Rapport d'avancement 2016

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE DES ETUDES DE BIOSURVEILLANCE DES POPULATIONS VIVANT EN ZONES MINIERES OU A PROXIMITE D'INDUSTRIE EMETTRICES DE METAUX

Étude réalisée dans le cadre des programmes de recherche financés par le CNRT « Nickel & son environnement »

CNRT NICKEL & son environnement

Avril 2016

Instituts thématiques Inserm Institut national de la santé et de la recherche médicale

CHT Nouvelle Calédonie

bioeko CONSULTANTS

CHU de Québec

« SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE DES ETUDES DE BIOSURVEILLANCE DES POPULATIONS VIVANT EN ZONES MINIERES OU A PROXIMITE D'INDUSTRIES EMETTRICES DE METAUX

Avril 2016

Ouvrage collectif coordonné par Sylvaine CORDIER (INSERM 1085, Rennes)

Pour le consortium METEXPO

AUTEURS :

Gérard NGUETA (Centre de recherche du CHU de Québec, Québec, Canada),

Pierre AYOTTE (Centre de recherche du CHU de Québec, Québec, Canada),

Yann BARGUIL (CHT Nouméa, Nouvelle Calédonie),

Yannick DOMINIQUE (Société BioeKo, Nouméa, Nouvelle Calédonie),

REVISION DU DOCUMENT

Réf.	CSF n° 4PS2013-CNRT.INSERM/METEXPO			
Version	**Date**	**Rédacteur(s)**	**Qualité du rédacteur(s)**	**Révision pour CNRT**
V1	19/05/2016	Sylvaine CORDIER (INSERM)	Coordinateur du programme	F. Bailly CNRT

CITATION DU DOCUMENT

Mots clés : biosurveillance, population générale, zones minières, zones industrielles, nickel, chrome, cobalt, manganèse

En bibliographie, ce rapport sera cité de la façon suivante :
Cordier S, Ayotte P, Barguil Y, Dominique Y, Ngueta G (2016) - *Synthèse bibliographique des études de biosurveillance des populations vivant en zones minières ou a proximité d'industries émettrices de métaux.* Programme METEXPO. CNRT « Nickel & son environnement. 40 pages.

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION 8
1.1. CONTEXTE ET OBJECTIFS 8
1.1.1. contexte 8
1.2. L'EXPOSITION AUX METAUX 9
1.3. LES EFFETS DELETERENT 9
1.3.1. Le nickel 9
1.3.2. Le cobalt 10
1.3.3. Le chrome 10
1.3.4. Le manganèse 10

2. SYNTHESE DE LA LITTERATURE 11
2.1. LES ETUDES PORTANT SUR LES ENFANTS 11
2.1.1. le nickel 11
2.1.2. le cobalt 12
2.1.3. le chrome 13
2.1.4. Le manganèse 14
2.2. LES ETUDES PORTANT SUR LES ADULTES 15
2.2.1. Le nickel 15
2.2.2. Le cobalt 16
2.2.3. Le chrome 17
2.2.4. Le manganèse 18
2.3. AUTRES ETUDES 19

3. DISCUSSION ET CONCLUSIONS 32

4. BIBLIOGRAPHIE 33

5. ETAT D'AVANCEMENT DU PROJET ET LIVRABLES 36

6. PERSPECTIVES 36

7. SYNTHESE NON TECHNIQUE 38

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Synthèse des études rapportant des concentrations biologiques de manganèse, nickel, cobalt et/ou chrome au sein des populations vivant à proximité de zones minières ou industrielles émettrices de ces métaux 20

LISTE DES SIGLES & ABREVIATIONS

Co	Cobalt
Cr	Chrome
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
LD	Limite de détection
METEXPO	Niveaux d'imprégnation et déterminants de l'exposition humaine aux métaux en Nouvelle Calédonie
MG	Moyenne géométrique
Mn	Manganèse
Ni	Nickel
p50	Médiane
U.S CDC	U.S. Center for Disease Control and Prevention

1. INTRODUCTION

1.1. CONTEXTE ET OBJECTIFS

1.1.1. CONTEXTE

Les métaux sont des composés naturels que l'on retrouve dans la croûte terrestre. En raison de caractéristiques géochimiques locales associées ou pas à des activités humaines, ils peuvent être mobilisés et ainsi se retrouver en plus grande concentration dans l'environnement. Les individus travaillant dans les mines ou les usines (industries) de fabrication qui utilisent ces métaux dans leur processus de fabrication, peuvent faire l'objet d'une exposition importante (exposition professionnelle). Certaines activités minières (mines, raffinage) favorisent la mobilisation des métaux présents dans les sols, ainsi que leur dispersion dans les réseaux hydrologiques ou l'atmosphère. Une exposition de la population générale (non-professionnelle) n'est donc pas exclue, surtout pour ceux vivant au voisinage de ces mines ou industries.

Plusieurs de ces métaux sont importants pour le fonctionnement de l'organisme. C'est le cas – entre autres – du fer (qui est un élément clé dans la synthèse de l'hémoglobine), du manganèse et du cuivre (qui sont utiles pour l'activité de plusieurs enzymes), du chrome (qui intervient dans la régulation de la glycémie). Cependant, lorsque ces métaux se retrouvent à des concentrations élevées dans l'environnement, ils peuvent causer des effets délétères dans les populations qui y sont exposées. En effet, de nombreuses études épidémiologiques ont suggéré une association entre l'exposition aux métaux et l'état de santé des populations humaines.

Ce rapport bibliographique constitue un préalable au projet « Niveaux d'imprégnation et déterminants de l'exposition humaine aux métaux en Nouvelle Calédonie » (METEXPO), étude de biosurveillance sur l'exposition au nickel, au cobalt, au chrome, et au manganèse en Nouvelle Calédonie. En effet, la nappe de péridotites qui recouvre un tiers du bâti calédonien est constituée de roches ultrabasiques (essentiellement des hazburgites), pauvres en silice et généralement riches en magnésium et en fer. Aux côtés de ces éléments, divers métaux traces dont le Nickel (Ni), le Cobalt (Co), le Chrome (Cr) et le Manganèse (Mn), présentent des concentrations relativement importantes. De fait une partie de la population de l'archipel de Nouvelle Calédonie pourrait se révéler particulièrement exposée à ces métaux. D'autant que certains de ces métaux (Ni, Cr et Co), font l'objet d'une importante exploitation minière depuis le milieu du XIX^{ème} siècle. OBJECTIFS

Ce rapport vise principalement à faire une synthèse bibliographique des études nationales et internationales ayant porté sur la biosurveillance du nickel, cobalt, chrome et manganèse dans des populations vivant en zone minière ou à proximité d'industries émettrices de ces métaux.

Après un bref rappel sur la toxicité chronique de chaque métal, les études publiées s'étant penché sur le lien potentiel avec une source d'exposition minière et/ou industrielle seront décrites.

1.2. L'EXPOSITION AUX METAUX

Les métaux tels que le Ni, le Co, le Cr et le Mn sont très prisés pour la fabrication d'alliages, d'appareils électroniques,…etc. Dans les régions où les activités minières et les industries qui s'y rattachent sont présentes, les sols ont une concentration très élevée en métaux, et un contact prolongé avec ces sols pourrait entraîner une absorption de métaux par la peau. Ainsi, ce sont surtout les sujets travaillant dans la construction, dans les mines/industries de métaux, les enfants jouant sur ces sols et ceux faisant des activités de poteries qui peuvent faire l'objet d'une absorption tégumentaire. L'activité minière favorise l'augmentation des concentrations de particules fines et de métaux dans l'air. L'exposition directe peut donc également se faire par inhalation des particules contenant ces métaux. Pour les individus résidant au voisinage des zones minières/industrielles, les poussières constituent une source d'exposition supplémentaire. Ces poussières peuvent être mobilisées par les vents, les automobiles, ou les transports de minerais. L'absorption des métaux via les aliments a été rapportée dans la littérature (US CDC 2004 ; US CDC 2005 ; US CDC 2012a ; US CDC 2012b). Cette voie d'absorption est l'une des voies majeures pour ceux consommant des aliments cultivés sur des sols contaminés par les métaux, ainsi que la consommation d'organismes aquatiques pêchés dans des eaux ayant une forte concentration en métaux. L'eau destinée à la consommation humaine constitue également une source d'exposition, qu'il s'agisse de l'eau de robinet ou celles des puits/sources, surtout chez les populations vivant aux abords des zones minières.

Les métaux émis par les mines et industries s'échappent dans l'atmosphère où ils sont adsorbés par les fines particules. Ils peuvent ainsi être entraînés par les vents, loin de leurs zones d'émission. Néanmoins, les concentrations de ces métaux dans l'air sont plus importantes dans les zones d'émission et vont décroître avec la distance.

1.3. LES EFFETS DELETERENT

Les effets délétères chroniques associés à une exposition au Ni, au Co, au Cr et au Mn, sont sommairement décrits dans les lignes suivantes.

1.3.1. LE NICKEL

Concernant l'exposition environnementale de la population, le nickel est ubiquitaire ; les concentrations sont en général peu élevées dans l'air, le tabac, l'eau, les aliments (Casarett et Doull's, 2008); il est aussi présent dans les bijoux, les pièces de monnaie, et les prothèses, (Christensen, 1995). La dermatite de contact est l'effet délétère le plus fréquemment observé, touchant 10 – 20% de la population ; elle résulte d'une exposition aérienne, à des composés solubles ou au contact prolongé avec les objets contenant du nickel; la sensibilisation se produit en général suite à un contact prolongé ou une exposition à une forte dose de Ni ; la dermatite qui en résulte est une réaction d'hypersensibilité de type 4 (retardée). Chez les travailleurs des raffineries, les formes sulfure, oxyde, et métallique sont responsables de cancer du poumon et du nez (Casarett et Doull's, 2008).

1.3.2. LE COBALT

L'exposition de la population générale au cobalt se fait par le biais de produits de consommation, en l'occurrence les légumes, la viande, et le tabac (Christensen, 1995).

Suite à l'administration par voie orale de fortes doses de cobalt dans le cadre de traitement de l'anémie, des goitres ont été observés. Des études épidémiologiques suggèrent que l'incidence du goitre est supérieure dans les régions dont les sols et les eaux sont plus riches en cobalt. L'administration de cobalt en intraveineux entraîne une augmentation de la pression artérielle, un ralentissement de la respiration, des acouphènes et une surdité.

Une cardiomyopathie avec insuffisance cardiaque congestive a été associée à des apports excessifs en cobalt (plus de 10 mg/jour) en particulier chez les buveurs de bière (Casarett et Doull's, 2008).

1.3.3. LE CHROME

Il a été rapporté qu'une exposition à long-terme au chrome était associée à des problèmes respiratoires à types de diminution de la fonction pulmonaire, d'atrophie de la muqueuse nasale, d'ulcération/perforation du septum nasal, la bronchite, ou la rhinorrhée chronique (US CDC 2012b). Des effets gastro-intestinaux ont également été rapportés après une ingestion orale chronique de chrome hexavalent (chrome VI), à types d'ulcération intestinale et de douleurs épigastriques chroniques. Les études antérieures ont également indiqué une augmentation du risque de cancer pulmonaire (Sorahan et al. 1998 ; Gibb et al. 2000). Un rapport du « Center for Disease Control and Prevention » (U.S. CDC) suggère une diminution de la mobilité des spermatozoïdes chez les hommes exposés au chrome (US CDC 2012b).

1.3.4. LE MANGANESE

L'exposition de la population générale au manganèse se fait par le biais de pesticides organométalliques tels le maneb et le mancozeb et des composés de plus en plus utilisés comme produits de contraste en imagerie (mangafodipir), les additifs dans les carburants contenant du methylcyclopentadienyl manganèse tricarbolyl (mmt). Le manganèse exerce une toxicité notamment neurologique : le manganisme est un syndrome dû à la neurotoxicité chronique du manganèse ; la neurotoxicité peut aussi s'observer suite à l'ingestion d'eau contaminée. Sur le plan cardiovasculaire, il peut entraîner des anomalies électrocardiographiques, une inhibition de la contraction myocardique, et une hypotension ; au niveau du système digestif, il peut être à l'origine d'une cholestase intrahépatique (Casarett et Doull's, 2008).

En conclusion, les études évaluant l'association entre l'exposition aux métaux qui nous intéressent et le développement des morbidités ont généralement porté sur les expositions professionnelles. Malgré le caractère peu documenté de leur toxicité à long-terme pour des doses plus faibles, difficiles à caractériser en population générale, ces métaux peuvent avoir des effets néfastes sur la santé humaine, comme en attestent des expérimentations

animales et des études réalisées dans un contexte professionnel, ainsi que des observations cliniques.

2. SYNTHESE DE LA LITTERATURE

Dans la présente section, les études portant uniquement sur les expositions professionnelles ont été exclues. Le rapport présente les études faisant une comparaison des résultats d'une biosurveillance des 4 métaux d'intérêt chez des sujets résidant à proximité des zones minières et/ou industrielles versus ceux vivant loin des zones minières et/ou industrielles. Les études ont été présentées dans un ordre chronologique décroissant (commençant par celle la plus récemment publiée). Dans ce rapport, les concentrations urinaires sont rapportées en priorité. Les concentrations sanguines ou celles mesurées dans d'autres tissus ou fluides ont également été considérées dans les cas où les concentrations urinaires n'étaient pas disponibles. Les résultats portant sur les enfants sont présentés séparément de ceux portant sur les adultes, étant donné que les circonstances d'exposition (temps de séjour dans un même endroit, comportement (jeux extérieurs)) varient avec l'âge. Les enfants ont également un rythme respiratoire plus élevé que les adultes, et consomment beaucoup plus d'eau/aliments par unité de poids corporel, ce qui favorise leur exposition aux sources locales de pollution. Par ailleurs, la cinétique des composés chimiques est différente chez les enfants et les adultes.

2.1. LES ETUDES PORTANT SUR LES ENFANTS

2.1.1. LE NICKEL

Dans l'étude conduite en Flandre (Belgique) en juin 2007, et incluant 200 adolescents de 14 – 15 ans, **Vrijens et al. (2014)** n'ont observé aucune différence statistiquement significative dans les concentrations urinaires de nickel entre adolescents vivant à Genk-Zuid (une région contenant de grandes usines d'acier inoxydable et émettant des particules de métaux) et ceux de la population de référence (constituée d'adolescents du même âge recrutés dans 5 provinces de Flandre considérées comme non exposées aux particules de métaux) (2,42 µg/L Genk-Zuid; 2,58 µg/L population générale ; p=0,39). Malgré des concentrations atmosphériques de nickel plus élevées à Genk-Zuid, ils ont observé des concentrations de nickel sanguin plus faibles chez des adolescents vivant à Genk-Zuid (1,15 µg/L, p=0,02), comparées à la valeur moyenne de 1,25 µg/L estimée dans leur population de référence. Les auteurs émettent l'hypothèse que ces observations soient dues à une faible biodisponibilité des composés du nickel présents dans l'atmosphère et à une possible rétention par l'appareil respiratoire.

En Sardaigne (Italie), **Varrica et al. (2014)** ont comparé 85 adolescents de 11 – 13 ans vivant dans le district de Sant'Antioco (non exposés) et 59 adolescents de même âge vivant dans la zone d'Iglesias (où se retrouvent de nombreuses mines abandonnées : zinc, plomb, argent, baryum). Ils ont observé que les concentrations moyennes de nickel dans les cheveux des exposés (0,24 µg/g) étaient plus élevées que celles observées chez les non-

exposés (0,17 µg/g) (p<0,01). Leur conclusion était qu'Iglesias constituait une importante source de métaux/métalloïdes.

L'étude de **Hinwood et al. (2014)** conduite en Australie de 2010 à 2011 a inclus 70 sujets de 6 – 12 ans. Aucune différence significative n'a été observée dans les concentrations médianes de nickel dans les cheveux entre les 10 sujets vivant à Port Hedland (ville hébergeant des mines de fer et des usines d'extraction de minerais) et les 13 enfants vivant à South Hedland (ville sans mines située à au moins 18 km) (<0,01 mg/kg dans les deux régions).

En Sicile (Italie du Sud), **Dongarrà et al. (2012)** ont recruté 334 enfants de 11 à 14 ans. Les concentrations de métaux dans les cheveux des sujets vivant à Palermo (référence, n=136) ont été comparées à ceux des sujets vivant à Pace del Mela (où de nombreuses industries pétrochimiques sont présentes, n=60), Antillo et Fiumedinisi (anciennes zones minières, n=48), Nicolosi (n=42), et Mistretta (région urbaine sans industries, n=48). Les concentrations médianes de nickel dans les cheveux des sujets vivant à Mistretta (0,74 µg/g) étaient plus élevées que celles de ceux vivant à Palermo (0,42 µg/g). Aucune autre région n'a montré de différence significative avec la concentration médiane estimée chez les habitants de Palermo.

Entre octobre 2003 et janvier 2004, **Moreno et al. (2010)** ont conduit une étude incluant 50 enfants de 6 – 11 ans recrutés dans la région de Taxco (Mexique). Cette région abrite des mines de métaux (argent, or) et est l'une des plus grandes productrices de métaux dans le Sud du Mexique, avec plus de 450 années d'activités minières intenses. La moyenne géométrique de nickel urinaire était de 75,4±30,7 µg/L. Tous les enfants présentaient des valeurs urinaires de nickel au-dessus de 4,5 µg/L. La valeur de référence utilisée (4,5 µg/L) est la concentration moyenne publiée pour une population allemande sans exposition notable. Il s'agissait d'un échantillon aléatoire de 1790 sujets de 3 – 14 ans recrutés dans 150 localités allemandes (aussi sélectionnées aléatoirement) (Schulz et al. 2009). Il faut noter que cette valeur de référence est du même ordre de grandeur que celles préconisées dans d'autres pays (Canada, France), y compris chez les adultes.

Dans l'étude de **Aguilera et al. (2010)** (Espagne), 423 enfants de 5 à 17 ans vivant à Huelva (Espagne) ont été recrutés entre septembre 2003 et juin 2004. Il s'agit d'une région qui est fortement polluée suite aux activités industrielles qui y sont entretenues depuis des décennies. Ils ont observé une concentration urinaire de nickel de 1,44 µg/L pour ceux vivant dans les zones industrielles versus 1,71 µg/L pour les 196 enfants vivant dans les autres régions ayant servi de référence (Almería, Cádiz, Córdoba, Granada, Jaén, Málaga, and Sevilla). La différence n'était pas statistiquement significative (p=0,45). L'âge, le sexe, et la fréquence de consommation des poissons et crustacés étaient des déterminants majeurs des variations interindividuelles des niveaux de nickel urinaire.

2.1.2. LE COBALT

En Sardaigne (Italie), **Varrica et al. (2014)** ont comparé 85 adolescents de 11 – 13 ans vivant dans le district de Sant'Antioco (non exposés) et 59 adolescents de même âge vivant dans la zone d'Iglesias (où se retrouvent de nombreuses mines abandonnées). Les concentrations de cobalt dans les cheveux des exposés (0,046 µg/g) n'étaient pas plus élevées que celles observées chez les non-exposés (0,047 µg/g).

En Sicile (Italie du Sud), **Dongarrà et al. (2012)** ont recruté 334 enfants de 11 à 14 ans. Les concentrations de métaux dans les cheveux des sujets vivant à Palermo (référence) ont été comparées à celles des sujets vivant à Pace del Mela (où de nombreuses industries pétrochimiques sont présentes), Antillo et Fiumedinisi (anciennes zones minières), Nicolosi, et Mistretta (région urbaine sans industries). La concentration médiane de cobalt chez ceux vivant à Palermo était de 0,08 µg/g (n=136), et était bien plus basse que celle des sujets vivant à Del Mela (0,13 µg/g) ou dans les villes d'Antillo et Fiumedinisi hébergeant d'anciennes mines (0,18 µg/g) et dans la ville de Nicolesi (0,28 µg/g).

Entre octobre 2003 et janvier 2004, **Moreno et al. (2010)** ont conduit une étude incluant 50 enfants de 6 – 11 ans recrutés dans la région de Taxco (Mexique). Cette région abrite des mines de métaux (argent, or) et est l'une des plus grandes productrices de métaux dans le Sud du Mexique, avec plus de 450 années d'activités minières intenses. La médiane de cobalt urinaire était de 18 µg/L, et largement plus élevée que la valeur de 2,2 µg/L (référence) obtenue à partir d'une petite étude de biosurveillance conduite dans la population allemande (Heitland et al. 2006). Tous les enfants présentaient des valeurs urinaires de cobalt au-dessus de 2,2 µg/L.

2.1.3. LE CHROME

Dans l'étude conduite en Flandre (Belgique) en juin 2007, et incluant 200 adolescents de 14 – 15 ans, **Vrijens et al. (2014)** ont observé que les concentrations de chrome sanguin étaient plus basses dans la population générale (0,26 µg/L), comparées aux valeurs observées chez ceux vivant à Genk-Zuid (une région contenant de grandes usines d'acier inoxydable et émettant des particules de métaux) (0,33 µg/L, $p<0,001$). Ils en ont conclu que le fait de vivre à Genk-Zuid était associé à une augmentation de 32% du chrome sanguin, comparé à la population générale.

En Sardaigne (Italie), **Varrica et al. (2014)** ont comparé 85 adolescents de 11 – 13 ans vivant dans le district de Sant'Antioco (non exposés) et 59 adolescents de même âge vivant dans la zone d'Iglesias (où se retrouvent de nombreuses mines abandonnées). Ils ont observé que les concentrations de chrome dans les cheveux des exposés (0,16 µg/g) étaient plus élevées que celles observées chez les non-exposés (0,10 µg/g) ($p<0,01$).

L'étude de **Hinwood et al. (2014)** conduite en Australie de 2010 à 2011 a inclus des sujets de 6 – 12 ans. Les 10 sujets vivant à Port Hedland (ville hébergeant des mines de fer et des usines d'extraction de minerais) avaient une valeur médiane de chrome dans les cheveux (0,16 mg/kg) plus élevée que celle observée chez les 13 résidants de South Hedland (ville sans mines située à au moins 18 km) (<0,05 mg/kg).

En Sicile (Italie du Sud), **Dongarrà et al. (2012)** ont recruté pour leur étude 198 enfants de 11 à 14 ans. Les concentrations de métaux dans les cheveux des sujets vivant à Palermo (référence) ont été comparées à ceux des sujets vivant à Pace del Mela (où de nombreuses industries pétrochimiques sont présentes), Antillo et Fiumedinisi (anciennes zones minières), Nicolosi, et Mistretta (région urbaine sans industries). La concentration médiane de chrome chez ceux vivant à Palermo était de 0,08 µg/g (n=131), et était bien plus basse que celle des sujets vivant dans les villes d'Antillo et Fiumedinisi hébergeant d'anciennes mines (0,27 µg/g).

Entre octobre 2003 et janvier 2004, **Moreno et al. (2010)** ont conduit une étude incluant 50 enfants de 6 – 11 ans recrutés dans la région de Taxco (Mexique). Cette région abrite des mines de métaux et est l'une des plus grandes productrices de métaux dans le Sud du Mexique, avec plus de 450 années d'activités minières intenses. La médiane de chrome urinaire était de 15 µg/L, largement supérieure à la valeur de 0,59 µg/L (référence), obtenue à partir d'une petite étude de biosurveillance conduite dans la population allemande (Heitland et al. 2006). Tous les enfants présentaient des valeurs urinaires de cobalt au-dessus de 0,59 µg/L.

Dans l'étude de **Aguilera et al. (2010)** (Espagne), 423 enfants de 5 à 17 ans vivant à Huelva (Espagne) ont été recrutés entre septembre 2003 et juin 2004. Il s'agit d'une région qui est fortement polluée suite aux activités industrielles qui y sont conduites depuis des décennies. Ils n'ont pas observé de différence significative entre la concentration urinaire de chrome (0,37 µg/L) chez les 196 enfants vivant dans les autres régions ayant servi de référence (Almería, Cádiz, Córdoba, Granada, Jaén, Málaga, and Sevilla), et celle de ceux vivant dans les zones industrielles (0,39 µg/L). Le modèle de régression a montré que le lieu de résidence n'était pas un déterminant majeur des variations interindividuelles des niveaux de chrome urinaire. Par ailleurs, l'âge, le sexe et la consommation de légumes et de noix était associés au concentrations urinaires de chrome.

L'étude de **Fagliano et al. (1997)** (New Jersey, USA) incluait 448 sujets de 1 – 18 ans, recrutés entre janvier 1992 et mars 1993. Dans la population de référence (ceux vivant hors du comté de Hudson), la concentration moyenne pondérée de chrome urinaire était de 0,52 µg/L. Ceux vivant au voisinage des sites de déchets de chrome présents à Hudson (n=237) avaient une concentration moyenne pondérée de chrome urinaire de 0,57 µg/L. Leur modèle de régression (après ajustement pour les facteurs de confusion) indiquait que le fait de vivre près des sites de déchets de chrome était un déterminant des concentrations de chrome urinaire uniquement chez les enfants de 1 – 5 ans, avec une augmentation estimée de la moyenne géométrique de 0,14 µg/L ($p<0,05$).

2.1.4. LE MANGANESE

Molina-Villalba et al. (2015) ont conduit une étude transversale entre janvier et mars 2012, dans la ville de Huelva (Espagne), qui héberge des mines et industries émettant des métaux divers dans l'environnement. Parmi les 269 enfants de 6 – 9 ans, ils n'ont observé aucun lien entre la distance du lieu de résidence à la zone minière et les concentrations de manganèse dans les urines. Il faut cependant noter la très faible taille d'échantillon dans leurs strates d'analyses (< 200 m (n=12), 200 – 500m (n=4), 500 – 1000 m (n=41), et > 1000 m (n=153)).

Dans une étude conduite en Flandre (Belgique) en juin 2007, et incluant 200 adolescents de 14 – 15 ans, **Vrijens et al. (2014)** ont observé que les concentrations de manganèse sanguin dans la population générale (9,66 µg/L) n'étaient pas statistiquement différentes de celles observées chez ceux vivant à Genk-Zuid (une région contenant de grandes usines d'acier inoxydable et émettant des particules métalliques) (9,98 µg/L, p=0,25) et à Menen (une zone contenant un incinérateur de déchets) (9,94 µg/L, p= 0,30).

En Sardaigne (Italie), **Varrica et al. (2014)** ont comparé 85 adolescents de 11 – 13 ans vivant dans le district de Sant'Antioco (non exposés) et 59 adolescents de même âge vivant dans la zone d'Iglesias (où se retrouvent de nombreuses mines abandonnées). Ils ont

observé que les concentrations de manganèse dans les cheveux des exposés (0,23 µg/g) étaient plus élevées que celles observées chez les non-exposés (0,17 µg/g) (p<0,02).

L'étude de **Hinwood et al. (2014)** conduite en Australie de 2010 à 2011 a inclus des sujets de 6 – 12 ans. Les 10 sujets vivant à Port Hedland (ville hébergeant des mines de fer et des usines d'extraction de minerais en activité) avaient une concentration médiane de manganèse dans les cheveux (1,30 mg/kg) plus élevée que celle observée chez 13 enfants vivant à South Hedland (ville sans mines située à plus de 18 km) (0,19 mg/kg).

En Sicile (Italie du Sud), **Dongarrà et al. (2012)** ont recruté 198 enfants de 11 à 14 ans. Les concentrations de métaux dans les cheveux des sujets vivant à Palermo (référence) ont été comparées à ceux des sujets vivant à Pace del Mela (où de nombreuses industries pétrochimiques sont présentes), Antillo et Fiumedinisi (anciennes zones minières), Nicolosi, et Mistretta (région urbaine sans industries). Les concentrations médianes de manganèse dans les cheveux des sujets vivant à Nicolesi (3,61 µg/g) étaient plus élevées que celles de ceux vivant à Palermo (0,27 µg/g), et la différence de médiane était statistiquement significative.

Entre octobre 2003 et janvier 2004, **Moreno et al. (2010)** ont conduit une étude incluant 50 enfants de 6 – 11 ans recrutés dans la région de Taxco (Mexique). Cette région abrite des mines de métaux et est l'une des plus grandes productrices de métaux dans le Sud du Mexique, avec plus de 450 années d'activités minières intenses. La moyenne géométrique de manganèse urinaire était de 5,2±0,7 µg/L, largement plus élevée que la valeur de 0,25 µg/L (référence) obtenue à partir d'une étude de biosurveillance incluant 72 enfants sélectionnés dans la population allemande non-exposées professionnellement au manganèse (Heiland et al. 2006). Tous les enfants présentaient des valeurs urinaires de manganèse au-dessus de 0,25 µg/L.

2.2. LES ETUDES PORTANT SUR LES ADULTES

2.2.1. LE NICKEL

Dans la région de Kitwe (Zambie) où les mines de cuivre sont présentes, **Ndilila et al. (2014)** ont observé que les concentrations de nickel dans les ongles d'orteils d'adultes (21 – 30 ans) vivant dans les zones minières (1,99 mg/kg) étaient légèrement plus élevées, comparées à celles observées chez ceux vivant dans des zones non-minières (1,21 mg/kg), mais cette différence n'était pas statistiquement significative (p=0,17). Aucun facteur environnemental, ni sociodémographique, ni relatif au style de vie, n'était associé aux concentrations de nickel dans les ongles.

Au Portugal, **Coelho et al. (2014)** ont mené une étude dans le district de Castelo Branco portant sur 122 sujets adultes. Cette région a fait l'objet de dépôt de déchets miniers (mines de tungstène) pendant plus de 90 ans. Les 40 sujets vivant dans les régions sans mines et ne faisant l'objet d'aucune exposition professionnelle, avaient une concentration urinaire de nickel (6,14 µg/g de créatinine), qui n'était pas statistiquement différente de celle de ceux vivant dans les zones minières (7,94 µg/g de créatinine). Le voisinage des mines ne semblait pas affecter la variabilité de nickel urinaire, même après ajustement sur les facteurs de confusion. De même, ils n'ont observé aucune différence entre ceux vivant dans les régions

sans mines et ceux vivant en zones minières en ce qui concerne les concentrations de nickel dans les ongles des doigts (2,43µg/g et 3,48 µg/g, respectivement), les ongles des orteils (1,24 µg/g et 4,12 µg/g, respectivement) et les cheveux (0,37 µg/g et 0,30 µg/g, respectivement). Cependant, après ajustement sur les facteurs de confusion, la concentration de nickel dans les ongles était significativement plus élevée en zone minière, uniquement chez les femmes.

Dans une étude pilote menée au Sud de la Tunisie, **Khlifi et al. (2014)** ont inclus 265 sujets vivant dans un rayon de 0,5 – 10 km des zones minières (mines de phosphates) et industrielles, où sont présentes des cimenteries, des décharges municipales, et des mines de métaux, et 85 sujets vivant à plus de 10 km. Ceux vivant à plus de 10 km avaient une concentration sanguine de nickel (31,2 µg/L) similaire à ceux vivant à moins de 10 km des zones minières et industrielles (28,5 µg/L).

Dans l'étude de **Chojnacka et al. (2012)**, incluant 110 sujets de 21 – 22 ans résidant dans la région industrielle de Wroclaw (Pologne), les concentrations les plus élevées de nickel dans les cheveux ont été observées chez les sujets vivant dans les zones ayant des industries non émettrices de nickel (2,24±2,54 mg/kg), ce qui suggère d'autres sources d'exposition.

Au cours de l'été 2009, **Basu et al. (2011)** ont conduit une étude portant sur 57 hommes âgés de plus de 18 ans vivant près des mines d'or artisanales du district de Talensi-Nabdam (Ghana). La concentration de nickel urinaire (5,36 µg/L) était incluse dans l'intervalle de valeurs acceptables (< 12 µg/L), obtenu par Komaromy-Hiller et al. (2000) et Paschal et al. (1998) au sein d'un large échantillon représentatif de la population américaine.

Smith-Sivertsen et al. (1998) ont mené une étude à la frontière entre la Norvège et la Russie (entre mai et octobre 1994) portant sur les sujets de 18 – 69 ans. Les villes de Nikel (n=371) et Zapolyarny (n=418) en Russie ont plusieurs mines de nickel, et sont proches de la province norvégienne de Sor-Varanger (n=902) (qui ne contient pas de mines de nickel). Les résidents de Nikel avaient une concentration urinaire de nickel bien plus élevée (4,9 µg/L) que celle observée à Sor-Varanger (0,9 µg/L), et avaient un risque de présenter des concentrations urinaires ≥ 2,5 µg/L qui était 11 fois plus élevé que celui des habitants de Sor-Varanger. Chez ceux de Zapolyarny, le risque était 5 fois plus élevé, avec une moyenne de nickel urinaire de 2,8 µg/L. Les auteurs ont conclu que les mines de nickel contribuaient à l'augmentation des concentrations de nickel urinaires, mais n'étaient pas suffisantes à elles seules pour expliquer toute la variabilité observée dans les concentrations urinaires de nickel.

2.2.2. LE COBALT

Dans la région de Kitwe (Zambie) où les mines de cuivre sont présentes, **Ndilila et al. (2014)** ont observé que les concentrations de cobalt dans les ongles d'orteils d'adultes (21 – 30 ans) vivant dans les zones minières (1,39 mg/kg) étaient plus élevées que celles observées chez ceux vivant dans des zones non-minières (0,76 mg/kg) (p=0,001).

Au cours de l'été 2009, **Basu et al. (2011)** ont conduit une étude portant sur 57 hommes âgés de plus de 18 ans vivant près des mines d'or artisanales du district de Talensi-Nabdam (Ghana). La concentration de cobalt urinaire (1,79 µg/L) était incluse dans l'intervalle de

valeurs acceptables (< 8,3 µg/L), obtenu par Komaromy-Hiller et al. (2000) et Paschal et al. (1998) au sein d'un large échantillon représentatif de la population américaine.

2.2.3. LE CHROME

Au Portugal, **Coelho et al. (2014)** ont mené une étude dans la région de Castelo Branco portant sur 122 sujets adultes. Cette région a fait l'objet de dépôt de déchets miniers pendant plus de 90 ans. Les 40 sujets vivant dans les régions sans mines, et ne faisant l'objet d'aucune exposition professionnelle avaient une concentration urinaire de chrome (1,23 µg/g de créatinine) plus basse que celle de ceux vivant dans les zones minières (1,58 µg/g de créatinine) ($p<0.01$). De même, les concentrations de chrome dans les ongles d'orteils étaient plus élevées chez ceux vivant en zones minières (2,17 µg/g versus 1,19 µg/g, $p<0,01$). Après ajustement sur les facteurs de confusion, il n'y avait aucune différence significative selon les régions (minières versus non minières), mais dans chaque région, les concentrations de nickel dans les ongles des femmes étaient toujours plus importantes que celles des hommes.

Dans une étude pilote menée au Sud de la Tunisie, **Khlifi et al. (2014)** ont inclus 265 sujets vivant dans un rayon de 0,5 – 10 km des zones minières et industrielles, où sont présentes des cimenteries, des décharges municipales, et des mines de métaux, et 85 sujets vivant à plus de 10 km. Ceux vivant à plus de 10 km avaient une concentration sanguine de chrome (38,2 µg/L) similaire à ceux vivant à moins de 10 km des zones minières et industrielles (31,9 µg/L).

En 2011, dans la région de Sulcis-Iglesiente (Sardaigne (Italie)), **Madeddu et al. (2013)** ont conduit une étude portant sur 265 adultes. Les concentrations sanguines de chrome chez les résidents de cette région qui abrite plusieurs anciennes mines de plomb, de cuivre et de zinc, (0,49 – 0,54 µg/L) n'étaient pas statistiquement différentes de celles des sujets vivant à plus de 15 km des zones minières (0,53 µg/L). Les auteurs ont conclu que le voisinage de ces mines n'était pas associé aux concentrations sanguines de chrome.

Au cours de l'été 2009, **Basu et al. (2011)** ont conduit une étude portant sur 57 hommes âgés de plus de 18 ans vivant près des mines d'or artisanales du district de Talensi-Nabdam (Ghana). La concentration urinaire de chrome chez leurs participants (24,2 µg/L) était largement au-dessus des valeurs (< 3,5 µg/L) obtenues par Komaromy-Hiller et al. (2000) au sein d'un très large échantillon représentatif de la population américaine. Elle restait cependant cohérente avec les valeurs de référence établies pour la population ghanéenne (22 – 31 µg/L).

À Taiwan, dans une étude transversale incluant 641 adultes de 35 – 64 ans, **Chang et al. (2006)** ont rapporté une moyenne géométrique de chrome sanguin de 0,38 µg/L chez les 521 sujets vivant près d'usines de fabrication de métaux versus 0,27 µg/L chez les 120 personnes vivant loin des zones industrielles ($p<0,05$).

L'étude de **Fagliano et al. (1997)** (New Jersey, USA) incluait 1579 sujets de 19 et plus, recrutés entre janvier 1992 et mars 1993. Dans leur population de référence (ceux vivant hors du comté de Hudson), la concentration moyenne pondérée de chrome urinaire était de 0,44 µg/L. Ceux vivant au voisinage des sites de déchets de chrome présents à Hudson ($n=237$) avaient une concentration moyenne pondérée de chrome urinaire de 0,51 µg/L. Leur

modèle de régression (après ajustement pour les facteurs de confusion) indiquait que le fait de vivre près des sites de déchets de chrome n'était pas un déterminant majeur des concentrations de chrome urinaire, avec une augmentation attendue de la moyenne géométrique de 0,04 µg/L. La différence dans les concentrations de chrome urinaire entre exposés et non-exposés diminuait avec l'âge et disparaissait quasiment chez ceux de 61 ans et plus.

2.2.4. LE MANGANESE

Entre août 2010 et mars 2011, **Freire et al. (2015)** ont mené une étude portant sur 1183 adultes vivant dans la région de Rio Branco (Brésil). Peu de détails sont rapportés en termes d'activités minières ou industrielles dans cette région. Ils ont observé une concentration sanguine de manganèse plus élevée chez 139 habitants vivant près des zones industrielles (12,8±1,6 µg/L), comparée à ceux vivant loin des zones industrielles (11,7±1,5 µ/L) (p=0,01).

Au Portugal, **Coelho et al. (2014)** ont mené une étude dans la région de Castelo Branco portant sur 122 sujets adultes. Cette région a fait l'objet de dépôt de déchets miniers pendant plus de 90 ans. Les 40 sujets vivant dans les régions sans mines et ne faisant l'objet d'aucune exposition professionnelle, avaient une concentration moyenne de manganèse urinaire (1,51 µg/g de créatinine) plus petite que celle observée chez ceux vivant dans les zones minières (3,07 µg/g de créatinine) (p<0,01). Cette différence significative persistait après ajustement sur les facteurs de confusion, le ratio ajusté des moyennes étant de 1,86 (IC95% : 1,20 – 2,90). Les sujets vivant en zone minière avaient également une plus grande concentration de manganèse dans les ongles d'orteils que celle des sujets dans les régions sans mines (2,84 µg/g et 1,25 µg/g, respectivement; p<0,05), ainsi que dans les cheveux (0,77 µg/g et 0,70 µg/g, respectivement; p<0,05). Ils ont conclu que la proximité des mines augmentait sensiblement les concentrations urinaires de manganèse. Après ajustement sur les facteurs de confusion, uniquement les femmes vivant en zones minières avaient une moyenne de manganèse dans les ongles d'orteils significativement plus élevées que celle des hommes vivant en région non minière (référence), avec un ratio de moyenne de 4,07 (IC95% : 1,93 – 8,59).

En 2011, dans la région de Sulsis-Iglesiente (Sardinia (Italie)), **Madeddu et al. (2013)** ont conduit une étude portant sur 265 adultes. Dans cette région qui abrite d'abondantes anciennes mines de plomb, de cuivre et de zinc, les concentrations sanguines de métaux ont été comparées avec celles des sujets vivant à plus de 15 km des zones minières. Les concentrations sanguines de manganèse étaient plus élevées chez ceux vivant au voisinage des zones minières (12,2 µg/L), comparés à ceux vivant à plus de 15 km des zones minières (9,98 µg/L) (p<0,05).

Lourenço et al. (2013) ont conduit une étude dans la région de Cunha Baixa (Portugal) qui abrite des mines d'uranium. Les sujets âgés de 13 – 91 ans (n=30) et résidant dans les régions non minières de Vale de Açores avaient une concentration sanguine de manganèse (9,1±2,6 µg/L) plus basse que celle observée chez les 54 sujets vivant dans la région minière (15,2±3,3 µg/L). Les auteurs en ont conclu que la présence des mines d'uranium étaient associées à l'augmentation de manganèse urinaire.

Au cours de l'été 2009, **Basu et al. (2011)** ont conduit une étude portant sur 57 hommes âgés de plus de 18 ans vivant près des mines d'or artisanales du district de Talensi-Nabdam

(Ghana). La concentration de manganèse urinaire (1,16 µg/L) était incluse dans l' intervalle de valeurs acceptables (< 3,3 µg/L), obtenus par Komaromy-Hiller et al. (2000) et Paschal et al. (1998) au sein d'un très large échantillon représentatif de la population américaine. Cette concentration urinaire de manganèse était en-dessous des valeurs nationales de référence établies pour la population ghanéenne (3,1 – 4,9 µg/L).

2.3. AUTRES ETUDES

Certains auteurs n'ont pas rapporté des résultats stratifiés pour l'âge.

Dans la ville de Punjab (Pakistan), **Mohmand et al. (2015)** ont comparé des concentrations de manganèse, nickel, cobalt et chrome dans le sérum de 30 sujets résidant dans la région industrielle de Lahore (où se retrouvent des usines de fabrication de plastiques, de textiles, de véhicules), dans la région agricole de Sargodha (où l'utilisation des pesticides est fréquente et excessive) et dans les zones rurales. Dans les zones rurales, les concentrations de manganèse, nickel, et chrome dans le sérum étaient plus importantes que celles observées dans les zones industrielles et dans les zones urbaines. Les auteurs expliquent ces différences par la présence d'usines de traitement des lisiers en zone rurale et par la mauvaise alimentation (low grade food) de ces populations.

Dans l'Ohio (USA), les sujets de 2 – 81 ans (n= 141) vivant à proximité des mines de ferromanganèse de la ville de Marietta, ont fourni des échantillons de sang et de cheveux (**Haynes et al. 2010**). La concentration moyenne de manganèse sanguin était de 9,12 µg/L au sein de cette population, ce qui était dans l'intervalle de valeurs normales (4 – 14 µg/L) selon l'US CDC (U.S CDC 2012a). Il y avait par ailleurs une corrélation inverse significative avec le nombre d'années passées dans la région.

En République Démocratique du Congo, **Nkulu Banza et al. (2009)** ont conduit une étude de février 2006 à mars 2007, dans les zones proches des mines de cuivre, de cobalt et d'uranium (n=351 sujets âgés de 2 – 74 ans). La population de référence était constituée des sujets vivant à plus de 400 km de ces zones minières**.** Les auteurs ont rapporté des concentrations urinaires de manganèse de 0,32 µg/g créatinine, 0,40 µg/g, et 0,07 µg/g chez ceux vivant à < 3 km, 3 – 10 km et >400 km des zones minières, respectivement. Les concentrations urinaires de nickel étaient de 3,27 µg/g créatinine, 3,06 µg/g créatinine, et 3,11 µg/g créatinine chez ceux vivant à < 3 km, 3 – 10 km et >400 km des zones minières, respectivement. Les concentrations urinaires de chrome étaient de 0,17 µg/g créatinine, 0,14 µg/g créatinine, et 0,09 µg/g créatinine chez ceux vivant à < 3 km, 3 – 10 km et >400 km des zones minières, respectivement. Les concentrations urinaires de cobalt étaient de 15,7 µg/g créatinine, 5,72 µg/g créatinine, et 1,34 µg/g créatinine chez ceux vivant à < 3 km, 3 – 10 km et >400 km des zones minières, respectivement. Pour chaque métal, excepté le nickel, les différences étaient statistiquement significatives ($p<0,05$), et le lieu de résidence était le déterminant le plus associé à l'excrétion des métaux.

Tableau 1 : Synthèse des études rapportant des concentrations biologiques de manganèse, nickel, cobalt et/ou chrome au sein des populations vivant à proximité de zones minières ou industrielles émettrices de ces métaux

Études	Lieu de l'étude & sources d'exposition	Population & taille d'échantillon	Date d'échantillonnage & échantillons	Distribution des concentrations en métaux *Moyenne géométrique ±erreur standard ou moyenne géométrique (Intervalle de confiance à 95%) ou Médiane (p50)*	Commentaires
Freire et al. 2015	Rio Branco (**Brésil**) *Zones industrielles*	n=1183 (> 17 ans)	Août 2010 – Mars 2011 Sang veineux	**Site (n=139):** Mn : 12,8 ± 1,6 µg/L **Contrôle (n=1019):** Mn : 11,7 ± 1,5 µg/L	La différence des concentrations est statistiquement significative (p=0,01) entre ceux vivant près (Site) et ceux vivant loin des zones industrielles
Mohmand et al. 2015	Punjab (**Pakistan**) *Industries textiles, chimiques, automobiles, et fabrication des plastiques*	n=30 (Tous âges)	Serum (cheveux et ongles)	**Zones industrielles:** Ni : 3±1 µg/L Co : 0,4±0,3 µg/L Cr : 10±3 µg/L Mn : 30±10 µg/L **Zones urbaines:** Ni : 4±4 µg/L Co : 0,5±0,7 µg/L Cr : 10±10 µg/L Mn : 30±40 µg/L **Zones rurales:** Ni : 9±7 µg/L Co : 1,5±1,0 µg/L Cr : 50±40 µg/L Mn : 60±30 µg/L	Les concentrations sériques des quatre métaux sont plus élevées en zones rurales qu'en zones industrielles, et les différences sont statistiquement significatives.
Molina-Villalba et al. 2015	Huelva (**Espagne**) *Activités industrielles de métaux et*	n=261 (6 – 9 ans)	Janvier – Mars 2012 Urine	**Manganèse :**	**1.** Restriction à ceux ayant vécu au moins une année continue à

	zone de décharge des polluants miniers		(Cheveux)	MG < 0,12 µg/L	Huelva. **2.** Environ 65% des sujets avaient des valeurs de manganèse urinaire < limite de détection (cette dernière était de 0,03 µg/L). **3.** La distance entre la résidence et les zones minières/industrielles (< 200m, 200-500 m, 500-1000m, >1000 m) n'est pas associée à la conc. de manganèse urinaire.
Vrijens et al. 2014	Genk-Zuid et Menen (**Belgique**) * *Genk-Zuid : Présence d'usines d'acier inoxydable émettant des métaux (n=197)* * *Menen : Présence d'industries alimentaires, métallurgiques et incinérateurs de déchets(n=199)* * *Population générale : Enfants de même âge recrutés aléatoirement dans 5 districts de la Flandre sans industries (n=210)*	n=200 (14 – 15 ans)	Juin 2007 Urine (Sang veineux)	**Nickel (urine):** Genk-Zuid: 2,42 (2,20-2,65) µg/L Menen: 2,01 (1,82-2,22) µg/L Référence: 2,58 (2,29-2,91) µg/L **Chrome (sang) :** Genk-Zuid: 0,33 (0,31-0,36) µg/L Menen: Non rapporté Référence: 0,26 (0,24-0,28) µg/L **Manganèse (sang) :** Genk-Zuid: 9,98 (9,58-10,40) µg/L Menen: 9,94 (9,57-10,33) µg/L Référence:	**1**. Les conc. urinaires de nickel sont significativement plus basses à Menen que dans la population générale (p=0,002). **2.** Aucune différence statistiquement significative des conc. urinaires de nickel entre les résidents de Genk-Zuid et ceux de la population générale (p=0,39). **3.** Les conc. de nickel sanguin sont plus faibles chez des adolescents vivant à Genk-Zuid (1,15 µg/L, p=0,02), comparées à la valeur moyenne de 1,25 µg/L estimée dans leur population de référence. **4.** La conc. de chrome sanguin chez ceux de Genk-Zuid (0,33 µg/L) est plus élevée que celle de la population générale (0,26 µg/L) (p<0,001) 5. Les conc. de

				9,66 (9,28-10,1) µg/L	manganèse sanguin ne variaient pas avec les régions.
Ndilila et al. 2014	Kitwe et Livingstone (**Zambie**) ** Kitwe : Mines de cuivre (n=39)* **Livingstone : Référence (située à > 1000 km de Kitwe)(n=47)*	n=86 (21 – 30 ans)	Ongles des orteils	**Nickel:** Kitwe : 1,99 mg/kg Livingstone : 1,21 mg/kg **Cobalt:** Kitwe : 1,39 mg/kg Livingstone : 0,76 mg/kg	**1.** Restriction à ceux ayant vécu pendant au moins 1 an dans la région **2.** Aucune différence significative dans les conc. de nickel entre ceux vivant à Kitwe et ceux vivant à Livingstone (p=0,17). **3.** Différence significative dans les conc. de cobalt entre ceux vivant à Kitwe et ceux vivant à Livingstone (p=0,001)
Khlifi et al. 2014	Gafsa, Sfax et Gabes (mines de phosphates) (**Tunisie**) **Gafsa : Zones industrielles et usine de production de ciment (n=56)* **Sfax : Zones industrielles, stations de traitement des eaux usées, décharges municipales (n=149)* ** Gabes : Zones industrielles et usine de*	n=350 (19 – 95 ans) * n=265 vivant à <10 km des zones industrielles (exposés) * n=85 non-exposés	Sang veineux	**Nickel:** Exposés: 28,46±27,92 µg/L Non-Exp: 31,15±30,58 µg/L **Chrome:** Exposés: 31,86±21,95 µg/L Non-Exp: 38,15±50,93 µg/L	**1.** Aucune association entre les conc. sanguines de nickel, de chrome et la distance de la résidence aux zones industrielles. **2.** Aucune corrélation entre les conc. de chrome et l'âge. **3.** Les conc. de nickel diminuent avec l'âge. **4.** Le tabac a été identifié comme source de nickel.

	production de ciment (n=62)				
Varrica et al. 2014	Sulcis-Iglesiente (**Italie**) *Anciennes mines d'extraction de divers métaux (zinc, plomb, argent, baryum) et dépôts des déchets miniers*	n=144 (11 – 13 ans) *n=59 dans la zone d'Iglesias (exposés) *n=85 Sant'Antioco (non exposés)	Cheveux	**Nickel:** Exposés : MG = 0,24 µg/g Non-exp : MG = 0,17 µg/g **Cobalt:** Exposés: MG = 0,046 µg/g Non-exp:MG = 0,047 µg/g **Chrome:** Exposés : MG = 0,16 µg/g Non-exp : MG = 0,10 µg/g **Manganèse:** Exposés :MG = 0,23 µg/g Non-exp : MG = 0,17 µg/g	Les valeurs moyennes de nickel, de chrome et de manganèse dans les cheveux des personnes exposées est plus élevée que celles des non-exposées
Coelho et al. 2014	Panasqueira (**Portugal**) *Dépôt de déchets miniers pendant plus de 90 ans (mines de tungstène)*	n=81 *n=41 vivant dans les villages voisins des mines (exposés) *n=40 vivant dans les zones non-polluées (non-exposés)	Urine (Sang veineux Cheveux Ongles)	**Nickel:** Exposés : 7,94±6,20 µg/g creat Non-exp : 6,14±3,33 µg/g creat **Chrome:** Exposés : 1,58±0,83 µg/g creat Non-exp : 1,23±0,98 µg/g creat **Manganèse:** Exposés : 3,07±2,52 µg/g creat Non-exp : 1,51±2,32 µg/g creat	**1.** Restriction à ceux ayant vécu sur place pendant au moins 5 ans. **2.** Après ajustement pour les facteurs de confusion, les femmes exposées avaient plus de nickel dans les cheveux, plus de chrome dans les ongles des doigts et plus de manganèse dans les ongles d'orteils que les hommes vivant en zones exposées.

Hinwood et al. 2014	Port Hedland, South Hedland et Perth (**Australie**) **Port Hedland : zones rurale avec des mines de fer (n=10)* * South Hedland : zones rurales sans mines, située à > 18 km de Port Hedland (n=13)* * Perth : zone urbaine (n=36)*	n=70 (6 – 12 ans)	2010 – 2011 Cheveux	**Nickel :** Port H: p50<0,01 mg/kg South H: p50<0,01 mg/kg Perth : p50=0,28 mg/kg **Chrome:** Port H: p50=0,16 mg/kg South H: p50<0,05 mg/kg Perth : p50=0,15 mg/kg **Manganèse:** Port H: p50=1,30 mg/kg South H: p50=0,19 mg/kg Perth : p50=0,17 mg/kg	**1.** Il n'y a pas de différence significative entre les exposés (Port Hedland) et les non-exposés (South Hedland) pour ce qui est du nickel. **2.** Les valeurs sont très basses, tant chez les exposés que chez les non-exposés, ce qui n'est pas le cas chez ceux de la zone urbaine, suggérant qu'il y a en région urbaine d'autres sources de métaux plus importantes que les mines de fer. **3.** La différence des conc. médiane de manganèse entre ceux de Port Hedland et South Hedland est statistiquement significative.
Madeddu et al. 2013	Sulcis-Iglesiente (**Italie**) *Anciennes mines d'extraction de divers métaux et dépôts des déchets miniers* * Site A: ≥15 km des mines = référence (n=27) * Site B : < 2 km des mines de charbon (n=48) * Site C: < 4 km d'une mine	n=265 (≥ 18 ans)	2011 Sang veineux	**Chrome:** A : 0,53 (0,43-0,66) µg/L B : 0,56 (0,48-0,66) µg/L C : 0,54 (0,48-0,61) µg/L D : 0,49 (0,36-0,66) µg/L E : 0,62 (0,49-0,78) µg/L **Manganèse:** A : 9,98 (8,76-11,4) µg/L B : 9,37 (8.88-10,4) µg/L C : 10,5 (9.70-11,3) µg/L	**1.** Différence statistiquement significative des moyennes de manganèse entre ceux du site E et ceux du groupe de référence (site A) (p=0,05) **2.** Pas de différence significative pour les conc. de chrome entre les différents sites

	abandonnée de plomb et de zinc (n=129) * Site D : < 3 km d'une autre mine abandonnée de plomb et de zinc (n=32) * Site E : < 5 km des zones industrielles (n=29)			D : 9,48 (8.24-10,9) µg/L E : 12,2 (9.88-15,1) µg/L	
Lourenço et al. 2013	Cunha Baixa et Vale de Açores (**Portugal**) ** Cunha Baixa: Présence des zones minières d'uranium (n=54)* ** Vale de Açores (référence): zones sans mines située à > 70 km de Cunha Baixa (n=30)*	n = 84 (13 – 91 ans)	Sang veineux	**Nickel:** Cunha : < LD Référence : < LD **Manganèse:** Cunha : 15,2±3,3 µg/L Référence : 9,1±2,6 µg/L	La différence des moyennes de manganèse entre ceux vivant à Cunha Baixa et ceux vivant à Vale de Açores est statistiquement significative (p<0,001)
Dongarrà et al. 2012	Sicile (**Italie**) **Palermo (référence) (n=136)* **Pace del Mela : Présence d'industries pétrochimiques (n=60)* **Mistretta : Zone agricole sans aucune industrie (n=48)* **Antillo-Fiumedinisi : Anciennes zones d'extraction de divers métaux(n=48)* **Nicolosi : Ancienne zone*	n=334 (11 – 14 ans)	Cheveux	**Nickel :** Palermo : p50=0,42 µg/g P. del Mela: p50=0,40 µg/g Mistretta : p50=0,74 µg/g Antillo-F : p50=0,47 µg/g Nicolosi : p50=0,57 µg/g **Cobalt :** Palermo : p50=0,08 µg/g P. del Mela: p50=0,13 µg/g Mistretta : p50=0,18 µg/g Antillo-F : p50=0,18 µg/g Nicolosi : p50=0,28 µg/g	**1.** Les conc. de cobalt et de chrome dans les 4 autres villes sont significativement plus élevées qu'à Palermo. **2.** La conc. de nickel est significativement plus élevée à Mistretta que partout ailleurs. **3.** Les auteurs pensent que les caractéristiques géologiques de Nicolosi peuvent expliquer les conc. élevées de manganèse. **4.** Ceux vivant spécifiquement dans les anciennes zones minières diffèrent de ceux de

	volcanique (n=42)			**Chrome :** Palermo : p50=0,08 µg/g P. del Mela: p50=0,14 µg/g Mistretta : p50=0,26 µg/g Antillo-F : p50=0,27 µg/g Nicolosi : p50=0,31 µg/g **Manganèse :** Palermo : p50=0,27 µg/g P. del Mela: p50=0,35 µg/g Mistretta : p50=0,40 µg/g Antillo-F : p50=0,36 µg/g Nicolosi : p50=3,61 µg/g	Palermo (référence) en ce qui concerne les conc. de chrome et de cobalt.
Chojnacka et al. 2012	Wroclaw (**Pologne**) *Zones industrielles (métallurgie, pharmaceutiques, automobiles, imprimeries, manufactures)*	n=110 (21 – 22 ans)	Cheveux	**Secteurs ayant des industries émettrices de nickel :** I : 0,79±0,32 mg/kg II : 0,75±0,26 mg/kg IV : 0,91±0,29 mg/kg VI : 0,98±0,73 mg/kg VII : 0,76±0,44 mg/kg IIX : 0,91±0,48 mg/kg IX : 1,22±1,62 mg/kg X : 0,91±0,34 mg/kg XI : 0,73±0,13 mg/kg **Sites sans industries émettrices de nickel :** III : 0,97±0,28 mg/kg V : 2,24±2,54 mg/kg XII : 0,72±0,19 mg/kg	Les plus fortes conc. de nickel cheveux sont retrouvées dans les zones sans industries émettrices de nickel, ce qui suggère d'autres sources d'exposition au nickel.

Basu et al. 2011	Talensi-Nabdam (Ghana) *Mines d'or artisanales*	n=57 (> 18 ans)	2009 Urine	**Nickel :** MG = 5,36 µg/L **Cobalt :** MG = 1,79 µg/L **Chrome :** MG = 24,17 µg/L **Manganèse:** MG = 1,16 µg/L	**1.**Les valeurs nationales de références au Ghana sont 3,1 – 4,9 µg/L, 1,6 – 2,2 µg/L, et 22 – 31 µg/L pour le manganèse, le cobalt et le chrome, respectivement. **2.** Les valeurs de références aux USA (U.S. Environmental Protection Agency) sont 0 – 3,3 µg/L, 0 – 12.0 µg/L, 0 – 8,3 µg/L et 0 – 3,5 µg/L pour le manganèse, le nickel, le cobalt et le chrome, respectivement. **3.** Les conc. de manganèse chez les résidents de Talensi-Nabdam sont inférieurs aux valeurs ghanéennes de référence. **4.** Les conc. de chrome sont incluses dans les valeurs ghanéennes de référence, mais excède considérablement les valeurs fixées par l'U.S. Environmental Protection Agency.
Moreno et al. 2010	Taxco (**Mexique**) *Mines de métaux (argent, or). Cette région une des plus grandes productrices de métaux dans le Sud du Mexique, avec plus de 450 années d'activités minières*	n=50 (6 – 11 ans)	Octobre 2003 – Janvier 2004 Urine (Sang veineux)	**Nickel:** 75,4±30,7 µg/L **Cobalt:** p50=18 µg/L **Chrome:** p50 = 15 µg/L **Manganèse:**	**1.**Selon les auteurs, tous les enfants vivant à Taxco avaient des valeurs urinaires de Mn, Co et Cr, au-dessus des valeurs de référence telles que rapportées par Heitland and Köster (2006) **2.** Selon les auteurs, les valeurs de Ni urinaires sont au-dessus

	intensives.			5,2±0,7 µg/L	des valeurs de référence rapportées par Schulz et al. (2009).
Aguilera et al. 2010	Huelva (**Espagne**) ** Huelva : région abritant des industries traitant des métaux lourds (n=227)* ** Andalusia : région moins industrialisée (référence) (n=196)*	n = 423 (5 – 17 ans)	2003 – 2004 Urine	**Nickel:** Huelva: 1,44 µg/L Andalusia: 1,71 µg/L **Chrome:** Huelva: 0,39 µg/L Andalusia: 0,37 µg/L	**1.** Restriction sur les sujets ayant résidé au moins un an dans la région. **2.** Les différences de conc. de Ni et Cr urinaires entre les habitants de Huelva et ceux d'Andalusia n'étaient pas statistiquement significatives (avant, comme après ajustement sur les facteurs de confusion). **3.** La consommation des poissons et crustacés frais au cours des 7 jours était associée aux conc. de nickel urinaire.
Haynes et al. 2010	Marietta (Ohio, **USA**) Raffinerie de ferromanganèse	n=141 (2 – 81 ans)	Sang veineux (Cheveux)	**Manganèse :** MG : 8,34±1,55 µg/L	**1.** Aucune corrélation entre la distance de la raffinerie à la maison et les conc. sanguines de manganèse **2.**Corrélation inverse et statistiquement significative entre le nombre d'années vécues dans la région et les conc. sanguines de manganèse (r=-0,16).
Nkulu Banza et al. 2009	République Démocratique du Congo *	n=391 (2 – 74 ans)	Fev 2006 – Mars 2007	**Nickel (µg/g creat) :**	**1.** Pas de différence statistiquement significative

	Sujets résidant <3 km des mines de cuivre, de cobalt et d'uranium (n=311) * *Sujets résidant dans un rayon de 3 – 10 km des mines de cuivre, de cobalt et d'uranium (n=132)* * *Sujets résidant à >400 km des mines de cuivre, de cobalt et d'uranium (n=40)*		Urine	**<3 km:** 3,11 (2,05 – 4,41) **3 – 10 km:** 3,06 (2,01 – 4,95) **>400 km:** 3,27 (1,90 – 4,87) **Cobalt (µg/g creat) :** **<3 km:** 1,34 (0,74 – 2,19) **3 – 10 km:** 5,72 (3,25 – 9,14) **>400 km:** 15,7 (5,27 – 43,2) **Chrome (µg/g creat) :** **<3 km:** 0,09 (0,06 – 0,12) **3 – 10 km:** 0,14 (0,09 – 0,21) **>400 km:** 0,17 (0,10 – 0,24) **Manganèse (µg/g creat) :** **<3 km:** 0,07 (0,02 – 0,19) **3 – 10 km:** 0,40 (0,11 – 1,09) **>400 km:** 0,32 (0,05 – 1,87)	entre les 3 groupes (< 3 Km, 3 – 10 km, >400 km) pour les conc. urinaire de nickel. **2.** Association négative et significative pour les 3 autres métaux (les conc. urinaires diminuant avec la distance). **3.** Les plus fortes différences sont celles des conc. urinaires de cobalt.
Chang et al. 2006	**Taïwan** * *Changhua City, Hemei, Lugang, Sioushuei, et Huatan: quartiers ayant une forte densité d'usines de fabrication des métaux (n=521)* ** Hsicou et Erhshui :*	n=641 (35 – 64 ans)	Sang	**Chrome:** **Exposés:** MG: 0,38 (0,36 – 0,40) µg/L **Référence:** MG: 0,27 (0,25 – 0,30) µg/L	**1.** Différence statistiquement significative des conc. de chrome entre les exposés et les non-exposés. **2.** Les conc. de chrome ont montré une diminution avec l'âge.

	quartiers ayant très peu d'usines (référence) (n=120)				
Smith-Sivertsen et al. (1998)	Nikel et Zapolyarny (**Russie**), Sor-Varanger (**Norvège**) * *Nikel (n=371) et Zapolyarny (n=418): Présence des mines de nickel* * *Sor-Varanger (n=902) : Région sans mines*	n=1691 (18 – 69 ans)	Mai – Octobre 1994 (Sor-Varanger) & Novembre 1994 – Avril 1995 (Nikel et Zapolyarny) Urine	**Nickel (µg/L)** : Sor-Varanger: MG=0,9 µg/L Nikel: MG=4,9 µg/L Zapolyarny: MG=2,8 µg/L	**1.** Les conc. de nickel urinaires étaient significativement plus grandes chez les résidents de Nikel et Zapolyarny, comparés à ceux de Sor-Varanger ($p<0,0001$) **2.** Hormis les résidents de Nikel, les conc. urinaires de nickel n'étaient pas associées à la proximité de la résidence des mines de nickel chez ceux vivant dans d'autres localités (ceci suggère la contribution relative plus importante d'autres sources d'exposition). **3.** Aucune corrélation entre les conc. de nickel urinaires et le sexe, mais ces conc. diminuaient sensiblement avec l'augmentation de l'âge ($p=0,01$).
Fagliano et al. 1997	New-Jersey (USA) * Comté de Hudson : *Sites contenant des déchets de chrome (n=1712)* **Sept autres régions situées en dehors du comté de*	n=2027 (1 – 61+ ans)	Juin et Décembre 1991 (Référence) Janv 1992 – Mars 1993 (Exposés) Urine	**Chrome:** **Exposés :** 1 – 18 ans : 0,28 µg/L ≥ 19 ans : 0,21 µg/L **Référence :** 1 – 18 ans : 0,23 µg/L	**1.** Chez les sujets de 1 – 60 ans, le fait de résider proche des zones de déchets était le plus fort prédicteur des conc. élevées de chrome urinaire, après ajustement sur d'autres

	Hudson (référence) : Régions sans déchets de chrome (n=315)	≥ 19 ans : 0,15 µg/L	prédicteurs. **2.** L'augmentation de la conc. était de 0,14 µg/L chez les 1 – 5 ans, 0,05 µg/L chez les 6 – 18 ans, et 0,04 µg/L chez les 19 – 60 ans. **3.** Aucune augmentation n'était présente chez les sujets de 61 ans et plus. **4.** La consommation de bière dans les 48h, les poussières, et le tabagisme ont aussi été identifiés comme étant positivement associés aux conc. de chrome

3. DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Notre analyse bibliographique nous a permis d'identifier 9 études (dont 4 portant spécifiquement sur les enfants) rapportant des concentrations biologiques de nickel en lien avec une résidence à proximité d'une zone minière (Verrica et al. 2014, Hinwood et al. 2014, Moreno et al. 2010, Dongarra et al. 2012, Ndilila et al. 2014, Coelho et al. 2014, Khlifi et al. 2014, Basu et al. 2011, Smith-Sivertsen et al. 1998). Trois autres portaient sur des populations vivant au voisinage d'industries (Mohmand et al. 2015, Vrijens et al. 2014, Aguilera et al. 2010). Sept études ont porté sur l'exposition au cobalt dont six en zones minières, 14 sur l'exposition au chrome (10 en zones minières) et 14 sur l'exposition au manganèse (10 en zones minières).

Les résultats quant à l'association entre imprégnation biologique par le nickel et résidence à proximité d'une mine sont divergents, puisque seulement la moitié des études montrent une association significative entre la concentration biologique (mesurée dans l'urine ou sang, cheveux, ongles…) et le lieu de résidence du sujet. À l'exception notable de Smith-Sivertsen et al. (1998) avec 1691 sujets, les études sur le nickel (et ceci est vrai aussi pour les autres métaux) sont de taille modeste (44% des études portent sur moins de 60 sujets), ce qui diminue la probabilité de mettre en évidence des associations compte tenu de la grande variabilité intra-individuelle des concentrations biologiques de ces métaux. Les autres facteurs, en plus de l'âge et du sexe, pouvant contribuer à l'imprégnation individuelle (consommation de tabac, de poisson par exemple) sont rarement pris en compte dans les comparaisons.

Dans les études identifiées, la composition géochimique du minerai et les émissions sont souvent mal caractérisées et les 4 métaux qui nous intéressent ne sont en général pas majoritaires dans l'exposition. On peut noter que lorsqu'il y a adéquation entre émission métallique majoritaire et mesure biologique, des associations entre proximité des zones minières et imprégnation biologique sont mises en évidence. C'est le cas pour le nickel (Smith-Sivertsen et al. 1998 ; mines de nickel, Russie-Norvège), pour le cobalt (Nkulu Banza et al. 2009 ; mines de cobalt, République démocratique du Congo), pour le chrome - chez les jeunes enfants seulement (Fagliano et al. 1997 ; déchets miniers chrome, USA) et pour le manganèse (Haynes et al. 2010 ; raffineries de ferromanganèse, USA).

Nous ne nous sommes basés que sur les études référencées dans la littérature scientifique internationale. Il est probable que des études d'impact de l'activité minière ont été conduites localement, incluant une mesure de l'exposition des populations avoisinantes, mais nous avons fait le choix de nous limiter aux publications dans les journaux scientifiques référencés.

4. BIBLIOGRAPHIE

- Aguilera I, Daponte A, Gil F, Hernandez AF, Godoy P, Pla A et al. 2010. Urinary levels of arsenic and heavy metals in children and adolescents living in the industrialised area of Ria of Huelva (SW Spain). ***Environ Int*** 36: 563 – 569
- Basu N, Nam D-H, Kwansaa-Ansah E, Renne EP, Nriagu JO. 2011. Multiple metals exposure in a small-scale artisanal gold mining community. ***Environ Res*** 111: 463 – 467
- Casarett and Doull's. Toxicology -The basic science of poisons. 7th edition. Curtis D. Klaassen, 2008, 1310p, chap 23 (toxic effects of metals) 942-951
- Chang F-H, Wang S-L, Huang Y-L, Tsai M-H, Yu S-T, Chang LW. 2006. Biomonitoring of chromium for residents of areas with a high density of electroplating factories. ***J Exp Sci Environ Epidemiol.*** 16: 138 – 146
- Chojnacka K, Saeid A, Michalak I, Mikukewicz M. 2012. Effects of Local Industry on Heavy Metals Content in Human Hair. ***Pol J Environ Stud*** 6: 1563 – 1570
- Christensen JM. 1995. Human exposure to toxic metals: factors influencing interpretation of biomonitoring results. ***Sci Total Environ*** 166:89-135.
- Coelho P, Costa S, Costa C, Silva S, Walter A, Ranville J et al. 2014. Biomonitoring of several toxic metal(loid)s in different biological matrices from environmentally and occupationally exposed populations from Panasqueira. ***Environ Geochem Health*** 36: 255 – 269
- Dongarrà G, VArrica D, Tamburo E, D'Andrea D. Trace elements in scalp hair of children living in differing environmental contexts in Sicily (Italy). ***Environ Toxicol Pharmacol.*** 34: 160 – 169
- Fagliano JA, Savrin J, Udasin I, Gochfeld M. 1997. Community Exposure and Medical Screening near Chromium Waste Sites in New Jersey. ***Reg Toxicol Pharmacol***. 26: S13 – S22
- Freire C, Koifman RJ, Fujimoto D, Cristina de Oliveira Souza V, Barbosa Jr F, Koifman S. Reference values of cadmium, arsenic and manganese in blood and factors associated with exposure levels among adult population of Rio Branco, Acre, Brazil. ***Chemosphere*** 128: 70 – 78
- Gibb HJ, Lees PSJ, Pinsky PF, Rooney BC. 2000. Lung cancer among workers in chromium chemical production. ***Am J Ind Med*** 38:115-126.
- Haynes EN, Heckel P, Ryan P, Roda S, Leung Y-K, Sebastian K et al. 2010. Environmental manganese exposure in residents living near a ferromanganese refinery in Southeast Ohio: A Pilot Study. ***Neurotoxicology*** 31: 468 – 474
- Heitland P and Köster HD. 2006. Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS. ***Clin Chimica Acta*** 365: 310 – 318
- Hinwood A, Callan AC, Heyworth J, McCafferty P, Sly PD. 2014. Children's personal exposure to PM10 and associated metals in urban, rural and mining activity areas. ***Chemosphere*** 108: 125 – 133

- Khlifi R, Olmedo P, Gil F, Feki-Tounsi M, Hammami B, Rebai A et al. 2014. Biomonitoring of cadmium, chromium, nickel and arsenic in general population living near mining and active industrial areas in Southern Tunisia. ***Environ Monit Assess*** 186: 761 – 779
- Lourenço J, Pereira R, Pinto F, Caetano T, Silva A, Carvalheiro T et al. 2013. Biomonitoring a human population inhabiting nearby a deactivated uranium mine. ***Toxicology*** 305: 89 – 98
- Madeddu R, Tolu P, Asara Y, Farace C, Forte G, Bocca B. 2013. Blood biomonitoring of metals in subjects living near abandoned mining and active industrial areas. ***Environ Monit Assess*** 185: 5837 – 5846
- Mohmand J, Shah Eqani SA, Fasola M, Alamdar A, Mustafa I, Ali N et al. 2015. Human exposure to toxic metals via contaminated dust: Bio-accumulation trends and their potential risk estimation. ***Chemosphere*** 132: 142 – 151.
- Molina-Villalba I, Lacasaña M, Rodríguez-Barranco M, Hernández AF, Gonzalez-Alzaga B, Aguilar-Garduño et al. 2015. Biomonitoring of arsenic, cadmium, lead, manganese and mercury in urine and hair of children living near mining and industrial areas. ***Chemosphere*** 124: 83 – 91
- Moreno ME, Acosta-Saavedra LC, Meza-Figueroa D, Vera E, Cebrian ME, Ostrosky-Wegman P et al. 2010. Biomonitoring of metal in children living in a mine tailings zone in Southern Mexico: A pilot study. ***Int J Hyg Environ Health*** 213: 252 – 258
- Ndilila W, Callan AC, McGregor LA, Kalin RM, Hinwood AL. 2014. Environmental and toenail metals concentrations in copper mining and non-mining communities in Zambia. ***Int J Hyg Environ Health*** 217: 62 – 69
- Nkulu Banza CL, Nawrot TS, Haufroid V, Decrée S, De Putter T, Smolders E et al. 2009. High human exposure to cobalt and other metals in Katanga, a mining area of the Democratic Republic of Congo. ***Environ Res*** 109: 745 – 752
- Schulz C, Angerer J, Ewers U, Heudorf U, Wilhem M, on behalf of the Human Biomonitoring Commission of the German Federal Environment Agency. 2009. Revised and new reference values for environ mental pollutants in urine or blood of children in Germany derived from the German Environmental Survey on Children 2003-2006 (GerESIV). ***Int J Hyg Environ Health*** 212: 637 – 647
- Smith-Sivertsen T, Tchachtchine V, Lund E, Bykov V, Thomassen Y, Norseth T. 1998. Urinary Nickel Excretion in Populations Living in the Proximity of Two Russian Nickel Refineries: A Norwegian-Russian Population-based Study. ***Environ Health Perspect.*** 106: 503 – 511
- Sorahan T, Burges DCL, Hamilton L, Harrington JM. 1998. Lung cancer mortality in nickel/chromium platers, 1946-95. ***Occup Environ Med*** 55:236-242.
- US CDC. 2004. Toxicological profiles for cobalt. Disponible sur http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp33.pdf (Consulté le 7 avril 2016)
- US CDC. 2005. Toxicological profiles for nickel. Disponible sur http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.pdf (Consulté le 7 avril 2016)

- US CDC. 2012a. Toxicological profiles for manganese. Disponible sur http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp151.pdf (Consulté le 7 avril 2016)
- US CDC. 2012b. Toxicological profiles for chromium. Disponible sur http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp7.pdf (Consulté le 7 avril 2016)
- Varrica D, Tamburo E, Milia N, Vallascas E, Cortimiglia V, De Giudici G. Metals and metalloids in hair samples of children living near the abandoned mine sites of Sulcis-Inglesiente (Sardinia, Italy). ***Environ Res*** 134: 366 – 374
- Vrijens J, Leemakers M, Stalpaert M, Schoeters G, Den Hond E, Bruckers L. 2014. Trace metal concentrations measured in blood and urine of adolescents in Flanders, Belgium: Reference population and case studies Genk-Zuid and Menen. ***Int J Hyg Environ Health*** 217: 515 – 527

5. ETAT D'AVANCEMENT DU PROJET ET LIVRABLES

Depuis le début du projet, plusieurs actions ont été réalisées.

- Au niveau des documents d'enquête : les questionnaires (général et alimentaire), les protocoles de prélèvements d'urines, les formulaires d'information et de consentement ont été élaborés et testés. Les questionnaires ont été installés sur tablettes électroniques dont sont équipés les enquêteurs.
- La stratégie de la phase 1 de l'enquête (mode d'inclusion des sujets) a été définie en novembre 2015 lors d'une mission sur place des partenaires de Rennes et de Québec : le choix des centres de santé inclus, les quotas de sujets par âge et sexe dans chaque centre, les procédures de suivi et de contrôle de qualité des données recueillies ont été finalisés.
- Un appel d'offres international a été ouvert par l'Inserm et le choix du laboratoire devant effectuer les analyses des ETM dans les urines a été arrêté.
- Une synthèse bibliographique des études nationales et internationales sur les résultats de bio-surveillance des ETM (livrable) a été effectuée, elle fait l'objet du présent rapport.

6. PERSPECTIVES

Le projet METEXPO (Niveaux d'imprégnation et déterminants de l'exposition humaine aux métaux en Nouvelle Calédonie) a été mis en place pour répondre aux deux questions suivantes :

- Les populations vivant au sein des zones d'influence des massifs ultramafiques calédoniens sont-elles exposées à des concentrations en ETM susceptibles de représenter un risque environnemental pour leur santé?
- Quel rôle jouent les activités minières sur ce risque sanitaire?

Il est conçu en deux phases : la première phase (A) consistera à obtenir une « photographie » du niveau d'imprégnation de la population générale de Nouvelle Calédonie au Ni, Co, Cr et Mn. La seconde phase (B) visera à identifier les principales sources de contamination de la population générale vivant dans des zones sur sites ultramafiques.

La première phase est en cours de réalisation et permettra à l'échelle du territoire de situer les niveaux d'imprégnation de la population calédonienne par rapport à des valeurs de référence et d'identifier le rôle de caractéristiques telles que l'âge, le sexe, le lieu de résidence, la consommation de tabac, ou l'alimentation (consommation de poisson, tubercules, etc…) pour expliquer ces niveaux.

La seconde phase visera, dans deux zones atelier d'environnement contrasté, à corréler les niveaux d'imprégnation biologiques avec les mesures de contamination environnementale (sols, poussières, eau potable, légumes, poissons …) mesurées au même moment, en plus d'identifier les principales sources d'exposition.

7. SYNTHESE NON TECHNIQUE

En raison de caractéristiques géochimiques locales associées ou pas à des activités humaines, les métaux peuvent être mobilisés et ainsi se retrouver en plus grande concentration dans l'environnement. Les travailleurs des mines, raffineries ou industries utilisatrices de ces métaux, peuvent faire l'objet d'une exposition importante (exposition professionnelle). Certaines activités minières (mines, raffinage) favorisent également la mobilisation de ces métaux des sols vers l'atmosphère et les réseaux hydrologiques. Une exposition de la population générale (non-professionnelle) n'est donc pas exclue, en particulier pour ceux vivant au voisinage de ces mines ou industries.

Plusieurs de ces métaux sont importants pour le fonctionnement de l'organisme. C'est le cas – entre autres – du fer (qui est un élément clé dans la fabrication de l'hémoglobine par les globules rouges), du manganèse et du cuivre (qui sont utiles pour l'activité de plusieurs enzymes), du chrome (qui intervient dans le contrôle du niveau de glucose sanguin). Cependant, lorsque ces métaux se retrouvent à des concentrations élevées dans l'environnement, ils peuvent causer des effets néfastes sur la santé des populations qui y sont exposées. En effet, plusieurs études en populations humaines ont suggéré que le fait d'être exposé aux métaux pouvait avoir un impact sur la santé humaine.

En préalable au projet METEXPO « Niveaux d'imprégnation et déterminants de l'exposition humaine aux métaux en Nouvelle Calédonie », une synthèse bibliographique a été conduite sur les études nationales et internationales publiées comparant les mesures de la concentration dans les fluides ou tissus humains du nickel, cobalt, chrome ou manganèse (particulièrement présents en Nouvelle Calédonie) dans des populations vivant en zone minière ou à proximité d'industries émettrices de ces métaux versus une population de référence. Ces études permettent d'évaluer l'impact de ces zones minières sur l'exposition de la population générale.

- **Circonstances d'exposition de la population générale en zone minière ou industrielle**

Dans les régions où les activités minières et les industries qui s'y rattachent sont présentes, les sols ont une concentration très élevée en métaux. Un contact prolongé avec ces sols pourrait entraîner une absorption de métaux par la peau. Ainsi, ce sont surtout les sujets travaillant dans la construction, les enfants jouant sur ces sols et ceux faisant des activités de poteries qui peuvent faire l'objet d'une absorption tégumentaire. L'activité minière favorise l'augmentation des concentrations de particules fines et de métaux dans l'air. L'exposition directe peut donc se faire par inhalation des particules contenant ces métaux. Pour les individus résidant au voisinage des zones minières/industrielles, les poussières constituent une source d'exposition supplémentaire. Ces poussières peuvent être mobilisées par les vents, les automobiles, ou les transports de minerais. L'absorption des métaux via les aliments est l'une des voies majeures d'exposition pour ceux consommant des aliments cultivés sur des sols contaminés par les métaux, ainsi que la consommation d'organismes aquatiques pêchés dans les eaux ayant une forte concentration en métaux. L'eau destinée à la consommation humaine constitue également une source d'exposition, qu'il s'agisse de l'eau de robinet ou celles des puits/sources. Les circonstances d'exposition varient avec l'âge (temps de séjour dans un même endroit, comportement (jeux extérieurs)). Les enfants

ont par ailleurs un rythme respiratoire plus élevé que les adultes, et consomment beaucoup plus d'eau/aliments par unité de poids corporel, ce qui favorise leur exposition aux sources locales de pollution. Par ailleurs, la distribution, le stockage et l'élimination des composés chimiques est différente chez les enfants et les adultes.

Les métaux émis par les mines et industries s'échappent dans l'atmosphère où ils sont adsorbés par les fines particules. Ils peuvent ainsi être entraînés par les vents, loin de leurs zones d'émission. Néanmoins, la concentration de ces métaux dans l'air est plus importante dans les zones d'émission et va décroître avec la distance. Ce paramètre (distance des lieux de résidence aux zones d'émission) a souvent été utilisé pour définir des zones exposées (proches) et non exposées (lointaines) dans les études épidémiologiques publiées.

Il faut noter que pour chacun des métaux d'intérêt, d'autres sources d'exposition existent comme la consommation de tabac, le port de prothèses ou même de bijoux ou l'utilisation de certains pesticides. Ces métaux ont aussi été retrouvés plus fréquemment dans certains aliments comme le poisson, les noix, les céréales ou le chocolat.

- **Synthèse de la littérature sur le lien entre résidence à proximité de zones minières ou industrielles et imprégnation biologique par le nickel, le cobalt, le chrome ou le manganèse**

Dans cette synthèse, les études portant uniquement sur les expositions professionnelles ont été exclues. Vingt et une études publiées entre 1997 et 2015 ont été identifiées qui rapportent une comparaison des niveaux biologiques des 4 métaux d'intérêt chez des sujets résidant à proximité des zones minières et/ou industrielles versus ceux vivant loin des zones minières et/ou industrielles. Elles ont été conduites sur tous les continents. La biorsurveillance a porté sur les urines, le sang mais aussi les cheveux ou les ongles.

Notre analyse bibliographique nous a permis d'identifier 9 études (dont 4 portant spécifiquement sur les enfants) rapportant des concentrations biologiques de nickel en lien avec une résidence à proximité d'une zone minière. Trois autres portaient sur des populations vivant au voisinage d'industries. Sept études ont porté sur l'exposition au cobalt dont six en zones minières, 14 sur l'exposition au chrome (10 en zones minières) et 14 sur l'exposition au manganèse (10 en zones minières).

Les résultats quant à l'association entre imprégnation biologique par le nickel et résidence à proximité d'une mine sont divergents, puisque seulement la moitié des études montrent une association significative entre la concentration biologique (mesurée dans l'urine ou sang, cheveux, ongles…) et le lieu de résidence du sujet. À l'exception notable d'une étude avec 1691 sujets, les études sur le nickel sont de taille modeste (44% des études portent sur moins de 60 sujets), ce qui diminue la probabilité de mettre en évidence des associations compte tenu de la grande variabilité intra-individuelle des concentrations biologiques de ces métaux. Les autres facteurs, en plus de l'âge et du sexe, pouvant contribuer à l'imprégnation individuelle (consommation de tabac, de poisson par exemple) ont rarement été pris en compte dans les comparaisons.

Dans les études identifiées, la composition géochimique du minerai et des émissions est souvent mal caractérisée et les 4 métaux qui nous intéressent ne sont en général pas majoritaires dans l'exposition. On peut noter que lorsqu'il y a adéquation entre émission métallique majoritaire et mesure biologique, des associations entre proximité des zones minières et imprégnation biologique sont mises en évidence. C'est le cas pour le nickel

(Smith-Sivertsen et al. 1998 ; mines de nickel, Russie-Norvège), pour le cobalt (Nkulu Banza et al. 2009 ; mines de cobalt, République démocratique du Congo), pour le chrome - chez les jeunes enfants seulement (Fagliano et al. 1997 ; déchets miniers chrome, USA) et pour le manganèse (Haynes et al. 2010 ; raffineries de ferromanganèse, USA).

Le projet METEXPO aura l'avantage, par rapport à la plupart des études publiées, de s'appuyer sur une bonne connaissance des émissions environnementales issues de l'activité minière, de porter sur une grande population (800 personnes) répartie sur tout le territoire de Nouvelle-Calédonie, de pouvoir comparer des populations vivant à des distances variables des zones d'émission et dans une région témoin (Iles Loyauté), et de mesurer par questionnaire les autres facteurs (consommation de tabac, alimentation…) qui peuvent contribuer à ces expositions.