que le toluène sanguin et urinaire, mais s'avère plus spécifique que l'acide hippurique urinaire. Ce dosage permet de confirmer l'exposition en cas de doute. La différence entre le BEI de l'ACGIH et le BAT de la DFG pour l'o-crésol urinaire est liée à une différence d'évaluation des données et à des différences analytiques (hydrolyse forte pour les allemands de la DFG).

La valeur limite biologique (VLB) de l'ANSES (300 µg/g créatinine) est basée sur une exposition à la VLEP-8h de 20 ppm (VLEP réglementaire et contraignante).

La concentration urinaire du toluène est très intéressante pour la surveillance biologique. La corrélation avec les concentrations atmosphériques est bonne même à de faibles expositions (< 5 ppm) et meilleure qu'avec l'ortho-crésol ou l'acide hippurique urinaires.

Parmi les paramètres urinaires, le toluène urinaire est le paramètre le plus sensible et spécifique, intéressant pour des expositions faibles (< 5 ppm), soumis à une moins forte variabilité interindividuelle que l'ortho-crésol, mais il nécessite quelques précautions simples lors du prélèvement.

Pour une exposition de l'ordre de 20 ppm, les concentrations urinaires de toluène en fin de poste de travail seraient de l'ordre de 30 µg/L pour une activité physique moyenne et de 15 µg/L au repos.

La valeur limite biologique (VLB) de l'ANSES (30 µg/L) est basée sur une exposition à la VLEP-8h de 20 ppm (VLEP réglementaire et contraignante).

La concentration sanguine du toluène chez les travailleurs exposés (mesurée au mieux sur sang total) prélèvement réalisé en début de poste et fin de semaine, 16 heures après la fin de l'exposition reflète l'exposition de la veille et de la semaine entière. La concentration sanguine diminuant très rapidement dès la fin de l'exposition, les prélèvements en fin de poste ne sont pas conseillés (sauf s'ils sont réalisés immédiatement en fin de poste). Ce dosage est spécifique de l'exposition au toluène et très sensible pour de faibles expositions de l'ordre de 3 ppm.

La valeur limite biologique (VLB) de l'ANSES (20 µg/L) est basée sur une exposition à la VLEP-8h de 20 ppm (VLEP réglementaire et contraignante).

Interférences

La principale interférence est le fait des expositions multiples possibles au toluène qui est présent dans de nombreuses préparations ou mélanges commerciaux d'usage courant.

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'interférer avec le métabolisme du toluène : certains **médicaments** (paracétamol) et certains **solvants** à fortes doses (styrène, benzène, xylènes, trichloroéthylène) inhibent le métabolisme du toluène.

La consommation d'**alcool** concomitante à l'exposition inhibe le métabolisme du toluène (augmentation des concentrations de toluène sanguin et urinaire, mais aussi de S-BMA urinaire) tandis que la consommation chronique d'alcool induit le métabolisme du toluène.

Le **tabac** augmente les concentrations surtout d'o-crésol urinaire ; son influence sur les concentrations de toluène urinaire doit être prise en compte lors d'expositions faibles (< 2 ppm). L'**activité physique** augmente les concentrations urinaires de toluène et d'ortho-crésol (x 2) et de toluène sanguin (x 3).

L'ortho-crésol est un produit du **métabolisme endogène** ; l'exposition à des crésols (résines, brai de houille...) peut entraîner une augmentation des crésols urinaires.

L'acide hippurique urinaire est un métabolite commun à d'**autres substances** : éthylbenzène, styrène, acide benzoïque d'origine alimentaire (conservateur), métabolisme des acides aminés.

Éthylbenzène

Information générale

L'éthylbenzène est produit par synthèse à partir du benzène et de l'éthylène. Il peut se former naturellement lors de phénomènes de combustion ou de pyrolyse de matières organiques (par exemple, lors de feux de forêts, d'éruptions volcaniques, fumées de cigarettes, etc.) (Ineris 2006).

Il est principalement utilisé comme intermédiaire de synthèse et solvant dans l'industrie chimique.

Les sources d'exposition à l'éthylbenzène dans l'environnement sont liées au processus de combustion de matières organiques, à l'usage de peintures, vernis, laques et à sa présence naturelle dans le pétrole brut (Santé Canada 2019). L'éthylbenzène est présent à des concentrations voisines de 20% dans tous les xylènes techniques. À l'intérieur des locaux, les processus de combustion, les matériaux de construction et d'ameublement, ainsi que les produits de bricolage et d'entretien sont des sources potentielles d'éthylbenzène.

Devenir dans l'organisme

Dans l'environnement, aux températures ambiantes habituelles, l'éthylbenzène pénètre dans l'organisme par voie pulmonaire (50 à 65% de la quantité inhalée sont absorbés). Il se distribue dans tous l'organisme et les concentrations les plus élevées sont observées dans le foie, les reins et les tissus adipeux (ATSDR 2010 ; Santé Canada 2019).

Environ 90% de l'éthylbenzène absorbé sont métabolisés dans le foie. L'éthylbenzène est ensuite oxydé pour conduire à la formation d'acide mandélique et d'acide phénylglyoxylique qui représentent respectivement 70 et 20% de la dose absorbée, mais aussi de métabolites mineurs (hydroxyacétophénone et éthylphénol) (INRS 2018 ; ATSDR 2010).

Près de 90% de la dose absorbée sont éliminés dans les urines sous forme de métabolites. En plus des 2 métabolites majeurs, de faibles quantités d'acide phénacétique, d'acide hippurique (5%) ainsi que des traces d'éthylphénols (< 1% de la quantité métabolisée) et d'hydroxyacétophénone sont retrouvées dans les urines. Une faible fraction est éliminée sous forme inchangée dans l'air expiré (< 5%) et les urines (< 1%). Le pic d'excrétion de l'acide mandélique est atteint à la fin d'une exposition de 8 heures et celui de l'acide phénylglyoxylique de 2 à 6 heures après la fin de l'exposition. La demi-vie d'élimination de l'acide mandélique est de 4-5 heures environ ; celle de l'acide phénylglyoxylique est plus variable.

Effets sanitaires

Toxicité aiguë : Comme tous les hydrocarbures pétroliers liquides distillant au-dessous de 300 °C, l'éthylbenzène est irritant et déprimeur du système nerveux central (syndrome ébrié, puis troubles de conscience) ; lorsqu'il est ingéré, il produit une pneumopathie d'inhalation. Des effets ototoxiques sont également rapportés chez le rat après exposition unique ou de brève durée. Bien que ces effets ne soient pas documentés chez l'homme et parce qu'ils sont observables pour des niveaux d'exposition inférieurs à ceux qui sont à l'origine des autres effets aigus de l'éthylbenzène, ces effets ototoxiques ont été identifiés comme effet critiques pour les expositions aigus (1 à 14 jours), par l'Anses qui propose une VTR de 5 ppm (22 mg/m³) basée sur ces effets chez le rat.

Quelques études épidémiologiques mettent en évidence des effets respiratoires, hématologiques, neurotoxiques généraux ou une ototoxicité (perte auditive) de l'éthylbenzène chez des travailleurs exposés (Santé Canada 2019 ; ATSDR 2010). Néanmoins, du fait de co-expositions à d'autres substances ces effets ne peuvent être imputés au seul éthylbenzène.

Chez l'animal, une exposition subchronique par inhalation à des concentrations d'éthylbenzène de l'ordre de 50 à 600 ppm, a été responsable d'une augmentation du poids des reins (rats et souris) et de l'induction des enzymes rénales microsomaux (rats). Des effets hépatiques ont également été observés : augmentation significative du poids relatif du foie (rats, souris, lapins, cobayes et singes, à des concentrations de l'ordre de 250 à 1 000 ppm), induction des enzymes microsomaux hépatiques (rats exposés à 50 ppm) et changements dans l'ultrastructure des hépatocytes (rats exposés à 50 ppm). Des changements de l'histologie hépatique ont également été observés pour des expositions subchronique et chronique par inhalation à l'éthylbenzène : hypertrophie, puis nécrose hépatocytaire (concentrations d'éthylbenzène de l'ordre de 75 ppm à 2 200 ppm), chez la souris, et non chez le rat.

L'effet neurologique le plus sensible induit par une exposition à l'éthylbenzène est l'ototoxicité, caractérisée par une détérioration des seuils auditifs et une altération de la morphologie cochléaire déjà observées en situation d'exposition aiguë (dès 400 ppm chez le rat mâle) et également rapportées suite à une exposition subchronique dès 200 ppm chez le rat mâle.

Une étude a mis en évidence, chez le rat mâle, une augmentation de l'incidence de tumeurs des tubules rénaux et chez la souris, une incidence accrue des tumeurs alvéolaires/bronchiolaires chez les mâles et des tumeurs hépatocellulaires chez les femelles. Il n'y a pas de preuve épidémiologique d'un excès de risque de cancer associé à l'exposition à l'éthylbenzène, chez l'homme. En 2000, le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) a conclu que l'éthylbenzène était possiblement cancérigène possible pour l'Homme (groupe 2B), sur la base de niveaux de preuves suffisants chez l'animal et insuffisants chez l'Homme.

En retenant l'ototoxicité de l'éthylbenzène comme effet critique, l'Anses a proposé des VTR de 22 mg/m³ (5 ppm) pour les expositions aiguës (> 14 jours), 4,3 mg/m³ (1 ppm) pour les expositions subchroniques (plus de 2 semaines et moins d'un an) et 1,5 mg/m³ (0,3 ppm) pour les expositions chroniques (> 1 an).

Biomarqueurs

Prélèvement

Sanguin ou urinaire. Pour le dosage de l'éthylbenzène sanguin ou urinaire, il faut privilégier le prélèvement sur tube en verre (ou éventuellement polyéthylène ou polypropylène pour l'urine, sous réserve d'un transfert sur tube en verre), complètement rempli avec un bouchon polytétrafluoroéthylène. On se méfiera d'une contamination de l'échantillon. Les prélèvements doivent impérativement être réalisés à distance de la source d'exposition. On évitera toute consommation d'alcool le jour du prélèvement.

Dosage

On peut doser l'éthylbenzène sanguin, urinaire, l'acide mandélique urinaire, ou de façon combinée les acides mandélique et phénylglyoxylique urinaires. Les dosages des 2- et 4-éthylphénols dans les urines sont parfois effectués. L'ajustement à la créatinine est souhaitable pour l'acide mandélique + l'acide phénylglyoxylique urinaires.

Interprétation

- **En population générale**, la concentration sanguine d'éthylbenzène représente le biomarqueur le plus fiable de l'exposition à l'éthylbenzène, en plus d'en refléter une exposition récente (Santé Canada 2019).

Des distributions de ces concentrations sont présentées dans les populations américaines et canadiennes (tableau 23). On observe des concentrations plus élevées chez les fumeurs.

I TABLEAU 23 I

Concentrations sanguines d'éthylbenzène (en ng/L) dans les populations américaine (Nhanes, CDC 2019) et canadienne (ECMS, Santé Canada 2019)

	Période	n	Moy. géom. (IC 95%)	P50	P75	P90	P95
États-Unis							
Fumeurs	2013 - 2014	921	62 [56-68]	63	104	150	189
	2015 - 2016	930	68 [60-76]	75	117	167	202
Non-Fumeurs	2013 - 2014	2031	-	< LOD	< LOD	35	54
	2015 - 2016	2062	-	< LOD	< LOD	34	56
Canada							
12-79 ans	2016-2017	2576	24 [19-30]	23	-	83	120

LOD : 24 ng/L

- **En milieu professionnel**, plusieurs biomarqueurs sont utilisés (INRS 2018).

Les concentrations d'**acide mandélique urinaire** pendant les 4 dernières heures du poste en fin de semaine de travail reflètent l'exposition du jour même et sont proportionnelles aux concentrations atmosphériques. Ce dosage n'est cependant pas spécifique car l'acide mandélique est un métabolite commun à d'autres solvants (styrène, oxyde de styrène...). La consommation d'alcool le jour du prélèvement peut diminuer la production d'acide mandélique (et celle d'acide phénylglyoxylique) et prolonger son excrétion.

Le dosage de l'**acide phénylglyoxylique urinaire** seul est possible mais sa cinétique d'élimination est plus variable. Ce dosage n'est cependant pas spécifique car l'acide phénylglyoxylique est un métabolite commun à d'autres solvants (styrène, oxyde de styrène...). Cependant, il est moins influencé par la consommation d'alcool. Ce dosage doit être couplé à celui de l'acide mandélique.

Chez les travailleurs, c'est la somme des concentrations des **acides mandélique et phénylglyoxylique urinaires** en fin de poste et fin de semaine de travail, qui est le plus souvent recommandée comme indicateur d'exposition.

Les concentrations des **2- et 4-éthylphénols dans les urines** de fin de poste sont assez spécifiques et seraient bien corrélés à l'intensité de l'exposition professionnelle.

Concentration de l'éthylbenzène dans le sang (sur sang total)

Chez des sujets non professionnellement exposés le 95^e percentile des valeurs d'éthylbenzène sanguin est de 0,15-0,2 µg/L, soit 105-200 ng/L (tableau 23 ; inférieur à la limite de quantification de certains laboratoires référencés dans Biotox).

La concentration de l'**éthylbenzène dans les urines** chez les travailleurs en fin de poste est bien corrélée à l'exposition de la journée. Dans une étude japonaise, chez 49 travailleurs exposés à des concentrations moyennes d'éthylbenzène de 2 ppm (1/10^e de la VLEP, valeur limite d'exposition professionnelle) la concentration moyenne d'éthylbenzène urinaire en fin de poste était de 4,6 µg/L (ou 6 µg/g. de créatinine).

Interférences

La principale interférence est le fait des expositions multiples possibles à l'éthylbenzène qui est présent dans de nombreuses préparations ou mélanges commerciaux d'usage courant.

La co-exposition à d'autres solvants (xylènes, toluène, alcool éthylique) qui inhibent le métabolisme de l'éthylbenzène, peut entraîner une diminution de la quantité de métabolites formés et en retarder l'excrétion. En particulier, en cas d'exposition concomitante aux xylènes, très fréquente, l'excrétion d'acide mandélique n'est plus corrélée à l'exposition et ce marqueur n'est plus utilisable pour estimer l'exposition. En cas de co-exposition au styrène dont la biotransformation produit les mêmes métabolites, le dosage simultané du styrène (air ou urine) et de l'éthylbenzène (air ou urine) peut être utile pour interpréter les résultats.

Xylènes

Information générale

Il existe trois isomères ortho (o), méta (m) et para (p) du xylène (diméthylbenzène). Les xylènes techniques sont des mélanges des trois isomères, ils contiennent généralement de l'éthylbenzène en concentration notable. Ce sont des liquides incolores, volatils et inflammables, d'odeur aromatique.

Les xylènes techniques sont produits par distillation du pétrole, plus rarement par celle des goudrons de houille ou par pyrolyse de l'essence. Les différents isomères sont obtenus par cristallisation et fragmentation à partir des xylènes techniques (Ineris 2006). Les xylènes sont employés comme solvants (peintures, vernis, colles, encres, pesticides) et comme intermédiaires de synthèse (anhydride phtalique, acide téréphtalique, acide isophtalique, etc.) ; ils entrent dans la composition de très nombreuses coupes de distillation du pétrole d'usage courant (Santé Canada 2019).

Pour la population générale et les professionnels, la principale voie d'exposition aux xylènes est respiratoire. Dans l'air extérieur, les principales sources de xylènes sont les carburants automobiles, les gaz d'échappement et les installations industrielles. En milieu urbain, les concentrations atmosphériques sont généralement comprises entre 1 et 30 ppb (1 ppb = 4,41 µg/m³) ; en milieu rural elles se situent habituellement entre 0,1 et 1 ppb. Dans l'air intérieur des logements, les principales sources de xylènes sont les matériaux d'ameublement (colles, vernis, etc.) et les produits d'entretien, parfois aussi les carburants automobiles pour les pièces voisines de garages ; les concentrations atmosphériques sont généralement comprises entre 1 et 10 ppb.

Devenir dans l'organisme

Quelle que soit la voie d'exposition, les xylènes sont rapidement absorbés et se répartissent dans tout l'organisme en se concentrant dans les tissus adipeux et les autres tissus à forte teneur lipidique, comme le foie et le cerveau (Santé Canada 2019). Dans l'environnement, aux températures ambiantes habituelles, les xylènes sont principalement absorbés par voie respiratoire : 50 à 75% de la dose inhalée sont absorbés. Du fait de leur lipophilie, les xylènes se distribuent principalement dans les tissus riches en lipides (graisses, système nerveux central). Ils sont métabolisés par des mono-oxygénases à cytochrome P450. La principale voie métabolique conduit à des alcools méthylbenzyliques, des méthylbenzaldéhydes et des acides méthylbenzoïques qui sont finalement conjugués à la glycine pour être éliminés dans les urines sous forme d'acides méthylhippuriques. Les xylènes sont aussi partiellement oxydés sur le cycle, en xylénols. Ils induisent leur propre métabolisme. La prise simultanée d'alcool ou d'aspirine inhibe le métabolisme du m-xylène. La demi-vie d'élimination des xylènes est de 20 à 30 heures. Les acides méthylhippuriques sont les principaux métabolites urinaires ; leur élimination est biphasique avec des demi-vies de 3,6 et 30 heures.

Effets sanitaires

Comme tous les hydrocarbures pétroliers liquides distillant au-dessous de 300 °C, les xylènes sont irritants et déprimeurs du système nerveux central (syndrome ébrieux, puis troubles de conscience) ; lorsqu'il est ingéré, il produit une pneumopathie d'inhalation. Il n'y a pas de VTR française pour les expositions aiguës ou subaiguës (1 à 14 jours) aux xylènes par voie respiratoire. L'ATSDR en propose une égale à 2 ppm (8,7 mg/m³), basée sur les effets irritants respiratoires

L'exposition répétée aux xylènes est fréquemment responsable de troubles digestifs mineurs (anorexie, nausées, épigastralgies, vomissements, diarrhée). À forte concentration, l'exposition répétée aux vapeurs de xylènes peut également produire une irritation des voies aériennes (INRS 2009).

La toxicité à terme des xylènes est celle de tous les hydrocarbures distillant au-dessous de 300 °C. De nombreux cas de dermatite d'irritation sont publiés. Des troubles mentaux organiques (détérioration intellectuelle, troubles de l'humeur et de la personnalité) ont également été observés chez des travailleurs exposés au long cours à des concentrations excessives de xylènes. Des travaux expérimentaux indiquent une toxicité du paraxylène (mais pas des autres isomères) pour l'oreille interne chez le rat (mais pas chez le cobaye). On ne dispose pas d'information sur la toxicité auditive des xylènes chez l'homme.

Un seul cas de tubulopathie distale avec acidose hyperchlorémique et hypokaliémie a été observé chez un sniffer de peinture contenant des xylènes ; c'est une complication souvent rapportée de l'inhalation de toluène. Par ailleurs, d'assez nombreuses études épidémiologiques ont rapporté des risques élevés d'aggravation d'une insuffisance rénale préexistante et d'altérations fonctionnelles tubulaires ou glomérulaires associées à l'exposition à des solvants organiques quelle qu'en soit la nature chimique.

Les xylènes ne sont pas hépatotoxiques mais l'exposition répétée à des fortes concentrations de ces solvants peut induire l'activité de diverses enzymes hépatiques, en particulier celle de mono-oxygénases à cytochrome P450.

Les xylènes n'ont pas de toxicité hématologique. Dans le passé, des xylènes techniques ont pu contenir des impuretés de benzène.

Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer la cancérogénicité des xylènes (Santé Canada 2019).

Les xylènes passent librement la barrière placentaire. Expérimentalement, l'administration pendant la gestation a produit des effets fœtotoxiques dans plusieurs espèces animales mais en règle générale, seulement à des doses toxiques pour les mères. D'assez nombreuses études épidémiologiques indiquent un excès de risque modéré mais statistiquement significatif d'avortement ou de prématurité associé à l'exposition à des solvants organiques, dont les xylènes, pendant la grossesse (Santé Canada 2019).

Il n'y a pas de VTR française pour les expositions aux xylènes par voie respiratoire. L'ATSDR propose des VTR de 0,6 ppm (2,6 mg/m³) pour les expositions subchroniques (> 2 semaines t < 1 an) et 0,05 ppm (220 µg/m³) pour les expositions chroniques (> 1 an). Toutes sont fondées sur les effets neurotoxiques des xylènes.

Biomarqueurs

Prélèvement

Sanguin ou urinaire. Pour le dosage des xylènes sanguins ou urinaires, il faut privilégier le prélèvement sur tube en verre (ou éventuellement polyéthylène ou polypropylène pour l'urine, sous réserve d'un transfert sur tube en verre), complètement rempli avec un bouchon polytétrafluoroéthylène. On se méfiera d'une contamination de l'échantillon. Les prélèvements doivent impérativement être réalisés à distance de la source d'exposition (dans un autre lieu). On évitera toute consommation d'alcool le jour du prélèvement.

Dosage

On peut doser les acides méthylhippuriques urinaires, les xylènes urinaires, de préférence aux xylènes sanguins rapidement éliminés.

Interprétation

- **En population générale**, la concentration sanguine de toluène représente le biomarqueur le plus fiable de l'exposition au toluène, en plus d'en refléter une exposition récente (Santé Canada 2019). Des distributions de ces concentrations sont présentées dans les populations américaines et canadiennes (tableau 24). On observe des concentrations plus élevées chez les fumeurs.

I TABLEAU 24 I

Concentrations sanguines de m-/p-xylènes (en ng/L) dans les populations américaine (Nhanes, CDC 2019) et canadienne (ECMS, Santé Canada 2019)

	Période	n	Moy. géom. (IC 95%)	P50	P75	P90	P95
États-Unis							
Fumeurs	2013 - 2014	946	157 [142-173]	165	258	361	460
	2015 - 2016	830	174 [151-200]	188	289	414	582
Non-Fumeurs	2013 - 2014	2098	-	41	65	124	187
	2015 - 2016	2086	-	38	64	124	213
Canada							
12-79 ans	2016-2017	2576	69 [54-88]	65	-	230	390

- **En milieu professionnel**, plusieurs biomarqueurs sont utilisés (INRS 2009).

Les **acides méthylhippuriques urinaires** (ou acides toluriques) en fin de poste de travail sont des indicateurs spécifiques, témoins de l'exposition du jour même, bien corrélés à l'intensité de l'exposition, même pour des expositions de moins de 15 ppm ; cependant, il existe de grandes variations interindividuelles de leur excrétion, principalement du fait de nombreuses interférences métaboliques possibles. L'excrétion urinaire de l'isomère méta est prépondérante par rapport à celle des autres isomères et ce, quelle que soit la proportion respective de chaque isomère dans le mélange de xylènes.

Dans une étude, pour des expositions moyennes en xylènes de l'ordre de 3,4 ppm, les concentrations urinaires d'acides méthylhippuriques en fin de poste sont de 57 mg/g. de créatinine en moyenne (avec une augmentation de 43 mg/g. de créatinine en cours de poste).

La concentration des **xylènes sanguins**, dans les 2 heures suivant la fin de l'exposition, est le reflet de l'exposition récente. Ce dosage est spécifique mais soumis à de grandes variations individuelles, il n'apporte pas de réels avantages par rapport aux dosages des acides méthylhippuriques urinaires et pose le problème de la cinétique d'élimination rapide.

Le dosage des **xylènes urinaires** en fin de poste a été proposé pour la surveillance biologique ; il a pour avantage de ne pas être influencé par l'exposition à l'alcool. Une exposition à 100 ppm (VLEP-8h réglementaire et contraignante = 50 ppm) pendant 4 heures entraînerait une élimination urinaire de 170 µg/L de xylènes.

Interférences

Une des principales interférences est le fait des expositions multiples possibles aux xylènes qui sont présents dans de nombreuses préparations ou mélanges commerciaux d'usage courant. Dans l'interprétation du résultat du dosage des acides méthylhippuriques, on tiendra compte de la des médicaments (comme le phénobarbital ou l'aspirine) ou d'une consommation chronique d'alcool qui peuvent moduler le métabolisme des xylènes.

L'exposition concomitante à l'éthylbenzène, la méthyléthylcétone, le toluène ou le 1,1,1-trichloroéthane ainsi qu'une consommation d'alcool précédant (dans les 4 heures) l'exposition ou concomitante à celle-ci inhibent le métabolisme des xylènes.

Annexe 4. Informations sur les composés perfluorés

Information générale

Les « composés perfluorés et polyfluorés » (PFC ou PFAS) sont des substances perfluoroalkylées et polyfluoroalkylées qui n'existent pas à l'état naturel dans l'environnement. Ce sont des composés organiques persistants avec une chaîne poly- ou per-fluoroalkylée et dans laquelle les atomes d'hydrogène sont remplacés par des atomes de fluor.

Ces substances chimiques synthétiques ont une stabilité chimique et thermique élevée et se caractérisent par des propriétés à la fois hydrophobes et lipophobes. Ces caractéristiques en font des substances idéales pour diverses applications industrielles et commerciales depuis les années 50, comme composés intermédiaires dans les tensioactifs et comme protecteurs de surface dans diverses applications : produits hydrofuges et oléofuges pour les tissus et les apprêts anti-taches et imperméabilisants, les mousses anti-incendie, les tensioactifs, les lubrifiants, les revêtements de câbles et de fils, les additifs d'huiles pour moteurs, les revêtements antiadhésifs, certains emballages alimentaires, etc. (Dereumeaux 2017; Santé Canada 2013).

La seule source identifiée de composés perfluorés sur le site de l'incendie de Lubrizol/NL sont les agents d'extinction utilisés par les pompiers pour éteindre le feu (cf. 2.2.1). Globalement, il est improbable que les composés perfluorés détectés dans l'eau de plusieurs captages soient issus de l'incendie : les composés détectés et la chronologie des détections ne sont guère en faveur de cette hypothèse. Les propriétés physiques des composés perfluorés, non plus : ce sont des agents qui ne sont pas volatils et à haute température, ils subissent une dégradation thermique libérant, en particulier des fluorures. Par ailleurs, les emplois des composés perfluorés sont nombreux et divers, ce qui les rend ubiquitaires et pourrait suffire à expliquer leur détection dans l'eau des captages.

Au cours de la dernière décennie, plusieurs acides perfluoroalkyliques à longue chaîne ont été reconnus extrêmement persistants, bioaccumulables et toxiques. Plusieurs d'entre eux ont été détectés dans l'environnement, les aliments et chez l'Homme (Santé Canada 2013). Il a été observé récemment que les PFC à chaîne plus courte, de plus en plus utilisés comme alternatives, sont également très persistants et donc très mobiles dans l'environnement, conduisant vraisemblablement à la contamination des eaux souterraines à l'avenir.

Les consommateurs des pays industrialisés sont aujourd'hui en contact avec ces composés dans leur vie quotidienne, à travers un grand nombre de produits manufacturés. Les PFC libérés dans l'environnement se retrouvent dans la chaîne alimentaire et in fine dans les organismes vivants. Le sulfonate de perfluorooctane (PFOS) et l'acide perfluorooctanoïque (PFOA aussi connu sous le nom de C8), deux tensio-actifs organiques (per)fluorés, sont également les principaux produits de dégradation finaux de nombreux PFC. Ces substances qui appartiennent aux composés perfluorés à longue chaîne, sont retrouvés de façon prépondérante dans les matrices environnementales ou biologiques. Il existe d'autres substances telles que le PFBA, le PFHxA, le PFDA, le PFUnDA et le PFBS (tableau 10).

L'utilisation mondiale du PFOS et des produits qui en contiennent a considérablement diminué depuis 2002 et en 2008, on a introduit des substances remplaçant le PFOA. Les actions réglementaires en cours dans l'Union européenne et ailleurs concernent principalement le PFOS et ses dérivés.

L'exposition aux PFC de la population générale est principalement (90 %) alimentaire, et provient aussi des poussières. L'eau et les produits de la mer sont les principaux contributeurs à l'exposition alimentaire. Cette exposition varie de quelques ng à quelques dizaines de ng/kg/j. Ces valeurs apparaissent en deçà des limites tolérées pour l'adulte en population générale, mais restent questionnables pour des sous-populations particulièrement exposées (par exemple, les forts consommateurs de poissons) et/ou à risque (fœtus, nourrisson...). Les niveaux de

concentration rapportés dans le sang du cordon sont systématiquement inférieurs aux teneurs observées dans le sang maternel (d'un facteur 1,5 à 3,5). L'existence d'une exposition du nourrisson allaité via le lait maternel est, de même, démontrée, même si cette voie de transfert de la mère à l'enfant apparaît plus limitée que pour d'autres classes de polluants organiques halogénés tels que les dioxines et les PCB. En 2017, l'Anses a évalué les risques sanitaires d'alkyls per- et polyfluorés dans les eaux destinées à la consommation humaine (Anses 2017).

I TABLEAU 25 I

Substances perfluoroalkylées

Substance perfluoroalkylée	Acronyme	N° CAS
Acide perfluorobutanoïque	PFBA	375-22-4
Acide perfluorohexanoïque	PFHxA	307-24-4
Acide perfluorooctanoïque	PFOA	335-67-1
Acide perfluorononanoïque	PFNA	375-95-1
Acide perfluorodécanoïque	PFDA	335-76-2
Acide perfluoroundécanoïque	PFUnDA	2058-94-8
Perfluorobutane sulfonate	PFBS	45187-15-3
Perfluorohexane sulfonate	PFHxS	108427-53-8
Perfluorooctane sulfonate	PFOS	45298-90-6

Devenir dans l'organisme

Les substances perfluoroalkylées sont bien absorbées dans l'organisme (entre 50% et 95%, Dereumeaux 2017). Une fois absorbés, les PFC se distribuent majoritairement dans le foie, le sang, les poumons, les reins et les os. Ces substances présentent une forte affinité avec la fraction protéique dans le sang. Contrairement à la majorité des POP, les PFC n'étant qu'en partie lipophile, ils s'accumulent peu dans les tissus adipeux. Ils sont peu métabolisés et mal excrétés, principalement par voie biliaire. Chez les humains, le PFOS et le PFOA sont mesurables dans le sérum ou le plasma. On a aussi mesuré les substances perfluoroalkylées dans le lait maternel et le sang du cordon ombilical.

Les demi-vies moyennes du PFOS, du PFOA et du PFHxS chez les humains vont de trois à neuf ans. Toutefois, les substances perfluoroalkylées à plus courte chaîne sont éliminées beaucoup plus rapidement par exemple, la demi-vie d'élimination pour le PFBA est de 72 à 81 heures (Santé Canada 2013). Le PFOA et le PFOS absorbés sont finalement excrétés dans l'urine. Les concentrations sériques des substances perfluoroalkylées, en particulier le PFOA et le PFOS, peuvent refléter l'exposition cumulative sur plusieurs années (CDC, 2009). Bien que le PFOA et le PFOS soient des biomarqueurs des expositions à ces substances, des études menées sur des animaux ont indiqué que leur présence dans le sérum peut aussi découler de l'exposition à d'autres substances perfluoroalkylées et de leur métabolisme par la suite (Santé Canada 2013).

Effets sanitaires

La principale inquiétude au sujet des substances perfluoroalkylées vient de leur persistance dans l'environnement et dans le corps humain.

Des études épidémiologiques rapportent aussi des effets dysimmunitaires, dyslipidémiant, sur les concentrations circulantes d'hormones thyroïdiennes, sur la fonction rénale et sur la grossesse (hypertension artérielle gravidique), le développement fœtal (petit poids de naissance) et sur le développement sexuel, associés à l'augmentation des concentrations sanguines de PFC (Inserm 2011). Expérimentalement, à des doses plus élevées que celles auxquelles la population générale est exposée, les effets rapportés chez le rat ou la souris sont ; une augmentation du poids du foie, une hypertrophie des hépatocytes, de atteintes tubulaires

rénales, des diminutions des concentrations circulantes de diverses hormones, des troubles du métabolisme lipidique, des modifications histologiques pulmonaires, un ralentissement du développement staturo-pondéral, des effets neurotoxiques, immunotoxiques et sur le développement fœtal, ainsi qu'une effet promoteur sur le développement tumoral.

La classification européenne CLP classe ces différentes substances concernant leur effet sanitaires de la façon suivante, en particulier pour les plus connues, PFOS et PFOA :

- 1/ cancérogène (Carc. 2, cancérogènes présumés chez l'humain) ;
- 2/ toxique pour la reproduction (Repr. 1B, présumé toxiques pour la reproduction humaine; Lact., peut causer des dommages aux enfants allaités au sein) ;
- 3/ toxiques pour certains organes cibles (STOT RE 1, toxicité pour certains organes cibles – exposition répétée) et toxicité aiguë (Tox aigu. 3-4) pour différentes voies d'exposition.

Biomarqueurs

Matrice

Les PFC se lient facilement à l'albumine et à d'autres protéines sériques ce qui explique que la fraction circulante soit principalement sérique. Les concentrations urinaires sont inférieures à 1% des concentrations mesurées dans le sérum. Ainsi, l'évaluation de l'imprégnation par les CPF est préférentiellement basée sur des dosages sériques.

Prélèvement

Sang veineux recueilli sur tube sec sans gel séparateur mais avec un activateur de coagulation. Le délai entre les prélèvements et le traitement des tubes (dosages *et* aliquotage) ne doit pas dépasser 4 heures si la centrifugation des tubes de sang n'a pas été effectuée dans les 2 heures après le prélèvement. Tubes secs laissés à coaguler puis centrifugation réalisée à 2500 g pendant 15 minutes environ.

Dosages

2 mL de sérum pour réaliser l'analyse.

Hormis des dosages sériques, des dosages dans le lait maternel, le plasma ou encore le sang du cordon peuvent être également réalisés, mais pour lesquels on ne dispose pas de valeurs de référence en France (les dosages plasmatiques et sériques sont néanmoins assez similaires). La prise en compte ou non des formes ramifiées des CPF pourrait être à l'origine de disparités entre les niveaux mesurés dans les différentes études. Ainsi, la proportion des formes ramifiées du PFOS représente entre 27 % et 44 % de l'imprégnation sérique totale.

Extraction à l'aide d'une solution méthanolique d'hydroxyde de potassium 0,1M puis une purification SPE (extraction sur phase solide) sur des cartouches de type OASIS HLB et Envi Carb et chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Une LOQ maximale définie comme la valeur maximale quantifiable par la méthode en condition standard a été déterminée à 100 µg/L pour chaque analyte.

Interprétation

Compte-tenu des demi-vies d'élimination des PFC dans l'organisme, le dosage biologique de ces composés traduit la dose interne accumulée au cours des mois ou années antérieures au prélèvement.

Bien que les données disponibles ne soient pas convergentes, les niveaux d'imprégnation par les PFC des femmes sont susceptibles d'être influencés par l'âge, la parité et l'allaitement d'enfant(s). Plusieurs études ont mis en évidence l'existence d'une diminution des niveaux d'imprégnation des femmes par les PFC qui pourrait s'expliquer par les modifications physiologiques pendant la grossesse et les pertes lors des menstruations.

En France, la moyenne géométrique du niveau d'imprégnation (somme des PFC) en population générale était égale à 10,43 µg/L, soit 1,71 µg/g de lipides. Le 95^e percentile était égal à 24,81 µg/L, soit 4,13 µg/g de lipides dans Esteban. Les distributions des concentrations sériques des composés perfluorés dans la population française (Étude Esteban, Santé publique France 2019) et canadiennes (Santé Canada 2013) sont présentées dans les tableaux ci-dessous.

Seuils sanitaires

La Commission allemande de biosurveillance humaine (HBM) a publié en 2016 des valeurs HBM-I du PFOA et du PFOS. La valeur HBM-I correspond à la concentration en dessous de laquelle les données scientifiques du moment permettent d'estimer qu'il n'y a pas de risque d'impact sur la santé. Déterminées à partir d'études de biosurveillance chez l'homme et d'études chez l'animal, la commission HBM a établi dans le plasma, en population générale, des valeurs **HBM-I** pour le **PFOA de 2 µg/L** et pour le **PFOS de 5 µg/L** basées sur les effets critiques suivants : fertilité et issues de grossesse, métabolisme lipidique, immunité, développement hormonal, métabolisme de la thyroïde et début de la ménopause. Pour information, La valeur HBM-II correspond à la concentration au-dessus de laquelle, on peut estimer en fonction des connaissances scientifiques du moment qu'il existe un risque pour la santé chez les individus de la population générale. Cette valeur doit être considérée comme un niveau d'action. Il n'existe pas de valeur HBM-II pour les CPF.

- En France

I TABLEAU 26 I

Distributions des concentrations sériques en PFC (µg/L) des adultes âgés de 18 à 74 ans, France continentale (2014-2016)

Biomarqueur	%>LOQ	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Carboxylates d'alkyls perfluorés										
PFBA	1,08	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
PFPA	0,00	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
PFHxA	0,00	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
PFHpA	2,76	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
PFOA	100,00	2,08	[1,966 ; 2,199]	1,00	1,46	2,12	3,02	4,09	5,26	[4,819 ; 5,666]
PFNA	99,50	0,80	[0,749 ; 0,849]	0,42	0,57	0,80	1,10	1,54	1,91	[1,658 ; 2,069]
PFDA	89,20	0,34	[0,316 ; 0,356]	<LOQ	0,24	0,32	0,46	0,68	0,78	[0,738 ; 0,843]
PFUnA	99,50	0,17	[0,163 ; 0,186]	0,08	0,12	0,18	0,25	0,35	0,42	[0,389 ; 0,478]
PFDoA	22,31	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,07	0,08	[0,078 ; 0,097]
Sulfonates d'alkyls perfluorés										
PFBS	0,00	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
PFHxS	99,60	1,37	[1,272 ; 1,478]	0,57	0,90	1,48	2,11	2,82	3,42	[3,066 ; 3,893]
PFHpS	53,40	0,18	[0,163 ; 0,190]	<LOQ	<LOQ	0,19	0,28	0,39	0,48	[0,427 ; 0,543]
PFOS	100,00	4,03	[4,033 ; 4,666]	1,82	2,78	4,23	6,62	9,95	13,54	[11,330 ; 15,590]
PFDS	0,00	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Sulfamides d'alkyls perfluorés										
n-EtFOSAA	2,15	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
n-MeFOSAA	24,60	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,09	0,13	[0,116 ; 0,180]
PFOSA	0,40	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC

N=744 ; * NC : moyenne géométrique non calculée en raison du taux de censure important (>40 %)

I TABLEAU 27 I

Distributions des concentrations sériques en PFC ajustés sur les lipides sériques (µg/g de lipides) des adultes âgés de 18 à 74 ans, France continentale (2014-2016)

Biomarqueur	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Carboxylates d'alkyls perfluorés									
PFBA	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
PFPA	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
PFHxA	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
PFHpA	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
PFOA	0,342	[0,323 ; 0,363]	0,169	0,239	0,353	0,485	0,684	0,833	[0,755 ; 0,979]
PFNA	0,131	[0,123 ; 0,14]	0,069	0,093	0,132	0,183	0,251	0,308	[0,281 ; 0,347]
PFDA	0,055	[0,052 ; 0,059]	0,030	0,039	0,053	0,076	0,107	0,131	[0,118 ; 0,154]
PFUnA	0,029	[0,027 ; 0,031]	0,013	0,020	0,030	0,042	0,057	0,067	[0,064 ; 0,07]
PFDoA	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,012	0,015	[0,013 ; 0,017]
Sulfonates d'alkyls perfluorés									
PFBS	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
PFHxS	0,226	[0,209 ; 0,244]	0,095	0,151	0,229	0,356	0,472	0,589	[0,533 ; 0,629]
PFHpS	0,029	[0,027 ; 0,031]	0,012	0,019	0,029	0,047	0,065	0,079	[0,072 ; 0,091]
PFOS	0,664	[0,664 ; 0,766]	0,325	0,447	0,701	1,047	1,652	2,252	[1,823 ; 2,696]
PFDS	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Sulfamides d'alkyls perfluorés									
n-EtFOSAA	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
n-MeFOSAA	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,014	0,023	[0,020 ; 0,029]
PFOSA	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC

* NC : moyenne géométrique non calculée en raison du taux de censure important (>40 %)

- Au Canada

I TABLEAU 28 I

Distribution des concentrations plasmatiques de composés perfluorés (µg/L) dans la population canadienne âgée de 3 à 79 ans, ECMS 2009-16-17 (Santa Canada 2019)

Biomarqueur	n	%>LD	MG	P10	P50	P75	P95
Acide perfluorobutanoïque (PFBA)	2590	4,2	—	<LD	<LD	<LD	<LD
Acide perfluorohexanoïque (PFHxA)	2593	9,2	—	<LD	<LD	<LD	0,13
Acide perfluorooctanoïque (PFOA)	2593	100	1,3 [1,2–1,4]	0,64 [0,58–0,71]	1,2 [1,1–1,3]	2,6 [2,2–3,0]	3,1 [2,6–3,6]
Acide perfluorononanoïque (PFNA)	2442	98,8	0,51 [0,45–0,57]	0,24 [0,21–0,26]	0,49 [0,45–0,53]	1,1 [0,81–1,3]	1,5 [1,2–1,8]
Acide perfluorodécanoïque (PFDA)	2360	91,4	0,18 [0,16–0,20]	0,094 [<LD–0,12]	0,16 [0,15–0,18]	0,44 [0,31–0,56]	0,64 [0,47–0,81]
Acide perfluoroundécanoïque (PFUnDA)	2583	35,8	—	<LD	<LD	0,32 [0,21–0,43]	0,46 [0,30–0,63]
Perfluorobutane sulfonate (PFBS)	2584	0,10	—	<LD	<LD	<LD	<LD
Perfluorohexane sulfonate (PFHxS)	2595	99,7	0,90 [0,78–1,0]	0,27 [0,21–0,33]	0,90 [0,76–1,0]	3,0 [2,4–3,7]	5,3 [1,8–8,7]
Perfluorooctane sulfonate (PFOS)	2594	99,9	3,0 [2,7–3,4]	1,1 [1,0–1,3]	2,9 [2,5–3,3]	8,1 [7,0–9,3]	11 [7,1–15]

IC : intervalle de confiance; LD : limite de détection; MG : moyenne géométrique

LD PFBA, PFHxA : 0,084 µg/L ; LD PFOA : 0,066 µg/L ; LD PFNA : 0,13 µg/L ; LD PFDA : 0,092 µg/L ; LD PFUnDA : 0,12 µg/L ; LD PFBS : 0,066 µg/L ; LD PFHxS : 0,063 µg/L ; LD PFOS : 0,43 µg/L.

Annexe 5. Informations sur les phtalates

Information générale

Les phtalates sont des substances chimiques largement utilisées pour assouplir les plastiques et ont une forte performance en termes de durabilité et de stabilité. On peut les retrouver dans divers produits PVC comme les câbles, bâches plastiques, fûts en plastique, possiblement présents lors de l'incendie.

Néanmoins, il est peu probable de retrouver ces substances dans l'environnement suite à l'incendie de Lubrizol/NL Logistique, car elles sont dégradées à une température d'environ 200 degrés en aldéhydes, anhydrides et acides carboxyliques, oxydes de carbone et autres substances carbonées. Ces substances sont toutefois présentées ici car elles ont été recherchées dans différentes matrices environnementales suite à l'incendie.

Par ailleurs, d'autres sources de phtalates sont possibles ; on retrouve des phtalates dans plusieurs produits de consommation courante tels les adhésifs, les revêtements de sol en vinyle, les huiles lubrifiantes, les condensateurs électriques, les détergents, les solvants, les produits pharmaceutiques, les fils et les câbles électriques et les produits cosmétiques (parfums, déodorants, lotions après rasage, shampooings, aérosols pour cheveux, vernis à ongles...) (Santé publique France 2019 ; Inserm 2008 ; ECB 2008).

L'exposition environnementale aux phtalates peut provenir du contact direct avec l'air, l'eau ou encore la nourriture et résulte à la fois de l'inhalation, de l'ingestion ou encore de l'absorption percutanée de ces produits. L'ingestion d'aliments ayant été en contact avec des emballages contenant des phtalates demeure la principale source d'exposition pour la population générale. L'alimentation est la principale voie d'exposition pour le DEHP, DBP et DIBP.

Devenir dans l'organisme

L'absorption des phtalates par voie orale est rapide et quasiment totale. Chez l'homme, l'absorption digestive est d'environ 75% pour le DEHP et supérieure à 90% pour le DnBP et le DiBP, 24 heures après l'exposition. L'absorption cutanée concerne majoritairement les phtalates de faible masse moléculaire, tels que le DEP et le DnBP. Si l'absorption cutanée semble moins importante pour les phtalates à chaîne longue, notamment pour le DEHP, la peau constitue néanmoins un réservoir important de phtalates via leur accumulation dans les follicules pileux. Il n'existe pratiquement pas de donnée quantitative sur l'absorption des phtalates par inhalation (seule une étude identifiée chez le rat indique qu'environ 1,5% d'une concentration de 100 mg de DEHP/m³, sous forme d'aérosol, est absorbé en 6 h ; ECB, 2008).

Les phtalates se distribuent rapidement dans l'organisme sans affinité pour un organe ou tissu particulier, malgré le caractère lipophile des phtalates de masse moléculaire élevée. Une fois absorbés, les phtalates subissent plusieurs étapes de biotransformation. Dans un premier temps, le composé parent est hydrolysé en monoester simple, via les estérases présentes notamment dans le tube digestif ou le foie. Ces monoesters sont ensuite oxydés par action des mono-oxygénases cytochrome P450, puis d'autres oxydations peuvent avoir lieu pour former un dérivé oxo ou un aldéhyde (Fréry *et al.* 2020).

De façon générale, l'élimination des phtalates est biphasique avec une première phase d'élimination rapide et une seconde phase plus lente après conjugaison à l'acide glucuronique. Selon le métabolite de phtalate, les demi-vies d'élimination sont comprises entre 2 et 48 heures (Fréry *et al.* 2020).

Chez l'homme, les monoesters simples ou oxydés sont majoritairement éliminés par la voie urinaire, sous forme conjugué à l'acide glucuronique ou non (tableau 10). Les phtalates de faible masse moléculaire tels que le DEP, le DnBP, le DiBP ou le BBzP, sont éliminés sous forme de monoesters simples (MEP, MnBP, MiBP, MBzP). En revanche, les phtalates de masse

moléculaire élevée, tels que le DEHP ou le DiNP, sont majoritairement éliminés sous la forme de métabolites hydroxylés ou oxydés. Ainsi, le MEHP, monoester formé lors de la métabolisation du DEHP, ne représente que 10% du DEHP éliminé par voie urinaire, tandis que les formes oxydées (MEOHP, MEHHP) sont éliminées à des concentrations au moins trois fois plus élevées que celle du MEHP. Le lait est également une voie d'élimination des phtalates.

Effets sanitaires

Les phtalates sont très divers dans leurs effets toxiques. Des études expérimentales chez le rat ont montré que l'exposition prénatale aux phtalates en C3-C8 (dont les chaînes latérales comportent 3 à 8 carbones), au moment de la « fenêtre de programmation masculine », perturbe le développement des organes génitaux masculins. Les conséquences sur la progéniture masculine sont des troubles mimant le syndrome de dysgénésie testiculaire observé chez l'homme : diminution de la distance ano-génitale, altération de la qualité spermatique, malformations urogénitales ou infertilité. Chez l'homme, les études épidémiologiques, ayant recherché des liens entre une exposition aux phtalates et les effets sanitaires, sont peu nombreuses et présentent des différences méthodologiques (population d'étude, type d'étude, effets sanitaires pris en compte, etc.) qui rendent difficile la synthèse des données disponibles. Globalement, elles sont néanmoins en faveur d'une altération de la qualité du sperme et de risque augmentés de cryptorchidie et d'hypospadias, en cas d'exposition in utero, à des phtalates en C3-C8. Peu d'études ont permis d'évaluer l'effet d'une exposition aux phtalates sur la santé reproductive de la femme. Une relation positive faible entre l'exposition aux phtalates et un diagnostic d'endométriose ou de fibrome a été retrouvée dans quelques études mais reste controversée compte tenu de leurs limites méthodologiques. Les études récentes disponibles n'ont pas mis en évidence de lien entre l'exposition aux phtalates et la puberté précoce féminine (Santé publique France 2019).

Les phtalates en C3-C8 sont considérés comme des perturbateurs endocriniens et la plupart sont classés comme « substances toxiques pour la reproduction ». Des effets sont suspectés sur le système reproducteur masculin et sur la fonction thyroïdienne. Une exposition prénatale pourrait perturber le développement de certains tissus ou organes, avec des conséquences sanitaires possibles à l'âge adulte voire même après plusieurs générations, par des mécanismes épigénétiques.

Biomarqueurs

Prélèvement

Habituellement prélèvement d'urine, mais peut se doser aussi dans le sang ; attention aux contaminations (cf. ci-dessous) selon la substance dosée. Quelques publications font état des teneurs en phtalates dans le lait maternel (Inserm 2011), mais nous ne disposons pas de référentiel en population française pour le lait maternel.

Urine : 2 mL d'urine pour le dosage des phtalates ; recueil d'urine par miction directe dans un pot en polypropylène (PP) de haute densité d'une contenance de 250 mL, placé dans un sachet opaque puis 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 au laboratoire, aliquotage 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.

Dosage

La concentration des produits de dégradation des phtalates (métabolites) est analysée habituellement dans l'urine. Les phtalates et leurs métabolites sont présentés dans le tableau ci-dessous (Fréry *et al.* 2020).

Pour les phtalates à chaîne courte (DEP, DnBP, DiBP, BBzP), environ 70-80% d'une dose orale est excrétée sous forme de métabolite urinaire de monoester, alors que c'est moins de 10% et 3% pour les phtalates à longue chaîne - DEHP et DiNP, respectivement. Selon le métabolite de phtalates, les demi-vies d'élimination sont comprises entre 2 et 48 heures.

En raison de leur nature omniprésente, les diesters de phtalates ne sont pas couramment mesurés dans la biosurveillance de l'exposition aux phtalates (Fréry *et al.* 2020). La contamination par des monoesters non oxydés peut également se produire pour deux raisons : premièrement, les additifs de phtalates dans le PVC ne sont pas exempts de monoesters, et deuxièmement, les phtalates peuvent s'hydrolyser en monoesters dans l'environnement (général et professionnel). En fait, la contamination peut se produire au cours des processus de collecte, de transport, d'entreposage et d'analyse, tandis que le plastique contenu dans l'équipement de laboratoire peut également contenir des phtalates. Par conséquent, les métabolites urinaires (monoesters, et dans le cas des phtalates de poids moléculaire élevé, de préférence les métabolites oxydés secondaires) sont habituellement utilisés comme biomarqueurs pour évaluer l'exposition aux phtalates, parce que le type de matrice utilisé dans les études de biosurveillance est l'urine, et dans ce type d'échantillon, le résultat du métabolisme et non les composés originaux seront essentiellement retrouvés.

Habituellement, les concentrations totales de métabolites de phtalates (libres + conjugués) sont mesurées. Ainsi, lors du prétraitement de l'échantillon, les métabolites des phtalates conjugués au glucuronyl sont transférés sous leurs formes libres après hydrolyse enzymatique. L'extraction en phase solide est la méthode d'extraction la plus courante, mais l'extraction liquide-liquide est également utilisée. La chromatographie en phase liquide (CL) est la méthode de séparation dominante dans l'analyse des phtalates. Cependant, la chromatographie en phase gazeuse (CG) peut être utilisée pour séparer les métabolites des phtalates, bien qu'une étape de dérivation soit nécessaire, ce qui la rend un peu plus longue. La méthode GC offre néanmoins certains avantages par rapport à la LC, en particulier dans la séparation des métabolites secondaires des phtalates de poids moléculaire élevé. En règle générale, la limite de détection des méthodes d'analyse varie de 5 µg/L à 5 µg/L pour les différents métabolites dans les échantillons d'urine humaine.

I TABLEAU 29 I

Phtalates et leurs métabolites urinaires (Fréry *et al.* 2020)

Phtalates Nom systématique	No CAS	Abréviation/Acronyme	Métabolite primaire	Métabolite secondaire
Phtalates de bas poids moléculaire				
Phtalates de poids moléculaire élevé Dimethyl phtalate	131-11-3	DMP	MBP	-
Diethyl phtalate	84-66-2	DEP	MEP	-
Di-n-butyl phtalate	84-74-2	DBP	MBP	-
				3OH-MiBP
				MCPP**
Diisobutyl phtalate	84-69-5	DiBP	MiBP	-
				2OH-MiBP
				3OH-MiBP
Butyl benzyl phtalate	85-68-7	BBzP	MBzP	-
			MnBP	-
Phtalates de poids moléculaire élevé				
Di(2-ethylhexyl) phtalate	117-81-7	DEHP	MEHP	-
				MEHHP (ou 5OH-MEHP)
				MEOHP (ou 5oxo-MEHP)
				MECPP (ou 5cx-MEPP)
Diisononyl phtalate	28553-12-0 68515-48-0	DiNP	MiNP	-
				OH-MiNP
				oxo-MiNP
				cx-MiNP
Diisodecyl phtalate	26761-40-0 68515-49-1	DiDP***	MiDP	-
				OH-MiDP
				oxo-MiDP
				cx-MiDP
Di(2-propylheptyl) phtalate	53306-54-0	DPHP	MPHP	-
				OH-MPHP
				oxo-MPHP
				cx-MPHxP

Interprétation

L'interprétation d'une exposition aux phtalates peut s'avérer difficile dans la mesure où ces substances peuvent provenir de sources multiples.

La comparaison de dosages de phtalates peut se faire avec ceux obtenus dans l'étude française Esteban, réalisée par Santé publique France (Santé publique France 2019) qui fournit les niveaux d'imprégnation à 9 phtalates (DEP, DnBP, DiBP, BBzP, DMP, DCHP, DEHP, DiNP, DnOP); elle a été réalisée à partir d'un sous-échantillon de la population française de 500 enfants et 897 adultes âgés de 6 à 74 ans (avril 2014-mars 2016 ; tableaux 30 et 31).

I TABLEAU 30 I

Distribution des concentrations urinaires de biomarqueurs de phtalates ($\mu\text{g/L}$) des adultes âgés de 18 à 74 ans, France continentale (2014-2016)

Phtalate	Biomarqueur	%>LOQ	MG	[IC95%MG]	P95	[IC 95 % P95]
DnBP	MnBP	99,9	18,5	[17,2 ; 19,8]	67,2	[58,4 ; 77,7]
DiBP	MiBP	100	28,3	[26,2 ; 30,5]	129,8	[100,1 ; 190,2]
BBzP	MBzP	94,5	6,0	[5,4 ; 6,6]	31,6	[25,9 ; 40,5]
DEP	MEP	100	52,0	[47,4 ; 57,4]	402,1	[319,0 ; 601,6]
DMP	MMP	93,8	2,6	[2,4 ; 2,8]	10,8	[9,3 ; 12,3]
DCHP	MCHP	0,2	NC	[NC ; NC]	NC	[NC ; NC]
DEHP	MEHP	92,1	1,4	[1,3 ; 1,6]	6,2	[5,5 ; 7,7]
	MEOHP	99,9	5,5	[5,1 ; 5,9]	18,5	[16,3 ; 23,1]
	MEHHP	99,7	8,9	[8,3 ; 9,5]	30,4	[27,5 ; 34,4]
	Σ DEHP*	-	17,6	[16,4 ; 19,0]	58,6	[51,9 ; 90,2]
DiNP	MiNP	17,2	NC**	[NC ; NC]	3,4	[2,9 ; 4,1]
DnOP	MnOP	0	NC	[NC ; NC]	NC	[NC ; NC]
	MCP	80,9	0,97	[0,88 ; 1,07]	5,4	[3,9 ; 6,6]

* Σ DEHP = somme des métabolites MEHP, MEOHP, MEHHP

** NC : moyenne géométrique non calculée du fait du taux important de censure (> 40 %)

I TABLEAU 31 I

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

Phtalate	Biomarqueur	%>LOQ	MG	[IC95%MG]	P95	[IC 95 % P95]
DnBP	MnBP	99,9	25,4	[23,7 ; 27,2]	88,2	[75,0 ; 98,5]
DiBP	MiBP	100	38,8	[36,7 ; 40,7]	153,8	[131,9 ; 196,2]
BBzP	MBzP	94,5	8,2	[7,5 ; 9,0]	41,4	[36,7 ; 51,5]
DEP	MEP	100	71,4	[65,8 ; 77,9]	609,7	[472,2 ; 864,8]
DMP	MMP	93,8	3,6	[3,3 ; 3,9]	14,9	[12,9 ; 17,9]
DCHP	MCHP	0,2	NC**	[NC ; NC]	NC	[NC ; NC]
DEHP	MEHP	92,1	2,0	[1,8 ; 2,2]	9,6	[8,5 ; 11,3]
	MEOHP	99,9	7,6	[7,0 ; 8,2]	28,9	[25,2 ; 32,7]
	MEHHP	99,7	12,2	[11,3 ; 13,1]	47,1	[39,0 ; 54,4]
	Σ DEHP*	-	24,2	[22,4 ; 26,1]	90,9	[80,1 ; 107,3]
DiNP	MiNP	17,2	NC**	[NC ; NC]	4,7	[4,0 ; 5,9]
DnOP	MnOP	0	NC	[NC ; NC]	NC	[NC ; NC]
	MCP	80,9	1,3	[1,2 ; 1,4]	6,2	[5,1 ; 7,3]

* Σ DEHP = somme des métabolites MEHP, MEOHP, MEHHP

** NC : moyenne géométrique non calculée du fait du taux important de censure (> 40 %)

La plupart des métabolites ont été quantifiés dans 80 à 99% des échantillons des adultes et des enfants, exceptés pour le MiNP (< 20%), le MCHP et le MnOP (< 1%). Les plus fortes concentrations ont été mesurées pour le MEP (respectivement, 51,2 et 71,4 $\mu\text{g/g}$ de créatinine chez les enfants et les adultes), le MiBP (respectivement 47,1 et 38,8 $\mu\text{g/g}$ de créatinine) et la somme des métabolites du DEHP (respectivement 27,7 et 22,2 $\mu\text{g/g}$ de créatinine). Les enfants étaient les plus imprégnés, exceptés pour le MEP, marqueur de l'utilisation des cosmétiques et des produits d'hygiène. Les résultats obtenus étaient cohérents et proches de ceux observés dans les pays nord-américains (États-Unis, Canada). La recherche des déterminants de l'imprégnation montrait chez les enfants une augmentation des concentrations en métabolites du DnOP et du DEHP avec l'utilisation des cosmétiques et de produits pour cheveux. Chez les adultes, l'imprégnation par les phtalates à chaînes courtes (MnBP, MiBP, MBzP, MEP) était augmentée avec la présence de revêtements en vinyle dans le logement et le fait d'être un fumeur ou un ex-fumeur.

En 2007, la Commission allemande de biosurveillance a proposé une valeur seuil, nommée HBM-1 (Human biomonitoring value, appliquée à la biosurveillance, pour les métabolites du DEHP et basée notamment sur les effets reprotoxiques retrouvés chez le rat. Cette valeur, représente la concentration biologique en métabolites MEOHP et MEHHP en dessous de laquelle (selon les connaissances actuelles), il n'y a aucun risque d'effets défavorables sur la santé et, par conséquent, aucun besoin d'action. Pour des concentrations en MEOHP et MEHHP supérieures au HBM-1, le résultat du dosage est vérifié et s'il est confirmé, une démarche doit être entreprise afin d'identifier les sources potentielles d'exposition et les éliminer ou les réduire. La valeur HBM-1 doit être considérée comme un niveau de contrôle, plutôt que comme un seuil sanitaire.

Trois valeurs HBM-1 pour les métabolites du DEHP mesurés dans les urines ont été proposées et sont précisées dans le tableau ci-dessous.

I TABLEAU 32 I

Biomarqueur urinaire HBM-I pour la somme des métabolites du DEHP (MEOHP, MEHHP)

Période d'âge	Biomarqueur urinaire HBM
6-13 ans	500 µg/L
femmes en âge de procréer	300 µg/L
≥ 14 ans (hors femmes en âge de procréer)	750 µg/L

Les concentrations urinaires des métabolites des phtalates présentent une grande variabilité intra-individuelle, liées au métabolisme d'élimination des phtalates, à la dilution urinaire et aux éventuelles expositions récentes. Cette variabilité rend donc difficile l'interprétation individuelle d'un niveau d'imprégnation observé lors d'un prélèvement urinaire unique et ponctuel. L'ajustement des teneurs en phtalates sur la concentration de créatinine urinaire permet *a minima* de considérer l'impact de la dilution urinaire sur les concentrations mesurées.

Annexe 6. Comité d'appui thématique du dispositif « Santé Post Incendie 76 - Une étude à l'écoute de votre santé »

Toxicologie

Robert Garnier, médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris

Psychométrie de la santé

Alain Leplège, professeur des universités à l'université Paris Diderot, PRES Sorbonne Paris Cité, Département d'histoire et de philosophie des sciences, UFR Sciences du vivant. Fin de participation au comité (mai 2021).

Biosurveillance, métrologie

Anne Maître, professeure des universités praticien hospitalier à l'université de Grenoble, responsable de l'Unité de toxicologie professionnelle et environnementale au CHU de Grenoble.

Pathologie professionnelle

Jean-Claude Pairon, professeur des universités praticien hospitalier à l'université Paris-Est Créteil (UPEC), responsable du Service de pathologie professionnelle et de l'environnement au Centre hospitalier intercommunal de Créteil (CHIC), directeur de l'Institut Santé Travail Paris Est (IST-PE).

Chimie environnementale, situation post-accidentelle

Karine Tack, vice-présidente du Comité d'experts spécialisés « Évaluation des risques chimiques dans l'alimentation » de l'Anses.

Épidémiologie, déterminants sociaux de la santé mentale

Maria Melchior, directrice de recherche, Inserm.

Sociologie des crises

Olivier Borraz, directeur de recherche au CNRS, directeur du Centre de sociologie des organisations (CSO) à Sciences Po Paris.