

Université de Montréal

Département de santé environnementale et santé au travail, École de santé publique de l'Université de  
Montréal

**Élaboration d'une approche de biosurveillance humaine pour évaluer l'exposition aux  
métaux et éléments traces de la population libanaise et son association avec la  
consommation d'eau potable**

Par

Nessrine Nasser Eddine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de maîtrise ès science en santé  
environnementale et santé au travail option générale

Avril 2022

©Nessrine Nasser Eddine, 2022

[Nessrine.nasser.edine@umontreal.ca](mailto:Nessrine.nasser.edine@umontreal.ca)

Université de Montréal

Département de santé environnementale et santé au travail, École de santé publique de l'Université de Montréal

*Ce mémoire intitulé*

**Élaboration d'une approche de biosurveillance humaine pour évaluer l'exposition aux métaux et éléments traces de la population libanaise et son association avec la consommation d'eau potable**

*Présenté par*

**Nessrine Nasser Eddine**

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

**Mathieu Valcke**

Président-rapporteur

**Nolwenn Noisel**

Directeur de recherche

**Michèle-Bouchard**

Codirecteur

**Clémence Fillol**

Membre du jury

## Résumé

Dans le contexte libanais, les infrastructures de traitement et d'approvisionnement en eau potable ne sont pas optimales et il existe un manque de connaissances sur l'association entre la consommation d'eau et les niveaux d'exposition aux métaux et éléments traces. La présente étude est une première tentative faisant état de l'exposition aux métaux et aux éléments traces dans des sous-groupes de la population libanaise en utilisant une approche de biosurveillance multi-matrices. Les concentrations en 11 métaux et éléments traces (aluminium (Al), arsenic (As), cadmium (Cd), chrome (Cr), cuivre (Cu), fer (Fe), plomb (Pb), manganèse (Mn), sélénium (Se), uranium (U), zinc (Zn)) ont été mesurées dans des échantillons d'urine, de cheveux et d'ongles d'orteils d'un groupe de la population et les niveaux ont été comparés en fonction de l'âge, du sexe, du tabagisme, du statut économique, de la zone géographique et de la source d'eau potable. Alors que la plupart des concentrations urinaires et d'ongles n'étaient pas statistiquement différentes entre les hommes et les femmes, les concentrations mesurées d'éléments dans les cheveux étaient statistiquement plus élevées chez les femmes que chez les hommes. Les concentrations urinaires d'Al, Cu, Se et Zn étaient statistiquement plus élevées chez les enfants comparativement aux adolescents et aux adultes. Les concentrations de plusieurs éléments dans les cheveux et les ongles (As, Cd, Pb, Mn, Se dans les cheveux et les ongles plus Al, Fe dans les ongles d'orteils) étaient significativement plus élevées chez les enfants que chez les adolescents et/ou adultes (MG chez les enfants vs. les adolescents vs. les adultes dans les cheveux: 0,009 vs 0,009 vs. 0,005  $\mu\text{g As/g}$  ( $p<0,01$ ); 0,046 vs. 0,016 vs. 0,022  $\mu\text{g Cd/ g}$  ( $p<0,05$ ); 1,16 vs. 0,580 vs. 0,627  $\mu\text{g Pb/g}$  ( $p<0,1$ ); 0,305 vs. 0,168 vs. 0,275  $\mu\text{g Mn/g}$  ( $p<0,1$ ); 0,365 vs. 0,370 vs. 0,217  $\mu\text{g Se/g}$  ( $p<0,05$ ) et dans les ongles d'orteils : 17,0 vs. 14,3 vs. 7,31  $\mu\text{g Al/g}$  et 56,9 vs. 46,0 vs. 23,8  $\mu\text{g Fe/g}$  ( $p<0,05$ ). Le statut tabagique n'a aucune influence sur les concentrations de As, cd et Pb. Les niveaux de Cd, Pb et Mn étaient également statistiquement plus élevés dans les échantillons des sous-groupes ayant un statut économique inférieur (Cd et Pb dans les 3 matrices urines, cheveux et ongles d'orteils respectivement de 0,223  $\mu\text{g Cd/L}$  ( $p<0,1$ ); 0,062  $\mu\text{g Cd/ g}$  ( $p<0,05$ ) et 0,038  $\mu\text{g Cd/ g}$  ( $p<0,01$ ); 1,16  $\mu\text{g Pb/L}$  ( $p<0,05$ ); 1,84  $\mu\text{g Pb/ g}$  ( $p<0,01$ ) et 0,840  $\mu\text{g Pb/ g}$  ( $p<0,01$ ) et Mn dans les cheveux et ongles d'orteils respectivement de 0,434  $\mu\text{g Mn/ g}$  ( $p<0,05$ ); 0,689  $\mu\text{g Mn/g}$  ( $p<0,05$ ). Les mêmes tendances ont été observées pour la stratification en fonction de la zone géographique, mais la différence n'était pas statistiquement significative, sauf pour le Pb dans l'urine où les participants de Beyrouth centre avaient des niveaux urinaires significativement moins élevés que les autres

zones ( $0,560 \mu\text{g Pb/L}$  ( $p < 0,01$ )). Très peu de corrélations ont été identifiées entre les sources d'eau potable et les concentrations des métaux et éléments traces dans les urines, cheveux et ongles d'orteils. Cependant, une corrélation a été trouvée entre les niveaux d'As, Cd et Pb dans les cheveux et les ongles d'orteils respectivement ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,05$ ); ( $r = 0,310$ ,  $p < 0,05$ ) et ( $r = 0,270$ ,  $p < 0,1$ ). Dans l'ensemble, les résultats ont montré que la population était exposée à des concentrations plus élevées de certains métaux que les autres populations, une attention particulière doit être accordée à l'exposition aux As, Cd et Pb, Mn et Se. Bien que la source d'eau n'ait pas contribué à la différence dans les niveaux d'exposition, les niveaux de certains métaux et éléments traces différaient selon l'âge, le sexe, les zones géographiques de résidence et le statut économique. Il pourrait être pertinent d'étendre ce type d'enquête à une initiative de biosurveillance humaine à grande échelle dans la population libanaise afin de valider et de généraliser les résultats et d'observer les tendances temporelles dans le temps.

**Mots clés :** Biosurveillance, exposition populationnelle, contaminants environnementaux, cheveux, ongles d'orteils, urine, facteurs personnels, statut économique, zone géographique.

## Abstract

In the Lebanese context, drinking water treatment and supply infrastructures are not optimal and it exists a lack of knowledge on the association between water consumption and levels of exposure to metals and trace elements. The present study is a first attempt reporting exposure to metals and trace elements in subgroups of the Lebanese population using a multi-matrix biomonitoring approach. Concentrations of 11 metals and trace elements (aluminum (Al), arsenic (As), cadmium (Cd), chromium (Cr), copper (Cu), iron (Fe), lead (Pb), manganese (Mn), selenium (Se), uranium (U), zinc (Zn)) were measured in urine, hair and toenail samples from a population group and the levels were compared according to the age, gender, smoking status, economic status, geographic area, and source of drinking water. While most urinary and nail concentrations were not statistically different between men and women, measured element concentrations in hair were statistically higher in women than in men. Urinary concentrations of Al, Cu, Se and Zn were statistically higher in children compared to adolescents and adults. Concentrations of several elements in hair and nails (As, Cd, Pb, Mn, Se in hair and toenails plus Al, Fe in toenails) were significantly higher in children than in adolescents and/or adults (MG in children vs. adolescents vs. adults in hair: 0.009 vs. 0.009 vs. 0.005  $\mu\text{g As/g}$  ( $p < 0.01$ ); 0.046 vs. 0.016 vs. 0.022  $\mu\text{g Cd/g}$  ( $p < 0.05$ ), 1.16 vs. 0.580 vs. 0.627  $\mu\text{g Pb/g}$  ( $p < 0.1$ ), 0.305 vs. 0.168 vs. 0.275  $\mu\text{g Mn/g}$  ( $p < 0.1$ ), 0.365 vs. 0.370 vs. 0.217  $\mu\text{g Se/g}$  ( $p < 0.05$ ) and in the nails: 17.0 vs. 14.3 vs. 7.31  $\mu\text{g Al/g}$  and 56.9 vs. 46.0 vs. 23.8  $\mu\text{g Fe/g}$ . Smoking status has no influence on the concentrations of metals and trace elements. The levels of Cd, Pb and Mn were also statistically higher in the samples of the subgroups with a lower economic status (Cd and Pb in the 3 matrices urine, hair and toenails respectively of 0.223  $\mu\text{g Cd/L}$  ( $p < 0, 1$ ); 0.062  $\mu\text{g Cd/g}$  ( $p < 0.05$ ) and 0.038  $\mu\text{g Cd/g}$  ( $p < 0.01$ ); 1.16  $\mu\text{g Pb/L}$  ( $p < 0.05$ ); 1.84  $\mu\text{g Pb/g}$  ( $p < 0.01$ ) and 0.840  $\mu\text{g Pb/g}$  ( $p < 0.01$ ) and Mn in hair and toenails respectively 0.434  $\mu\text{g Mn/g}$  ( $p < 0.05$ ), 0.689  $\mu\text{g Mn/g}$  ( $p < 0.05$ ). The same trends were observed for stratification according to geographical area, but the difference was not statistically significant, except for Pb in urine where participants from central Beirut had significantly lower urinary levels than the others zones (0.560  $\mu\text{g Pb/L}$  ( $p < 0.01$ ). Very few correlations have been identified between the sources of drinking water and the concentrations of metals and trace elements in urine, hair and toenails. However, a correlation was found between As, Cd and Pb levels in hair and toenails respectively  $r = 0.4$ ,  $p < 0.05$ ),  $r = 0.310$ ,  $p < 0.05$ ) and  $r = 0.270$ ,  $p < 0.1$ ). Overall, the results showed that the population was exposed to higher concentrations of some metals than other populations,

particular attention should be paid to exposure to As, Cd and Pb, Mn and Se. Although water source did not contribute to the difference in exposure levels, levels of some metals and trace elements differed by age, sex, smoking status, geographic areas of residence, and economic status. It might be relevant to extend this type of investigation to a large-scale human biomonitoring initiative in the Lebanese population in order to validate and generalize the results and to observe temporal trends over time.

**Keywords:** Biomonitoring, Population exposure, Environmental contaminants, Hair, Toenails, Urine, Personal factors, economic status, Geographical area.

# Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	v
Table des matières.....	vii
Liste des tableaux.....	xi
Liste des figures .....	xii
Liste des sigles et des abréviations .....	xiii
Contribution de l'étudiante .....	xiv
Remerciements.....	xv
1. Introduction générale .....	16
1.1. Contexte de l'eau au Liban.....	16
1.2. État de connaissance sur les métaux et éléments traces .....	17
1.2.1. Définitions, classification et propriétés physicochimiques.....	17
1.2.2. Sources et voies d'exposition.....	18
1.2.3. Comportement toxicocinétique des métaux et éléments traces .....	19
1.2.4. Toxicité .....	22
1.2.5. La biosurveillance pour estimer l'exposition de la population aux métaux et éléments traces	30
1.2.6. Législation dans l'eau, denrées alimentaires et l'air .....	34
1.3. Problématique et objectifs.....	37

2.	Méthodes.....	37
2.1.	Description de l'étude .....	37
2.1.1.	Procédure de recrutement.....	38
2.1.2.	Échantillonnage et analyses de laboratoire .....	38
2.1.3.	Statistiques et comparaison avec les autres bases de données .....	41
3.	Article: Multi-matrices biomonitoring approach to assess exposure to metals and trace elements in the Lebanese population and association with drinking water consumption .....	42
3.1.	Abstract .....	43
3.2.	Introduction .....	44
3.3.	Materials and methods .....	46
3.3.1.	Study population and recruitment strategy .....	46
3.3.2.	Biological sampling of multiples matrices.....	46
3.3.3.	Water sampling .....	47
3.3.4.	Analysis of metals and trace elements in water, urine, hair and toenails samples.....	48
3.3.5.	Statistical methods and comparison with reference population.....	49
3.4.	Results .....	51
3.4.1.	Characteristics of participants.....	51
3.4.2.	Metals and trace elements concentrations in biological matrices .....	51
3.4.3.	Metals and trace elements concentrations in drinking water .....	53
3.4.4.	Correlations between metals and trace elements in drinking water and biological matrices (urine, hair and toenails).....	53



3.4.5. Concentrations of metals and trace elements in biological matrices according to economic status and geographical area .....	53
3.4.6. Comparison with biomonitoring data collected in other populations .....	54
3.5. Discussion .....	57
3.6. Conclusion.....	62
3.7. Acknowledgements .....	63
3.8. Author Contributions.....	63
3.9. Data Availability .....	63
3.10. Ethics approval.....	63
3.11. Consent to participate.....	63
3.12. Consent for publication .....	64
3.13. Conflict of interest.....	64
3.14. References .....	65
3.15. Tables .....	73
4. Discussion générale .....	97
4.1. Retour sur les principaux résultats et limites de l'étude.....	97
4.1.1. La comparaison avec d'autres bases de données .....	97
4.1.2. Le choix des matrices.....	98
4.1.3. La stratification en sous-groupes .....	99
4.1.4. Les sources et voies d'exposition .....	99

4.1.5. La surveillance biologique .....	100
4.1.6. Le recrutement et la stratégie d'échantillonnage .....	101
4.2. Les avantages de l'étude .....	101
5. Conclusions, intérêt de l'étude et perspectives futures .....	101
Bibliographie.....	103

# Liste des tableaux

## Introduction

Tableau 1 : Principaux effets sanitaires de quelques métaux et éléments traces adaptées de plusieurs organismes (ANSES, INRS, Santé Canada).....	25
Tableau 2 : Exemple de valeurs sanitaires de référence des métaux et éléments traces existantes et établies par différents organismes.....	28
Tableau 3 : Guide de qualité de l'eau potable ( $\mu\text{g/L}$ ) selon plusieurs organisations mondiales .	36

## Article

table 1: Limits of detection (LOD) of the studied metals and trace elements in urine, hair, toenails and water and detection rate according to the matrix analyzed by ICP-MS. ....	73
table 2: Characteristics of participants. ....	74
table 3: Distribution of metals and trace elements concentrations in the urine of the sampled Lebanese population (n=87). ....	75
table 4: Distribution of metals and trace elements concentrations in the hair of the sampled Lebanese population (n=90). ....	78
table 5: Distribution of metals and trace elements concentrations in the toenails of the sampled LEBANESE population (n=90). ....	81
table 6: Comparisons of concentrations ( $\mu\text{g/L}$ ) of the metals and trace elements in the drinking water (TW and BW) consumed by the studied population compared to published reference values in water. ....	84
table 7: Correlations (Pearson coefficients) of metals and trace elements in waters (TW and BW) and biological matrices (urine, hair, and toenails). ....	85
table 8: Levels of metals and trace elements in urine, hair and toenails according to geographical area and economic status. ....	86
table 9: Comparison of metals and trace elements concentrations in urine of participants and other populations.....	87
table 10: Comparison of hair and toenail concentrations of metals and trace elements in the study participants with those reported in other populations. ....	91

# Liste des figures

## Introduction

Figure 1: Relation dose réponse individuelle pour une substance essentielle .....	18
Figure 2: Réservoirs d'eau sur le toit d'un immeuble de Beyrouth .....	40

## Liste des sigles et des abréviations

ADWG : Australian Drinking Water Guidelines  
AESA : Autorité européenne de sécurité des aliments  
Al : Aluminium  
AM : Arithmetic mean  
As : Arsenic  
ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry  
BHE : Barrière hématoencéphalique  
Cd : Cadmium  
CDW : Federal-Provincial-Territorial Committee on Drinking Water  
Cr : Chrome  
Cu : Cuivre  
CHMS : Canadian Health Measure Survey  
EC : European Commission  
ENNS : Étude National Nutrition Santé  
ETM : Éléments traces métalliques  
Fe : Fer  
GerES : German Environmental Survey  
GM : Geometric mean  
INRS : Institut national de recherche et de sécurité (France)  
INSPQ : Institut national en santé publique du Québec  
IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry  
JECFA : Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives  
LOD : Limit of détection  
Mn : Manganèse  
NHANES : U.S. National Health and Nutrition Examination Survey  
NS : Non-fumeurs  
PCRWR : Pakistan Council of Research in Water  
P95 : 95e centile  
P50 : 50e centile  
Pb : Plomb  
Se : Sélénium  
S : Smokers  
TCEQ : Texas Commission on Environmental Quality  
U : Uranium  
USEPA : United States Environmental Protection Agency  
WHO : World Health Organization  
Zn : Zinc

## **Contribution de l'étudiante**

J'ai été impliquée dans plusieurs étapes de ce projet de recherche. Ainsi, j'ai collaboré à la réalisation de l'ensemble des activités de recherche au Liban et au Canada. Plus spécifiquement, j'ai été chargée de mener le projet et gérer le bon déroulement sous la supervision de mes directrices de recherche à savoir :

- La préparation des documents pour approbation éthique par le comité d'éthique de la recherche clinique (CERC)
- L'intégralité de la collecte des données au Liban qui s'est traduite par le recrutement de 90 participants libanais et à la collecte d'échantillons biologiques (urines, ongles d'orteils et cheveux) et d'eau potable.
- L'analyse des échantillons au cours d'un stage de recherche à l'Unité d'analyse de biomarqueurs/Xénobiotiques et nanoparticules de Michèle Bouchard (affilié au CReSP, Centre de recherche en santé publique, Université de Montréal).
- L'analyse statistique et l'interprétation des résultats qui ont mené à la rédaction de l'article scientifique soumis dans la revue internationale *Environmental Research*.
- La rédaction d'un premier jet de l'article et l'intégration des commentaires en fonction des différentes itérations de révisions de l'article par les directrices.

## Remerciements

Tout d'abord, il est important pour moi de commencer ce rapport de maîtrise par des remerciements.

Je voudrais adresser toute ma gratitude à mes directrices de recherche, Michèle Bouchard et Nolwenn Noisel qui m'ont beaucoup appris au cours de cette formidable expérience professionnelle. Je les remercie pour leur aide, le temps qu'elles m'ont consacré, leurs conseils précieux qui ont contribué à alimenter ma réflexion, leur supervision éclairée tout au long de la rédaction du mémoire et de l'article scientifique. Je les remercie également pour leur patience et leur écoute dans les moments difficiles quand j'étais en dehors du Québec. Je voudrais exprimer ma reconnaissance pour leur soutien économique, qui m'a permis de réaliser cette étude.

J'aimerais aussi gratifier les efforts de M. Denis Dieme et M. Marc Mantha, à l'Unité d'analyse de biomarqueurs/Xénobiotiques et nanoparticules de Michèle Bouchard (affilié au CReSP, Centre de recherche en santé publique, Université de Montréal) pour leur aide et leur disponibilité.

Enfin, je tiens à remercier nos partenaires locaux dont Michèle Kosremelli Asmar, directrice de l'Institut Supérieur de Santé Publique, Faculté de Médecine de l'Université Saint-Joseph de Beyrouth pour s'être investi dans la collecte des données sur le terrain libanais et pour m'avoir accueilli dans son établissement. Je remercie également le Laboratoire de toxicologie de la Faculté de pharmacie de l'Université Saint-Joseph de Beyrouth, avec qui j'ai pu travailler lors de la collecte des données.

Un grand merci à ma famille, pour leur amour, ainsi que leur soutien inconditionnel, à la fois moral et économique, qui m'a permis de réaliser cette étude et par conséquent ce mémoire.

# 1. Introduction générale

## 1.1. Contexte de l'eau au Liban

Le Liban possède d'importantes ressources hydriques et a longtemps été considéré comme le « château d'eau du moyen Orient ». Actuellement, la gestion de l'eau au Liban est assurée par quatre établissements publics d'exploitation des eaux représentant chacun une région (Beyrouth et Mont Liban, Liban Nord, Békaa et Liban Sud (EBML, 2017)). Cependant, les problèmes d'approvisionnement en eau potable sont récurrents (Allès et al., 2013). Les infrastructures déficientes dans le pays expliquent que seulement 78% des foyers sont alimentés en eau par le réseau public, dont la distribution est intermittente et de qualité très variable (Allès et al., 2013). Alternativement, les gens utilisent des puits privés pour extraire l'eau souterraine pour leurs besoins. Cependant, dans de nombreux cas, les puits privés sont contaminés en raison de l'évacuation inappropriée des eaux usées (Khair et al., 1994). Malgré des investissements récents, certaines usines de traitement des eaux usées ne fonctionnent pas adéquatement : seulement 58% des eaux usées sont traitées, le reste étant déversé généralement sans traitement dans les lacs et les rivières (Banque mondiale, 2016; Korfali et al., 2009). En effet, des sources font état de niveaux alarmants de pollution des eaux souterraines et de surface (Nakhle et al., 2003; Saad et al., 2005; Korfali et al., 2009; Nehme et al., 2014; Maatouk et al., 2014), provenant potentiellement des activités industrielles et agricoles et d'un traitement inadéquat des eaux usées (Korfali et al., 2009; Massoud et al., 2009), bien que peu de résultats aient été publiés à ce jour. Devant une probabilité élevée de contamination de l'eau potable, plus de 60% des Libanais achètent de l'eau en bouteille pour leur consommation personnelle et sous différentes formes (bonbonnes, petites bouteilles et grandes bouteilles de divers marques) (Ghiotti et al., 2013; Banque mondiale, 2013) avec toutefois une incertitude sur la provenance de certaines eaux embouteillées, et en particulier les bonbonnes utilisées dans la préparation des aliments. L'eau potable du réseau stockée dans des réservoirs est utilisée pour de nombreux autres usages agricoles (irrigation des cultures) et domestiques (préparation de la nourriture, bain/douche, brossage des dents, lavage des vêtements, etc.). L'absence d'eau potable au robinet laisse libre court à une véritable industrie de l'eau minérale puisque 44 sociétés sont reconnues par le ministère de la santé publique. Compte tenu de l'absence d'équipements adéquats et des coûts élevés d'analyses, seuls les paramètres microbiologiques et



physicochimiques dans l'eau sont mesurés (Halwani et al., 2004) excluant ainsi les mesures des contaminants chimiques. Dans le but de combler ces lacunes de caractérisation de la pollution chimique de l'eau, des auteurs (Chbib et al., 2017) se sont penchés sur la contamination des sols et des eaux souterraines par les métaux et éléments traces (As, Pb, Cr, Cu, Zn et Cd) ainsi que sur la prévalence accrue de certaines maladies (maladies nerveuses, anomalies congénitales et cancer) mais ces analyses n'étaient que parcellaires. Ainsi, l'utilisation de l'eau du réseau est faite sans connaître les niveaux potentiels de contamination chimique ainsi que l'impact sur la population.

## **1.2. État de connaissance sur les métaux et éléments traces étudiés**

### **1.2.1. Définitions, classification et propriétés physicochimiques**

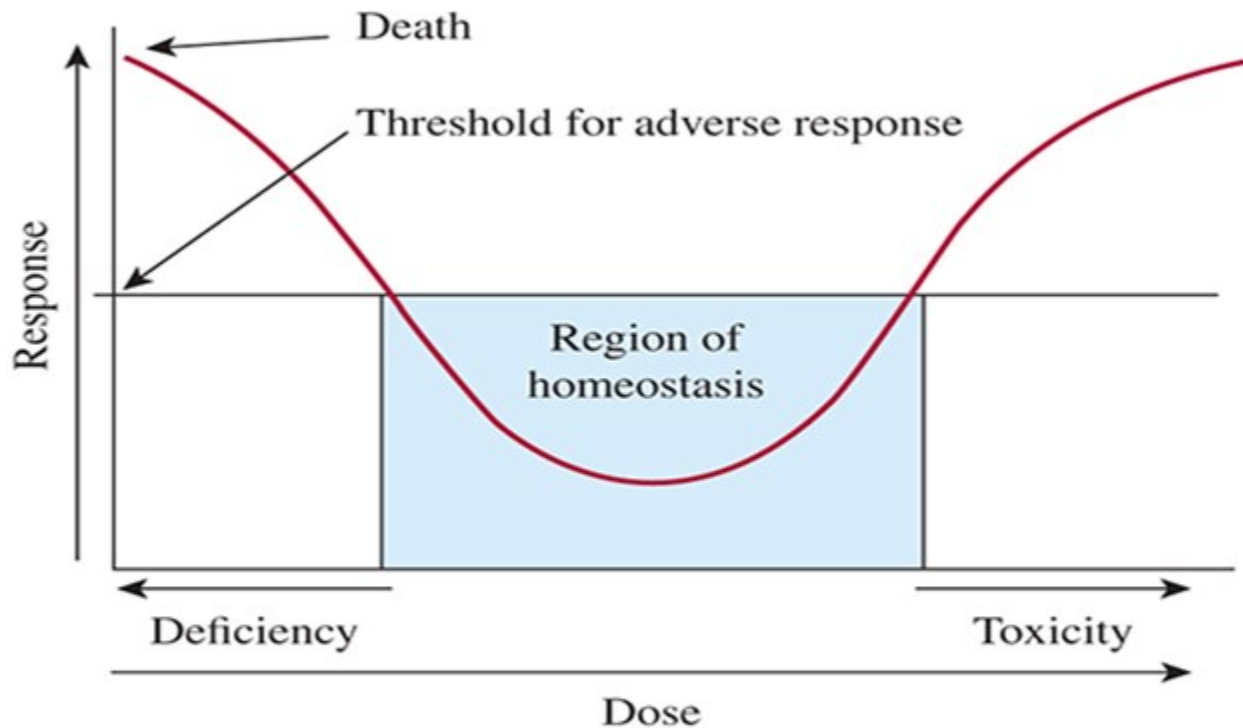
Les éléments chimiques métalliques tels que le plomb, le cadmium, l'arsenic, l'aluminium, le cuivre, le zinc ou encore le manganèse sont ubiquitaires puisqu'ils sont présents à la fois dans l'air, l'eau, les sols et l'alimentation.

Les métaux lourds sont généralement définis comme étant des éléments métalliques naturels ayant une masse volumique élevée, supérieure à  $5 \text{ g/cm}^3$  (International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC, 2019); Citepa, 2019). Cependant, cette classification est de plus en plus discutée compte tenu du fait que certains éléments inclus dans cette catégorie ne sont pas des métaux (p ex., l'arsenic est un métalloïde et le sélénium est un élément non-métallique). De ce fait, il est préférable de les appeler « éléments traces métalliques, ETM » ou « éléments traces ». Ils ont des propriétés physicochimiques qui leur confèrent plusieurs applications intéressantes, tels que leur dureté, malléabilité, propriété catalytique, résistance à la chaleur et bon conducteur de la chaleur et de l'électricité.

Certains éléments traces (Co, Se, Mn, Cu, Fe) sont des éléments essentiels et ont une fonction biologique dans notre organisme alors que d'autres ne sont pas nécessaires aux activités physiologiques de notre corps, et sont en général toxiques (non-essentiels) (Citepa, 2019). Concernant les effets toxiques biologiques, pour les éléments non-essentiels, à l'exception des cancérogènes, seules des concentrations dépassant un seuil conduisent à l'apparition de l'effet toxique (Eaton et al., 2013) alors que les éléments essentiels peuvent avoir des effets néfastes à la

fois en présence de trop faibles ou trop fortes concentrations (voir Figure 1) (Aleksunes et al., 2021).

**Figure 1: Relation dose réponse individuelle pour une substance essentielle**



Source: Curtis D. Klaassen, John B. Watkins III:  
*Casarett & Doull's Essentials of Toxicology, 4e*

### 1.2.2. Sources et voies d'exposition

Les éléments traces sont présents naturellement dans la roche et la croûte terrestre. Ils sont libérés dans l'environnement par différents processus naturels tels que l'érosion, la sédimentation, le volcanisme et les activités tectoniques ou encore par des activités anthropiques telles que les activités industrielles, agricoles et urbaines (Statistique Canada, 2015). Même s'ils sont présents naturellement dans notre environnement, à l'exception de phénomènes naturels comme les volcans, c'est leur extraction et exploitation importante dans l'industrie (mines, extraction de la matière première, incinérateurs, etc.) et l'agriculture de même que le transport qui contribuent massivement aux rejets de particules métalliques dans l'air (Gouvernement du Québec, 2021). La combustion de fossiles liquides ou solides (charbon, pétrole) contribue également au rejet de métaux dans l'environnement via les cendres, les vapeurs et fumées (Gérard, 2001). Les

principales sources d'exposition dans la population générale sont l'ingestion d'aliments, d'eau, de poussières et la consommation de cigarettes (Gérard, 2001). Les sources alimentaires proviennent de la consommation de poissons et autres produits de la mer (Cd, Hg, As, Cr), de céréales sous diverses formes qui nécessite des épandages d'engrais phosphatés riches en cadmium (pain, viennoiseries, céréales) puis par le riz pour l'arsenic (ANSES, 2018). Outre leur présence naturelle dans les sols, les sources hydriques proviennent des émissions industrielles (issus de la fabrication de batteries, de peintures) puis des anciennes canalisations d'eau en plomb (Santé Canada, 2013).

### **1.2.3. Comportement toxicocinétique des métaux et éléments traces**

#### **1.2.3.1. Absorption**

Dans la population générale non exposée professionnellement, la voie orale est la voie principale d'exposition aux éléments métalliques (Santé Canada, 2013). Par exemple, l'arsenic est essentiellement absorbé par voie digestive (jusqu'à 95%) (INRS, 2022; Zheng et al., 2002)). Pour le plomb, l'absorption par voie orale représente 3-10 % du plomb ingéré pour l'adulte et jusqu'à 50 % pour enfant (Alexander et al., 1974). Cette absorption chez les enfants augmente dans les carences nutritionnelles en fer et en calcium (ATSDR, 2007). Pour le cadmium, environ 2/3 du cadmium absorbé provient des denrées alimentaires mais l'absorption digestive est de 3-7 % et augmente en présence d'une carence en fer, de la faible teneur en calcium et de protéines. Pour le manganèse, une faible fraction ingérée (1-5%) est absorbée (Davis et al., 1993). La voie respiratoire est généralement négligeable dans la population générale mais peut devenir une voie importante pour les travailleurs (concentrations de l'ordre des  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) ou encore chez les individus qui demeurent à proximité de sources importantes (industries) (concentrations de l'ordre des centaines de  $\text{ng}/\text{m}^3$ ). Néanmoins, le poumon étant un organe cible, les effets respiratoires sont une préoccupation. La voie cutanée est également une voie d'exposition négligeable (1% pour arsenic) (ATSDR, 2005) dans la population générale mais est associée dans certains cas à des effets locaux (hypersensibilité par exemple dans le cas du nickel). Pour les composés solubles du chrome (VI), l'absorption se fait essentiellement par le tractus respiratoire, moins bien par le tractus gastro-intestinal (2-9%) et peu par la voie cutanée (INRS, 2016). La faible absorption digestive du chrome s'explique par le fait que le chrome (VI) est réduit en chrome (III) par l'acidité gastrique, celui-ci étant peu absorbé. L'absorption de l'aluminium par voie orale reste faible, presque nulle par voie

percutanée et aucune donnée pour l'inhalation. (INRS, 2021). Pour le sélénium, l'absorption varie de 44-95 % de la dose ingérée (INRS, 2011).

### 1.2.3.2. Distribution

Les métaux et éléments traces se stockent principalement dans les os, le foie, les reins et le cerveau. Par exemple, le **plomb** diffuse du sang vers les os et organes tels que le cerveau et les reins. Bien qu'une partie soit évacuée par les fèces et les urines, le plomb s'accumule dans les os et les dents (INRS, 2020). Avec le vieillissement, le plomb accumulé se redistribue dans le sang. Le plomb traverse bien la barrière hématoencéphalique (BHE) (Lidsky et al., 2003). Le plomb qui circule dans le sang représente moins de 1% de la charge corporelle totale, passant à 8 % dans le cas de tissus mous (AESAs, 2010). La demi-vie du plomb est approximativement de 30 jours dans le sang et les tissus mous et de 10-30 ans dans les os (AESAs, 2010). Du fait de cet écart dans les demi-vies, **il y a un échange continu entre les os, le sang et les tissus mous** de sorte que les concentrations restent constante dans ces matrices. L'arsenic inorganique s'accumule dans les organes tels que foie, la peau, les phanères et les poumons (INRS, 2022). Le **cadmium** se lie à 70 % aux érythrocytes du sang et une autre partie s'accumule dans le foie et le rein en formant des composés métalliques avec l'urée mais l'accumulation est principalement dans les reins. Chez les enfants, la barrière hémato-encéphalique (BHE) est immature et de ce fait, la plupart des éléments étudiés sont distribués jusqu'au cerveau en la traversant (INRS, 2022).

**L'arsenic** est transporté dans le sang et se distribue aux différents organes (foie, vessie, poumons et reins surtout) avec une demi-vie sanguine d'une heure et s'accumule dans les os, muscles, les tissus riches en kératine tels que la peau, les cheveux et les ongles en raison de son affinité pour les groupements sulfhydriles. Enfin, l'arsenic traverse bien la barrière hémato-encéphalique (BHE) (possible accumulation dans le cerveau) et la barrière placentaire (Medda et al., 2020). Pour le chrome, après exposition répétée, il y a une accumulation dans les poumons, foie, rein, duodénum, surrénales et les testicules (INRS, 2016). Concernant l'aluminium, une fois absorbé, il se lie à des protéines sanguines et se distribue dans les organes, principalement les os et les poumons.

### 1.2.3.3. Métabolisme

Il y a des métaux et éléments traces qui par leur non dégradabilité sont retrouvés tel quel dans les urines et d'autres tels que l'arsenic que l'on retrouve sous une autre forme chimique. L'arsenic est

métabolisé en acide mono- et di-méthylarsonique (MMA et DMA), tous deux éliminés dans les urines en quelques jours (90% en six jours) (INRS, 2022), mais pouvant également s'accumuler dans les cheveux. Le chrome (VI) est réduit dans les organes en chrome (III) qui forme des complexes avec le glutathion. Lors de cette réduction, il se forme du chrome (V) probablement responsable de la toxicité du chrome (European Chemicals Bureau, 2005; Fairhurst et al., 1989). Pour le fer, il est lié à la transferrine pour son transport jusqu'aux organes comme la rate et le foie, où se fera la fabrication de l'hémoglobine. Pour les éléments essentiels, le métabolisme est largement lié à l'homéostasie (p ex., fer et hémoglobine, etc.).

#### **1.2.3.4. Excrétion**

Dans la majorité des cas, l'élimination est polyphasique et dépend de la charge corporelle accumulée au fil du temps (accumulation dans les os ou dans le foie par exemple) et de la redistribution à partir des sites de stockages. Par exemple, pour l'élimination polyphasique du plomb, la première période a une demi-vie très brève d'environ 30 mn ce qui correspond à la phase de distribution alors que la seconde période correspond à son élimination à partir des tissus mous de 30 jours puis la phase terminale qui correspond à son élimination des tissus osseux avec une demi-vie de plus de 10 ans. Ce relargage du plomb entraîne une contribution aux concentrations sanguines pouvant dépasser le seuil d'effet toxique (INRS, 2020). L'excrétion du plomb se fait principalement par les urines (75%) et les fèces (25%) (Klaassen, 2008). Pour l'aluminium, la demi-vie initiale est quelques heures alors que la demi-vie terminale peut atteindre plusieurs années. Pour le cadmium, la demi-vie initiale dans le sang de 40 à 80 jours avec une élimination dans les selles et les urines (INRS, 2022). Cependant, en raison de sa forte bioaccumulation dans les tissus foie et rein, sa demi-vie finale se trouve autour de 15-20 ans (Wang et al., 2013; UNEP, 2004; ANSES, 2012). L'arsenic est essentiellement éliminé dans les urines, sous formes inchangée ou sous formes méthylés. Par voie orale, 45-85% arsenic absorbé sont éliminés dans les urines dans les 3 jours suivant l'exposition. On retrouve le DMA (40-75%), puis l'arsenic inorganique (20-25%) et MMA (15-25%) (Apostoli et al., 1999). Pour le chrome, l'excrétion est essentiellement urinaire (>80 %) et tri phasique (7h, 15-30 jours, 4 ans). Le chrome peut également être éliminé de façon mineure dans les cheveux, ongles, lait et sueur. Concernant l'aluminium, la partie absorbée est éliminée via les urines, alors que l'aluminium non absorbé est éliminé par les fèces (INRS, 2021). L'élimination du fer se fait principalement par desquamation des cellules

digestives et des pertes sanguines (INRS, 2021). Pour le sélénium, l'élimination est essentiellement triphasique avec des demi-vies respectives de 1 jour, 8-10 jours et 115-116 jours et urinaire (50-70%) sous forme inchangé ou dérivés méthylés (INRS, 2011).

## **1.2.4. Toxicité**

### **1.2.4.1. Principaux effets toxiques connus**

Ce mémoire ne présente pas toutes les données de toxicité mais présente plutôt les effets les plus sensibles sur la santé suite à une revue de la littérature scientifique récente. Globalement, de nombreux effets néfastes sur la santé humaine et animale ont été décrits (ex : Pb, Cd, Cr) (Ciesielski et al., 2012; Lanphear et al., 2005). Pour certains composés, des études récentes suggèrent que des effets subtiles (infracliniques) peuvent apparaître lors d'exposition à de faibles concentrations (Tartaglione et al., 2016; Takeda, 2011; Lanphear et al., 2005). Le tableau 1 résume les principaux effets sanitaires décrits par plusieurs organismes internationaux (ANSES, INRS et Santé Canada).

Concernant les troubles neurodéveloppementaux et comportementaux chez les enfants, certaines preuves ont été démontrées entre l'exposition aux métaux pendant l'enfance, en particulier à l'arsenic et au manganèse et des effets neurodéveloppementaux chez les enfants, moins d'évidence pour le cadmium (Ciesielski et al., 2021; Rodríguez-Barranco et al., 2014; Bouchard et al., 2011). Pour l'arsenic, les auteurs ont associé une augmentation de 50% de l'arsenic dans l'eau potable à une diminution significative de 0,56 du quotient intellectuel (QI) global chez les enfants entre 5 et 15 ans (INSPQ, 2013). Pour le manganèse, une augmentation de 50% du manganèse dans les cheveux des enfants entre 6 et 13 ans a été associée à une baisse significative respectivement de 0,7 dans le (QI) global et de 1,26 dans le (QI) verbal (INSPQ, 2013). Pour les troubles comportementaux, le manganèse suggère une association au trouble du déficit de l'attention (TDAH) (INSPQ, 2013). On a longtemps pensé que le manganèse était inoffensif pour la santé (jusqu'à 11 mg/jour chez l'adulte) mais de plus en plus de preuves scientifiques remettent en cause cette théorie. L'exposition à des doses faibles de plomb chez les nourrissons et enfants a été associée à des effets sur le développement intellectuel et le comportement (Lanphear et al., 2005). De plus en plus d'études observationnelles et expérimentales ont démontré le lien entre les niveaux et les effets neurodégénératifs du plomb (p. ex., déclin cognitif) (Shih et al., 2006) mais le poids

de ces preuves est limité pour des concentrations sanguines en plomb <10 µg /dL (Santé Canada, 2013).

De nombreuses études ont associé un lien entre l'exposition chronique au plomb pour des concentrations sanguines en plomb < 10 µg /dL et des effets cardiovasculaires nocifs (p. ex., accident vasculaire cérébral, cardiotoxicité) chez les humains (Lanphear et al., 2018). Ekong et al. (2006) ont conclu à l'issue d'un examen d'ouvrages épidémiologiques que le plomb a des effets néphrotoxiques à des concentrations sanguines en plomb <5 µg /dL en particulier chez les populations vulnérables (hypertension, diabète, et/ou néphropathie). Les principaux effets sur la reproduction observés chez les femmes exposées à des faibles concentrations de plomb incluent des retards de la maturation sexuelle (Selevan et al., 2003; Hausser et al., 2008), le risque de fausse couche (Borja-Aburto et al., 1999) et un faible poids des nouveaux nés ou de naissances prématurés (Cantonwine et al., 2010).

L'exposition chronique à des niveaux élevés d'arsenic est associée à des lésions cutanées, une atteinte des nerfs périphériques et des problèmes cardio-vasculaires (INRS, 2022). De plus en plus de données probantes indiquent que l'arsenic est associé à l'intolérance au glucose et au diabète de type 2, à des lésions cutanées, aux cancers de la vessie, du poumon, à des maladies cardiovasculaires (Farzan et al., 2016; Boisset et al., 2017). Des études ont détecté un potentiel perturbateur endocrinien de l'arsenic chez l'homme (Davey et al., 2007; Perez et al., 2003).

Le cadmium est un cancérigène reconnu pour l'humain. Le CIRC pour le cadmium est basé sur des études en milieu professionnel avec l'inhalation comme principale voie d'exposition (CIRC, 2012), autre que celle à laquelle est exposée la population générale. L'exposition au cadmium a été associée à une néphrotoxicité (Satarug et al., 2020) et peut provoquer une fragilisation osseuse. Concernant les effets osseux du cadmium, des études ont mis en évidence le lien entre l'exposition prolongée au cadmium par voie orale et la fragilité osseuse (maladie Itaï-Itaï, 1950). Engström et al. (2012) ont signalé une corrélation entre une exposition au cadmium (< 1,0 µg/g de créatinine) et une baisse de la densité osseuse. Récemment, Moberg et al. (2017) ont démontré que des niveaux élevés de cadmium sanguin (>0,51 µg/L) n'augmentaient pas le risque de fractures osseuses chez les femmes d'âge moyen (52-63 ans) mais doubleraient le taux de mortalité global. L'exposition

chronique au cadmium a été également associée à des effets cardio-vasculaires (Everett et al., 2008; Eum et al., 2008).

Pour le chrome, la toxicité varie selon la forme chimique. Le chrome trivalent (chrome III) est un élément essentiel pour le métabolisme glucidique chez l'humain comparé au chrome hexavalent (Chrome VI) qui est un cancérigène avéré (INRS, 2016). Chez l'animal, des cancers de l'estomac, intestins et cavité orale ont été documentés lors d'exposition orale aux chrome (VI). Chez l'homme une exposition chronique par l'eau de boisson entraîne des effets gastro-intestinaux (ulcération buccale, douleur de l'abdomen et vomissements) et hématologiques (anémie, leucocytoses et neutrophiles immatures) (ANSES, 2012).

Pour des éléments essentiels comme le sélénium, le manganèse ou le cuivre, la toxicité est directement reliée à la dose d'exposition : les effets indésirables ont été largement démontrés et apparaissent en cas de carences ou de surdose (excès) (Vinceti et al., 2009; Scheiber et al., 2013; Whitfield et al., 2010) (voir Figure 1).



**Tableau 1 : Principaux effets sanitaires chez l'homme des métaux et éléments traces étudiés adaptés de plusieurs organismes (IARC, INRS, US EPA).**

Éléments	Effets sanitaires	Références
Aluminium	Effets respiratoires Effets neurologiques Effets cutanés	(INRS, 2021)
Arsenic	Effets cutanés Effets respiratoires Effets oculaires Effets neurologiques Effets cardio-vasculaires Effets hépatiques Effets génotoxiques Effets cancérigènes : groupe 1 (poumon, vessie et peau) Effets sur la reproduction	(INRS, 2022) (IARC, 2004)
Cadmium	Effets rénaux (atteintes des tubules proximaux) Effets respiratoires Effets osseux Effets Cardio-vasculaires (athérosclérose, pression artérielle, infarctus du myocarde chez les femmes mais pas chez les hommes) Cancérigène groupe 1 (poumon, prostate, rénale et hépatique) Effets génotoxiques (non concluants) Effets sur la reproduction (non concluantes)	(INRS, 2022) (IARC, 1993b) (US EPA, 1999)
Chrome	Effets digestifs Effets cutanés Effets respiratoires Effets rénaux (néphrites tubulaires) Effets cancérigènes : Chrome VI : groupe 1 (as carcinogenic to human) (poumon). Chrome III : groupe 3 (not classifiable) Effets génotoxiques (résultats négatifs) Effets sur la reproduction (pas de conclusion)	(INRS,2019) (IARC, 1990)
Cuivre	Cancérigène (poumon)	(INRS, 2013)

	Effets respiratoires Effet génotoxique (pas de données) Effets sur la reproduction (pas de données)	
Fer	Aucun effet connu en chronique	(INRS, 2021)
Manganèse	Effets nerveux (manganisme chronique) Effets respiratoires (pneumonie manganique) Effets sur la reproduction	(INRS, 2015)
Plomb	Effets neurologiques (encéphalopathie, fonctions cognitives, neuropathie périphérique et atteintes auditives) Effets rénaux (néphropathie et insuffisance rénale) Effets cardiovasculaires (p ex., pression artérielle, pathologie artérielle périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche) Effets hématologiques (p ex., anémie normochrome normocytaire) Effets métaboliques (p ex., crise de goutte) Effets endocriniens (p ex., anomalies dans les hormones thyroïdiennes et sexuelles) Effets système immunitaire (résultats discordants) Effets génotoxiques (résultats discordants) Effets cancérigènes : 2 A (probablement cancérigène) (IARC, 2006). Likely to be carcinogenic to humans (US EPA, 2004)	(INRS, 2020) (IARC, 2006) (US EPA, 2004)
Sélénium	Effets divers non spécifiques: asthénie, irritabilité, gastrointestinaux, des signes d'irritation cutanée, nasale ou oculaire Effets cancérigènes : relation inverse entre le taux de Se sanguin et l'incidence de cancer dans les limites d'une ingestion quotidienne de Se n'entraînant pas d'effets toxiques (< 400 µg/j). Effets sur la reproduction (effet tératogène écarté)	(INRS, 2011)
Uranium	Effets rénaux (néphropathie tubulaire par uranium soluble) Effets respiratoires (uranium insoluble) Effets sur la reproduction	(ATSDR, 2013)
Zinc	Effets cancérigènes (aucun lien) Effets sur la reproduction (aucune anomalie) Divers par voie orale : céphalées, nausées, diarrhées et douleurs épigastriques, augmentation des enzymes pancréatiques	(INRS, 2020)

#### **1.2.4.2. Valeurs toxicologiques de référence**

Une valeur toxicologique de référence (VTR) est un indice toxicologique qui permet, par comparaison avec l'exposition, de qualifier ou quantifier un risque pour la santé humaine (ANSES, 2022). Le mode d'élaboration des VTR dépend des mécanismes d'action toxicologique des substances. Ainsi, il existe des VTR « sans seuil de dose » et des VTR « avec seuil de dose ». Les VTR sont souvent établies à partir des effets toxiques les mieux caractérisés. Les VTR sont largement utilisées dans l'évaluation quantitative des risques sanitaires. En fonction de l'année et des institutions (ex : JECFA, EFSA et ATSDR), plusieurs VTR ont été définies en population générale (Tableau 2). Ces valeurs toxicologiques de références (VTR) sont de plus en plus issues de la modélisation de la relation dose-réponse. Une dose repère est associée à un effet indésirable dans un pourcentage déterminé de la population 1%, 5% ou 10 % (Boisset et al., 2017).

Pour le cadmium, la néphrotoxicité sert de base à la détermination des valeurs limites biologiques par les instances sanitaires et sont basées sur l'étude des relations entre le cadmium urinaire et les marqueurs de la fonction rénale (par exemple  $\beta$ 2M, N-acétyl- $\beta$ -glucosaminidase (NAG)). L'exposition orale à la suite de l'ingestion de denrées alimentaires représenterait les sources principales d'exposition au cadmium ce qui a permis d'établir une VTR orale en utilisant le modèle PBPK de Kjellström et Norberg (1978) (Béchaux et al., 2014; ANSES, 2017) qui établit un lien entre les concentrations urinaires et une valeur d'exposition par voie orale. Grâce à ce modèle PBPK, des VTR chroniques pour le cadmium par voie orale ont été dérivées à partir des effets rénaux et osseux et sont disponibles dans le Tableau 2.

**Tableau 2 : Exemple de valeurs sanitaires de référence des métaux et éléments traces existantes et établies par différents organismes.**

Éléments	Organisme, année	Type de VTR	Effet critique à la base de la VTR	Voie d'exposition	VTR	Unité
Arsenic inorganique	EPA (IRIS, 2007)	Chronique RfD	LOAEL of 0,00008 mg/kg/jour pour des effets cutanés et des complications vasculaires observés dans la population agricole Taïwanaise exposée à l'arsenic par l'eau de puit	Voie orale	3E-4	mg/kg/j
Arsenic inorganique	ATSDR, 2007	Niveau de risque minimal Chronique	LOAEL de 0,00008 mg/kg/jour pour des effets cutanés observés dans la population agricole Taïwanaise exposée à l'arsenic par l'eau de puit	Voie orale	3E-4	mg/kg/jour
Cadmium	JECFA, 2010	Dose hebdomadaire tolérable	Effets rénaux (atteintes tubulaires rénales)	Voie orale	5,6	µg/kg pc/sem
Cadmium	EFSA, 2009	Dose journalière tolérable	Effets rénaux (atteintes tubulaires rénales)	Voie orale	0,36	µg/kg pc/j
Cadmium	ATSDR, 2012	Niveau de risque minimal	Effets rénaux (atteintes tubulaires rénales)	Voie orale	0,1	µg/kg pc/j
Cadmium	ANSES, 2012	Chronique	Incidence combinée de tumeurs pulmonaires chez le rat (étude animale)	Inhalation	0,31	µg/m <sup>3</sup>

Cadmium	ANSES, 2012	Chronique	Augmentation de 5% de l'atteinte tubulaire dans la population générale	Inhalation	0,45	µg/m <sup>3</sup>
Chrome III sels insolubles	ATSDR, 2012	Niveau de risque minimal Intermédiaire	LOAEL of 3 mg/m <sup>3</sup> pour inflammation dans les poumons des rats	Inhalation	5,00E-03	mg/m <sup>3</sup>
Chrome III sels solubles	ATSDR,2012	Niveau de risque minimal Intermédiaire	LOAEL of 3 mg/m <sup>3</sup> pour des lésions nasales et du larynx chez le rat	Inhalation	1,00E-04	mg/m <sup>3</sup>
Chrome VI	ATSDR, 2012	Niveau de risque minimal Intermédiaire et chronique	LOAEL 0,002 mg/m <sup>3</sup> des effets sur les voies respiratoires supérieurs chez l'homme	Inhalation	5,00E-6	mg/m <sup>3</sup>
Chrome III sels insolubles	EPA (IRIS, 2008)	Chronique RfD	NOAEL pour des effets systémiques chez le rat	Voie orale	1,5	mg/kg/jour
Chrome VI	ATSDR,2012	Chronique MRL	Benchmark dose de 0,09mg/kg/jour pour l'hyperplasie épithéliale diffuse du duodénum chez la souris	Voie orale	9,00E-04	mg/kg/day
Chrome VI	EPA (IRIS, 2008)	Chronique RfD	NOAEL pour des effets systémiques chez le rat		3,00E-3	mg/kg/jour
Manganèse	ATSDR, 2012	Chronique MRL	Benchmark dose 0,142 mg/m <sup>3</sup> pour l'incidence des travailleurs ayant des scores anormaux à un test de coordination œil-main	Inhalation	3,00E-04	mg/m <sup>3</sup>

Plomb	ANSES, 2012	Chronique à seuil	Toxicité rénale	Toutes voies	15	µg/L (sang)
Plomb	EFSA, 2010	Benchmark dose 1%	Perte 1 point du QI pour les effets neurotoxiques chez les enfants	Toutes voies	12	µg/L

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA); Texas Commission on Environmental Quality (TCEQ); Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR); Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES); European Food Safety Authority (EFSA)

## **1.2.5. La biosurveillance pour estimer l'exposition de la population aux métaux et éléments traces**

### **1.2.5.1. Définition et concept de base de la biosurveillance dans la population générale**

La surveillance biologique ou biosurveillance permet d'estimer les niveaux d'imprégnation de base dans une population aux substances chimiques dans les différents compartiments biologiques (urines, cheveux, ongles) (Angerer et al., 2011). Les concentrations ainsi mesurées dans les matrices biologiques permettent d'évaluer l'exposition interne en intégrant l'ensemble des voies d'exposition, des sources, des facteurs personnels et des fréquences d'exposition (Hays et al., 2007). Ainsi, elle permet de documenter le nombre d'individus avec des concentrations supérieures à des seuils définis (p ex., plombémie) (Smith et al., 2008). La répétition des études de biosurveillance est nécessaire afin de suivre dans le temps les expositions de la population. Les techniques analytiques de pointe en laboratoire permettent de mesurer, en un seul essai et sans coût additionnel, toute une panoplie de contaminants sur ces échantillons. Il existe un réel avantage à cibler un grand nombre de contaminants pour lesquels une préoccupation sanitaire existe.

### **1.2.5.2. L'importance du choix des matrices biologiques en fonction des demi-vies**

Pour chaque substance analysée dans la biosurveillance, un biomarqueur (d'exposition, d'effet ou de susceptibilité) et une matrice biologique doivent être sélectionnés. Selon la nature du biomarqueur et sa cinétique, la matrice biologique à échantillonner sera déterminée. Les métabolites ayant des courtes demi-vies permettent de refléter une exposition récente (heures, jours), alors que ceux ayant des demi-vies plus longues reflètent des expositions à long terme. La nature du biomarqueur et sa cinétique permettront de déterminer la matrice biologique à échantillonner. Le sang et les urines sont les matrices de prédilection, bien que d'autres matrices

soient utilisées (cheveux, ongles, lait maternel, salive, etc.) (Santé Canada, 2010). Parmi les méthodes d'échantillonnage non invasives, on retrouve les urines qui représentent une exposition de 24-48h ou une charge corporelle (INSPQ, 2014), les cheveux qui représentent une exposition passée, à un temps donné (p ex., arsenic) (INSPQ, 2014), les ongles d'orteils qui représentent une exposition passée, la salive qui représente une exposition court à moyen terme et le lait maternel qui représente une exposition à long terme. Parmi les méthodes d'échantillonnage invasives, le sang reflète une exposition passée à court, moyen et long terme (INSPQ, 2014). Ainsi, les cheveux, les ongles et les urines fournissent des informations complémentaires.

Le cadmium urinaire est le meilleur indicateur de l'exposition chronique et de la charge corporelle alors que le cadmium sanguin est un indicateur d'exposition plutôt récent (3 à 6 mois précédents) (INRS, 2022). Pour l'arsenic, le dosage de l'arsenic inorganique et de ses composés mono- et diméthylés urinaires est bien corrélé avec l'intensité de l'exposition et reflète bien une exposition récente. Le dosage de l'arsenic total peut être utilisé dans les urines s'il n'y a pas eu de consommation de produits de la mer (poisson, crustacé) dans les 24h afin d'éliminer la fraction d'arsenic organique, principalement lié à la consommation de produits de la mer. Le dosage de l'arsenic sanguin est peu recommandé en dehors des intoxications aiguës (INRS, 2022). Concernant le chrome, le fait que le chrome (VI) soit rapidement réduit en (III) après absorption, les concentrations du chrome total sanguin et urinaire représentent la quantité totale du chrome absorbé. Le dosage du chrome urinaire est un bon indicateur de l'exposition récente et également ancienne à toutes les formes de chrome (VI, III, métal). Le dosage du chrome sur sang total ou sur sérum reflète l'exposition récente pour le chrome sérique (les deux jours précédents) et pour le chrome sur sang total l'exposition à long terme et également récente au chrome (INRS, 2016). L'exposition au chrome (VI) se fait par dosage du chrome intraérythrocytaire. La corrélation est assez bonne entre les concentrations sanguines/sériques et urinaire du chrome. Pour le manganèse, le dosage plasmatique est un bon indicateur de l'exposition récente, et plus spécifique et sensible que le manganèse urinaire. Le dosage du manganèse urinaire est très inconstant en raison des variabilités individuelles et ne permet d'établir une relation dose-effet (INRS, 2015). Pour le sélénium, le dosage du sélénium urinaire permettrait de refléter une exposition récente (dans les 2 jours précédents) avec toutefois des variations individuelles en lien avec l'alimentation (INRS, 2011).

Le dosage de l'aluminium urinaire reflète à la fois l'exposition récente (dans les jours précédents) ainsi que la charge corporelle. Une très bonne corrélation existe entre l'aluminium urinaire avec les effets neurologiques (p ex., effets cognitifs). L'aluminium urinaire est un indicateur plus sensible que l'aluminium sanguin (mais uniquement si la fonction rénale est normale) (INRS, 2021).

Le plomb sanguin est la principale référence utilisée par les organismes sanitaires et reflètent l'exposition récente (exposition des dernières semaines) et jusqu'à un certain point l'exposition chronique en lien avec le transfert du plomb des os au sang (AESAs, 2010). Une exposition dans les 30 jours influencera fortement la mesure dans le sang. Le compartiment osseux est la matrice de choix de l'exposition chronique et de la charge corporelle totale mais est très peu utilisé à cause de la disponibilité des fluorimètres à rayons X (Santé Canada, 2013). La plomburie spontanée représente la quantité de plomb éliminé, toutefois aucune corrélation n'a été établie avec les effets observés sur la santé. Le plomb peut être mesuré dans d'autres matrice biologiques (p ex., lait maternel, urine, cheveux) mais la plupart des études épidémiologiques utilisent des mesures sanguines ce qui complique l'interprétation des données pour la comparaison avec les autres matrices (Santé Canada, 2013).

### **1.2.5.3. Utilisation des données de biosurveillance humaine**

La biosurveillance humaine fournit une estimation de l'exposition à une substance chimique. Les vastes études de biosurveillance fournissent des données sur l'exposition d'une population aux substances chimiques et servent à déterminer si cette exposition évolue au fil des ans. Les données de biosurveillance humaine sont utilisées afin de déterminer les niveaux de référence des substances chimiques dans une population, de comparer les concentrations de substances chimiques parmi différentes populations (populations d'autres pays ou diverses sous-populations dans un pays) et de déterminer les substances qui pourraient nécessiter la mise en place de mesures en santé publique. Pour la comparaison des bases de données parmi différentes populations les données de biosurveillance en lien avec les métaux et éléments traces restent incomplètes en raison du manque d'études publiées dans les différentes matrices biologiques (cheveux, ongles d'orteils et urines). A ce jour, il existe très peu d'étude de biosurveillance humaine rapportant des mesures dans plusieurs matrices à la fois et dans différents sous-groupes. Ainsi, dans la littérature



scientifique publiée sur la biosurveillance humaine, certaines études ont analysé les niveaux dans une seule matrice telle que les urines (Paschal et al., 1998), d'autres se sont concentrées sur des sous-groupes comme les femmes enceintes ou les enfants (Caron-Beaudoin et al., 2019), et enfin, certaines n'ont ciblé qu'un seul contaminant (Schütz et al., 1996). Il y a donc un manque de données de comparaison dans les milieux biologiques au niveau international. À défaut de données internationales, le 95<sup>e</sup> centile dans des populations non professionnellement exposées est utilisé ainsi comme valeurs de références dans la population générale (Fréry et al., 2011; Esteban, 2014-2016; Leblanc et al., 2004). Par exemple, pour le cadmium, il existe des valeurs biologiques de référence de 0,84 µg/L pour les enfants âgés de 6 à 17 ans et 1,46 µg/L pour les adultes âgés de 18 à 74 ans mesurées à partir des distributions des concentrations en métaux de l'étude ESTEBAN en population générale française (ESTEBAN, 2014-16). Également, des valeurs biologiques de référence de 0,7 µg/L (non-fumeurs) et 3 µg/L (fumeurs) ont été recommandées à partir de données de la population générale allemande dans l'étude GerES (Becker et al., 2002). Des valeurs de plomb urinaire < 1,4 µg/L (< 1,1 µg/g. de créatinine) (95<sup>ème</sup> percentile des sujets de plus de 20 ans) et de < 3,76 µg/L (< 2,79 µg/g. de créatinine) (95<sup>ème</sup> percentile) ont également été définies à partir de données dans la population américaine (NHANES, 2019) et françaises (Nisse et al., 2017), respectivement. Également, un plomb sanguin de 3,5 ug/dL a été défini par le US EPA (97,5<sup>ème</sup> percentile de la population américaine).

#### **1.2.5.4. Les facteurs individuels à considérer dans la surveillance biologique**

De nombreux travaux font apparaître des liens entre les expositions et des facteurs individuels. Ces facteurs permettent de comprendre dans quelle mesure, un groupe défini de la population est exposé par rapport aux autres sous-groupes de la population.

L'effet âge est un facteur important dans la variation des concentrations selon les différents sous-groupes d'âge. En effet, de plus en plus d'études démontrent que les jeunes enfants sont plus sensibles aux effets des éléments toxiques que les adolescents et adultes, du fait de leur caractéristiques physiques en raison de leur système de détoxification immature et de leur développement neurologique en cours (Bellinger, 2007), leur alimentation et leur comportement (Tulve et al., 2002) qui favorisent l'exposition (INSPQ, 2014). Enfin, leur faible poids corporel se

traduit par des doses d'exposition beaucoup plus élevées que celles des adultes, pour des niveaux de contamination identiques (Selevan, 2000).

Le sexe est un facteur clé dans la variation des niveaux biologiques entre les hommes et les femmes, en particulier due à des différences dans le mode de vie telles que l'usage de produits capillaires qui favorisent l'exposition aux contaminants (Harrison et al., 2003), et à des différences physiologiques dans le système de biotransformation, en particulier pour l'arsenic (Vahter et al., 2007).

Le statut économique et lieu de vie semblent avoir un impact sur l'exposition. En effet, Jacquemin (2016) décrit bien les inégalités dans l'exposition environnementale entre les pays, dans un pays même et entre les populations. Parmi ces inégalités, il y a des disparités dans les revenus, l'emploi et l'éducation pouvant avoir un impact sur le mode de vie, les comportements alimentaires et le tabagisme. L'auteur décrit également des inégalités dans les critères de qualité des zones résidentielles, l'accès aux espaces verts, la proximité des zones polluées et décharges entre quartiers favorisés et défavorisés. Ainsi, les défavorisés vivent plutôt dans des zones urbaines et industrielles ou près des grands axes routiers où la qualité d'air est moins bonne alors que les individus favorisés ont une meilleure qualité d'air dans leurs habitations (p ex. meilleur système de ventilation).

### **1.2.6. Normes dans l'eau, denrées alimentaires et l'air**

Selon diverses organisations mondiales, plusieurs valeurs guides existent (voir Tableau 3) (Fernández-Luqueño et al., 2013) pour définir les concentrations maximales admissibles des métaux et éléments traces éléments présents dans les différentes parties de l'environnement (eau, air, aliments). Le Tableau 3 présente ci-dessous les différentes normes et valeurs guides dans l'eau potable dans différents pays. A noter l'absence de lignes directrices pour l'aluminium. On constate des valeurs différentes selon les organismes et surtout que la réglementation évolue dans le temps puisqu'elle tient compte des connaissances les plus récentes. Certains pays proposent des valeurs guides et d'autres ne proposent ni des normes ni des valeurs guides. Le Liban fait partie des pays qui ne proposent ni normes ni valeurs guides pour limiter la concentration dans l'eau potable. Ce sont les valeurs guides de l'OMS qui sont utilisées pour suivre la qualité de l'eau potable.



**Tableau 3 : Guide de qualité de l'eau potable ( $\mu\text{g/L}$ ) selon plusieurs organisations mondiales.**

Éléments	WHO	USEPA	EC	HEALTH CANADA	PCRWR	ADWG
Arsenic	10	10	10	10	50	10
Aluminium	-	-	-	-	-	-
Cadmium	3	5	5	5	10	2
Chrome	50	100	50	50	50	50
Cuivre	2000	1300	2000	1000	2000	2000
Fer	-	300	200	300	-	300
Manganèse	100	50	50	50	500	500
Mercure	6	2	1	1	1	1
Plomb	10	15	10	10	50	10
Uranium	30	30	-	20	-	17
Zinc	-	500	-	5000	5000	3000

World Health Organization (WHO 2017); United States Environmental Protection Agency (USEPA, 2011); European Commission (EC, 1998); Federal-Provincial-Territorial Committee on Drinking Water, Health Canada (Health Canada, 2020); Pakistan Council of Research in Water (PCRWR, 2008); Australian Drinking Water Guidelines (ADWG, 2011).

Dans l'alimentation il existe quelques normes et valeurs guides dans différents pays (EFSA, 2010; EPA des États Unis, règlement (ce) no 1881/2006 de la commission du 19/12/2006) (voir Tableau 3). Dans l'air, il existe des normes pour l'arsenic, le cadmium et le plomb respectivement de  $6 \text{ ng/m}^3$ ;  $5 \text{ ng/m}^3$ ;  $0,25 \text{ }\mu\text{g/m}^3$  (France, ministère de l'Environnement, de l'Énergie et de la Mer, Normes de qualité de l'air, 2015).

### **1.3. Problématique et objectifs**

Dans le contexte libanais, à notre connaissance, aucune étude n'a estimé les niveaux de métaux et d'éléments traces dans les matrices biologiques dans la population libanaise et l'association avec l'eau potable. Ce manque de connaissance a soulevé des questionnements sur les lacunes de cette caractérisation de l'exposition de la population selon divers facteurs personnels, géographiques, économiques et selon la consommation de l'eau potable. Ainsi, cette étude est une première tentative permettant d'évaluer l'exposition aux métaux et aux éléments traces dans des sous-groupes de la population libanaise en utilisant une approche de biosurveillance multi-matrices. Elle a donc adopté une approche globale de biosurveillance humaine en incluant différentes matrices biologiques pour refléter à la fois l'exposition à court et à long terme à un large panel de métaux et d'éléments traces ainsi que différents sous-groupes de population tels que les enfants, les adultes, les hommes, les femmes et les fumeurs. Ainsi, l'objectif principal de cette étude est de documenter les concentrations en 11 éléments trace métalliques (aluminium (Al), arsenic (As), cadmium (Cd), chrome (Cr), cuivre (Cu), fer (Fe), plomb (Pb), manganèse (Mn), sélénium (Se), uranium (U) et zinc (Zn)) dans plusieurs matrices biologiques (cheveux, ongles d'orteils et urine), ainsi que dans l'eau potable pour différents sous-groupes de la population libanaise tels que les adultes, adolescents et enfants. Ces éléments ont été choisis sur la base de leur pertinence de suivi en santé publique et pour des considérations analytiques (p ex., méthodes analytiques identiques). Les objectifs secondaires sont de 1) explorer la présence d'un lien entre les niveaux biologiques et les concentrations des 11 éléments traces métalliques mesurés dans l'eau potable, 2) observer des différences d'exposition selon les sous-groupes étudiés (ex : femmes, enfants, fumeurs, etc.) et ainsi mettre en évidence des déterminants de l'exposition, et 3) comparer les données de biosurveillance de cette étude à celles des autres grandes études de biosurveillance.

## **2. Méthodes**

### **2.1. Description de l'étude**

Cette étude de type exploratoire a été menée dans le but de déterminer l'exposition aux métaux et éléments traces dans différents sous-groupes de la population libanaise par une approche de biosurveillance multi-matrices. Les 11 métaux et éléments traces étudiés sont : aluminium (Al), arsenic (As), cadmium (Cd), chrome (Cr), cuivre (Cu), fer (Fe), plomb (Pb), manganèse (Mn),

sélénium (Se), uranium (U) et le zinc (Zn). La stratification des sous-groupes s'est faite selon l'âge, le sexe, le statut tabagique, le statut économique, la zone géographique et la source d'eau potable grâce à l'usage d'un questionnaire. Le protocole de recherche, le formulaire de consentement (FC) et le questionnaire ont reçu l'approbation éthique du comité d'éthique de la recherche de l'Université de Montréal (CERC-18-004-D) et de l'Université de Saint-Joseph de Beyrouth. Aucune compensation financière n'a été donnée aux participants. Les échantillons ont été prélevés au domicile des participants (urines, cheveux, ongles d'orteils et sources d'eau potable), puis conservés au laboratoire de toxicologie de l'Université Saint-Joseph de Beyrouth jusqu'à leur transport pour analyse à l'Université de Montréal.

### **2.1.1. Procédure de recrutement**

Au total, 90 participants ont participé à l'étude. Les activités se sont concentrées dans quatre régions du Liban (2 régions urbaines, une région rurale et une région industrielle). Ce choix a été fait afin de comparer les résultats selon des zones géographiques différentes. Le recrutement s'est fait sur la base du volontariat avec le soutien des ONG locales (Lebanese Environment Forum regroupant 48 ONG environnementales) et des autres partenaires (municipalités, Université Saint-Joseph, etc.). Les participants inclus devaient avoir vécu au même endroit depuis les deux dernières années et ne pas être atteint d'une maladie pouvant interférer avec l'élimination des métaux et éléments traces.

### **2.1.2. Échantillonnage et analyses de laboratoire**

Les concentrations dans les différentes sources d'eau potable ont été déterminées à partir de plusieurs échantillons d'eau prélevés. Les deux principales sources d'eau échantillonnées sont l'eau du robinet (TW) provenant des réservoirs et l'eau en bouteille (BW). Du fait du problème récurrent d'eau, les immeubles sont équipés de réservoirs d'eau sur les toits dont le contenu est souvent inconnu à cause des différentes sources qu'ils contiennent - municipales, puits et commerciales approvisionnées par des camions citernes. (voir Figure 2)

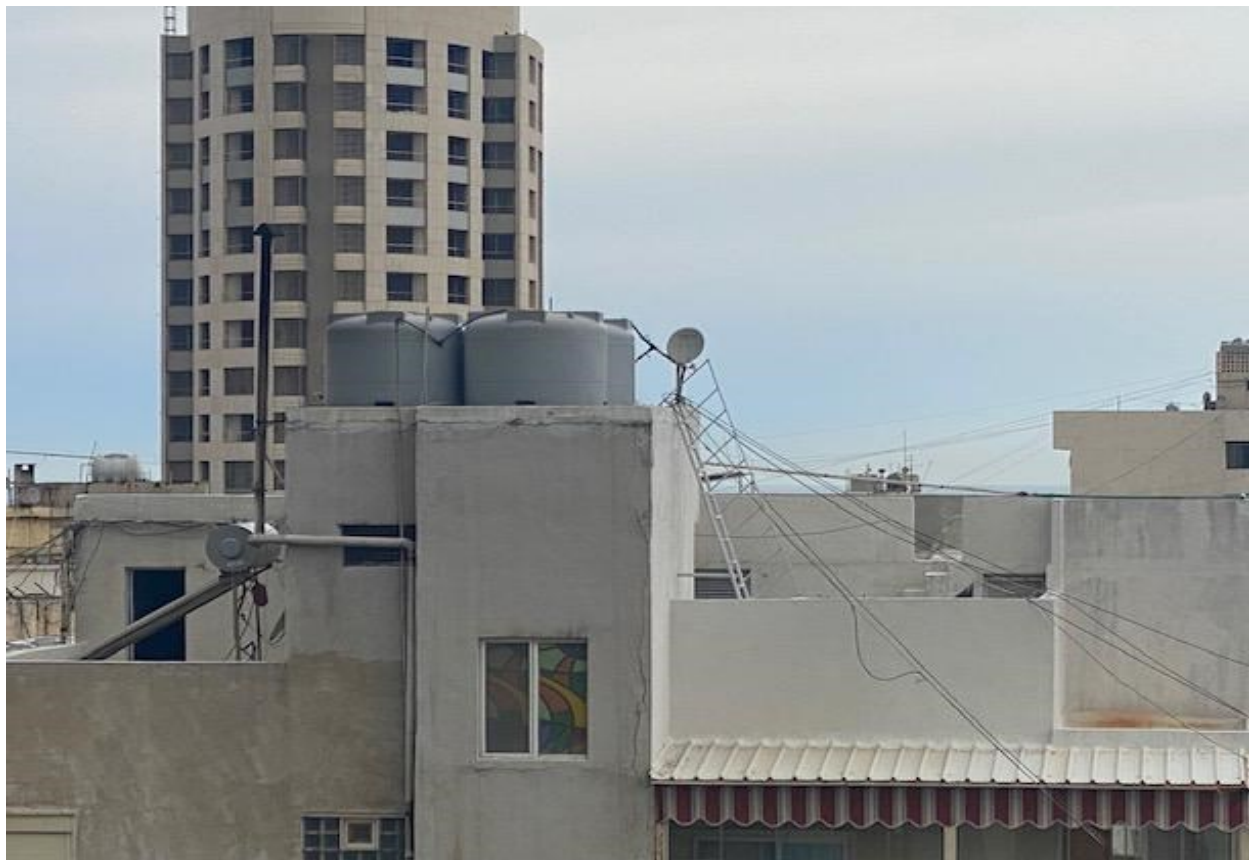
Pour les eaux embouteillées, différents échantillons ont été utilisés (bouteille de marque Nestlé®, Tanorine®, Rim®, etc.). Parallèlement, afin de documenter les niveaux biologiques, des prélèvements d'échantillons d'urine sur une période nocturne de 12 h puis de cheveux et d'ongles

d'orteils ont été effectués. La collecte des prélèvements d'eau, urines, cheveux (une mèche de cheveux) et ongles d'orteils (les 10 ongles d'orteils) a été effectuée en collaboration avec le centre de toxicologie de l'Université Saint-Joseph de Beyrouth. Les prélèvements d'urines ont été conservés avec des blocs de glace jusqu'à leur acheminement au laboratoire de toxicologie de l'Université Saint-Joseph le jour même de l'échantillonnage. Les échantillons d'eau ont été conservés au réfrigérateur entre 4 et 8°C dans des tubes en propylène le jour même du prélèvement jusqu'à leur transport dans de la carboglace pour analyse à l'Université de Montréal. Les volumes totaux d'urine ont été mesurés et deux aliquotes ont été préparés dans des tubes de propylène puis congelés -20°C jusqu'à leur transport à -80°C à l'Université de Montréal. Les cheveux et les ongles ont été placés dans des sacs de plastiques hermétiques pré-identifiés et stockés à température ambiante lors du transport et conservation avant analyse.

Les analyses toxicologiques ont été réalisées au laboratoire de l'Unité d'analyse de biomarqueurs/Xénobiotiques et nanoparticules de Michèle Bouchard (CReSP, Centre de recherche en santé publique, Université de Montréal) par le modèle ICP-MS 7700x (Agilent, Mississauga, Canada) en utilisant une méthode validée. Les mesures ont été réalisées en salle blanche pour métaux traces (norme ISO 3 146442-1). Les échantillons d'eau et d'urine ont été dilués cinq fois avec du HNO<sub>3</sub> à 2 %. Aucun autre traitement n'a été effectué sur l'eau avant l'analyse. Les échantillons d'urine ont été chauffés pendant 15 minutes à 45°C pour dissoudre les résidus avant l'analyse ICP-MS. Les échantillons de cheveux et d'ongles ont été séquentiellement traités comme suit : lavés 3 fois avec une solution de Triton X-100 diluée au 1/200 dans de l'eau MilliQ, avec 5 minutes de sonication à chaque lavage ; lavé 3 fois à l'acétone, avec 3 minutes de sonication à chaque lavage ; rincé 3 fois à l'eau MilliQ, avec 3 minutes de sonication entre chaque rinçage ; relavé 3 fois à l'acétone, avec 3 minutes de sonication à chaque lavage. Après lavage, les échantillons ont été séchés à l'aide d'un système Thermo Scientific Integrated SpeedVac. Les échantillons de cheveux et d'ongles ont été pesés (50 mg minimum pour les cheveux et 15 mg pour les ongles) et placés dans des tubes de digestion en PFA (perfluoroalkoxy alcanes) avant analyse ICP-MS ; 1 ml de HNO<sub>3</sub> à 70% et 0,1 ml de mélange standard interne (rhodium et indium) à 1000 ppb ont été ajoutés dans chaque tube. Les tubes ont été laissés pendant 15 minutes à température ambiante pour dissoudre les échantillons de cheveux et d'ongles et placés dans un bloc chauffant à 95°C jusqu'à dissolution complète ; 1,5 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ont été ajoutés, laissés quelques minutes à

température ambiante puis placés dans un bloc chauffant à 95°C. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a été ajouté à nouveau jusqu'à ce que la solution devienne incolore, puis évaporée à environ 0,5 ml. Les solutions pour cheveux et ongles ont été placées dans des tubes en polypropylène de 15 mL et ajustées à un volume de 2 mL avec de l'eau MilliQ. Ils ont ensuite été dilués au 1/5 avec HNO<sub>3</sub> à 2 % avant l'analyse ICP-MS. Pour la quantification des métaux et des oligo-éléments dans l'eau, l'urine, les cheveux et les ongles, l'ICP-MS a été utilisé dans les conditions suivantes : puissance RF à 1550 W, débit de gaz du nébuliseur à 0,65 L d'Ar/minute, débit de gaz de dilution à 0,41 L Ar/minute, débit de gaz de collision en mode hélium entre 4,3 et 5 mL He/minute pour l'analyse de l'eau, de l'urine, des cheveux et des ongles d'orteils.

**Figure 2: Réservoirs d'eau sur le toit d'un immeuble de Beyrouth**





### **2.1.3. Statistiques et comparaison avec les autres bases de données**

Des statistiques descriptives (moyenne géométrique (MG) et 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95<sup>e</sup> centiles) ont été fournies pour les concentrations mesurées de métaux et éléments traces dans l'urine, les cheveux et les ongles pour la population étudiée ainsi que pour l'eau potable. Les résultats ont été présentés par sous-groupes (âge, sexe, statut tabagique, statut économique, zone géographique, etc.). Pour identifier les différences entre les sous-groupes, des analyses ANOVA ont été effectuées pour la comparaison des groupes d'âge (adultes vs adolescents vs enfants) et un test t pour le sexe et le statut tabagique. De plus, les différentes corrélations ont été testées à l'aide du test de corrélation de Pearson (Pearson's r). La signification des résultats est basée sur les niveaux de confiance 0,1, 0,05 et 0,01. Le test d'indépendance Chi-2 a été réalisé pour vérifier la relation entre le statut tabagique, la zone géographique et les variables de statut économique. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide d'IBM SPSS Statistics pour Windows, version 26.0 (IBM Corp., Armonk, New York, États-Unis).

Les concentrations de métaux et d'oligo-éléments mesurées dans les différentes matrices (urine, cheveux, ongles et eau) ont également été comparées aux recommandations internationales ou aux niveaux rapportés dans les populations de référence d'autres études de biosurveillance menées dans le monde entier en utilisant la médiane rapportée, la moyenne géométrique et le 95<sup>ème</sup> centile, lorsque disponible. Les critères d'exclusion des études de comparaison comportaient notamment des études anciennes (années 1990), des études réalisées en Chine ou en Iran ou dans des pays peu développés où les sources de contamination nous paraissaient importantes. Les grandes enquêtes impliquent des coûts importants et une logistique complexe (INSPQ, 2014). Pour ces raisons, elles ne sont réalisées que dans un nombre restreint de pays que nous avons utilisés à des fins de comparaison, dont l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé cycle 2 et cycle 5, le U.S. National Health and Nutrition Examination Survey Program (NHANES), l'étude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition (ESTEBAN) et l'enquête allemande sur l'environnement (GerES II et IV). Lorsque plusieurs cycles étaient disponibles, les données les plus récentes ont été prises en compte. D'autres études évaluées par des pairs ont été également utilisées à des fins de comparaison en Italie, Chine, Espagne et Pakistan.

### **3. Article: Multi-matrices biomonitoring approach to assess exposure to metals and trace elements in the Lebanese population and association with drinking water consumption**

Nessrine Nasser Eddine <sup>1</sup>, Nolwenn Noisel <sup>1,3</sup>, Denis Dieme <sup>1,2</sup>, Michèle Kosremelli Asmar <sup>4</sup>,  
Sahar T. Issa <sup>5</sup>, Michèle Bouchard <sup>1,2,3,\*</sup>

**1. Département de santé environnementale et santé au travail, École de santé publique, Université de Montréal, 2375 chemin de la Cote-Sainte-Catherine, Montréal, QC H3T 1A8, Canada**

**2. Centre de recherche en santé publique (CRéSP), Université de Montréal, 7101, Avenue du Parc, Montréal, QC H3N 1X7, Canada**

**3. Chaire d'analyse et de gestion des risques toxicologiques, Université de Montréal, 2900 Édouard-Montpetit, Montréal, QC H3T 1J4, Canada**

**4. Institut Supérieur de Santé Publique, Faculté de Médecine, Université Saint-Joseph de Beyrouth, Liban**

**5. Department of Environmental Health Sciences, Faculty of Communications, Arts and Sciences, Canadian University Dubai, Dubai**

\* Correspondence to:

Michèle Bouchard

Department of Environmental and Occupational Health

University of Montreal

Roger-Gaudry Building, U436

P.O. Box 6128, Main Station, Montreal, Quebec, Canada, H3C 3J7.

E-mail: [michele.bouchard@umontreal.ca](mailto:michele.bouchard@umontreal.ca)

Telephone number: (514) 343-6111 ext 1640

Fax number: (514) 343-2200

### **3.1. Abstract**

This study is the first attempt to assess exposure to metals and trace elements in subgroups of the Lebanese population using a multi-matrices biomonitoring approach. Concentrations of 11 metals and trace elements (aluminum (Al), arsenic (As), cadmium (Cd), chromium (Cr), copper (Cu), iron (Fe), lead (Pb), manganese (Mn), selenium (Se), uranium (U), zinc (Zn)) were measured in urine, hair and toenails. Biological levels were compared according to age, sex, smoking status, economic status, geographical area and drinking water source. While most urinary and toenail concentrations of metals and trace elements were not statistically different between males and females, measured concentrations of several elements in hair were statistically higher in females compared to males. Urinary concentrations of some metals (Al, Cu, Se and Zn) were statistically higher in children compared to teenagers and adults. Hair and toenail concentrations of several elements (As, Cd, Pb, Mn, Se in hair and toenails plus Al, Fe in toenails) were also significantly higher in children compared to teenagers and/or adults. Smoking status had no influence on metal and trace element concentrations. Levels of Cd, Pb and Mn were also statistically higher in samples from subgroups with lower economic status (Cd and Pb in the three matrices and Mn in hair and toenails). Very few correlations were identified between sources of drinking water and urine, hair, and toenail concentrations of metals and trace elements. However, a correlation was observed between hair and toenails levels of As, Cd and Pb. Overall, results highlight that a special attention should be given to metal and trace element exposure in this population (including Pb, As, Cd, Mn, and Se). It could be relevant to scale up this kind of investigation with a large human biomonitoring initiative in the Lebanese population to generalize results and assess trends over time.

**Keywords:** human biomonitoring, hair, toenail, urine, individual factors

## 3.2. Introduction

Lebanon has important water resources and has been considered for a long time as the water tower of the Middle East. However, infrastructures for water treatment and supply do not seem to be optimal in Lebanon, resulting in 78% of households connected to the public water system (2) and more than 60% of Lebanese people buying bottled water for personal consumption (3-5). Alternatively, people are using private wells to extract groundwater for their needs. However, many private wells are contaminated due to improperly waste water discharge (6). Indeed, several sources report alarming levels of groundwater and surface water pollution (7-11), potentially coming from industrial and agricultural activities and inadequate wastewater treatment (9, 12).

Recent studies provided evidence that the consumption of contaminated water is a potential source of exposure to metals or trace elements for the population (13-18). Exposure to these contaminants through drinking water has also been associated with adverse health effects such as chronic arsenism in children (15). Other population studies also gave evidence that vulnerable populations like children are significantly exposed to water contaminants (19-22). Metals and metalloids found in drinking water are mostly trace elements, which can either have toxic effects or both essential and toxic effects on the human body, depending on the concentrations. Essential elements, such as selenium and manganese, play an important role in physiological processes, whereas toxic elements, like lead, arsenic and cadmium, have been associated with diverse adverse health effects in animals and in humans (3, 23-26). Children are known to be particularly vulnerable to lead and toxic metals in general (27-34). In this study, we consider all these compounds under the label “metals and trace elements”.

To date, there are very few published human biomonitoring studies reporting measurements of several metals and trace elements in multiple biological matrices, and in different subgroups of the population within the same study. For instance, in the published scientific literature, some studies only analyzed metals and trace elements in urine (35), others only focused on specific subgroups of population such as pregnant women (13), or only targeted one contaminant such as lead (36). Furthermore, there are few studies that assessed links between biological concentrations of metals/trace elements and potential sources of contamination such as drinking water.

To our knowledge, there is no study that has estimated the levels of metals and trace elements in both drinking water and biological matrices in the Lebanese population. Thus, this study is the first attempt to assess exposure to metals and trace elements in subgroups of the Lebanese population using a multi-matrices biomonitoring approach and association with drinking water consumption. It thereby adopted a comprehensive approach to human biomonitoring by including different biological matrices to reflect both short and long term of exposure to a large panel of metals and trace elements as well as different subgroups of population such as children, teenagers, adults, males, females and smokers/nonsmokers.

### **3.3. Materials and methods**

#### **3.3.1. Study population and recruitment strategy**

The study took place in four regions of Lebanon in 2019 (two urban regions (e.g., Beirut and suburbs), one rural region (e.g., South Lebanon) and one industrial region (e.g., the cities of Saida, Nehme and Jiyeh). The recruitment strategy consisted in contacting local population through posters in medical centers and with the support of local partners (e.g., Lebanese Environment Forum - a group of 48 environmental NGOs).

The selection criteria were as follows: 1) at least 1 child >4 years old and 1 adult per family; 2) French, English or Arabic speaking; 3) having not moved in the last 2 years. Participants with cancer, cirrhosis, renal and hepatic failure, malabsorption syndrome, dialysis, as well as any epileptic condition were not eligible. Participants were informed about the project during a phone call by a member of the research team and a first appointment in the dwelling of the family was set up. During the first visit (day 1), enrolled participants provided an informed consent (signed consent for adults and verbal agreement for children) and a short interview was conducted by the research team member to document physiological characteristics of the participants (e.g., age, weight), geographic location, lifestyle habits (e.g., smoking status), economic status, and consumed water sources. All samples were also collected during this first visit (day 1) except for urine samples, which were recovered on the following day (day 2). This study received ethics approval from the Clinical Research Ethics Committee of the University of Montreal (CERC-18-004-D).

#### **3.3.2. Biological sampling of multiples matrices**

During the first visit (day 1), each participant received the container for overnight 12-h urine collection and were explained to collect samples of all urine voided between 8 pm and 8 am the day after. On the following day (day 2), all participants provided urine samples according to the defined protocol (with the exception of one adult and two children). After the last urine void, participants were asked to keep the urine bottles either in the refrigerator or in a cooler with ice packs when electricity was not available until they were picked up by the research team on day 2 and brought back to the laboratory of the University St. Joseph, Beirut, Lebanon, a few hours later. For each participant, the total volume of urine was measured, and 15 mL were aliquoted in a single

polypropylene tube after shaking. The urine aliquots were then frozen at -20°C until they were shipped on dry ice by express parcel to the laboratory of the University of Montreal, Montreal, Canada, for analysis.

Hair sample was collected on day 1 using stainless steel scissors (scissors were cleaned with alcohol between 2 participants). For cultural reasons, the last part of the hair shaft (distal part) farthest from the scalp was cut (at least 2 to 4 cm) and put in separate plastic bags at room temperature until transportation for analyses at the laboratory of the University of Montreal.

Toenails from all 10 toes were collected on the same day (day 1) from each participant using stainless steel clippers (each participant received single-use clippers to avoid contamination). Samples from each participant were put in separate plastic bags at room temperature until transportation for metals and trace elements analyses at the laboratory.

### **3.3.3. Water sampling**

On day 1, drinking water samples were also collected from each household. The two main sources of water were sampled, namely the tap water (TW) contained in tanks whose composition is often unknown and bottled water (BW). Due to frequent public water supply failures, buildings are equipped with water tanks on roof tops where water from different sources - in general municipal or commercial water delivered by tanker trucks - is stored (Supplementary material, Figure 1)"

The reason for including two sources of drinking water relies on the fact that the distribution of public water is intermittent and to handle a lack of drinking water, the Lebanese population often uses alternative sources of water, *e.g.* water stored in a tank which contains water from different sources (public network, private well or private companies) or the use commercial bottled water, especially for food preparation. BW is sold by private distributors and mainly comes from unknown sources. TW sampling was performed after letting water run for 5 minutes and then turning it off for 10 minutes before collecting the first 15 mL in a polypropylene tube (37). For BW sampling, 15 mL was collected in a polypropylene tube. Samples were kept at +4°C at the laboratory of the University St. Joseph (Beirut, Lebanon) until they were transported on dry ice by express post to the laboratory of the University of Montreal (Montreal, Canada) for analysis.

### **3.3.4. Analysis of metals and trace elements in water, urine, hair and toenails samples**

Concentrations of 11 metals and trace elements with a high level of public health concern (aluminum (Al), arsenic (As), cadmium (Cd), chromium (Cr), copper (Cu), iron (Fe), lead (Pb), manganese (Mn), selenium (Se), uranium (U), zinc (Zn)) were measured in water, urine, hair and toenail samples by ICP-MS 7700x model (Agilent, Mississauga, Canada) using a validated method. Measurements were performed in a trace metal clean room (ISO 3 146442-1 standard). The water and urine samples were diluted five times with HNO<sub>3</sub> at 2%. No other treatment was done on the water prior to analysis. Urine samples were heated for 15 minutes at 45°C to dissolve the residues prior ICP-MS analysis. Hair and toenail samples were sequentially processed as follows: washed 3 times with a Triton X-100 solution diluted 1/200 in MilliQ water, with 5 minutes sonication at each washing; washed 3 times with acetone, with 3 minutes sonication at each washing; rinsed 3 times with MilliQ water, with 3 minutes sonication between each rinsing; washed again 3 times with acetone, with 3 minutes sonication at each washing. After washing, the samples were dried, using a Thermo Scientific Integrated SpeedVac system. Hair and toenail samples were weighed (50 mg minimum for hair and 15 mg for nails) and placed in PFA (perfluoroalkoxy alkanes) digestion tubes prior ICP-MS analysis; 1 mL of HNO<sub>3</sub> at 70% and 0.1 mL of internal standard mixture (rhodium and indium) at 1000 ppb were added to each tube. The tubes were left for 15 minutes at room temperature to dissolve the hair and toenail samples and placed in a block heater at 95°C until completely dissolved; 1.5 mL H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> was added, left for a few minutes at room temperature and then placed in a block heater at 95°C. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> was added again until the solution became colorless, then evaporated to about 0.5 mL. The hair and toenail solutions were placed in 15 mL polypropylene tubes and adjusted to a volume of 2mL with MilliQ water. They were then diluted 1/5 with HNO<sub>3</sub> at 2 % prior to ICP-MS analysis. For the quantification of metals and trace elements in water, urine, hair and toenails, the ICP-MS was operated under the following conditions: RF power at 1550 W, nebulizer gas flow rate at 0.65 L of Ar/minute, dilution gas flow rate at 0.41 L Ar/ minute, collision gas flow rate in helium mode between 4.3 to 5 mL He/minute for water, urine, hair and toenails analysis. Concentrations expressed by the system in µg/L were converted to µmol/L. Limits of detection and detection rate for all 11 metals and trace elements are provided in Table 1. The analytical method has been validated by quality control procedures, which include the analysis of replicate samples and blanks.



The mean repeatability from 10 replicate analyses of toenail blanks spiked at two levels (250 and 1000 ng) with reference standards of the analytes was >92% for all elements; the coefficient of variation was less than 7%. The mean repeatability from 10 replicate analyses of urine blanks spiked at two levels (250 and 1000 ng) with reference standards of the analytes was >90%; the coefficient of variation was less than 5%. The mean repeatability from 2 replicate analyses of ClinChek Urine Control QC, Level I (QC1) (Ref: 8847-8849; lot: 122) and Level II (QC2) (Ref: 8847-8849; lot: 122) was >96% for all elements. The mean repeatability from 10 replicate analyses of hair blanks spiked at two levels (1500 and 3000 ng) with reference standards of the analytes was >90% for all elements; the coefficient of variation was less than 10%. The mean repeatability from 20 replicate analyses of external QC hair samples (QM-H-Q1309) from the National Institute of Public Health of Quebec (INSPQ) was >92% (except for arsenic with a value around 85%). The mean repeatability from 10 replicate analyses of toenail blanks spiked at two levels (150 and 300 ng) with reference standards of the analytes was >85% for all elements; the coefficient of variation was less than 12%. No external QC samples were available for toenails.

### **3.3.5. Statistical methods and comparison with reference population**

Descriptive statistics (geometric mean (GM) and 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95<sup>th</sup> percentiles) were provided for the measured concentrations of metals and trace elements in urine, hair, and toenails for the study population as well as for drinking water. Results are also presented by subgroups (adults (>20 years), children (4-11 years), teenagers (12-19 years), males, females, smokers and non-smokers in adults only, geographical area, etc.). However, for metals and trace elements with a detection rate of less than 60%, the geometric mean was not calculated, and the 50th percentile was considered as the central value. Given that the histograms showed skewed distributions, concentrations were log-transformed for statistical analysis to meet normality criteria of the distribution. For values below the LOD, the value of LOD/2 was assigned by default (38).

To identify differences among subgroups, ANOVA analyses were performed for age group comparison (adults vs. teenagers vs. children) and *t*-test for sex and smoking status. In addition, correlations between concentrations of metals and trace elements in drinking water and biological matrices were tested using Pearson's correlation test (Pearson's *r*). Correlations in metals and trace element levels between biological matrices (water, urine, hair, and toenails) were also assessed

(Pearson's  $r$ ). The signification of results is based on the 0.1, 0.05 and 0.01 levels of confidence. The Chi-2 independence test was performed to verify the relationship between smoking status, geographical area and economic status variables. All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA).

Concentrations of metals and trace elements measured in the different matrices (urine, hair, toenails and water) were also compared to international guidelines or levels reported in reference populations from other biomonitoring studies carried out worldwide using reported median, geometric mean and 95<sup>th</sup> percentile, when available. Mostly, the reference population data used are those of the Canadian Health Measures Survey cycle 2 and cycle 5 (39, 40), the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey Program (NHANES) (41-43), the French National Nutrition and Health Survey (ENNS) (44), and the German Environmental Survey (GerES II and IV) (45, 46). When multiple cycles were available, the most recent data were considered. Additional biomonitoring values from peer-reviewed studied are also used for comparison purposes (identified in the Tables provided in the Results section). These studies were carried out in Italy, Spain, china, Pakistan.

## **3.4. Results**

### **3.4.1. Characteristics of participants**

A total of 90 participants were enrolled in the study, corresponding to 45 families including one adult and one child per family. All the participant characteristics are presented in Table 2. The overall median age for the whole study group was 19 years, 11 years for children and 43 years for adults. Among adults, women were more represented (32 females vs. 13 males) and the majority of adult participants were smokers (27 smokers vs. 18 non-smokers). Among children, the distribution was 27 girls versus 18 boys. Most participants had a monthly income >3000 \$USD.

### **3.4.2. Metals and trace elements concentrations in biological matrices**

#### **3.4.2.1. Concentrations of metals and trace elements in urine**

In urine, the percentage of samples below the LOD was very low, except for aluminum (59%) and uranium (95.4%). Table 3 presents the distribution of concentrations of the 11 metals and trace elements measured in the urine of the entire sampled Lebanese population as well as by subgroups (males vs. females, adults vs. children and smokers vs. non-smokers). Measured concentrations of elements were not statistically different between males and females except for selenium and zinc for which females presented somewhat lower levels on average (GM: 0.407 vs. 0.621  $\mu\text{mol Se/L}$ ; 4.30 vs. 6.69  $\mu\text{mol Zn/L}$ ,  $p<0.05$ ). However, there were no differences in extreme values (*i.e.*, 95<sup>th</sup> percentile: 1.40 vs. 1.43  $\mu\text{mol Se/L}$ ; 19.0 vs. 19.2  $\mu\text{mol Zn/L}$ ). For aluminum, concentrations were not statistically different between males and females but the 95<sup>th</sup> percentile showed large discrepancies (1.81 vs. 0.94  $\mu\text{mol Al/L}$ ).

Urinary concentrations of aluminum, copper, selenium and zinc were statistically higher in children compared to teenagers and adults (GM for children vs. teenagers vs. adults: 0.101 vs. 0.041 vs. 0.063  $\mu\text{mol Al/L}$  ( $p<0.1$ ); 0.301 vs. 0.215 vs. 0.196  $\mu\text{mol Cu/L}$  ( $p<0.05$ ); 0.642 vs. 0.401 vs. 0.427  $\mu\text{mol Se/L}$  ( $p<0.1$ ); 7.98 vs. 5.52 vs. 3.72  $\mu\text{mol Zn/L}$  ( $p<0.01$ )). Particularly, aluminum levels in children reached high levels at the 95<sup>th</sup> percentile (3.25  $\mu\text{mol/L}$ ). Furthermore, there was no difference in urinary concentrations of metals and trace elements between smokers and non smokers.

### **3.4.2.2. Concentrations of metals and trace elements in hair**

In hair, the majority of values were above the limit of detection (LOD). Similar to urinary results, Table 4 presents the distribution of hair concentrations of metal and trace elements in the studied population. Most of the measured concentrations of elements were statistically higher in females compared to males. However, clear trends were observed for 95<sup>th</sup> percentile values only for Al, Cu and Zn.

Hair concentrations of arsenic, cadmium, lead, manganese, and selenium were significantly higher in children compared to teenagers and/or adults (GM for children vs. teenagers vs. adults: 0.009 vs. 0.009 vs. 0.005  $\mu\text{g As/g}$  ( $p < 0.01$ ); 0.046 vs. 0.016 vs. 0.022  $\mu\text{g Cd/g}$  ( $p < 0.05$ ); 1.16 vs. 0.580 vs. 0.627  $\mu\text{g Pb/g}$  ( $p < 0.1$ ); 0.305 vs. 0.168 vs. 0.275  $\mu\text{g Mn/g}$  ( $p < 0.1$ ); 0.365 vs. 0.370 vs. 0.217  $\mu\text{g Se/g}$  ( $p < 0.05$ ). Concentrations of metals and trace elements analyzed in hair were not statistically different between smokers and non-smokers.

### **3.4.2.3. Concentrations of metals and trace elements in toenails**

In toenails, the percentage of samples below the LOD was small (from 0% to 35.6 % maximum for uranium). Table 5 presents the distribution of metals and trace elements concentrations measured in the toenails of the studied population. Overall, toenail concentrations of metals and trace elements were not statistically different between males and females (Table 5). For aluminum and copper, concentrations were not different between males and females but the 95<sup>th</sup> percentile showed large discrepancies (242 vs. 92.7  $\mu\text{g Al/g}$  and 70.9 vs. 5.14  $\mu\text{g Cu/g}$ ).

Similar to hair concentrations, toenail concentrations of aluminum, arsenic, cadmium, iron, lead, manganese and selenium were statistically higher in children compared to teenagers and/or adults (GM: 17.0 vs. 14.3 vs. 7.31  $\mu\text{g Al/g}$ ; 0.098 vs. 0.083 vs. 0.037  $\mu\text{g As/g}$ ; 0.024 vs. 0.014 vs. 0.006  $\mu\text{g Cd/g}$ ; 56.9 vs. 46.0 vs. 23.8  $\mu\text{g Fe/g}$ ; 0.659 vs. 0.553 vs. 0.139  $\mu\text{g Pb/g}$ ; 0.561 vs. 0.451 vs. 0.218  $\mu\text{g Mn/g}$  and 0.626 vs. 0.464 vs. 0.509  $\mu\text{g Se/g}$ ). Particularly, aluminum levels in children reached very high levels at the 95<sup>th</sup> percentile (436  $\mu\text{g/g}$ ).

Most of the metals and trace elements concentrations analyzed in toenails were not statistically different between smokers and non-smokers. However, contrary to what was observed in urine and hair, smokers had higher levels for chromium, iron and manganese than non-smokers (GM:

0.504 vs. 0.236  $\mu\text{g Cr/g}$  ( $p<0.05$ ); 30.0 vs. 16.9  $\mu\text{g Fe/g}$  ( $p<0.1$ ) and 0.275 vs. 0.153  $\mu\text{g Mn/g}$  ( $p<0.1$ ), respectively).

### **3.4.3. Metals and trace elements concentrations in drinking water**

Table 6 presents the concentrations of metals and trace elements measured in drinking water sources consumed by the participants of the study (i.e., tap water (TW) and bottled water (BW)) as well as international drinking water guidelines (47, 48). Results show that all concentrations of studied elements were below guidelines values. Overall, levels of all elements were lower in bottled water (BW) compared to tap water (TW) (ratio: from 1.7 to 146 times lower).

### **3.4.4. Correlations between metals and trace elements in drinking water and biological matrices (urine, hair and toenails)**

Table 7 shows correlations between metals and trace elements in water (TW and BW) and biological matrices (urine, hair and toenails). A correlation between TW and BW was observed for most of the metals and trace elements ( $p<0.05$  for aluminum, cadmium, selenium and  $p<0.1$  for arsenic, chromium, uranium). Very few correlations have been identified between sources of water and urine, hair, and toenails concentrations of metals and trace elements. Lead was the only element for which a correlation between urine and hair, and urine and toenails was found ( $r = 0.310$ ,  $r = 0.279$ ,  $p<0.05$  respectively for hair and toenails). Moreover, a correlation was observed between hair and toenails levels for arsenic ( $r = 0.4$ ,  $p<0.05$ ), cadmium ( $r = 0.310$ ,  $p<0.05$ ) and lead ( $r = 0.270$ ,  $p<0.1$ ).

### **3.4.5. Concentrations of metals and trace elements in biological matrices according to economic status and geographical area**

Table 8 presents the impact of economic status and geographical area on metal and trace element concentrations. It was observed that cadmium, lead and manganese had the same trend according to economic status. Indeed, levels of these elements were statistically higher in samples from subgroups with lower economic status (cadmium and lead in the 3 matrices and manganese in hair and toenails). Also, participants from rural areas had higher levels of lead in urine compared to other areas (statistically not significant) and Beirut Center has the lowest concentrations (with a statistically difference at the level 0,01). This difference was not observed in hair and toenails.

### **3.4.6. Comparison with biomonitoring data collected in other populations**

#### **3.4.6.1. Comparison of metals and trace elements concentrations in urine with those reported in other populations**

Table 9 presents the comparison of concentrations of metals and trace elements in the urine of the studied population with those reported in other populations. Most concentrations in urine of all the subgroups of participants did not exceed levels found in the CHMS (39, 40), NHANES (42, 43) and GerES (45, 46), except for arsenic and lead which were respectively at least 1.6 and 2.7 times higher compared to NHANES (median value for the total population: 9.07 µg As/L and 0.788 µg Pb/L vs. 5.41 µg As/L and 0.290 µg Pb/L, respectively). To a lesser extent, copper followed the same pattern. Similarly, children aged 4-11 years from our study had higher Pb levels than those retrieved in the NHANES study (95<sup>th</sup> percentile of 3.27 µg Pb/L vs. 0.87 µg Pb/L (3.8 times); 80.3 µg As/L vs. 28.9 µg As/L (2.7 times)). The 95<sup>th</sup> percentile of urinary arsenic and lead concentrations in the NHANES were exceeded respectively by 9 of the 87 participants (9.9 %) and 22 of the 87 participants (25.3%) in our study. Same observations were made for 13 of 22 (54.6 %) and 3 of 22 (12.6%) children. In addition, high levels among smoker participants were observed for lead and manganese compared to those reported in NHANES subgroups of smokers (95<sup>th</sup> percentile of 4.24 µg Pb/L vs. 1.61 µg Pb/L; 1.38 µg Mn/L vs. 0.3 µg Mn/L). Again, in smokers, the 95<sup>th</sup> percentile of arsenic and lead concentrations in urine reported in NHANES (40.8 µg As/L, 1.61 µg Pb/L, respectively) was exceeded for 3 of the 26 (11.5 %) participants for both arsenic and lead.

### 3.4.6.2. Comparison of metals and trace elements concentration in hair and toenails with those reported in other populations

Table 10 presents the comparison of element concentrations in hair and toenails of the studied population with those reported in other populations. Except for the subgroups of adults and children, very few biomonitoring data in hair and toenails are available in the scientific literature. This limits the possibility of comparison for females, males, teenagers and smokers. For measurements in children hair, higher levels of copper and zinc were found in our study compared to those published for German children of 6-14 years by Seifert et al. (46) and Spanish children of 6-9 years by Peña-Fernández, González-Muñoz (49). The 95<sup>th</sup> percentile in children of our study was lower (by 0.55 times) for aluminum compared to CHMS Cycle 5 (40) (12.8 µg Al/g vs. 23.1 µg Al/g). Concentrations of lead in hair of the studied children were comparable to those reported in other countries but somewhat higher than those found in Germany by Wilhelm, Pesch (50) (respectively GM of 1.16 µg Pb/g vs. 0.87 µg Pb/g).

In adult participants, levels measured for cadmium, lead, manganese, and zinc were 1.2 to 4.7 times higher compared to those of the CHMS, 2019 (40) (respective median value of 0.03 µg Cd/g vs. <LOD µg Cd/g; 0.76 vs. 0.16 µg Pb/g; 0.35 vs. 0.15 µg Mn/g; 226 vs. 190 µg Zn/g). Same observations were made when comparing our data with those of Goullé, Mahieu (51) for the same elements as well as for aluminum (5.25 vs. 1.63 µg Al/g). However, adults in our study were less exposed to arsenic when comparing the GM, median and 95<sup>th</sup> percentiles with those reported in CHMS cycle 5 (40) and . Interestingly, iron, manganese and selenium were largely below the values measured in India by Janbabai, Alipour (52). A similar trend was observed in a Pakistan study even though this study was carried out in the 1990's (53).

For hair comparison values in smokers and non-smokers, the only study retrieved was carried out in Pakistan between 2008 and 2010. This study allowed a comparison with our values and reported higher concentrations for arsenic, cadmium, and lead (54, 55).

For toenails, most of metals and trace elements levels in children were inferior to levels found in developed countries in Italy by Di Ciaula, Gentilini (56) and New Zealand by Karatela, Coomarasamy (57), except arsenic and selenium (0.097 and 0.63 µg/g of hair, respectively), which were higher than those reported in Italy (<LOD and 0.01 µg/g of hair, respectively). Levels of most

metals and trace elements in toenails were below the values found in France by Goullé, Sausseureau (58) (0.054 vs. 0.086  $\mu\text{g/g}$  for arsenic (37% less); 0.009 vs. 0.011  $\mu\text{g/g}$  for cadmium (18% less); 0.399 vs. 1.14  $\mu\text{g/g}$  for chromium (65% less); 2.59 vs. 3.6  $\mu\text{g/g}$  for copper (28% less); 0.257 vs. 0.46  $\mu\text{g/g}$  for lead (44% less) and 0.255 vs. 0.36  $\mu\text{g/g}$  for manganese (29% less)).



### 3.5. Discussion

In this study, concentrations of different metals and trace elements, both toxic and essential elements, were measured in urine, hair, toenails and in drinking water sources of the Lebanese population and allowed to assess differences related to personal and demographic characteristics along with drinking water as a source of exposure.

Overall, measured concentrations of metals and trace elements were low in drinking water and remained below the International Health Guidelines for Water Quality (48, 59). In addition, results showed a poor correlation between drinking water and biological matrices levels (urine, hair, and toenails). Hence, the water source did not appear to be a significant contributor of differences in absorbed doses of metals and trace elements in the studied Lebanese population. This seems to be in contrast with the results obtained by Korfali et al. (60) who measured physical (temperature, turbidity), biological (*E. coli*) and chemical (pH, iron, calcium, magnesium) parameters in drinking water and concluded in the intrusion of waste water and sea water into municipality water where combined water sources were used. However, there are some uncertainties about the sources of drinking water sampled in our study, namely TW and BW, as most of the households used water from both sources to some extent. Furthermore, levels of most metals and trace elements measured in the two sources of drinking water were significantly correlated (Table 7). Other sources and pathways of exposure may explain the biological levels retrieved in our study. Indeed, previous studies have detected lead, cadmium, and mercury in food from the Lebanese food market or supply, while these contaminants are not present naturally in the food chain (61-64). Food contamination in Lebanon has been reported to be related to traffic and air pollution (62). In addition to oral absorption of contaminants, exposure to elements can also arise through inhalation of air pollution in areas of high traffic density (65, 66). This has already been documented in Lebanon where high levels of lead were measured at the same time in air, blood, and urine of policemen (65). In addition, Lebanon has a solid waste crisis since 2015 that increased exposure to many contaminants near landfills (67, 68). Also, there is no regulation aiming at banning lead in paint surface coating in the country (69).

Comparison of biological levels by subgroups according to personal and demographic characteristics also allowed identifying differences between age and sex subgroups. More

specifically, children had higher levels of several elements compared with teenagers and/or adults, mainly aluminum, arsenic, cadmium, lead and manganese, and this may be due to differences in their physiological and behavioral characteristics. Although most of exposure pathways are the same as adults, some data support that children may be at higher risk of exposure for several reasons. First, they consume more food per body weight unit than adults. Secondly, they have an immature digestive system (greater absorption) and hand-to-mouth behaviors (33, 70-75). Neurotoxic effects have been identified in various studies among children exposed to metals and trace elements, mainly neurobehavioral deficits, neurological and neuropsychiatric problem with intellectual impairment and hyperactive behavior (33, 73, 76-79).

In the entire study population, higher levels of lead and arsenic in urine were observed compared to the U.S. population (41). In addition, adults showed concentrations of lead in hair above those observed in the Canadian and French population (40, 51). As for essential elements, the study population had lower selenium values in urine, hair and toenails compared to other countries. This finding suggests inadequate dietary intakes/deficiencies in selenium. Abou Zaki et al. (80) demonstrated in their study that increase of food price in Lebanon reduced essential nutrient intake.

We also found that women had higher levels of some toxic elements in hair, especially cadmium and lead, while arsenic in hair was higher in men. These high levels in women were not present in toenails or urine. Previous studies pointed out that there are sex differences in metals and trace elements concentrations in human hair (81, 82). Thus, possible factors, such as sexual hormones and metabolizing enzymes, but also lifestyle have been reported in the literature (82). Lifestyle habits may include to the use of hair shampoo and products, dyeing habits that leads to a change in the hair shaft structure making hair more prone to adsorbing contaminants (83). This finding was confirmed by Massadeh, El-Rjoob (84) who indicated that concentrations of toxic metals, such as lead and cadmium were higher in dyed hair compared to undyed hair in subjects from Jordan aged 15-60 years.

Regarding the smoking status, there was no clear trend in elemental levels from the three biological matrices. Contrary to our findings, smoking has been associated with higher levels of metals such as arsenic, cadmium, lead and chromium (85-87). However, the lack of a clear trend could be explained by the presence of confounders such as the type of tobacco smoked (waterpipes or

cigarettes) and consumption habits (frequency, amounts, etc.). Differences in biological levels of metals and trace metals have been reported in waterpipe and cigarette tobacco, but findings vary according to studies. Alrobaian and Arida (87) showed significantly higher levels of toxic metals (cadmium, arsenic, lead, chromium) in hair of cigarette smokers compared to waterpipe smokers and non-smokers (respective arithmetic mean in cigarette, waterpipe and non-smokers of 48.2 vs. 23.9 and 14  $\mu\text{g/g}$  for cadmium; 1800 vs. 620 and 619  $\mu\text{g/g}$  for lead; 77.8 vs. 63.2 and 58.2  $\mu\text{g/g}$  for arsenic; 2770 vs. 686 and 1040  $\mu\text{g/g}$  for chromium) (87). In contradiction to this data, Rostami, Kalan (88) reported a higher emission of metals and trace metals in fruit-flavored waterpipe tobacco than regular tobacco and non-flavored waterpipe tobacco. Lebanon is a country with a low average-age of the population, and previous data showed that young generations are more attracted by flavored waterpipes due their pleasant taste (89). Moreover, the lack of difference in biological levels between smokers and non-smokers observed in our study could be explained by the fact that, in Middle East countries including Lebanon, waterpipes are commonly offered in most of the cafés with hot drinks (mainly tea) and food, and there is no specific regulation to limit tobacco smoke emission and exposure. For this reason, smokers and non-smokers are both exposed, especially in indoor air waterpipe cafés. Additional data such as detailed questionnaire on smoking habits and analyses of metals and trace elements contents of the different types of tobacco could help clarify this. In other studies such as the CHMS, the smoking status was determined by the urinary levels of cotinine. Such an indicator could help classify the smoking status of participants and provide a more precise information with a continuous variable of urinary cotinine instead of a yes/no variable regarding the smoking status. Haufroid et al. (90) demonstrated that cotinine is a suitable biomarker of tobacco exposure assessment from Environmental Tobacco Exposure (ETS) and active smoking and can be used in different application like monitoring of ETS exposure in groups at risk such as children and pregnant women or as part of smoking cessation program. When comparing levels of metals and trace elements in smokers of this study with those reported in smokers of other countries, higher concentrations were observed in our study subjects, mainly for arsenic, lead and manganese.

The economic status was also found to have an impact on elemental levels, with a similar trend observed in urine, hair and toenails. Participants with lower income were more exposed. Differences in lead exposure in particular were also found according to geographical area. Few

studies have concurrently investigated the impact of economic status and geographic location on metal levels; however, many studies have identified economic income as an important determinant of exposure (91) and the area of residence as a factor that affects the presence of trace elements in biological matrices, such as hair (92).

In this study, there was a lack of correlation observed between metals and trace metals in hair/toenails and urine. Differences in levels of arsenic and lead in the study population (higher concentrations) compared to other populations were more important when looking at urinary concentrations than hair and toenail levels. This variability in biomarkers levels according to the sampled matrix has been highlighted in previous studies, such as Normandin et al. (93), Caron-Beaudoin et al. (13) and Gil et al. (94), who described urine as an indicator of recent exposure, whereas human hair and toenails reflect long term exposure, as they both slowly grow (10 mm on average per month for hair). Ntihakose et al. (76) and de Sousa Viana et al. (95) supported this previous finding, and reported that metal cations bind to sulphur-molecules contained in keratin of hair and toenails, which make them suitable biomarkers of internal long term exposure. However, other authors (96) reported that hair contents varied significantly according to age, sex, hair color, hair care, smoking habits and racial/ethnic factors (96, 97). In their study, Esteban and Castaño (96) showed that toenails is a valid marker of long-term exposure given that toenails have a slow growth and is less subject to contamination than hair and fingernails. Gil, Hernández (94) also pointed to differences in the toxicokinetics (metabolism, interaction, detoxification) to interpret the poor relationship between urinary and hair/toenail levels. In our study, the lack of correlation between hair and urine levels may also be due to the fact that hair samples were taken from the last 2-4 cm at the distal end of the hair shaft, because most women in Lebanon dislike women who have short hair. Usually, the first 2 cm of the proximal end of hair shaft from the scalp is used to assess levels of metals and trace metals during 2-most recent months (50). However, the combination of the three biological matrices is a strength of our study because all together, it covers an extended exposure period, and few studies collected such data.

Finally, in Lebanon, no large-scale population study or biological monitoring program exist to validate our results. The CHMS data published in 2013 (39) was used for comparison purposes as few other biomonitoring data were available, but analytical techniques have been improved since and are currently more sensitive (98). Also, temporal trends between cycle 2 and 5 of the CHMS

show a decrease in exposure with time (39, 40, 99). There is a need for a national biological monitoring survey in Lebanon, which will follow the exposure of the general population over time and particularly the most vulnerable groups. The participants of this study were reflective of a population not highly exposed occupationally or industrially. However, the sample size (90) was a limitation to the representativeness of our study. A larger study will allow generalizing and confirming our results.

### **3.6. Conclusion**

In summary, this study of multielement concentrations (11 metals and trace elements) in multiple matrices (urine, hair and toenails, drinking water) of a group of 90 subjects from the Lebanese population showed that the population was exposed to higher concentrations of some metals than other populations. Although the water source did not contribute to difference in exposure levels, levels of some metals and trace elements differed according to age, sex, smoking status, geographical areas of residence and economic status. Overall, results point out that a special attention should be given to metal and trace element exposure in this population (including lead, cadmium, manganese, arsenic and selenium). It could be relevant to scale up this kind of investigation with a large human biomonitoring initiative in the Lebanese population in order to validate and generalize results and observe temporal trends over time.

### **3.7. Acknowledgements**

This study was funded by the Chair in Toxicological Risk Assessment and Management. Nessrine Nasser Eddine received different grants: The short-stay program outside Quebec of the Minister of Education and Higher Education ((PBCSE-MEES), Graduate and Postdoctoral Fellowship (FESP) of the University of Montreal, Mitacs Research Training Award (Mitacs).

### **3.8. Author Contributions**

**Nessrine Nasser Eddine:** Methodology, Formal analysis, Investigation, Writing – Original draft preparation. **Nolwenn Noisel:** Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Supervision, Project Management, Writing – Reviewing and Editing. **Denis Dieme:** Methodology, Formal analysis, Writing – Reviewing and Editing. **Michèle Kosremelli Asmar:** Methodology, Writing – Reviewing and Editing. **Sahar T. Issa:** Methodology, Writing – Reviewing and Editing. **Michèle Bouchard:** Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Supervision, Project Management, Writing – Reviewing and Editing, Funding acquisition.

### **3.9. Data Availability**

All data generated during this study are included in this article or are available on reasonable request from the corresponding author.

### **3.10. Ethics approval**

The study protocol, the information and consent form, and other relevant documents were approved by Research Ethics Committee of the University of Montreal (*Comité d'éthique de la recherche Clinique de Université de Montréal #CERC-18-004-D*).

### **3.11. Consent to participate**

The study was based on a voluntary participation. Subjects wishing to participate in the study signed an informed consent form, after receiving all necessary information about the project. Each participant was free to withdraw from the study at any time, without any prejudice.

### **3.12. Consent for publication**

This manuscript has not been published or presented elsewhere and is not under consideration by another journal. All authors read and approved the final manuscript and consent for publication in Environmental Health.

### **3.13. Conflict of interest**

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.



### 3.14. References

1. Bou-Zeid E, El-Fadel M. Climate change and water resources in Lebanon and the Middle East. *Journal of Water Resources Planning and Management*. 2002;128(5):343-55.
2. Allès C, Brochier-Puig J. Entre centralisation et appropriation locale. Une réforme de l'eau sous tension au Liban-Nord (Akkar). *Etudes rurales*. 2013(192):97-115.
3. Ahlskog JE. New and appropriate goals for Parkinson disease physical therapy. *JAMA Neurology*. 2016;73(3):269-70.
4. Ghiotti S, Riachi R. La gestion de l'eau au Liban: une réforme confisquée? *Etudes rurales*. 2013(192):135-52.
5. World Bank. Water in Lebanon: Matching Myth with Reality 2013 [Available from: <https://www.banquemondiale.org/fr/news/feature/2013/12/23/water-in-lebanon-matching-myth-with-reality>].
6. Khair K, Aker N, Haddad F, Jurdi M, Hachach A. The environmental impacts of humans on groundwater in Lebanon. *Water, Air, and Soil Pollution*. 1994;78(1):37-49.
7. Nakhle K. Le mercure, le cadmium et le plomb dans les eaux littorales libanaises: apports et suivi au moyen de bioindicateurs quantitatifs (éponges, bivalves et gastéropodes): Université Paris 7; 2003.
8. Saad Z, Slim K, Elzein G, El Samad O. Evaluation de la qualité des eaux de la retenue de Karaoun (Liban). *Bulletin de la Société neuchâteloise des Sciences naturelles*. 2005;128:71-80.
9. Korfali S, Jurdi M. Provision of safe domestic water for the promotion and protection of public health: a case study of the city of Beirut, Lebanon. *Official Journal of the Society for Environmental Geochemistry and Health*. 2009;31(2):283-95.
10. Nehme N, Haydar C, Koubaissy B, Fakhri M, Awad S, Toufaily J, et al. The distribution of heavy metals in the Lower River Basin, Lebanon. *Physics Procedia*. 2014;55:456-63.
11. Maatouk E. Caractérisation des eaux usées au Liban : impact sur le fonctionnement des stations d'épuration: Ingénierie de l'environnement. Université Paris-Est; 2014.
12. Massoud MA, Tarhini A, Nasr J. Decentralized approaches to wastewater treatment and management: Applicability in developing countries. *Journal of Environmental Management*. 2009;90(1):652-9.
13. Caron-Beaudoin É, Bouchard M, Wendling G, Barroso A, Bouchard MF, Ayotte P, et al. Urinary and hair concentrations of trace metals in pregnant women from Northeastern British Columbia, Canada: a pilot study. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*. 2019;29(5):613-23.
14. Calderon R. The epidemiology of chemical contaminants of drinking water. *Food and Chemical Toxicology*. 2000;38:S13-S20.
15. Xia Y, Liu J. An overview on chronic arsenism via drinking water in PR China. *Toxicology*. 2004;198(1-3):25-9.

16. Kavcar P, Sofuoglu A, Sofuoglu SC. A health risk assessment for exposure to trace metals via drinking water ingestion pathway. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2009;212(2):216-27.
17. van Dijk-Looijaard A, Van Genderen J. Levels of exposure from drinking water. *Food and Chemical Toxicology*. 2000;38:S37-S42.
18. Angerer J, Ewers U, Wilhelm M. Human biomonitoring: state of the art. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2007;210(3-4):201-28.
19. Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, van Geen A, et al. Water arsenic exposure and children's intellectual function in Araihaazar, Bangladesh. *Environmental Health Perspectives*. 2004;112(13):1329-33.
20. Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Levy D, Factor-Litvak P, et al. Water manganese exposure and children's intellectual function in Araihaazar, Bangladesh. *Environmental Health Perspectives*. 2006;114(1):124-9.
21. Le Bot B, Lucas J-P, Lacroix F, Glorennec P. Exposure of children to metals via tap water ingestion at home: Contamination and exposure data from a nationwide survey in France. *Environment International*. 2016;94:500-7.
22. Beausoleil M, Brodeur J. Le plomb dans l'eau potable sur l'île de Montréal. État de la situation et évaluation des risques à la santé Direction de santé publique Agence de la santé et des services sociaux de Montréal 2007. p. 48.
23. Ashok A, Rai NK, Tripathi S, Bandyopadhyay S. Exposure to As-, Cd-, and Pb-mixture induces A $\beta$ , amyloidogenic APP processing and cognitive impairments via oxidative stress-dependent neuroinflammation in young rats. *Toxicological Sciences*. 2015;143(1):64-80.
24. Wilhelm M, Ewers U, Schulz C. Revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human biomonitoring in environmental medicine. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2004;207(1):69-73.
25. Pinto MMC, Marinho-Reis AP, Almeida A, Ordens CM, Silva MM, Freitas S, et al. Human predisposition to cognitive impairment and its relation with environmental exposure to potentially toxic elements. *Environmental Geochemistry and Health*. 2018;40(5):1767-84.
26. Tartaglione AM, Venerosi A, Calamandrei G. Early-life toxic insults and onset of sporadic neurodegenerative diseases—an overview of experimental studies. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. 2015;29:231-64.
27. Ciesielski T, Lanphear B, Weuve JL, Bellinger DC, Schwartz JD, Wright RO. Cadmium Exposure and Neurodevelopmental Outcomes in U.S. Children. *Environmental Health Perspectives*. 2012;120(5).
28. Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC, et al. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environmental Health Perspectives*. 2005;113(7):894-9.
29. Gorini F, Muratori F, Morales MA. The Role of Heavy Metal Pollution in Neurobehavioral Disorders: a Focus on Autism. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2014;1(4):354-72.

30. Faure S, Noisel N, Werry K, Karthikeyan S, Aylward LL, St-Amand A. Evaluation of human biomonitoring data in a health risk based context: An updated analysis of population level data from the Canadian Health Measures Survey. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2020;223(1):267-80.
31. DeSoto MC, Hitlan RT. Sorting out the spinning of autism: heavy metals and the question of incidence. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 2010;70(2):165-76.
32. Whitfield JB, Dy V, McQuilty R, Zhu G, Heath AC, Montgomery GW, et al. Genetic effects on toxic and essential elements in humans: arsenic, cadmium, copper, lead, mercury, selenium, and zinc in erythrocytes. *Environmental Health Perspectives*. 2010;118(6):776-82.
33. Bouchard MF, Sauvé S, Barbeau B, Legrand M, Brodeur M-È, Bouffard T, et al. Intellectual impairment in school-age children exposed to manganese from drinking water. *Environmental Health Perspectives*. 2011;119(1):138-43.
34. Järup L. Hazards of heavy metal contamination. *British Medical Bulletin*. 2003;68(1):167-82.
35. Paschal DC, Ting BG, Morrow JC, Pirkle JL, Jackson RJ, Sampson EJ, et al. Trace metals in urine of United States residents: reference range concentrations. *Environmental Research*. 1998;76(1):53-9.
36. Schütz A, Bergdahl IA, Ekholm A, Skerfving S. Measurement by ICP-MS of lead in plasma and whole blood of lead workers and controls. *Occupational and Environmental Medicine*. 1996;53(11):736-40.
37. van den Hoven T, Slaats N. *Lead monitoring*: Wiley: Hoboken, NJ; 2006.
38. Hornung RW, Reed LD. Estimation of average concentration in the presence of nondetectable values. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*. 1990;5(1):46-51.
39. Health Canada. *Second report on human biomonitoring of environmental chemicals in Canada*. Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada; 2013. p. 444.
40. Health Canada. *Fifth Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada*. Health Canada Ottawa, Ontario, Canada; 2019.
41. CDC. *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2009. p. 520.
42. CDC. *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2021. p. 596.
43. CDC. *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2021. p. 534.
44. Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. *Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement*. Saint-Maurice, France: Institut de veille sanitaire; 2011. p. 151.
45. Schulz C, Angerer J, Ewers U, Heudorf U, Wilhelm M, Human Biomonitoring Commission of the German Federal Environment Agency. Revised and new reference values for environmental pollutants in urine or blood of children in Germany derived from the German environmental survey on children 2003-2006 (GerES IV). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2009;212(6):637-47.

46. Seifert B, Becker K, Helm D, Krause C, Schulz C, Seiwert M. The German Environmental Survey 1990/1992 (GerES II): reference concentrations of selected environmental pollutants in blood, urine, hair, house dust, drinking water and indoor air. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*. 2000;10(6):552-65.
47. WHO. Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first addendum. Geneva: World Health Organization; 2017. p. 631.
48. Health Canada. Guidelines for Canadian Drinking Water Quality - Summary Table. Ottawa, Ontario: Water and Air Quality Bureau, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada; 2020. p. 25.
49. Peña-Fernández A, González-Muñoz M, Lobo-Bedmar M. “Reference values” of trace elements in the hair of a sample group of Spanish children (aged 6–9 years)—are urban topsoils a source of contamination? *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2014;38(1):141-52.
50. Wilhelm M, Pesch A, Rostek U, Begerow J, Schmitz N, Idel H, et al. Concentrations of lead in blood, hair and saliva of German children living in three different areas of traffic density. *Science of the Total Environment*. 2002;297(1-3):109-18.
51. Goullé J-P, Mahieu L, Castermant J, Neveu N, Bonneau L, Lainé G, et al. Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair. *Forensic Science International*. 2005;153(1):39-44.
52. Janbabai G, Alipour A, Ehteshami S, Borhani S-S, Farazmandfar T. Investigation of trace elements in the hair and nail of patients with stomach cancer. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2018;33(4):450-5.
53. Ashraf W, Jaffar M, Mohammad D. Age and sex dependence of selected trace metals in scalp hair of urban population of Pakistan. *Science of the Total Environment*. 1994;151(3):227-33.
54. Afridi HI, Kazi TG, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Jalbani N, et al. Evaluation of status of toxic metals in biological samples of diabetes mellitus patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008;80(2):280-8.
55. Afridi H, Kazi T, Kazi N, Jamali M, Arain M, Baig J, et al. Evaluation of cadmium, lead, nickel and zinc status in biological samples of smokers and nonsmokers hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension*. 2010;24(1):34-43.
56. Di Ciaula A, Gentilini P, Diella G, Lopuzzo M, Ridolfi R. Biomonitoring of Metals in Children Living in an Urban Area and Close to Waste Incinerators. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(6):1919.
57. Karatela S, Coomarasamy C, Paterson J, Ward NI. Household Smoking Status and Heavy Metal Concentrations in Toenails of Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(20):3871.
58. Goullé JP, Saussereau E, Mahieu L, Bouige D, Groenwont S, Guerbet M, et al. Application of inductively coupled plasma mass spectrometry multielement analysis in fingernail and toenail as a biomarker of metal exposure. *Journal of Analytical Toxicology*. 2009;33(2):92-8.
59. WHO. Guidelines for drinking-water quality: World Health Organization; 1993.

60. Korfali SI, Jurdi M. Assessment of domestic water quality: case study, Beirut, Lebanon. *Environmental Monitoring and Assessment*. 2007;135(1):241-51.
61. Nasreddine L, Hwalla N, El Samad O, Leblanc J-C, Hamzé M, Sibiril Y, et al. Dietary exposure to lead, cadmium, mercury and radionuclides of an adult urban population in Lebanon: a total diet study approach. *Food Additives and Contaminants*. 2006;23(6):579-90.
62. Nohra R, Esseily F. Contamination par le plomb et le cadmium de certains fruits et légumes exposés à l'air libre pollué. *Annales de recherche scientifique*. 2004.
63. Séverin I, Lebbos N, Bou-Maroun E, Daou C, Ouaini R, Chebib H, et al., editors. Extraction d'éléments traces métalliques à partir de pains libanais et évaluation du danger de ces mélanges. SFT 2018; 2018.
64. Obeid P, Younis M, El-Khoury B, Aouad S, El-Nakat JH. Determination and Assessment of Lead in Olive Fruits, Leaves and Soils of Selected Areas in North Lebanon Hosting Major Industrial Sites. *Walailak Journal of Science and Technology*. 2014;11(6):463-74.
65. Sleiman H. Atmospheric pollution: Blood lead levels and car traffic pollution in Beirut. *Pollution Atmosphérique*. 2000;166:283-97.
66. Khazen M-A, Adjizian-Gerard J, Flanquart H. La perception de la pollution de l'air à Beyrouth. *Territoire en mouvement Revue de géographie et aménagement Territory in movement Journal of geography and planning*. 2019(41).
67. Baalbaki R, El Hage R, Nassar J, Gerard J, Saliba NB, Zaarour R, et al. Exposure to atmospheric PMs, PAHs, PCDD/Fs and metals near an open air waste burning site in Beirut. *Lebanese Science Journal*. 2016;17(2):91-103.
68. Azar SK, Azar SS. Waste related pollutions and their potential effect on cancer incidences in Lebanon. *Journal of Environmental Protection*. 2016;7(6):778-83.
69. Clark CS, Speranskaya O, Brosche S, Gonzalez H, Solis D, Kodeih N, et al. Total lead concentration in new decorative enamel paints in Lebanon, Paraguay and Russia. *Environmental Research*. 2015;138:432-8.
70. Patriarca M, Menditto A, Rossi B, Lyon T, Fell G. Environmental exposure to metals of newborns, infants and young children. *Microchemical Journal*. 2000;67(1-3):351-61.
71. Khan K, Factor-Litvak P, Wasserman GA, Liu X, Ahmed E, Parvez F, et al. Manganese exposure from drinking water and children's classroom behavior in Bangladesh. *Environmental Health Perspectives*. 2011;119(10):1501-6.
72. Khan K, Wasserman GA, Liu X, Ahmed E, Parvez F, Slavkovich V, et al. Manganese exposure from drinking water and children's academic achievement. *Neurotoxicology*. 2012;33(1):91-7.
73. Bouchard M, Laforest F, Vandelac L, Bellinger D, Mergler D. Hair manganese and hyperactive behaviors: pilot study of school-age children exposed through tap water. *Environmental Health Perspectives*. 2007;115(1):122-7.

74. Slotnick MJ, Nriagu JO, Johnson MM, Linder AM, Savoie KL, Jamil HJ, et al. Profiles of trace elements in toenails of Arab-Americans in the Detroit area, Michigan. *Biological Trace Element Research*. 2005;107(2):113-26.
75. ATSDR. Toxicological profile for Arsenic. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2007. p. 559.
76. Ntihabose R, Surette C, Foucher D, Clarisse O, Bouchard MF. Assessment of saliva, hair and toenails as biomarkers of low level exposure to manganese from drinking water in children. *Neurotoxicology*. 2018;64:126-33.
77. Menezes-Filho JA, Bouchard M, Sarcinelli PdN, Moreira JC. Manganese exposure and the neuropsychological effect on children and adolescents: a review. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2009;26:541-8.
78. Roy A, Bellinger D, Hu H, Schwartz J, Ettinger AS, Wright RO, et al. Lead exposure and behavior among young children in Chennai, India. *Environmental Health Perspectives*. 2009;117(10):1607-11.
79. Bellinger D, Needleman H, Eden A, Donohoe M, Canfield R, Henderson C. Intellectual impairment and blood lead levels *New England Journal of Medicine*. 2003;349(5):500-2.
80. Abou Zaki S, Chaaban J, Nasreddine L, Chalak A. The impact of food price increases on nutrient intake in Lebanon. *Agricultural and Food Economics*. 2014;2(1):1-15.
81. Tamburo E, Varrica D, Dongarrà G. Gender as a key factor in trace metal and metalloid content of human scalp hair. A multi-site study. *Science of the Total Environment*. 2016;573:996-1002.
82. Vahter M, Åkesson A, Liden C, Ceccatelli S, Berglund M. Gender differences in the disposition and toxicity of metals. *Environmental Research*. 2007;104(1):85-95.
83. Harrison S, Sinclair R. Hair colouring, permanent styling and hair structure. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2003;2(3-4):180-5.
84. Massadeh A, El-Rjoob A-W, Smadi H. Lead, cadmium, copper, zinc, iron, and calcium in human hair as a function of gender, age, smoking, and hair dyeing. *Toxicological & Environmental Chemistry*. 2011;93(3):494-503.
85. Lazarević K, Nikolić D, Stošić L, Milutinović S, Videnović J, Bogdanović D. Determination of lead and arsenic in tobacco and cigarettes: an important issue of public health. *Central European Journal of Public Health*. 2012;20(1):62-6.
86. Caruso RV, O'Connor RJ, Stephens WE, Cummings KM, Fong GT. Toxic metal concentrations in cigarettes obtained from US smokers in 2009: results from the International Tobacco Control (ITC) United States survey cohort. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2014;11(1):202-17.
87. Alrobaian M, Arida H. Assessment of Heavy and Toxic Metals in the Blood and Hair of Saudi Arabia Smokers Using Modern Analytical Techniques. *International Journal of Analytical Chemistry*. 2019.
88. Rostami R, Kalan ME, Ghaffari HR, Saranjam B, Ward KD, Ghobadi H, et al. Characteristics and health risk assessment of heavy metals in indoor air of waterpipe cafés. *Building and Environment*. 2021;190:107557.

89. WHO. Advisory note: waterpipe tobacco smoking: health effects, research needs and recommended actions by regulators. Advisory note: waterpipe tobacco smoking: health effects, research needs and recommended actions by regulators 2015.
90. Haufroid V, Lison D. Urinary cotinine as a tobacco-smoke exposure index: a minireview. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 1998;71(3):162-8.
91. Pelc W, Pawlas N, Dobrakowski M, Kasperczyk S. Environmental and socioeconomic factors contributing to elevated blood lead levels in children from an industrial area of Upper Silesia. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2016;35(10):2597-603.
92. Sukumar A. Factors influencing levels of trace elements in human hair. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. 2002;175:47-78.
93. Normandin L, Ayotte P, Levallois P, Ibanez Y, Courteau M, Kennedy G, et al. Biomarkers of arsenic exposure and effects in a Canadian rural population exposed through groundwater consumption. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*. 2014;24(2):127-34.
94. Gil F, Hernández AF, Márquez C, Femia P, Olmedo P, López-Guarnido O, et al. Biomonitorization of cadmium, chromium, manganese, nickel and lead in whole blood, urine, axillary hair and saliva in an occupationally exposed population. *Science of the total environment*. 2011;409(6):1172-80.
95. de Sousa Viana GF, de Carvalho CF, Nunes LS, Rodrigues JL, Ribeiro NS, de Almeida DA, et al. Noninvasive biomarkers of manganese exposure and neuropsychological effects in environmentally exposed adults in Brazil. *Toxicology Letters*. 2014;231(2):169-78.
96. Esteban M, Castaño A. Non-invasive matrices in human biomonitoring: a review. *Environment International*. 2009;35(2):438-49.
97. Barbosa Jr F, Tanus-Santos JE, Gerlach RF, Parsons PJ. A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: advantages, limitations, and future needs. *Environmental Health Perspectives*. 2005;113(12):1669-74.
98. Chao Y-S, Wu C-J, Wu H-C, Hsu H-T, Tsao L-C, Cheng Y-P, et al. Opportunities and Challenges From Leading Trends in a Biomonitoring Project: Canadian Health Measures Survey 2007–2017. *Frontiers in Public Health*. 2020;8:460.
99. Health Canada. Third Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada. 2015.
100. Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M. Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2011;215(1):26-35.
101. Hoet P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid V. Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013;51(4):839-49.
102. Schöpfer J, Schrauzer GN. Lithium and other elements in scalp hair of residents of Tokyo Prefecture as investigational predictors of suicide risk. *Biological Trace Element Research*. 2011;144(1):418-25.

103. Peña-Fernández A, Lobo-Bedmar M, González-Muñoz M. Monitoring lead in hair of children and adolescents of Alcalá de Henares, Spain. A study by gender and residential areas. *Environment international*. 2014;72:170-5.
104. Benes B, Sladka J, Spevackova V, Smid J. Determination of normal concentration levels of Cd, Cr, Cu, Hg, Pb, Se and Zn in hair of the child population in the Czech Republic. *Central European Journal of Public Health*. 2003;11(4):184-6.
105. Dongarrà G, Varrica D, Tamburo E, D'Andrea D. Trace elements in scalp hair of children living in differing environmental contexts in Sicily (Italy). *Environmental toxicology and pharmacology*. 2012;34(2):160-9.
106. Luo R, Zhuo X, Ma D. Determination of 33 elements in scalp hair samples from inhabitants of a mountain village of Tonglu city, China. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2014;104:215-9.



### 3.15. Tables

**table 1: Limits of detection (LOD) of the studied metals and trace elements in urine, hair, toenails and water and detection rate according to the matrix analyzed by ICP-MS.**

Metals and trace elements	LOD in urine (µg/L)	LOD in urine (µmol/L)	% Detection in urine (n=87)	LOD in hair (µg/g)	% Detection in hair (n=90)	LOD in toenails (µg/g)	% Detection in toenails (n=90)	LOD in water (µg/L)	% Detection in TW* (n=90)	% Detection in BW** (n=62)
Aluminum	1.450	0.0540	41	0.121	100	0.715	98	0.104	41	19
Arsenic	0.057	0.0008	100	0.003	77	0.019	94	0.003	100	97
Cadmium	0.022	0.0002	100	0.002	93	0.004	78	0.005	34	14.5
Chromium	0.044	0.0009	94	0.003	100	0.137	90	0.003	100	93.5
Copper	0.048	0.0008	100	0.611	100	0.207	94	0.009	92	71
Iron	0.278	0.0050	100	0.072	100	0.400	100	0.042	100	97
Lead	0.017	0.0001	100	0.157	90	0.032	96	0.001	90	60
Manganese	0.032	0.0006	85	0.004	100	0.014	100	0.003	100	63
Selenium	0.517	0.0070	100	0.038	100	0.296	100	0.049	86	68
Uranium	0.014	0.0001	4.6	0.001	97	0.002	64	0.0001	100	100
Zinc	0.955	0.0150	100	0.869	100	3.570	100	0.077	97	52

\* TW means Tap Water

\*\* BW means Bottled Water

**table 2: Characteristics of participants.**

Characteristics		Participants (n)	Participants (%)	Male (n)	Male (%)	Female (n)	Female (%)
	Total	90	100	31	34	59	66
Age	Children (4-11 years)	24*	26.7	8	33.3	16	66.7
	Teenagers (12-19 years)	21	23.3	10	47.6	11	52.4
	Adults (>20 years)	45*	50	13	28.9	32	71.1
Smoking status	Smokers (adults)	27	32.2	10	37	17	63
	Non-smokers (adults)	18	67.8	3	16.7	15	83.3
Geographical area	Beirut center	22	23.3	8	36.4	14	63.6
	Beirut suburb	21	24.4	5	23.8	16	76.2
	Industrial	24	26.7	7	29.2	17	70.8
	Rural	23	25.6	11	47.8	12	52.2
Monthly income	0-999 USD\$	17	18.9	3	17.6	14	82.4
	1000-2999 USD\$	22	24.4	9	41.0	13	59
	> 3000 USD\$	51	56.7	19	37.3	32	62.7

\* Two children and one adult did not provide a urine sample. The total number of urine samples was n=87

**table 3: Distribution of metals and trace elements concentrations in the urine of the sampled Lebanese population (n=87).**

Metals and trace elements	GM	Concentrations in urine ( $\mu\text{mol/L}$ )					
		5 <sup>th</sup> percentile	10 <sup>th</sup> percentile	25 <sup>th</sup> percentile	50 <sup>th</sup> percentile	75 <sup>th</sup> percentile	95 <sup>th</sup> percentile
<b>Total population</b>							
Aluminum	0.063	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.120	0.890
Arsenic	0.140	0.030	0.040	0.070	0.120	0.310	0.870
Cadmium	0.001	<LOD	<LOD	0.001	0.001	0.002	0.008
Chromium	0.003	<LOD	0.001	0.002	0.003	0.005	0.022
Copper	0.220	0.060	0.090	0.160	0.240	0.310	0.580
Iron	0.090	0.020	0.040	0.050	0.080	0.120	0.440
Lead	0.004	0.001	0.001	0.002	0.004	0.006	0.011
Manganese	-	<LOD	<LOD	0.001	0.001	0.002	0.006
Selenium	0.470	0.120	0.150	0.290	0.490	0.840	1.39
Uranium	-	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Zinc	4.96	0.870	1.71	2.72	5.22	8.33	19.0
<b>Females</b>							
Aluminum	0.063	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.135	0.938
Arsenic	0.142	0.026	0.039	0.069	0.109	0.307	0.946
Cadmium	0.001	<LOD	<LOD	0.001	0.001	0.002	0.008
Chromium	0.003	<LOD	0.001	0.001	0.003	0.005	0.024
Copper	0.210	0.061	0.073	0.144	0.225	0.298	0.665
Iron	0.079	0.019	0.030	0.047	0.080	0.124	0.422
Lead	0.004	0.001	0.001	0.002	0.004	0.006	0.011
Manganese	-	<LOD	<LOD	0.001	0.001	0.002	0.007
Selenium**	0.407	0.104	0.132	0.230	0.428	0.784	1.401
Uranium	-	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.0001
Zinc**	4.30	0.761	1.21	2.43	4.33	8.29	19.0
<b>Males</b>							
Aluminum	0.065	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.118	1.81
Arsenic	0.138	0.028	0.028	0.082	0.138	0.216	0.917
Cadmium	0.001	<LOD	0.0001	0.001	0.002	0.002	0.007
Chromium	0.003	<LOD	0.001	0.002	0.003	0.004	0.023
Copper	0.256	0.103	0.137	0.200	0.265	0.332	0.524
Iron	0.097	0.240	0.359	0.068	0.091	0.122	0.641
Lead	0.004	0.002	0.002	0.003	0.005	0.006	0.019
Manganese	0.001	<LOD	0.0001	0.001	0.001	0.002	0.009
Selenium**	0.621	0.165	0.227	0.389	0.784	0.951	1.43
Uranium	-	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.0001
Zinc**	6.69	2.36	3.07	4.72	6.88	9.13	19.2
<b>Children</b>							
Aluminum*	0.101	<LOD	<LOD	<LOD	0.112	0.249	3.25
Arsenic	0.162	0.032	0.061	0.090	0.144	0.233	1.07
Cadmium***	0.001	<LOD	0.003	0.001	0.001	0.002	0.005
Chromium	0.004	<LOD	0.001	0.002	0.004	0.007	0.011
Copper**	0.301	0.100	0.140	0.230	0.285	0.426	0.991
Iron	0.076	0.018	0.035	0.052	0.080	0.102	0.234

Lead	0.004	0.001	0.001	0.002	0.006	0.008	0.016
Manganese	-	<LOD	<LOD	0.001	0.001	0.002	0.004
Selenium*	0.642	0.151	0.318	0.417	0.765	0.968	1.64
Uranium	-	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.000
Zinc***	7.98	2.21	2.59	3.92	7.91	11.8	121
Teenagers							
Aluminum*	0.041	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.078	0.208
Arsenic	0.119	0.018	0.026	0.046	0.097	0.310	1.21
Cadmium***	0.001	<LOD	<LOD	<LOD	0.001	0.001	0.002
Chromium	0.003	<LOD	0.001	0.002	0.003	0.005	0.019
Copper**	0.215	0.057	0.061	0.127	0.265	0.367	0.529
Iron	0.069	0.019	0.023	0.038	0.068	0.116	0.425
Lead	0.003	0.001	0.001	0.002	0.003	0.006	0.010
Manganese	-	<LOD	<LOD	0.001	0.001	0.002	0.003
Selenium*	0.401	0.106	0.129	0.162	0.403	0.830	1.22
Uranium	-	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Zinc***	5.52	1.67	1.97	2.72	5.55	10.0	19.3
Adults							
Aluminum*	0.063	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.108	2.20
Arsenic	0.141	0.030	0.045	0.070	0.111	0.308	0.896
Cadmium***	0.002	0.000	0.001	0.001	0.002	0.004	0.009
Chromium	0.003	<LOD	0.001	0.001	0.003	0.004	0.041
Copper**	0.196	0.064	0.108	0.145	0.201	0.267	0.484
Iron	0.099	0.023	0.041	0.051	0.094	0.175	0.734
Lead	0.004	0.001	0.002	0.003	0.004	0.006	0.011
Manganese	0.002	<LOD	<LOD	0.001	0.001	0.002	0.016
Selenium*	0.427	0.105	0.150	0.271	0.455	0.807	1.43
Uranium	-	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.000
Zinc***	3.72	0.735	0.886	2.47	4.24	7.05	14.6
Smokers+							
Aluminum	0.072	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.111	3.53
Arsenic	0.135	0.025	0.034	0.069	0.116	0.285	0.862
Cadmium**	0.003	0.001	0.001	0.002	0.002	0.004	0.009
Chromium	0.003	<LOD	0.001	0.002	0.003	0.004	0.055
Copper	0.216	0.087	0.125	0.165	0.195	0.289	0.609
Iron	0.112	0.023	0.041	0.055	0.096	0.186	0.927
Lead*	0.005	0.001	0.002	0.003	0.005	0.006	0.021
Manganese	0.002	<LOD	0.001	0.001	0.002	0.002	0.025
Selenium	0.471	0.151	0.227	0.307	0.476	0.815	1.35
Uranium	-	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.000
Zinc	4.12	1.05	1.26	2.64	4.84	7.40	11.6
Non-smokers+							
Aluminum	0.052	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.090	0.678
Arsenic	0.152	0.0470	0.052	0.070	0.096	0.400	0.781
Cadmium**	0.002	<LOD	<LOD	0.001	0.002	0.002	0.009
Chromium	0.003	<LOD	0.0009	0.001	0.002	0.004	0.025
Copper	0.171	0.061	0.061	0.117	0.210	0.245	0.305
Iron	0.083	0.018	0.034	0.049	0.074	0.174	0.244
Lead*	0.003	0.001	0.001	0.002	0.003	0.005	0.008
Manganese	0.002	<LOD	<LOD	0.001	0.001	0.003	0.006

Selenium	0.371	0.084	0.1002	0.178	0.430	0.668	1.46
Uranium	-	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Zinc	3.17	0.264	0.680	1.50	3.91	7.05	15.3

\*Indicates a statistically significant difference at the level of  $p < 0.1$

\*\* Indicates a statistically significant difference at the level of  $p < 0.05$

\*\*\* Indicates a statistically significant difference at the level of  $p < 0.01$

+ Smokers and non-smokers include adults only

**table 4: Distribution of metals and trace elements concentrations in the hair of the sampled Lebanese population (n=90).**

Metals and trace elements	Concentrations in hair (µg/g)						
	GM	5 <sup>th</sup> percentile	10 <sup>th</sup> percentile	25 <sup>th</sup> Percentile	50 <sup>th</sup> percentile	75 <sup>th</sup> percentile	95 <sup>th</sup> percentile
<b>Total Population</b>							
Aluminum	5.19	0.959	1.33	3.61	5.58	8.88	21.6
Arsenic	0.007	<LOD	<LOD	0.004	0.008	0.012	0.030
Cadmium	0.025	<LOD	0.003	0.009	0.036	0.066	0.206
Chromium	0.115	0.035	0.039	0.067	0.115	0.188	0.457
Copper	19.7	4.43	7.29	9.53	16.0	37.1	105
Iron	11.0	4.85	5.53	6.93	10.2	15.8	29.4
Lead	0.725	<LOD	<LOD	0.285	0.848	1.75	3.58
Manganese	0.252	0.055	0.071	0.116	0.294	0.494	0.817
Selenium	0.282	0.063	0.079	0.200	0.340	0.419	0.567
Uranium	0.010	0.002	0.003	0.006	0.010	0.023	0.043
Zinc	288	134	150	171	239	405	1070
<b>Females</b>							
Aluminum***	6.82	1.43	2.69	4.51	6.96	10.9	27.5
Arsenic***	0.005	<LOD	<LOD	<LOD	0.005	0.011	0.030
Cadmium***	0.046	0.006	0.015	0.029	0.046	0.082	0.180
Chromium***	0.140	0.042	0.051	0.089	0.142	0.213	0.471
Copper***	25.6	3.27	7.00	12.6	24.6	65.7	145
Iron***	12.6	4.65	5.73	8.09	11.8	18.0	31.5
Lead***	1.04	<LOD	0.233	0.717	1.35	2.03	3.60
Manganese***	0.374	0.120	0.162	0.258	0.426	0.571	0.811
Selenium***	0.231	0.060	0.067	0.115	0.288	0.358	0.700
Uranium*	0.011	0.002	0.004	0.006	0.011	0.023	0.049
Zinc***	351	137	153	187	318	627	1100
<b>Males</b>							
Aluminum***	3.09	0.629	0.922	1.49	3.80	5.70	19.0
Arsenic***	0.012	0.004	0.005	0.008	0.011	0.014	0.142
Cadmium***	0.007	<LOD	<LOD	0.003	0.009	0.018	0.275
Chromium***	0.079	0.022	0.033	0.040	0.085	0.128	0.434
Copper***	11.9	6.32	7.33	8.20	10.1	15.3	46.6
Iron***	8.48	4.92	5.40	6.36	7.72	10.4	31.2
Lead***	0.368	<LOD	<LOD	0.183	0.280	0.868	13.5
Manganese***	0.119	0.045	0.054	0.071	0.086	0.163	0.859
Selenium***	0.414	0.279	0.332	0.391	0.418	0.473	0.562
Uranium*	0.008	0.001	0.002	0.006	0.008	0.012	0.039
Zinc***	197	129	137	163	187	218	508
<b>Children</b>							
Aluminum	7.02	1.94	4.08	5.22	7.33	10.0	12.8
Arsenic ***	0.009	<LOD	<LOD	0.006	0.009	0.016	0.023
Cadmium **	0.046	0.003	0.010	0.020	0.049	0.142	0.245
Chromium	0.129	0.054	0.064	0.085	0.116	0.159	0.250

Copper	28.1	6.21	7.65	14.4	29.3	62.8	88.4
Iron	13.3	6.65	8.15	10.0	12.0	15.4	19.0
Lead *	1.16	<LOD	0.309	0.728	1.29	2.26	3.35
Manganese *	0.305	0.060	0.074	0.227	0.338	0.525	0.804
Selenium **	0.365	0.156	0.207	0.290	0.344	0.427	0.485
Uranium *	0.007	<LOD	0.002	0.004	0.007	0.012	0.023
Zinc	257	126	134	153	234	358	677
<hr/>							
Teenagers							
Aluminum	4.90	0.920	1.24	2.48	4.30	12.0	37.9
Arsenic ***	0.009	0.004	0.004	0.005	0.009	0.013	0.065
Cadmium **	0.016	<LOD	<LOD	0.004	0.021	0.059	0.138
Chromium	0.102	0.024	0.033	0.065	0.114	0.167	0.431
Copper	17.0	3.77	7.52	9.48	13.0	35.0	100
Iron	9.78	4.58	5.399	6.59	8.42	18.8	24.4
Lead *	0.580	<LOD	<LOD	0.238	0.838	1.46	3.47
Manganese *	0.168	0.051	0.059	0.096	0.173	0.331	0.550
Selenium ***	0.370	0.209	0.243	0.317	0.397	0.426	0.525
Uranium *	0.010	0.002	0.003	0.006	0.010	0.023	0.055
Zinc	294	159	165	192	248	437	1251
<hr/>							
Adults							
Aluminum	4.54	0.704	1.05	2.56	5.26	8.19	19.7
Arsenic ***	0.005	<LOD	<LOD	<LOD	0.005	0.011	0.030
Cadmium **	0.022	<LOD	0.003	0.007	0.032	0.067	0.221
Chromium	0.115	0.035	0.035	0.051	0.116	0.216	0.532
Copper	17.4	2.63	6.33	8.69	14.1	26.9	147
Iron	10.4	4.70	4.92	6.60	9.49	16.1	31.5
Lead *	0.627	<LOD	<LOD	0.248	0.765	1.48	3.89
Manganese *	0.275	0.048	0.072	0.112	0.348	0.578	0.883
Selenium ***	0.217	0.059	0.063	0.099	0.266	0.415	0.674
Uranium *	0.012	0.002	0.004	0.007	0.012	0.026	0.050
Zinc	303	135	148	171	226	491	1090
<hr/>							
Smokers+							
Aluminum	4.64	0.783	1.07	2.63	4.56	8.35	19.2
Arsenic	0.005	<LOD	<LOD	<LOD	0.005	0.012	0.191
Cadmium	0.016	<LOD	0.002	0.004	0.025	0.065	0.184
Chromium	0.123	0.026	0.041	0.063	0.115	0.218	0.678
Copper	17.2	7.11	7.34	9.08	13.8	24.6	147
Iron	10.5	4.84	5.56	6.59	8.61	15.6	42.2
Lead	0.551	<LOD	<LOD	0.204	0.447	1.46	19.8
Manganese	0.249	0.046	0.068	0.099	0.340	0.571	0.872
Selenium	0.244	0.066	0.074	0.158	0.337	0.421	0.666
Uranium	0.011	0.001	0.002	0.006	0.012	0.027	0.048
Zinc	272	123	153	171	217	401	1070
<hr/>							
Non-smokers+							
Aluminum	4.41	0.623	0.845	1.80	5.44	7.29	19.3
Arsenic	0.004	<LOD	<LOD	<LOD	0.004	0.009	0.019
Cadmium	0.033	<LOD	0.003	0.013	0.044	0.080	0.189
Chromium	0.104	0.035	0.035	0.039	0.124	0.220	0.268
Copper	17.9	2.15	2.33	7.72	18.2	60.7	128
Iron	10.4	3.77	4.56	6.39	9.78	18.0	26.2

Lead	0.764	<LOD	0.218	0.483	1.04	1.57	1.94
Manganese	0.320	0.046	0.071	0.162	0.39	0.606	1.34
Selenium	0.181	0.019	0.054	0.066	0.135	0.375	2.14
Uranium	0.014	0.005	0.006	0.009	0.012	0.025	0.042
Zinc	355	131	143	167	310	612	1400

---

\*Indicates a statistically significant difference at the level of  $p < 0.1$

\*\* Indicates a statistically significant difference at the level of  $p < 0.05$

\*\*\* Indicates a statistically significant difference at the level of  $p < 0.01$

+ Smokers and non-smokers include adults only



**table 5: Distribution of metals and trace elements concentrations in the toenails of the sampled lebanese population (n=90).**

Metals and trace elements	GM	Concentrations in toenails ( $\mu\text{g/g}$ )					
		5 <sup>th</sup> percentile	10 <sup>th</sup> percentile	25 <sup>th</sup> percentile	50 <sup>th</sup> percentile	75 <sup>th</sup> percentile	95 <sup>th</sup> percentile
<b>Total Population</b>							
Aluminum	10.7	1.33	2.70	6.12	11.3	17.5	84.5
Arsenic	0.058	<LOD	0.024	0.033	0.054	0.101	0.214
Cadmium	0.011	<LOD	<LOD	0.004	0.009	0.025	0.085
Chromium	0.431	<LOD	<LOD	0.214	0.399	0.735	4.60
Copper	2.26	<LOD	1.03	1.78	2.59	3.19	8.11
Iron	35.1	8.63	9.79	15.5	27.4	44.4	617
Lead	0.290	0.033	0.051	0.129	0.257	0.877	2.15
Manganese	0.332	0.055	0.092	0.135	0.255	0.761	3.67
Selenium	0.526	0.329	0.378	0.459	0.532	0.637	0.780
Uranium	0.003	<LOD	<LOD	<LOD	0.003	0.004	0.013
Zinc	86.5	64.2	69.6	76.9	86.1	96.7	114
<b>Females</b>							
Aluminum	10.0	1.35	2.34	5.80	9.72	17.0	92.7
Arsenic	0.057	<LOD	0.027	0.033	0.052	0.092	0.223
Cadmium	0.011	<LOD	<LOD	0.005	0.009	0.026	0.091
Chromium	0.384	<LOD	<LOD	0.184	0.373	0.660	4.78
Copper	2.07	<LOD	1.02	1.76	2.43	3.01	5.14
Iron	30.0	6.71	9.64	14.8	26.0	43.9	671
Lead	0.263	0.033	0.051	0.109	0.239	0.741	2.31
Manganese	0.301	0.057	0.094	0.122	0.210	0.566	4.68
Selenium	0.532	0.354	0.417	0.464	0.530	0.636	0.762
Uranium	0.002	<LOD	<LOD	<LOD	0.003	0.005	0.008
Zinc*	88.4	67.8	70.9	80.3	88.7	96.7	117
<b>Males</b>							
Aluminum	12.2	0.923	3.57	7.96	11.9	19.9	242
Arsenic	0.060	<LOD	0.024	0.030	0.056	0.143	0.222
Cadmium	0.010	<LOD	<LOD	0.004	0.009	0.024	0.085
Chromium	0.540	<LOD	0.175	0.308	0.503	1.00	5.02
Copper	2.67	<LOD	0.886	1.88	2.64	3.75	70.1
Iron	47.1	8.64	11.3	21.9	32.5	123	792
Lead	0.350	<LOD	0.045	0.182	0.382	1.10	3.79
Manganese	0.402	0.050	0.066	0.177	0.379	0.937	3.59
Selenium	0.515	0.255	0.332	0.449	0.538	0.647	0.924
Uranium	0.003	<LOD	<LOD	<LOD	0.003	0.004	0.036
Zinc*	83.0	61.1	64.4	71.9	81.3	90.2	119
<b>Children</b>							
Aluminum***	17.0	3.52	4.53	6.49	14.0	26.8	436
Arsenic***	0.098	0.031	0.036	0.069	0.100	0.157	0.299
Cadmium***	0.024	<LOD	0.006	0.013	0.026	0.049	0.363
Chromium	0.468	<LOD	<LOD	0.293	0.455	0.916	5.11
Copper	2.00	<LOD	<LOD	1.65	2.43	3.50	50.7
Iron**	56.9	10.3	16.4	25.9	34.9	128	1010

Lead***	0.659	0.124	0.232	0.281	0.834	1.34	2.26
Manganese***	0.561	0.058	0.098	0.242	0.668	1.24	4.64
Selenium***	0.626	0.395	0.458	0.518	0.641	0.746	1.00
Uranium	0.003	<LOD	<LOD	<LOD	0.004	0.006	0.04
Zinc	90.1	72.8	76.1	81.3	89.3	98.4	114
<b>Teenagers</b>							
Aluminum***	14.3	4.18	5.65	8.68	12.7	20.3	97.6
Arsenic***	0.083	0.024	0.025	0.048	0.066	0.132	1.94
Cadmium***	0.014	<LOD	<LOD	0.008	0.011	0.043	0.297
Chromium	0.539	0.157	0.215	0.284	0.395	0.817	5.90
Copper	3.04	0.217	1.28	2.00	3.17	4.07	72.4
Iron**	46.0	10.025	11.1	24.0	32.3	84.1	3170
Lead***	0.553	0.041	0.138	0.276	0.409	1.43	5.73
Manganese***	0.451	0.096	0.135	0.178	0.379	0.831	10.3
Selenium***	0.464	0.167	0.336	0.402	0.487	0.564	0.681
Uranium	0.002	<LOD	<LOD	<LOD	0.003	0.003	0.013
Zinc	86.2	63.1	68.0	70.4	84.2	100	133
<b>Adults</b>							
Aluminum***	7.31	<LOD	1.33	3.82	10.1	14.0	50.6
Arsenic***	0.037	<LOD	<LOD	0.029	0.034	0.054	0.178
Cadmium***	0.006	<LOD	<LOD	<LOD	0.006	0.010	0.037
Chromium	0.372	<LOD	<LOD	0.176	0.355	0.665	4.20
Copper	2.10	0.591	1.19	1.74	2.22	2.72	4.89
Iron**	23.8	6.00	8.74	12.9	20.5	33.0	437
Lead***	0.139	<LOD	0.037	0.060	0.135	0.228	1.481
Manganese***	0.218	0.052	0.058	0.108	0.157	0.442	1.930
Selenium***	0.509	0.317	0.383	0.455	0.512	0.582	0.728
Uranium	0.002	<LOD	<LOD	<LOD	0.003	0.004	0.008
Zinc	84.8	63.1	67.7	75.4	85.2	93.8	115
<b>Smokers+</b>							
Aluminum	7.40	0.511	1.19	2.65	10.1	15.7	78.4
Arsenic	0.039	<LOD	<LOD	0.027	0.043	0.056	0.231
Cadmium	0.006	<LOD	<LOD	<LOD	0.006	0.012	0.059
Chromium**	0.504	<LOD	<LOD	0.247	0.523	0.874	4.96
Copper	2.09	0.374	1.20	1.73	1.99	2.82	9.52
Iron*	30.0	7.51	8.74	11.7	21.9	43.9	1940
Lead	0.138	<LOD	<LOD	0.051	0.148	0.320	4.54
Manganese*	0.275	0.054	0.059	0.119	0.196	0.566	7.87
Selenium	0.492	0.312	0.323	0.440	0.498	0.568	0.750
Uranium	0.002	<LOD	<LOD	<LOD	0.002	0.004	0.021
Zinc	83.4	60.5	64.6	74.6	83.9	94.3	114
<b>Non-smokers+</b>							
Aluminum	7.18	<LOD	1.25	5.40	9.35	13.1	18.1
Arsenic	0.036	<LOD	0.025	0.032	0.034	0.044	0.079
Cadmium	0.005	<LOD	<LOD	<LOD	0.006	0.009	0.014
Chromium**	0.236	<LOD	<LOD	0.147	0.187	0.395	1.32
Copper	2.11	0.510	0.969	1.89	2.63	2.70	3.06
Iron*	16.9	4.84	5.61	13.2	17.1	26.7	32.3
Lead	0.140	0.033	0.057	0.096	0.134	0.224	0.394
Manganese*	0.153	0.040	0.051	0.100	0.136	0.246	0.632

Selenium	0.535	0.417	0.422	0.460	0.532	0.635	0.664
Uranium	0.003	<LOD	<LOD	<LOD	0.003	0.004	0.006
Zinc	87.0	63.0	68.8	75.8	86.1	93.6	118

\* Indicates a statistically significant difference at the level of  $p < 0.1$

\*\* Indicates a statistically significant difference at the level of  $p < 0.05$

\*\*\* Indicates a statistically significant difference at the level of  $p < 0.01$

+ Smokers and non-smokers include adults only

**table 6: Comparisons of concentrations ( $\mu\text{g/L}$ ) of the metals and trace elements in the drinking water (TW and BW) consumed by the studied population compared to published reference values in water.**

Metals and trace elements	Concentrations in drinking water sources ( $\mu\text{g/L}$ )						TW/BW Ratio <sup>a</sup>	Drinking water guidelines
	Tap water (TW)			Bottled water (BW)				
	GM	50 <sup>th</sup> percentile	95 <sup>th</sup> percentile	GM	50 <sup>th</sup> percentile	95 <sup>th</sup> percentile		
Aluminum	0.233	0.052	5.69	<LOD	<LOD	0.744	4.47	<100 <sup>c,f</sup>
Arsenic	0.161	0.122	1.40	0.052	0.057	0.256	3.09	10 <sup>b,h</sup> 10 <sup>c,d,g</sup>
Cadmium	0.004	0.003	0.023	<LOD	<LOD	0.012	1.70	3 <sup>b</sup> 7 <sup>c,d</sup>
Chromium	0.242	0.272	1.72	0.073	0.100	0.259	3.32	50 <sup>b,h</sup> 50 <sup>c,d</sup>
Copper	1.83	2.77	18.3	0.077	0.074	1.12	23.8	2000 <sup>b</sup> 2000 <sup>c,d</sup> 1000 <sup>c,e</sup>
Iron	1.13	0.891	6.85	0.276	0.257	1.64	4.10	$\leq 300$ <sup>c,e</sup>
Lead	0.045	0.058	0.357	0.006	0.012	0.069	7.90	10 <sup>b,h</sup> 5 <sup>c,d,g</sup>
Manganese	0.234	0.230	1.42	0.010	0.011	0.094	24.2	120 <sup>c,d</sup> $\leq 20$ <sup>c,e</sup>
Selenium	0.203	0.195	1.55	0.081	0.087	0.280	2.50	40 <sup>b,h</sup> 50 <sup>c,d</sup>
Uranium	0.227	0.272	1.69	0.073	0.089	0.420	3.10	30 <sup>b,h</sup> 20 <sup>c,d</sup>
Zinc	50.3	62.6	446	0.345	0.090	16.1	146	$\leq 5000$ <sup>c,e</sup>

a The TW/BW ratio was calculated using the GM values

b World Health Organization (2017)

c Health Canada (2020)

d listed as maximum acceptable concentrations (MAC)

e listed as aesthetic objectives (AO)

f listed as operational guidance values (OG)

g ALARA – As low as reasonably achievable

h provisional value

**table 7: Correlations (Pearson coefficients) of metals and trace elements in waters (TW and BW) and biological matrices (urine, hair, and toenails).**

	Aluminum	Arsenic	Cadmium	Chromium	Copper	Iron	Lead	Manganese	Selenium	Uranium	Zinc
<b>TW</b>											
BW	0.411**	0.284*	0.591**	0.292*	0.244	-0.026	0.091	0.025	0.338**	0.264*	0.021
<b>Urine</b>											
TW	-.245*	0.040	0.047	-0.106	0.190	-0.055	0.078	0.200	0.100	-0.011	0.111
BW	-0.130	-0.101	-0.008	-0.064	.270*	-0.194	.299*	0.169	0.200	-0.174	.277*
<b>Hair</b>											
TW	0.000	0.011	0.075	0.129	0.077	0.152	0.109	0.098	0.129	.224*	0.182
BW	0.018	-0.238	-0.097	0.099	-0.192	-.366**	0.096	-0.099	0.203	.380**	-0.128
<b>Toenails</b>											
TW	-0.029	-0.143	-0.088	-0.052	0.134	-0.093	-0.130	0.145	-0.045	0.166	0.003
BW	-0.009	-0.189	-.268*	-0.001	0.078	-0.191	0.136	0.041	0.068	-0.060	-0.143
<b>Urine</b>											
Hair	0.115	0.024	0.050	0.064	0.097	0.070	0.310**	0.083	-0.001	0.047	-0.012
Toenails	0.073	0.117	-0.063	-0.044	0.050	-0.006	0.279**	-0.064	0.031	-0.055	0.071
<b>Hair</b>											
Toenails	0.069	.400**	.310**	0.177	-0.088	0.111	.270*	0.086	-0.099	-0.060	0.184

\* Indicates a statistically significant correlation at the level of  $p < 0.1$

\*\* Indicates a statistically significant correlation at the level of  $p < 0.05$

**table 8: Levels of metals and trace elements in urine, hair and toenails according to geographical area and economic status.**

Metals and trace elements		Aluminum	Arsenic	Cadmium	Chromium	Copper	Iron	Lead	Manganese	Selenium	Uranium	Zinc
<b>Geographical area</b>												
GM in Urine (µg/L)	Beirut Center	1.10	10.1	0.125	0.138	11.7	3.65*	0.560***	0.065	33.2	0.007*	236**
	Beirut Suburb	2.20	15.2	0.188	0.206	16.3	5.95	0.739	0.096	38.317	0.009	304
	Industrial	1.919	9.00	0.140	0.116	13.3	4.01	0.826	0.062	31.2	0.007	305
	Rural	1.926	9.20	0.195	0.194	16.4	6.01	1.127	0.068	47.7	0.007	517
GM in Hair (µg/g)	Beirut Center	3.98	0.005	0.019	0.119	17.3 *	11.0	0.550	0.216	0.324	0.009**	314
	Beirut Suburb	5.84	0.006	0.038	0.143	31.9	13.1	0.989	0.358	0.223	0.009	308
	Industrial	5.45	0.007	0.029	0.100	19.7	10.2	0.837	0.262	0.308	0.016	258
	Rural	5.71	0.008	0.018	0.106	14.3	10.1	0.614	0.204	0.279	0.008	278
GM in Toenails (µg/g)	Beirut Center	6.56*	0.045*	0.007	0.468	2.29	19.8	0.211	0.171**	0.555*	0.002*	87.9
	Beirut Suburb	9.04	0.086	0.013	0.408	1.70	43.7	0.346	0.440	0.575	0.002	91.6
	Industrial	13.6	0.058	0.011	0.515	2.16	42.6	0.270	0.374	0.517	0.003	85.0
	Rural	15.6	0.052	0.013	0.350	3.03	40.4	0.361	0.428	0.470	0.003	82.4
<b>Economic status</b>												
GM in Urine (µg/L)	0-999\$	2.36	13.2	0.223*	0.231	17.4	6.07	1.16**	0.075	42.5	0.008	436
	1000-2999\$	1.27	10.6	0.184	0.160	14.7	4.58	0.836	0.061	34.6	0.007	372
	>3000\$	1.75	9.74	0.132	0.136	13.1	4.40	0.672	0.074	35.9	0.008	278
GM in Hair (µg/g)	0-999\$	5.73	0.007	0.062**	0.112	15.3	11.9	1.84***	0.434**	0.217	0.010	408***
	1000-2999\$	5.32	0.006	0.020	0.108	16.4	9.75	0.429	0.182	0.273	0.009	198
	>3000\$	4.97	0.006	0.020	0.120	23.1	11.2	0.668	0.242	0.312	0.010	301
GM in Toenails (µg/g)	0-999\$	27.8***	0.074	0.038***	0.334	3.04	45.2	0.840***	0.689**	0.553	0.004**	90.4
	1000-2999\$	11.5	0.049	0.010	0.412	2.43	38.6	0.276	0.336	0.473	0.003	85.5
	>3000\$	7.57	0.058	0.007	0.480	1.99	30.90	0.208	0.259	0.542	0.002	85.7

\*Indicates a statistically significant difference at the level of  $p < 0.1$

\*\* Indicates a statistically significant difference at the level of  $p < 0.05$

\*\*\* Indicates a statistically significant difference at the level of  $p < 0.01$

**table 9: Comparison of metals and trace elements concentrations in urine of participants and other populations.**

Metals and trace elements	GM in study pop	Concentrations in urine (µg/L)					References
		50 <sup>th</sup> percentile in study pop	95 <sup>th</sup> percentile in study pop	GM in Ref pop	50 <sup>th</sup> percentile in Ref pop	95 <sup>th</sup> percentile in Ref pop	
<b>Total Population</b>							
Aluminum	1.72	<LOD	23.9	-	-	-	-
Arsenic	10.5	9.07	64.9	9.1	7.80	76.0	Health Canada (2013)
				5.96	5.41	44.6	CDC (2021a)
Cadmium	0.158	0.161	0.856	-	0.16	1.4	Health Canada (2019)
				0.129	0.131	0.909	CDC (2021a)
Chromium	0.157	0.160	1.16	-	-	-	-
Copper	14.2	15.1	36.9	11	12	28	Health Canada (2013)
Iron	4.73	4.55	24.6	-	-	-	-
Lead	0.787	0.788	2.23	0.52	0.56	1.90	Health Canada (2013)
				0.284	0.290	1.26	CDC (2021a)
Manganese	0.071	0.072	0.354	-	<	0.36	Health Canada (2013)
					LOD		
				-	<LOD	0.300	CDC (2021a)
Selenium	36.8	39.0	110	51	59	130	Health Canada (2013)
Uranium	-	<LOD	<LOD	-	<LOD	0.020	Health Canada (2013)
				0.005	0.005	0.031	CDC (2021a)
				0.005	0.005	0.021	Fréry et al. (2011)
Zinc	324	342	1244	320	350	1200	Health Canada (2013)
<b>Females</b>							
Aluminum	1.70	<LOD	25.3	-	-	-	-
Arsenic	10.6	8.16	70.9	8.3	7.2	74	Health Canada (2013)
				5.46	5.07	43.0	CDC (2021a)
Cadmium	0.156	0.160	0.930	-	0.19	1.5	Health Canada (2019)
				0.135	0.137	1.07	CDC (2021a)
Chromium	0.157	0.160	1.26	-	-	-	-
Copper	13.3	14.3	42.2	10	11	28	Health Canada (2013)
Iron	4.43	14.3	42.2	-	-	-	-
Lead	0.747	0.770	2.22	0.47	0.50	1.8	Health Canada (2013)
				0.259	0.260	1.26	CDC (2021a)
Manganese	0.070	0.07	0.41	-	<LOD	0.41	Health Canada (2013)
				-	<LOD	0.350	CDC (2021a)
Selenium	32.1	33.8	111	46	52	120	Health Canada (2013)
Uranium	-	<LOD	0.150	-	<LOD	0.020	Health Canada (2013)
				0.005	0.004	0.031	CDC (2021a)
Zinc	281	283	125	250	280	1000	Health Canada (2013)
<b>Males</b>							
Aluminum	1.77	<LOD	48.8	-	-	-	-
Arsenic	10.3	10.35	68.7	10	9.0	80E	Health Canada (2013)
				6.54	5.66	49.9	CDC (2021a)

Cadmium	0.161	0.170	0.712	-	0.15	0.99	Health Canada (2019)
				0.122	0.125	0.765	CDC (2021a)
Chromium	0.157	0.145	1.19	-	-	-	-
Copper	16.2	16.8	33.2	12	13	28	Health Canada (2013)
Iron	5.42	5.060	35.8	-	-	-	-
Lead	0.877	0.880	3.93	0.57	0.62	2.0	Health Canada (2013)
				0.313	0.330	1.26	CDC (2021a)
Manganese	0.072	0.080	0.494	-	<LOD	0.30	Health Canada (2013)
				-	<LOD	0.270	CDC (2021a)
Selenium	49.0	61.9	113	57	64	140	Health Canada (2013)
Uranium	-	<LOD	0.014	-	<LOD	0.020	Health Canada (2013)
				0.005	0.005	0.029	CDC (2021a)
Zinc	438	450	1260	400	450	1300	Health Canada (2013)
<b>Children</b>							
Aluminum	2.73	3.02	81.6	-	-	-	-
Arsenic	12.1	10.8	80.3	7.0	6.8	44E	Health Canada (2013)
				4.89	4.51	28.9	CDC (2021a)
				-	4.5	14	Schulz et al. (2009)
Cadmium	0.116	0.11500	0.512	-	<LOD	0.19	Health Canada (2019)
				-	<LOD	0.134	CDC (2021a)
				0.068	0.08	0.22	Schulz et al. (2009)
Chromium	0.194	0.210	0.541	0.191	0.20	0.61	Seifert et al. (2000)
Copper	19.1	18.1	62.9	13	13	26	Health Canada (2013)
				13.4	14.1	27.5	Seifert et al. (2000)
Iron	4.24	4.47	13.1	-	-	-	-
Lead	0.902	1.18	3.27	0.41	0.46	1.3	Health Canada (2013)
				0.257	0.250	0.870	CDC (2021a)
Manganese	0.057	0.070	0.224	-	<LOD	0.42	Health Canada (2013)
				-	<LOD	0.460	CDC (2021a)
Selenium	50.7	60.4	129	67	71	150	Health Canada (2013)
Uranium	-	<LOD	0.014	-	<LOD	0.014	Health Canada (2013)
				0.004	0.004	0.022	CDC (2021a)
				-	-	0.04	Schulz et al. (2011)
Zinc	522	517	7910	360	380	1000	Health Canada (2013)
<b>Teenagers</b>							
Aluminum	1.10	<LOD	5.61	-	-	-	-
Arsenic	8.91	7.260	90.4	7.2	6.4	52E	Health Canada (2013)
				5.00	4.75	29.8	CDC (2021a)
Cadmium	0.088	0.090	0.266	-	<LOD	0.26	Health Canada (2019)
				0.055	0.049	0.248	CDC (2021a)
Chromium	0.149	0.180	0.976	-	-	-	-
Copper	13.7	16.820	33.6	13	14	31	Health Canada (2013)
Iron	3.78	3.780	23.7	-	-	-	-
Lead	0.649	0.680	2.05	0.41	0.46	1.3	Health Canada (2013)
				0.196	0.200	0.730	CDC (2021a)
Manganese	0.061	0.060	0.149	-	<LOD	0.39	Health Canada (2013)
				-	<LOD	0.470	CDC (2021a)
Selenium	31.7	31.9	96.1	62	72	140	Health Canada (2013)
Uranium	0.007	<LOD	<LOD	-	<LOD	0.022	Health Canada (2013)



Zinc	361	363	1260	0.006 420	0.005 450	0.028 1300	CDC (2021a) Health Canada (2013)
<b>Adults</b>							
Aluminum	1.696	<LOD	59.4	-	1.9	11.20	Goullé et al. (2005)
Arsenic	10.6	8.32	67.2	6.35	5.74	49.9	CDC (2021a)
				-	19	161	Goullé et al. (2005)
				13.42	12.6	72.75	Fréry et al. (2011)
				6.29	7.1	29.9	Seifert et al. (2000)
Cadmium	0.243	0.235	0.990	0.13- 0.36	0.12 E- 0.39	0.84E-2.2	Health Canada (2019)
				0.174	0.17	1.08	CDC (2021a)
				0.32	0.32	0.95	Fréry et al. (2011)
				-	-	0.8	Schulz et al. (2011)
				-	0.16	0.79	Goullé et al. (2005)
Chromium	0.145	0.135	2.16	0.19	0.19	0.65	Fréry et al. (2011)
				0.134	0.10	0.450	Hoet et al. (2013)
				0.165	-	0.62	Seifert et al. (2000)
Copper	12.5	12.8	30.7	9.9-11	11- 12	29	Health Canada (2013)
				-	6.9	12.1	Goullé et al. (2005)
				6.94	8.18	19.6	Hoet et al. (2013)
				9.47	9.7	22.9	Seifert et al. (2000)
Iron	5.55	5.24	41.0	275.2	-	-	Janbabai et al. (2018)
Lead	0.805	0.800	2.19	0.45- 0.65	0.46	1.7-2.3	Health Canada (2013)
				0.304	0.32	1.38	CDC (2021a)
				-	0.55	2.14	Goullé et al. (2005)
				0.74	0.87	2.81	Hoet et al. (2013)
				-	<LO D	0.32-0.38	Health Canada (2013)
				-	<LO D	0.280	CDC (2021a)
				-	0.31	1.32	Goullé et al. (2005)
				-	<LO D	0.355	Hoet et al. (2013)
				21.5	-	-	Janbabai et al. (2018)
Selenium	33.7	35.9	113	41-53	46- 61	120-140	Health Canada (2013)
				-	20	45.5	Goullé et al. (2005)
				21.6	25.1	61.6	Hoet et al. (2013)
				4.8	-	-	Janbabai et al. (2018)
Uranium	-	<LOD	0.020	-	<LO D	0.17- 0.022	Health Canada (2013)

				0.005	0.005	0.031	CDC (2021a)
					5		
				0.005	0.005	0.021	Fréry et al. (2011)
				-	0.002	0.008	Goullé et al. (2005)
				-	<LOD	0.030	Hoet et al. (2013)
				-	-	0.03-0.06	Schulz et al. (2011)
Zinc	243	278	952	290-330	330-340	1100-1400	Health Canada (2013)
				-	195	499	Goullé et al. (2005)
				227	256	1048	Hoet et al. (2013)
				256.8	-	-	Janbabai et al. (2018)
<b>Smokers+</b>							
Aluminum	1.93	<LOD	95.1	-	-	-	-
Arsenic	10.1	8.70	64.6	6	5.52	40.8	CDC (2021b)
Cadmium	0.293	0.275	0.958	0.275	0.282	1.48	CDC (2021b)
				0.38	0.39	1.13	Fréry et al. (2011)
Chromium	0.151	0.145	2.88	-	-	-	-
Copper	13.7	12.4	38.7	-	-	-	-
Iron	6.27	5.34	51.7	-	-	-	-
Lead	0.934	0.935	4.24	0.389	0.390	1.61	CDC (2021b)
Manganese	0.086	0.085	1.38	-	<LOD	0.3	CDC (2021b)
Selenium	37.2	37.6	107	-	-	-	-
Uranium	0.008	<LOD	0.066	0.007	0.007	0.041	CDC (2021b)
Zinc	271	317	758	-	-	-	-
<b>Non-smokers+</b>							
Aluminum	1.41	<LOD	NA	-	-	-	-
Arsenic	11.4	7.21	NA	6.44	6.10	51.1	CDC (2021b)
Cadmium	0.185	0.210	NA	0.155	0.159	0.874	CDC (2021b)
				0.29	0.29	0.83	Fréry et al. (2011)
				-	-	0.8	Schulz et al. (2011)
Chromium	0.136	0.100	NA	-	-	-	-
Copper	10.8	13.3	NA	-	-	-	-
Iron	4.65	4.13	NA	-	-	-	-
Lead	0.650	0.675	NA	0.282	0.290	1.3	CDC (2021b)
Manganese	0.084	0.075	NA	-	<LOD	0.280	CDC (2021b)
Selenium	29.3	33.9	NA	-	-	-	-
Uranium	-	<LOD	<LOD	0.005	0.005	0.031	CDC (2021b)
Zinc	207	256	NA	-	-	-	-

Ref pop: reference population

E: Use data with caution

+ Smokers and non-smokers include adults only

**table 10: Comparison of hair and toenail concentrations of metals and trace elements in the study participants with those reported in other populations.**

Metals and trace elements	Concentrations in hair (µg/g)			References	Concentrations in toenails (µg/g)			References
	GM in Ref pop	50 <sup>th</sup> percentile in Ref pop	95 <sup>th</sup> percentile in Ref pop		GM in Ref pop	50 <sup>th</sup> percentile in Ref pop	95 <sup>th</sup> percentile in Ref pop	
<b>Total Population</b>								
Aluminum	36.5	-	-	Ashraf et al. (1994)	32.72*	-	-	Slotnick et al. (2005)
Arsenic	-	-	-	-	0.11*	10.7	30.9	Goullé et al. (2009)
Cadmium	0.812	-	-	Ashraf et al. (1994)	0.93*	0.086	0.413	Slotnick et al. (2005)
Chromium	5.3	-	-	Ashraf et al. (1994)	0.93*	-	-	Goullé et al. (2009)
Copper	22.2	-	-	Ashraf et al. (1994)	2.19*	0.011	0.042	Slotnick et al. (2005)
Iron	107	-	-	Ashraf et al. (1994)	-	1.14	8.75	Goullé et al. (2009)
Lead	-	-	-	-	5.28*	-	-	Slotnick et al. (2005)
Manganese	5.7	-	-	Ashraf et al. (1994)	-	3.6	6.8	Goullé et al. (2009)
Selenium	-	-	-	-	0.71*	0.46	1.80	Slotnick et al. (2005)
Uranium	-	-	-	-	-	0.68	0.88	Goullé et al. (2009)
Zinc	-	-	-	-	-	0.002	0.006	Goullé et al. (2009)
<b>Females</b>								
Aluminum	8.527*	6.00	-	Schöpfer and Schrauzer (2011)	-	-	-	-
Arsenic	0.431*	0.195	-	Schöpfer and Schrauzer (2011)	-	-	-	-
Cadmium	0.086*	0.0550	-	Schöpfer and Schrauzer (2011)	-	-	-	-

Chromium	0.767*	0.660	-	Schöpfer Schrauzer (2011)	and	-	-	-	-
Copper	30.13*	17.50	-	Schöpfer Schrauzer (2011)	and	-	-	-	-
Iron	13.41*	9.0	-	Schöpfer Schrauzer (2011)	and	-	-	-	-
Lead	1.926*	1.400	-	Schöpfer Schrauzer (2011)	and	-	-	-	-
Manganese	0.125*	0.14	-	Schöpfer Schrauzer (2011)	and	-	-	-	-
Selenium	1.697*	1.892	-	Schöpfer Schrauzer (2011)	and	-	-	-	-
Uranium	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zinc	155.5*	155.5	-	Schöpfer Schrauzer (2011)	and	-	-	-	-
<hr/>									
Males									
Aluminum	7.28*	6.00	-	Schöpfer Schrauzer (2011)	and	-	-	-	-
Arsenic	0.536*	0.321	-	Schöpfer Schrauzer (2011)	and	-	-	-	-
Cadmium	0.114*	0.060	-	Schöpfer Schrauzer (2011)	and	-	-	-	-
Chromium	0.672*	0.610	-	Schöpfer Schrauzer (2011)	and	-	-	-	-
Copper	16.32*	12	-	Schöpfer Schrauzer (2011)	and	-	-	-	-
Iron	8.83*	8.00	-	Schöpfer Schrauzer (2011)	and	-	-	-	-
Lead	1.879*	1.700	-	Schöpfer Schrauzer (2011)	and	-	-	-	-
Manganese	0.298*	0.186	-	Schöpfer Schrauzer (2011)	and	-	-	-	-
Selenium	1.720*	1.813	-	Schöpfer Schrauzer (2011)	and	-	-	-	-

Uranium	-	-	-	-	-	-	-	-
Zinc	156.7 *	162.0	-	Schöpfer and Schrauzer (2011)	-	-	-	-
<b>Children</b>								
Aluminum	6.57	6.9	23.1	Seifert et al. (2000)	103.24*	-	-	Di Ciaula et al. (2020)
	6.35	6.15	22.76	Peña-Fernandez et al. (2014a)	7.64*	-	-	Karatela et al. (2019)
Arsenic	-	-	-	-	42.68*	-	-	Slotnick et al. (2005)
	-	-	-	-	0.00*	-	-	Di Ciaula et al. (2020)
Cadmium	0.048	0.05	0.30	Seifert et al. (2000)	0.07*	-	-	Slotnick et al. (2005)
	0.46	0.46	0.93	Peña-Fernandez et al. (2014a)	0.21*	-	-	Di Ciaula et al. (2020)
Chromium	-	0.14	-	Benes et al. (2003)	1.44*	-	-	Karatela et al. (2019)
	0.088	0.09	0.25	Seifert et al. (2000)	1.28*	-	-	Slotnick et al. (2005)
Copper	0.64	0.64	0.92	Peña-Fernandez et al. (2014a)	1.15*	-	-	Di Ciaula et al. (2020)
	-	0.22	-	Benes et al. (2003)	2.65*	-	-	Slotnick et al. (2005)
Iron	14.9	12	71	Seifert et al. (2000)	4.74*	-	-	Di Ciaula et al. (2020)
	11.27	9.32	63	Peña-Fernandez et al. (2014a)	19.31*	-	-	Karatela et al. (2019)
Lead	-	12	-	Benes et al. (2003)	5.66*	-	-	Slotnick et al. (2005)
	-	-	-	-	164.49*	-	-	Di Ciaula et al. (2020)
Manganese	1.02	1.0	5.4	Seifert et al. (2000)	0.9*5	-	-	Di Ciaula et al. (2020)
	1.03	1.16	3.47	Peña-Fernandez et al. (2014a)	0.75*	-	-	Karatela et al. (2019)
Selenium	-	1.6	-	Benes et al. (2003)	1.60*	-	-	Slotnick et al. (2005)
	0.87	0.88	3.7	Wilhelm et al. (2002)	2.47*	-	-	Di Ciaula et al. (2020)
Selenium	0.25	0.23	0.74	Peña-Fernandez et al. (2014a)	0.90*	-	-	Slotnick et al. (2005)
	-	0.22	-	Benes et al. (2003)	0.01*	-	-	Di Ciaula et al. (2020)

					0.73*	-	-	Slotnick et al. (2005)
Uranium	-	-	-	-	0.00*	-	-	Di Ciaula et al. (2020)
Zinc	141	160	230	Seifert et al. (2000)	95.30*	-	-	Di Ciaula et al. (2020)
	64.55	87.16	147.88	Peña-Fernandez et al. (2014a)				
	-	124	-	Benes et al. (2003)				
<b>Teenagers</b>								
Aluminum	6.16	6.09	-	Dongarrà et al. (2011)	-	-	-	-
Arsenic	0.00	0.00	-	Dongarrà et al. (2011)	-	-	-	-
Cadmium	0.04	0.03	-	Dongarrà et al. (2011)	-	-	-	-
Chromium	0.11	0.07	-	Dongarrà et al. (2011)	-	-	-	-
Copper	22.87	19.95	-	Dongarrà et al. (2011)	-	-	-	-
Iron	-	-	-	-	-	-	-	-
Lead	1.01	0.78	-	Dongarrà et al. (2011)	-	-	-	-
	0.54	0.61	-	Peña-Fernandez et al. (2014b)	-	-	-	-
Manganese	0.31	0.27	-	Dongarrà et al. (2011)	-	-	-	-
Selenium	0.46	0.39	-	-	-	-	-	-
Uranium	0.02	0.01	-	-	-	-	-	-
Zinc	189.2	179.2	-	Dongarrà et al. (2011)	-	-	-	-
<b>Adults</b>								
Aluminum	5.3	5.2	18E	Health Canada (2019)	26.91*	-	-	Slotnick et al. (2005)
	-	1.63	5.3	Goullé et al. (2005)				
	2.13*	1.48	6.54	Luo et al. (2014)				
	3.21	3.1	14	Seifert et al. (2000)				
Arsenic	0.019	0.020	0.069	Health Canada (2019)	0.10*	-	-	Slotnick et al. (2005)
	-	0.05	0.08	Goullé et al. (2005)				
	0.18*	0.15	0.51	Luo et al. (2014)				
Cadmium	-	<LOD	0.028E	Health Canada (2019)	0.64*	-	-	Slotnick et al. (2005)
	-	0.011	0.17	Goullé et al. (2005)				
	0.028*	0.014	0.073	Luo et al. (2014)				
	0.046	0.04	0.027	Seifert et al. (2000)				
Chromium	0.12	0.10	0.54	Health Canada (2019)	1.91*	-	-	Slotnick et al. (2005)

	-	0.20	0.52	Goullé et al. (2005)				
	0.114	0.12	0.30	Seifert et al. (2000)				
	0.41*	0.38	0.87	Luo et al. (2014)				
Copper	19	16	69E	Health Canada (2019)	5.05*	-	-	Slotnick et al. (2005)
	13.6	12	55	Seifert et al. (2000)				
	13.3*	-	-	Janbabai et al. (2018)				
	8.73*	7.98	11.78	Luo et al. (2014)				
	-	20.3	61.3	Goullé et al. (2005)				
Iron	275.2*	-	-	Janbabai et al. (2018)	-	-	-	-
	7.51*	4.10	27.50	Luo et al. (2014)				
Lead	0.15E	0.16	1.3E	Health Canada (2019)	0.74*	-	-	Slotnick et al. (2005)
	-	0.41	4.57	Goullé et al. (2005)				
	1.11*	0.51	4.19	Luo et al. (2014)				
	0.96	0.9	6.3	Seifert et al. (2000)				
Manganese	0.18E	0.15	1.4E	Health Canada (2019)	0.60*	-	-	Slotnick et al. (2005)
	-	0.067	0.57	Goullé et al. (2005)				
	0.83*	0.40	2.85	Luo et al. (2014)				
	21.5*	-	-	Janbabai et al. (2018)				
Selenium	0.64	0.63	0.83	Health Canada (2019)	0.82*	-	-	Slotnick et al. (2005)
	-	0.54	1.37	Goullé et al. (2005)				
	0.64*	0.64	0.88	Luo et al. (2014)				
	4.8*	-	-	Janbabai et al. (2018)				
Uranium	0.020E	0.024E	0.14	Health Canada (2019)	-	-	-	-
	-	0.009	0.03	Goullé et al. (2005)				
	0.0018*	0.00096	0.0064	Luo et al. (2014)				
Zinc	210	190	390	Health Canada (2019)	-	-	-	-
	-	162	209	Goullé et al. (2005)				
	156	170	240	Seifert et al. (2000)				
	256.8*	-	-	Janbabai et al. (2018)				
	168.21*	165.85	228.02	Luo et al. (2014)				
Smokers+								
Aluminum	-	-	-	-	-	-	-	-
Arsenic	1.47*	-	-	Afridi et al. (2008)	-	-	-	-
Cadmium	1.99*	-	-	Afridi et al. (2010)	-	-	-	-

Chromium		-	-	-	-	-	-	-
Copper		-	-	-	-	-	-	-
Iron		-	-	-	-	-	-	-
Lead	12.9*	-	-	Afridi et al. (2010)	-	-	-	-
Manganese		-	-	-	-	-	-	-
Selenium		-	-	-	-	-	-	-
Uranium		-	-	-	-	-	-	-
Zinc	189.3*	-	-	Afridi et al. (2010)	-	-	-	-
<hr/>								
Non-smokers+								
<hr/>								
Aluminum		-	-	-	-	-	-	-
Arsenic	0.98*	-	-	Afridi et al. (2008)	-	-	-	-
Cadmium	1.42*	-	-	Afridi et al. (2010)	-	-	-	-
Chromium		-	-	-	-	-	-	-
Copper		-	-	-	-	-	-	-
Iron		-	-	-	-	-	-	-
Lead	7.9*	-	-	Afridi et al. (2010)	-	-	-	-
Manganese		-	-	-	-	-	-	-
Selenium		-	-	-	-	-	-	-
Uranium		-	-	-	-	-	-	-
Zinc	222.3*	-	-	Afridi et al. (2010)	-	-	-	-

GM: geometric mean

Ref pop: reference population

LOD: limit of detection

E: Use data with caution

\* Arithmetic mean is reported or authors did not precise if they use geometric mean or arithmetic mean

+ Smokers and non-smokers include adults only



## **4. Discussion générale**

### **4.1. Retour sur les principaux résultats et limites de l'étude**

Ce projet a permis de combler un manque de connaissance sur l'exposition aux éléments métalliques dans la population libanaise et la contribution de l'eau potable. Pour ce faire, une approche globale de biosurveillance humaine multi-matrices (dans les urines, ongle d'orteils et cheveux) et l'analyse de l'eau potable a été utilisée.

Une stratification des données a été effectuée afin de définir les concentrations pour différents sous-groupes tels que l'âge, le sexe, statut tabagique, la situation géographique, le statut économique et selon les sources d'eau potable. Les résultats ont ensuite été comparés avec les données de grandes enquêtes de biosurveillance.

#### **4.1.1. La comparaison avec d'autres bases de données**

Dans l'ensemble, les résultats de ce mémoire ont montré que la population libanaise était exposée à des concentrations plus élevées de certains métaux et éléments traces que les autres populations, et qu'une attention particulière devait être portée à l'exposition au plomb et aussi au cadmium, manganèse et arsenic. Il y a toutefois une limite dans nos comparaisons notamment dans le manque de données disponibles à l'international dans les matrices cheveux, ongles d'orteil, puis dans la variation des estimateurs (médiane, AM et GM) et des unités (résultats ajustés ou non selon la créatinine selon les enquêtes et études épidémiologiques). Concernant les niveaux des éléments essentiels, la population étudiée présentait des valeurs de sélénium plus faibles dans l'urine, les cheveux et les ongles d'orteils par rapport aux autres pays. Ce résultat suggère des apports alimentaires plus faible en sélénium ce qui paraît étonnant considérant que le Liban est un pays côtier. Nous avons fait le choix de ne prélever que l'eau potable. Peut-être que si nous avons prélevé des aliments, nous aurions pu mieux comprendre ces niveaux de sélénium. En effet, Abou Zaki et al. (2014) ont démontré dans leur étude que l'augmentation du prix des aliments au Liban réduisait l'apport en nutriments essentiels.

Le fait que nous avons pris pour acquis que nos participants avaient une exposition continue constitue une limite dans la validation de nos mesures. On aurait pu changer notre devis et effectuer un échantillonnage répété (ex. tous les 6 mois pendant 2 ans) afin de vérifier si l'exposition est constante ou s'il existe des variations temporelles mais le manque de financement et de ressources nous a poussé à effectuer l'échantillonnage à un temps précis.

#### **4.1.2. Le choix des matrices**

Nous avons mesuré dans les matrices cheveux, ongles d'orteils et urines mais pas dans le sang. Or, dans les grandes enquêtes, certains éléments ne sont mesurés qu'au niveau sanguin (ex., fer) par le fait qu'il y a une très forte homéostasie (p.ex., le fer et hémoglobine) ou des échanges continus entre le sang, les os et les tissus mous à l'origine de concentrations constante dans ces 3 matrices (ex., plomb). Nous avons constaté des niveaux urinaires de plomb et d'arsenic supérieures à ceux des autres populations mais ces données sont à interpréter avec précaution. Premièrement, la plupart des études épidémiologiques ont mesuré le plomb sanguin ce qui complique l'interprétation de nos données. Deuxièmement, les données utilisées à des fins de comparaison pour le plomb urinaires sont celles de NHANES, 2013. Or, les tendances temporelles entre les différentes enquêtes montrent une diminution de l'exposition avec le temps. Il aurait fallu mesurer le plomb sanguin afin de confirmer nos résultats. Pour l'arsenic, la plupart des enquêtes de biosurveillance ont mesuré les dérivés de l'arsenic dans les urines et non l'arsenic total dans lequel on trouve l'arsenic organique en lien avec la consommation de poissons ou de crustacés. Étant donné que nous avons mesuré l'arsenic total, nous aurions pu fournir l'information aux répondants de ne pas consommer de crustacés ou poissons dans les 24-48h avant la collecte des urines ou mesurer les dérivés mono et diméthylés comme dans les grandes enquêtes. Enfin, une des limites est la mesure des métaux et éléments traces dans les cheveux ce qui comporte un risque de contamination externe (Santé Canada, 2013). Ce risque a été toutefois pris en compte par un lavage important des cheveux avant l'analyse au Laboratoire.

### **4.1.3. La stratification en sous-groupes**

Concernant le statut tabagique, les fumeurs et non-fumeurs ne présentaient généralement pas des différences significatives pour As, Cd et Pb. Dans le cadre des fumeurs et non-fumeurs, nous avons peut-être eu un biais de classification étant donné que nous n'avons pas catégorisé les différents types de fumeurs (légers, moyens, passifs, etc.) et nous n'avons pas documenté la quantité de tabac consommé (ex : nombre de cigarettes par jour). Nous aurions pu éviter ce biais en mesurant directement la cotinine urinaire et en utilisant un questionnaire plus détaillé avec plus de précision sur le type de fumeur plutôt que de valider le statut de fumeur ou non-fumeur.

### **4.1.4. Les sources et voies d'exposition**

Nous avons choisi d'explorer une seule source et voie d'exposition qui est l'eau potable. Les concentrations mesurées des éléments étaient faibles dans l'eau potable et restaient inférieures aux Directives sanitaires internationales pour la qualité de l'eau (Fernández-Luqueño et al., 2013). D'autres sources et voies potentielles d'exposition peuvent expliquer la différence des niveaux biologiques retrouvés dans cette étude par rapport aux autres populations. L'association à une seule source et voie d'exposition qui est l'eau potable pourrait avoir constitué une limite. On aurait pu explorer d'autres sources et voies d'exposition autre que l'eau potable (générateurs électriques, peintures au Pb, crise des déchets) en prélevant des échantillons d'air, de poussière et d'aliments mais également en développant un questionnaire (ex. pour mieux catégoriser la quantité et le type de tabac) pour comprendre nos résultats mais à cause du manque de ressources, cela n'a pas été possible. En effet, l'exposition peut également provenir de l'inhalation résultant de la pollution atmosphérique de l'air par les fumées et cendres des générateurs électriques et des cheminées à gasoil auxquels la population a recours pour produire l'électricité mais également pour se chauffer dans leur logement (la combustion de combustibles fossiles est une source importante de contamination aux métaux tels que le plomb et le cadmium (OMS, 1983)). Le tabagisme dans les logements en lien avec le manque de législation et la crise des déchets solides que connaît le Liban depuis 2015 contribue également à l'exposition à de nombreux contaminants près des décharges (Azar et al., 2016; Baalbaki et al., 2016). Sleiman et al. (2016) sont les rares

auteurs qui ont rapporté le lien entre la pollution atmosphérique au plomb et les niveaux biologiques dans le sang et les urines de policiers dans le pays. D'autres sources potentielles de contamination par ingestion peuvent également expliquer cette différence de niveau avec les autres populations et notamment l'usage des plomberies en plomb dans les vieilles habitations, ou de peinture en plomb dans les logements puisqu'il n'existe pas de réglementation visant à interdire le plomb dans les revêtements de surface des peintures dans le pays. La consommation de grandes quantités de céréales et de riz (pain, pâtes) dans les milieux les plus défavorisés (source majeure d'exposition), ainsi que la consommation d'aliments contaminés pourrait aussi contribuer de façon majeure à la contamination par ingestion. Ainsi, Nohra et al. (2004) sont les rares auteurs à avoir rapporté une contamination de la chaîne alimentaire (fruits et légumes) au Liban par le Cd, Pb et Hg, en grande partie liée au trafic et à la pollution atmosphérique mais cette étude n'était que parcellaire et aucune analyse approfondie sur les niveaux mesurés dans les aliments et dans l'air n'a été effectuée.

Également, les concentrations mesurées dans les deux sources d'eau potable (TW et BW) étaient significativement corrélées, ce qui suggère que les sources d'eau potable ne semblent pas différentes au Liban (Tableau 7, article scientifique). Toutefois, il a été compliqué de documenter toutes les sources d'eau potable échantillonnées puisque la plupart des ménages utilisaient des sources mixtes d'eau du robinet. En effet, en raison du traitement et de l'approvisionnement inadéquate en eau potable, les Libanais utilisent différentes sources dans les réservoirs et les habitations (ex. municipale, puits, compagnies privées, eau en bouteilles). Ceci constitue un réel biais dans l'interprétation des résultats.

#### **4.1.5. La surveillance biologique**

Nous sommes conscients que la surveillance biologique ne peut déterminer la source et la voie d'exposition exacte, ni de confirmer ou d'infirmer si les effets sur la santé de la population libanaise sont en lien direct avec l'exposition aux métaux et éléments traces. Son utilité est de poursuivre les mesures visant à diminuer les expositions à ces contaminants, en agissant sur les différentes sources d'exposition.

#### **4.1.6. Le recrutement et la stratégie d'échantillonnage**

Nos activités se sont concentrées dans quatre régions du Liban (2 régions urbaines, une région rurale et une région industrielle) et non dans l'ensemble du Liban. Peut-être que si nous avons élargi notre échantillonnage dans plus de régions (notamment tout le nord du Liban), nous aurions pu mieux généraliser nos résultats. Ce travail de mémoire se voulait principalement exploratoire, mais dans cette nouvelle perspective, il serait pertinent d'élargir ce type d'enquête afin de valider et de généraliser les résultats.

Comme décrit précédemment, nous avons également pris pour acquis que l'exposition était constante lors des différentes méthodes d'échantillonnage. Une initiative à plus grande échelle de biosurveillance humaine permettrait de vérifier et valider notre devis d'échantillonnage.

#### **4.2. Les avantages de l'étude**

Cette étude est réellement novatrice car elle cible un large panel de métaux et d'éléments traces à la fois, plusieurs matrices ce qui a permis de refléter l'exposition à court terme et long terme (urine, cheveux et ongles d'orteils) mais également elle évalue l'impact des facteurs personnels, économiques, la région d'habitation et la consommation d'eau sur l'exposition de la population.

### **5. Conclusions, intérêt de l'étude et perspectives futures**

Ce mémoire a permis de documenter que l'eau n'était pas la source potentielle d'exposition à 11 métaux et métalloïdes au Liban et permettrait ainsi de soutenir des études ultérieures de plus grande envergure qui incluront un volet géographique, d'inégalités sociales et des données sur les niveaux de métaux et éléments traces dans l'air, les poussières et les aliments afin de mieux comprendre si les Libanais sont exposés à des niveaux tolérables par l'alimentation et l'air.

Ce mémoire a également permis de mettre en évidence les éléments pour lesquels il existe une préoccupation sanitaire, particulièrement le Pb, Cd, Mn, As et Se. Par exemple, la

diffusion des résultats aux pouvoirs publics libanais pourrait permettre d'identifier des pistes de programme de prévention en santé publique afin de limiter l'exposition de la population aux éléments toxiques et ainsi protéger la santé des Libanais. Finalement, dans le futur, cette étude pourrait permettre de développer des collaborations avec des chercheurs universitaires ou organismes gouvernementaux spécialisés dans l'élaboration de valeurs de référence toxicologiques spécifiques aux Libanais. En l'absence de programme sanitaire, le moyen le plus simple de réduire l'apport en métaux toxiques est de diversifier la nature et l'origine des aliments dès l'enfance mais également réduire le tabagisme passif et plus particulièrement chez les enfants dans leur logement.

Enfin, la biosurveillance, sujet du présent mémoire relève de la surveillance en santé publique et a permis de fournir pour la première fois des éléments scientifiques essentiels pour les décideurs à l'échelle populationnelle libanaise. Cela permettrait de documenter et mieux comprendre l'exposition de la population à différents contaminants, les sources associées et surtout d'identifier des moyens de prévention. Ultimement, cela pourrait se traduire par la mise en place au niveau national d'une Enquête libanaise sur les mesures de la santé (ELMS).

## Bibliographie

- Abou Zaki S, Chaaban J, Nasreddine L, Chalak A. The impact of food price increases on nutrient intake in Lebanon. *Agricultural and Food Economics*. 2014;2(1):1-15.
- AESA. Scientific opinion on lead in food. Autorité européenne de sécurité des aliments. EFSA Journal, 8(4):1570. p. 147. Repéré à [www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/doc/1570.pdf](http://www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/doc/1570.pdf).
- ADWG. Australian Drinking Water Guidelines. Canberra: National Water Quality Management Strategy of the National Health and Medical Research Council; 2011.
- Aleksunes, Lauren M., and David L. Eaton. Principles of Toxicology. Klaassen CD. Casarett and Doull's Toxicology, 4e Edition: the basic science of poisons: McGraw-Hill New York; 2021.
- Allès C, Brochier-Puig J. Entre centralisation et appropriation locale. Une réforme de l'eau sous tension au Liban-Nord (Akkar). *Etudes rurales*. 2013(192):97-115.
- Angerer J, Ewers U, Wilhelm M. Human biomonitoring: state of the art. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2007;210(3-4):201-28.
- Alexander, F.W., Clayton, B.E., et Delves, H.T. Mineral and trace-metal balances in children receiving normal and synthetic diets. *Quarterly Journal of Medicine*. 1974;43:89-111.
- ANSES. Valeurs toxicologiques de référence (VTR). France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail; 2022.
- ANSES. Exposition au cadmium. Propositions de Valeurs toxicologiques de référence par ingestion, de valeurs sanitaires dans les milieux biologiques. Rapport d'expertise collective. France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; 2017. p.23.
- ANSES. Exposition au cadmium. Propositions de valeurs toxicologiques de référence par ingestion, de valeurs sanitaires repères dans les milieux biologiques. France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail; 2013. Repéré à <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2015SA0140Ra-1.pdf>. (Consulté le 12 octobre 2021).
- ANSES. Avis relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés aux dépassements de la limite de qualité du chrome dans les eaux destinées à la consommation humaine. France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail; 2012. Repéré à <https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-l-anses-relatif-a-l-evaluation-des-risques-sanitaires-lies-aux-depassements-de-la-0>. (Site consulté le 25 novembre 2021).
- ANSES. Propositions de niveaux en cadmium dans les matières fertilisantes et supports de culture permettant de maîtriser la pollution des sols agricoles et la contamination des productions végétales. France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail; 2018. p.62.
- Apostoli P, Bartoli D, Alessio L et Buchet JP. Biological monitoring of occupational exposure to inorganic arsenic. *Occupational Environmental Medicine*. 1999;56(12):825-832.
- ATSDR. Toxicological profile for cadmium. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2012. p. 45.
- ATSDR. Toxicological profile for lead. Washington (DC): Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2020. P 277.

ATSDR. Toxicological profile for arsenic. U.S. Department of health and human services. Public Health Service. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2005. p. 211-395

ATSDR. Toxicological profile for chromium. U.S. Department of health and human services. Public Health Service. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2012. p. 417.

ATSDR. Toxicological profile for manganese. U.S. Department of health and human services. Public Health Service. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2012. p. Appendix-A.

ATSDR. Toxicological profile for uranium. U.S. Department of health and human services. Public Health Service. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2013.

Azar SK, Azar SS. Waste related pollutions and their potential effect on cancer incidences in Lebanon. *Journal of Environmental Protection*. 2016;7(6):778-83.

Baalbaki R, El Hage R, Nassar J, Gerard J, Saliba NB, Zaarour R, et al. Exposure to atmospheric PMs, PAHs, PCDD/Fs and metals near an open-air waste burning site in Beirut. *Lebanese Science Journal*. 2016;17(2):91-103.

Béchaux C, Bodin L, Cléménçon S, Crépet A. PBPK and population modelling to interpret urine cadmium concentrations of the French population. *Toxicology and applied pharmacology*. 2014;279(3):364-72.

Bell DS. Riceabetes: is the association of type 2 diabetes with rice intake due to a high carbohydrate intake or due to exposure to excess inorganic arsenic? *Postgraduate Medical Journal*. 2015; 127:781-2.

Berger MM, Roussel A-M. Complémentation ou supplémentation en oligo-éléments: qui, pourquoi, comment? *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2017;31(2):93-102.

Borja-Aburto, V.H., Hertz-Picciotto, I., Rojas Lopez, M., Farias, P., Rios, C., et Blanco, J. (1999). Blood lead levels measured prospectively and risk of spontaneous abortion. *American Journal of Epidemiology*. 1999; 150:590-597.

Bouchard MF, Sauvé S, Barbeau B, Legrand M, Brodeur M-È, Bouffard T, et al. Intellectual impairment in school-age children exposed to manganese from drinking water. *Environmental Health Perspectives*. 2011;119(1):138-43.

Banque Mondiale. Le Liban s'attaque à la pollution de l'eau 2016 (Repéré à <https://www.banquemondiale.org/fr/news/feature/2016/07/14/lebanon-takes-a-step-in-addressing-water-pollution>) (Site consulté le 01 octobre 2021).

Beausoleil M, Brodeur J. Le plomb dans l'eau potable sur l'île de Montréal. État de la situation et évaluation des risques à la santé Direction de santé publique Agence de la santé et des services sociaux de Montréal. 2007. P. 48.

Becker K., Kaus S., Krause C., et al. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2002;205(4): 297-308.

Bellinger D, Needleman H, Eden A, Donohoe M, Canfield R, Henderson C. Intellectual impairment and blood lead levels. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(5):500-2.

Jacquemin B. L'influence des facteurs socio-économiques sur l'exposition à la pollution atmosphérique. *Les cahiers de la Recherche Santé, Environnement, Travail*. 2016(7):9-11.



Calderon R. The epidemiology of chemical contaminants of drinking water. *Food and Chemical Toxicology*. 2000;38:S13-S20.

Cantonwine, D., Hu, H., Sanchez, B.N., Lamadrid-Figueroa, H., Smith, D., Ettinger, A.S., Mercado-Garcia, A., Hernandez-Avila, M., Wright, R.O., et Tellez-Rojo, M.M. Critical windows of fetal lead exposure: adverse impacts on length of gestation and risk of premature delivery. *Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2010;52(11):1106-1111.

Caron-Beaudoin É, Bouchard M, Wendling G, Barroso A, Bouchard MF, Ayotte P, et al. Urinary and hair concentrations of trace metals in pregnant women from Northeastern British Columbia, Canada: a pilot study. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*. 2019;29(5):613-23.

Chbib, 2017. Pollution des sols et des eaux souterraines par les pesticides dans la région d'Akkar au nord du Liban : évaluation des risques sanitaires. Thèse de doctorat. Repéré à <http://www.theses.fr/2017LIL10110>. (Consulté le 01 octobre 2021).

Ciesielski T, Lanphear B, Weuve JL, Bellinger DC, Schwartz JD, Wright RO. Cadmium Exposure and Neurodevelopmental Outcomes in U.S. Children *Environmental Health Perspectives*. 2012;120(5):758-63.

Citepa. Les métaux lourds. Centre technique de référence en matière de pollution atmosphérique et de changement climatique 2019. Repéré à <https://www.citepa.org/fr/ml/>. (Consulté le 27 avril 2022).

Clark CS, Speranskaya O, Brosche S, Gonzalez H, Solis D, Kodeih N, et al. Total lead concentration in new decorative enamel paints in Lebanon, Paraguay and Russia. *Environmental Research*. 2015;138:432-8.

IARC. Cadmium. International Agency for Research on Cancer; 2012. Vol 100C. 121-145.

Davey JC, Bodwell JE, Gosse JA, Hamilton JW. Arsenic as an endocrine disruptor: effects of arsenic on estrogen receptor-mediated gene expression in vivo and in cell culture. *Toxicological Sciences*. 2007; 98:75–86.

DeMichele SJ. Nutrition of lead. *Comparative Biochemistry and Physiology A*. 1984;78(3):401-8.

EBML. Office des Eaux de Beyrouth et du Mont Liban; 2017. Repéré à <https://ebml.gov.lb/index.php?&lang=en>. (Consulté le 01 octobre 2021).

EFSA. Meta-analysis of Dose-Effect Relationship of Cadmium for Benchmark Dose Evaluation 1. Prepared by the Assessment Methodology Unit EFSA Scientific Report. *European Food Safety Journal*. 2009;254:1-62.

EFSA. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain. Scientific opinion on lead in food. *European Food Safety Authority. EFSA Journal*. 2010;8(4):1570. p.151.

Ekong, E.B., Jaer, B.G., et Weaver, V.M. Lead-related nephrotoxicity: a review of the epidemiologic evidence. *Kidney International Report*. 2006;70:2074-2084.

Eaton D.L, Gilbert S.G. Principles of Toxicology. Klaassen CD. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons: McGraw-Hill New York; 2013.

Eum KD, Lee MS et Paek D. Cadmium in blood and hypertension. *Science Total Environment*. 2008;407(1):147-153.

European Chemicals Bureau. Existing substances, 2005. Repéré à <http://echa.europa.eu/documents/10162/3be377f2-cb05-455f-b620-af3cbe2d570b>.

European Commission. Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998 on the quality of water intended for human consumption. 1998. p32.

Everett CJ et Frithsen IL. Association of urinary cadmium and myocardial infarction. *Environmental Research*. 2008;106(2):284-286.

Fairhurst S, Minty CA. The toxicity of chromium and inorganic chromium compounds. Health and Safety Executive. Londres. *Toxicity Review* 21. 1989. P.243.

Farzan SF, Gossai A, Chen Y, et al. Maternal arsenic exposure and gestational diabetes and glucose intolerance in the New Hampshire birth cohort study. *Environmental Health*. 2016; 15:106.

Fernandez-Luqueno F, López-Valdez F, Gamero-Melo P, Luna-Suárez S, Aguilera-González EN, Martínez AI, et al. Heavy metal pollution in drinking water-a global risk for human health: A review. *African Journal of Environmental Science and Technology*. 2013;7(7):567-84.

Habib RR, Hojeij S, Elzein K. Gender in occupational health research of farmworkers: a systematic review. *American Journal of Industrial Medicine*. 2014;57(12):1344-67.

Harrison S, Sinclair R. Hair colouring, permanent styling and hair structure. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2003;2(3-4):180-5.

Heavy metal pollution in drinking water-a global risk for human health: A review. *African Journal of Environmental Science and Technology*. 2013;7(7):567-84.

Fréry N, Fillol C, Garnier R, Falq G, Bidondo M-L, Guldner L, et al. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement—Étude ENNS 2006–2007. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2017;29(4):441-82.

Gérard M. Les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé. Sénateur France. 2001.

Ghiotti S, Riachi R. La gestion de l'eau au Liban : une réforme confisquée ? *Études rurales*. 2013(192):135-52.

Gouvernement du Québec. Effet du plomb sur la santé. Gouvernement du Québec, Santé et environnement 2021. Repéré à <https://www.quebec.ca/sante/conseils-et-prevention/sant-et-environnement/effets-du-plomb-sur-la-sante#c6775>. (Site consulté le 27 avril 2022).

Harrison S, Sinclair R. Hair coloring, permanent styling and hair structure. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2003;2(3-4):180-5.

Hauser, R., Sergejev, O., Korrick, S., Lee, M.M., Revich, B., Gitin, E., Burns, J.S., et Williams, P.L. Association of blood lead levels with onset of puberty in Russian boys. *Environmental Health Perspectives*. 2008;116:976-980.

Hays SM, Becker RA, Leung HW, Aylward LL, Pyatt DW. Biomonitoring equivalents: a screening approach for interpreting biomonitoring results from a public health risk perspective. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2007;47(1):96-109.

Health Canada. Guidelines for Canadian Drinking Water Quality-Summary Table. Ottawa, Ontario: Federal-Provincia-Territorial Committee on Drinking Water of the Federal-Provincial-Territorial Committee on health and the Environment. Water and Air Quality Bureau. Health Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada; 2020. p. 25.

IARC. Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. *IARC. Monograph of the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human*. 2004;84: 1–477.

IARC. Cadmium and cadmium compounds. *IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. 1993b;58: 119–237.

IARC. Chromium. *IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. 1990;49.

IARC. Inorganic and organic lead compounds. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. 2006; Volume 87.

INRS. Fiche toxicologique de l'arsenic et composés minéraux. Base de données Fiches toxicologiques no 192. France: Institut national de recherche et de sécurité; 2022. Repéré à [https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_192](https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_192).

INRS. Fiche toxicologique du dioxyde de manganèse. Base de données Fiches toxicologiques no 52. France: Institut national de recherche et de sécurité; 2015. Repéré à [https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_52](https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_52).

INRS. Fiche toxicologique du plomb et composés minéraux. Base de données Fiches toxicologiques no 59. France: Institut national de recherche et de sécurité; 2020. Repéré à <http://www.inrs.fr/fichetox>.

INRS. Fiche toxicologique du cadmium et composés minéraux. Base de données Fiches toxicologiques no 60. France: Institut national de recherche et de sécurité; 2022. Repéré à [https://www.inrs.fr/dms/ficheTox/FicheFicheTox/FICHETOX\\_60-1/FicheTox\\_60.pdf](https://www.inrs.fr/dms/ficheTox/FicheFicheTox/FICHETOX_60-1/FicheTox_60.pdf).

INRS. Fiche toxicologique des chromates et dichromates de sodium et de potassium. Base de données Fiches toxicologiques no 180. France: Institut national de recherche et de sécurité; 2022. Repéré à [https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_180](https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_180).

INRS. Fiche toxicologique du sélénium et composés. Base de données Fiches toxicologiques no 150. France: Institut national de recherche et de sécurité; 2011. Repéré à [https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_150](https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_150).

INRS. Fiche toxicologique trichlorure de fer. Base de données Fiches toxicologiques no 154. France: Institut national de recherche et de sécurité; 2021. Repéré à [https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_154](https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_154).

INRS. Fiche toxicologique aluminium et ses composés. Base de données Fiches toxicologiques no 306. France: Institut national de recherche et de sécurité; 2021. Repéré à [https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_306](https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_306).

INSPQ. Réflexion sur l'élaboration d'une stratégie de biosurveillance en appui aux actions de santé publique au Québec. Canada : Institut national de santé publique du Québec; 2014. p.39.

INSPQ. Les troubles neurodéveloppementaux et comportementaux chez les enfants et l'exposition à l'arsenic, au cadmium et au manganèse : revue de littérature et méta-analyse. Canada: Institut national de santé publique du Québec; 2013. Repéré à <https://www.inspq.qc.ca/bise/les-troubles-neurodeveloppementaux-et-comportementaux-chez-les-enfants-et-l-exposition-l-arsenic-au-cadmium-et-au-manganese-revue-de-litterature-et-meta-analyse>.

IRIS. Arsenic. Integrated Risk Information System. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency.2007. Repéré à <http://www.epa.gov/iris/subst/index.html>.

IRIS. Chromium. Integrated Risk Information System. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency.2008. Repéré à <http://www.epa.gov/iris/subst/index.html>.

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Evaluation of certain contaminants in food: seventy-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2011. WHO Technical Report Series: no 64. P. 115. Disponible sur <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v64je01.pdf>. (Consulté le 12 octobre 2021).

Kavcar P, Sofuoglu A, Sofuoglu SC. A health risk assessment for exposure to trace metals via drinking water ingestion pathway. *International journal of hygiene and environmental health*. 2009;212(2):216-27.

Khair K, Aker N, Haddad F, Jurdi M, Hachach A. The environmental impacts of humans on groundwater in Lebanon. *Water, Air, and Soil Pollution*. 1994;78(1):37-49.

Kippler M, Tofail F, Hamadani JD., Gardner R et al. Early-Life Cadmium Exposure and Child Development in 5-Year-Old Girls and Boys: A Cohort Study in Rural Bangladesh. *Environmental Health Perspectives*. 2012b;120(10):1462-8.

Klaassen, C.D. New York. Casarett and Doull's toxicology. The basic science of poisons; 2008;(5).

Korfali SI, Jurdi M. Assessment of domestic water quality: case study, Beirut, Lebanon. *Environmental Monitoring and Assessment*. 2007;135(1):241-51.

Lanphear et al. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environmental Health Perspectives*. 2005;113(7):894-9.

Lanphear BP, Rauch S, Auinger P, Allen RW, Hornung RW. Low-level lead exposure and mortality in US adults: a population-based cohort study. *Lancet Public Health*. 2018;3(4):177-184.

LeBlanc A, Lapointe S, Beaudet A, Côté I, Dumas P, Labrecque F, et al. Étude sur l'établissement de valeurs de référence d'éléments traces et de métaux dans le sang, le sérum et l'urine de la population de la grande région du Québec: Institut national de santé publique du Québec, Direction Toxicologie humaine; 2004.

Le Bot B, Lucas J-P, Lacroix F, Glorennec P. Exposure of children to metals via tap water ingestion at home: Contamination and exposure data from a nationwide survey in France. *Environment International*. 2016;94:500-7.

Lidsky TI, Schneider JS. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain*. 2003;126(1):5-19.

ASEF. Les métaux lourds- La synthèse de l'ASEF. Association Santé Environnement, France; 2017. Repéré à <https://www.asef-asso.fr/production/les-metaux-lourds-la-synthese-de-lasef/>. (Consulté le 12 octobre 2021)

Maatouk E. Caractérisation des eaux usées au Liban : impact sur le fonctionnement des stations d'épuration : Ingénierie de l'environnement. Université Paris-Est; 2014.

Massoud MA, Tarhini A, Nasr J. Decentralized approaches to wastewater treatment and management: Applicability in developing countries. *Journal of Environmental Management*. 2009;90(1):652-9.

- Medda N, Patra R, Ghosh TK et Maiti S - Neurotoxic mechanism of arsenic: synergistic effect of mitochondrial instability, oxidative stress, and hormonal-neurotransmitter impairment. *Biological Trace Elements Research*. 2020;198(2):8-15.
- Moberg L, Nilsson PM, Samsioe G, Sallsten G, Barregard L, Engström G, Borgfeldt C. Increased blood cadmium levels were not associated with increased fracture risk but with increased total mortality in women: the Malmö Diet and Cancer Study. *Osteoporosis International*. 2017;28(8):2401-2408.
- Nakhle K. Le mercure, le cadmium et le plomb dans les eaux littorales libanaises : apports et suivi au moyen de bioindicateurs quantitatifs (éponges, bivalves et gastéropodes): Université Paris 7; 2003.
- Nehme N, Haydar C, Koubaissy B, Fakih M, Awad S, Toufaily J, et al. The distribution of heavy metals in the Lower River Basin, Lebanon. *Physics Procedia*. 2014;55:456-63.
- Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Richeval C, Labat L, Leroyer A. Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008–2010. *International journal of hygiene and environmental health*. 2017;220(2):341-63.
- Nohra R, Esseily F. Contamination par le plomb et le cadmium de certains fruits et légumes exposés à l'air libre pollué. *Annales de recherche scientifique*. 2004.
- PCRWR. Water quality. Pakistan. Pakistan Council of Research in Water; 2008
- Paschal DC, Ting BG, Morrow JC, Pirkle JL, Jackson RJ, Sampson EJ, et al. Trace metals in urine of United States residents: reference range concentrations. *Environmental research*. 1998;76(1):53-9.
- Pinto MMC, Marinho-Reis AP, Almeida A, Ordens CM, Silva MM, Freitas S, et al. Human predisposition to cognitive impairment and its relation with environmental exposure to potentially toxic elements. *Environmental Geochemistry and Health*. 2018;40(5):1767-84.
- Perez DS, Armstrong-Lea L, Fox MH, Yang RSH, Campain JA. Arsenic and benzo[a]pyrene differentially alter the capacity for differentiation and growth properties of primary human epidermal keratinocytes. *Toxicological Sciences*. 2003;76(2):280–90.
- Rodríguez-Barranco M, Lacasaña M, Gil F, Lorca A, Alguacil J, Rohlman DS, et coll., 2014. Cadmium exposure and neuropsychological development in school children in southwestern Spain. *Environmental Research*. 2014;134:66-73.
- Saad Z, Slim K, Elzein G, El Samad O. Evaluation de la qualité des eaux de la retenue de Karaoun (Liban). *Bulletin de la Société neuchâteloise des Sciences naturelles*. 2005;128:71-80.
- Rapport final sur l'état des connaissances scientifiques concernant les effets du plomb sur la santé humaine. Ottawa ; Santé Canada ; 2013. Repéré à <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/dhhsrsl-rpecscepsh/index-fra.php>
- Shih, R.A., Glass, T.A., Bandeen-Roche, K., Carlson, M.C., Bolla, K.I., Todd, A.C., et Schwartz, B.S. Environmental lead exposure and cognitive function in community-dwelling older adults. *Neurology*. 2006; 67(9):1556-1562.
- Exposition de la population française aux métaux. Résultats de l'étude ESTEBAN. Santé publique, France; 2021. Repéré à <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/exposition-aux-metaux-de-la-population-francaise-resultats-de-l-etude-esteban>. (Site consulté le 27 avril 2022).

Santé Canada. Rapport sur la biosurveillance humaine des contaminants chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 1 (2007-2009). Ottawa, Ontario, Canada; 2010.

Santé publique France. Imprégnation de la population française par les métaux et métalloïdes. Programme national de biosurveillance. Esteban 2014-2016. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2021 : 12p.

Satarug S, C Gobe G, A Vesey D, Phelps KR. Cadmium and Lead Exposure, Nephrotoxicity, and Mortality. *Toxics*. 2020;8(4):86.

Schütz A, Bergdahl IA, Ekholm A, Skerfving S. Measurement by ICP-MS of lead in plasma and whole blood of lead workers and controls. *Occupational and environmental medicine*. 1996;53(11):736-40.

Selevan, S.G., Rice, D.C., Hogan, K.A., Euling, S.Y., Pfahles-Hutchens, A., et Bethel, J. Blood lead concentration and delayed puberty in girls. *New England Journal of Medicine*. 2003;348:1527-36.

Smith LF et Do MT. Revue systématique des études de biosurveillance des contaminants environnementaux au Canada 1990-2007. Toronto: Environmental and Occupational Health +Plus; 2008.

Statistiques Canada. Concentrations de plomb, de mercure et de cadmium chez les Canadiens, 2012 et 2013. Statistique Canada, Canada; 2015. Repéré à partir de <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-625-x/2015001/article/14209-fra.htm>. (Site consulté le 27 avril 2022)

Stein et al. In harm's way: toxic threats to child development. *Journal of Developmental Behavioral Pediatrics*. 2002;23(1 Suppl):S13-22.

Scheiber et al. Copper: effects of deficiency and overload. *Metal Ions Life Sciences*. 2013; 13:359-87.

Sleiman H. Atmospheric pollution: Blood lead levels and car traffic pollution in Beirut. *Pollution Atmosphérique*. 2000;166:283-97.

Solomon B, Koppel R, Jossiphov J, Immunostaining of calmodulin and aluminium in Alzheimer's disease affected brains, *Brain Research Bulletin*. 2001;55(2):253-6.

Takeda. Zinc signaling in the hippocampus and its relation to pathogenesis of depression. *Molecular Neurobiology*. 2011;44(2):166-74.

Tartaglione AM, Venerosi A, Calamandrei G. Early-life toxic insults and onset of sporadic neurodegenerative diseases—an overview of experimental studies. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. 2015;29:231-64.

Tulve N.S., Suggs J.C., McCurdy T., Cohen Hubal, E.A., Moya J. Frequency of mouthing behaviour in young children. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*. 2002;12(4): 259-264.

UNEP. Cadmium oxide and Cadmium metal. OECD SIDS Initial assessment report. UNEP; 2004. Repéré à <https://hpvchemicals.oecd.org/UI/Default.aspx>.

U.S. Environmental Protection Agency. Edition of the Drinking Water Standards and Health Advisories. Washington, DC. United States Environmental Protection Agency; 2011.

U.S. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS) on Chromium VI. National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, Washington, DC. 1999.

U.S. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS) on Lead and Compounds (Inorganic). National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, Washington, DC. Last revised 2004.

Vahter M, Åkesson A, Liden C, Ceccatelli S, Berglund M. Gender differences in the disposition and toxicity of metals. *Environmental research*. 2007;104(1):85-95.

Van Dijk-Looijaard A, Van Genderen J. Levels of exposure from drinking water. *Food and chemical toxicology*. 2000;38:S37-S42.

Vinceti M, Maraldi T, Bergomi M, Malagoli C. Risk of chronic low-dose selenium overexposure in humans: insights from epidemiology and biochemistry. *Reviews on environmental health*. 2009;24(3):231-48.

Wang B, Du Y. Cadmium and its neurotoxic effects. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2013; 2013:898034. Repéré à partir de <https://doi.org/10.1155/2013/898>

Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, van Geen A, et al. Water arsenic exposure and children's intellectual function in Araihasar, Bangladesh. *Environmental health perspectives*. 2004;112(13):1329-33.

Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Levy D, Factor-Litvak P, et al. Water manganese exposure and children's intellectual function in Araihasar, Bangladesh. *Environmental health perspectives*. 2006;114(1):124-9.

Wilhelm M, Ewers U, Schulz C. Revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human biomonitoring in environmental medicine. *International journal of hygiene and environmental health*. 2004;207(1):69-73.

Whitfield et al. Genetic effects on toxic and essential elements in humans: arsenic, cadmium, copper, lead, mercury, selenium, and zinc in erythrocytes. *Environmental Health Perspectives*. 2010 ;118(6):776-82.

WHO. Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first addendum. Geneva: World Health Organization; 2017. p. 631.

Xia Y, Liu J. An overview on chronic arsenism via drinking water in PR China. *Toxicology*. 2004;198(1-3):25.

Zheng Y, Wu J, Ng JC, Wang G et al. The absorption and excretion of fluoride and arsenic in humans. *Toxicology Letters*. 2002;133(1):77-82.