

SANTÉ  
ENVIRONNEMENT

DÉCEMBRE 2021

ÉTUDES ET ENQUÊTES

# IMPRÉGNATION DE LA POPULATION FRANÇAISE PAR LES PYRÉTHRINOÏDES

Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016

## Résumé

### Imprégnation de la population française par les pyréthriinoïdes

Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016

Les pyréthriinoïdes sont des analogues synthétiques des pyréthrines, substances chimiques naturelles présentes dans certaines espèces de chrysanthème. Ils ont été introduits sur le marché à partir du milieu des années 1970. Ils sont aujourd'hui la famille d'insecticides la plus utilisée, tant pour le traitement des cultures que pour les applications domestiques en raison de leur toxicité moindre chez l'homme et l'animal par rapport à d'autres classes d'insecticides (organochlorés ou organophosphorés). Ils sont utilisés en milieu agricole, pour la protection du bois, comme insecticides domestiques et comme antiparasitaire humain. Ce sont des insecticides à spectre très large, utilisés contre une très grande variété de nuisibles : insectes volants, rampants, puces, tiques, poux, gale, pucerons, cochenille, mouches des fruits et légumes, vers et insectes xylophages.

Des effets perturbateurs endocriniens de plusieurs pyréthriinoïdes ont été rapportés mais aucun des pyréthriinoïdes n'est classé pour sa cancérogénicité ou son caractère perturbateur endocrinien dans l'Union européenne.

En France, il existe peu d'études permettant de disposer des données portant sur les niveaux d'imprégnation en population générale par les pyréthriinoïdes. Chez les enfants, l'étude Pélagie avait permis de donner des niveaux d'exposition de pyréthriinoïdes en Bretagne. L'étude ENNS conduite en 2006-2007 avait permis de disposer de premières données sur un échantillon de la population générale adulte vivant en France continentale. Une décennie après l'étude ENNS, l'étude transversale Esteban (Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition) a permis de mesurer les niveaux d'imprégnation par 5 métabolites des pyréthriinoïdes dans la population française continentale âgée de 6 à 74 ans sur un échantillon de 900 adultes et 499 enfants, inclus dans l'étude entre avril 2014 et mars 2016.

Dans Esteban, les concentrations en pyréthriinoïdes chez les enfants étaient plus élevées que celles mesurées chez les adultes. Tous les métabolites hormis le F-PBA étaient quantifiés à 99% ou plus dans la population des adultes ou dans celle des enfants. L'étude Esteban a permis de montrer que les niveaux d'imprégnation par 4 métabolites avaient diminué ou étaient restés stables plus de sept ans après l'étude ENNS en France et que la population française n'avait pas une imprégnation différente de celle mesurée à l'étranger en 2014-2016 excepté pour le Br<sub>2</sub>CA, métabolite de la deltaméthrine pour lequel les niveaux ont augmenté depuis l'étude ENNS. Les principaux déterminants des niveaux d'imprégnation par les pyréthriinoïdes retrouvés étaient l'utilisation d'antiparasitaires chez les animaux domestiques et plus largement l'utilisation d'insecticides au domicile des participants adultes et enfants. La consommation de produits animaux provenant du jardin ainsi que la consommation de viandes bovines étaient également associées à l'imprégnation par les pyréthriinoïdes chez les adultes. Étant donné que les niveaux d'exposition par les pyréthriinoïdes en France restent élevés, il serait important de poursuivre le suivi des tendances temporelles de l'imprégnation dans la population générale par les pyréthriinoïdes ainsi que l'identification de sources principales d'exposition afin de renforcer les mesures visant à réduire les expositions.

**MOTS CLÉS :** PYRÉTHRINOÏDES ; PESTICIDES ; BIOSURVEILLANCE ; ESTEBAN ; POPULATION GÉNÉRALE ; IMPRÉGNATION ; EXPOSITION ; DÉTERMINANTS ; SUBSTANCES CHIMIQUES ; ADULTES ; ENFANTS ; ENVIRONNEMENT ; VALEURS DE RÉFÉRENCE D'EXPOSITION (VRE)

# Abstract

## Exposure Levels of pyrethroids in the French population

National biomonitoring program, Esteban 2014-2016

Pyrethroids are synthetic analogues of pyrethrins, naturally occurring chemicals found in some species of chrysanthemum. They were introduced to the market from the mid-1970s. They are today the most widely used family of insecticides, both for crop treatment and for domestic applications due to their lower toxicity in humans and animals compared to other classes of insecticides (organochlorines or organophosphates). They are used in agriculture, for the protection of wood, as household insecticides, and as a human pest control. They are very broad spectrum insecticides, used against a very wide variety of pests: flying, crawling insects, fleas, ticks, lice, scab, aphids, cochineal, fruit and vegetable flies, worms and xylophagous insects.

Endocrine disrupting effects of several pyrethroids have been reported, but none of the pyrethroids are classified for carcinogenicity in the European Union.

In France, there are few studies providing data on the levels of pyrethroids in the general population. In children, the Pelagie study had made it possible to give exposure levels to pyrethroids in Brittany. The ENNS study conducted in 2006-2007 provided the first data on a representative sample of the general adult population living in mainland France. A decade after the ENNS study, the Esteban cross-sectional study (Health Study on the Environment, Biomonitoring, Physical Activity and Nutrition) made it possible to measure the levels of 5 pyrethroid metabolites in the French population aged between 6 and 74 years old in a sample of 900 adults and 499 children, included in the study between April 2014 and March 2016.

In Esteban, pyrethroid concentrations in children were higher than those measured in adults. All metabolites except F-PBA were quantified to 99% or more in the adult or children population. The Esteban study made it possible to show that the levels of 4 metabolites had decreased or remained stable more than 7 years after the ENNS study in France and that the French population did not have levels of pyrethroids different from those measured in other countries in 2014-2016 except for Br<sub>2</sub>CA, a metabolite of deltamethrin for which levels have increased since the ENNS study. The analysis of the determinants of exposure made it possible to highlight that the main determinants found were the use of antiparasitics in domestic animals and more generally the use of insecticides in participants' homes. The consumption of animal products from the garden as well as the consumption of beef meat were also associated with higher concentrations of pyrethroids in adults. Given that the levels of exposure by pyrethroids in France remain high, it would be important to continue monitoring the temporal trends of pyrethroids in the general population as well as the identification of sources of exposure in order to clarify preventive measures.

**KEY WORDS:** PYRETHROIDS; PESTICIDES; BIOMONITORING; ESTEBAN; GENERAL POPULATION; IMPREGNATION; EXPOSURE; DETERMINANTS; CHEMICAL SUBSTANCES; ADULTS; CHILDREN; ENVIRONMENT; EXPOSURE REFERENCE VALUES (ERV).

**Citation suggérée :** Imprégnation de la population française par les pyréthriinoïdes. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 62 p. Disponible à partir de l'URL : [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr)

ISSN : 2609-2174 / ISBN-NET 979-10-289-0761-7 / RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / DÉPÔT LÉGAL : DÉCEMBRE 2021

## Auteurs

**Laura chaperon<sup>1</sup>, Clémence Fillol<sup>1</sup>, Jessica Gane<sup>2</sup>, Amivi Oleko<sup>1</sup>, Loïc Rambaud<sup>1</sup>, Abdessattar Saoudi<sup>2</sup>, Abdelkrim Zeghnoun<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Santé publique France, Direction santé environnement travail, Saint Maurice, France

<sup>2</sup> Santé publique France, Direction appui, traitements et analyses des données, Saint-Maurice, France

Ce rapport a été réalisé avec la participation financière de la phytopharmacovigilance de l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentaire de l'environnement et du travail).

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

# Sommaire

Résumé .....	2
Abstract.....	3
Auteurs .....	4
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>7</b>
<b>1. GÉNÉRALITÉS SUR LES PYRÉTHRINOÏDES .....</b>	<b>8</b>
1.1 Caractérisation, utilisation et réglementation.....	8
Caractérisation générale .....	8
Utilisation et réglementation .....	8
1.2 Exposition de la population aux pyréthri-noïdes .....	9
Expositions alimentaires .....	10
Expositions environnementales et domestiques .....	10
1.3 Devenir dans l'organisme.....	11
Absorption et distribution .....	11
Métabolisme.....	12
Élimination .....	12
1.4 Effets sanitaires .....	13
1.5 Mesure et interprétation des niveaux urinaires des métabolites des pyréthri-noïdes.....	14
<b>2. MATÉRIEL ET MÉTHODES .....</b>	<b>15</b>
2.1 Contexte et objectifs.....	15
2.2 Population.....	15
2.3 Recueil des données.....	16
2.4 Collecte et traitement des échantillons biologiques d'urine .....	16
2.5 Dosages des pyréthri-noïdes et de la créatinine .....	17
Dosage urinaire des pyréthri-noïdes .....	17
Dosage de la créatinine urinaire.....	17
2.6 Analyses statistiques.....	18
Plan de sondage et pondérations.....	18
Traitement des données manquantes et censurées à gauche.....	18
Prise en compte de la dilution urinaire .....	18
Description des niveaux d'imprégnation .....	19
Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation.....	19
Logiciels utilisés .....	19
<b>3. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES ET DES DÉTERMINANTS DE L'IMPRÉGNATION CHEZ LES ENFANTS .....</b>	<b>20</b>
3.1 Description des niveaux urinaires des métabolites des pyréthri-noïdes.....	20
3.2 Comparaisons avec des études françaises et internationales .....	25
Niveaux mesurés en France.....	25
Niveaux mesurés dans les études étrangères .....	25
3.3 Déterminants de l'imprégnation par les pyréthri-noïdes chez les enfants .....	28

<b>4. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES ET DES DÉTERMINANTS DE L'IMPRÉGNATION CHEZ LES ADULTES .....</b>	<b>33</b>
4.1 Description des niveaux urinaires des métabolites des pyréthrinoïdes .....	33
4.2 Comparaisons avec des études françaises et internationales .....	38
Niveaux mesurés en France.....	38
Niveaux mesurés dans les études étrangères .....	38
4.3 Déterminants de l'imprégnation par les métabolites des pyréthrinoïdes chez les adultes .....	41
Niveaux d'imprégnation par les métabolites des pyréthrinoïdes .....	45
Déterminants de l'imprégnation par les métabolites des pyréthrinoïdes.....	47
<b>5. VALEURS DE RÉFÉRENCE D'EXPOSITION (VRE) AUX PYRÉTHRINOÏDES, À PARTIR DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE ESTEBAN .....</b>	<b>49</b>
5.1 Méthodologie.....	49
5.2 Valeurs de références à partir des données de l'étude Esteban .....	49
<b>6. CONCLUSION .....</b>	<b>52</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>53</b>
Annexe 1 / Liste des variables testées dans les modèles multivariés chez les enfants .....	57
Annexe 2 / Liste des variables testées dans les modèles multivariés chez les adultes.....	60

# INTRODUCTION

Les pyréthrinoïdes sont des analogues synthétiques des pyréthrines, substances chimiques naturelles présentes dans certaines espèces de chrysanthème. Ils ont été introduits sur le marché à partir du milieu des années 1970. Ils sont aujourd'hui la famille d'insecticides la plus utilisée, tant pour le traitement des cultures que pour les applications domestiques. Ils sont utilisés en milieu agricole, pour la protection du bois, pour le traitement de bâtiments recevant du public, de véhicules de transport et de marchandises transportées ou stockées, comme insecticides domestiques et comme antiparasitaire humain. Ce sont des insecticides à spectre très large, utilisés contre une très grande variété de nuisibles : insectes volants (moustiques, guêpes, frelons, mites), rampants (cafards, fourmis), puces, tiques, poux, gale, pucerons, cochenille, mouches des fruits et légumes, vers et insectes xylophages.

Par comparaison avec d'autres classes d'insecticides (dont les organochlorés, les organophosphorés et les carbamates), les pyréthrinoïdes sont moins toxiques chez l'homme et l'animal, en particulier chez les mammifères. C'est pourquoi ils sont aujourd'hui la famille d'insecticides la plus utilisée tant pour un usage agricole que domestique.

Des effets perturbateurs endocriniens de plusieurs pyréthrinoïdes ont été rapportés mais aucun des pyréthrinoïdes n'est classé pour sa cancérogénicité dans l'Union européenne.

En France, il existe peu d'études permettant de disposer des données portant sur les niveaux d'imprégnation en population générale par les pyréthrinoïdes. Chez les enfants, l'étude Pélagie (1) avait permis de donner des niveaux d'exposition de pyréthrinoïdes en Bretagne. L'étude ENNS conduite en 2006-2007 avait permis de disposer de premières données sur un échantillon de la population générale adulte vivant en France continentale (2). Dix ans après l'étude ENNS, l'étude transversale Esteban (Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition) a permis de mesurer les niveaux d'imprégnation par 5 métabolites des pyréthrinoïdes dans la population française continentale âgée de 6 à 74 ans. Les analyses présentées dans ce rapport ont été réalisées à partir de sous échantillons de 900 adultes et 499 enfants, inclus dans l'étude entre avril 2014 et mars 2016 (3).

Après un rappel des généralités sur les pyréthrinoïdes en termes de sources d'exposition et des effets sur la santé, ce document présente la méthode mise en œuvre pour la collecte des données et leur analyse, puis les résultats descriptifs des niveaux d'imprégnation par les métabolites des pyréthrinoïdes mesurés dans le cadre de l'étude Esteban, ainsi que l'analyse des déterminants de l'exposition.

# 1. GÉNÉRALITÉS SUR LES PYRÉTHRINOÏDES

## 1.1 Caractérisation, utilisation et réglementation

### Caractérisation générale

Les pyréthrinoïdes sont des analogues synthétiques des pyréthrines, substances chimiques naturelles présentes dans certaines espèces de chrysanthème. Ils ont été introduits sur le marché à partir du milieu des années 1970. Ils sont aujourd'hui la famille d'insecticides la plus utilisée, tant pour le traitement des cultures que pour les applications domestiques. Il n'y a que 6 pyréthrines naturelles (pyréthrines I et II, cinérines I et II et jamolines I et II). En revanche, plus d'un millier d'analogues synthétiques (pyréthrinoïdes), dotés d'une activité insecticide sont disponibles. On distingue généralement les dérivés synthétiques de type I sans fonction cyanure (alléthrine, bifenthrine, perméthrine, phénothrine, resméthrine, téfluthrine, tétraméthrine...) des dérivés de type II, avec fonction cyanure et plus photostables (cyfluthrine, cyhalothrine, cyperméthrine, deltaméthrine, fenvalérate, fenpropathrine, fluméthrine, fluvalinate...). Il existe plusieurs isomères (2 à 8) de chacun des principaux composés sur le marché ; ces isomères ont des propriétés insecticides et toxicologiques différentes et les préparations commerciales sont, en règle générale, des mélanges de ces différents isomères.

Pyréthrines et pyréthrinoïdes sont tous solides aux températures ambiantes habituelles. Ils ne sont pas volatils et ils sont lipophiles. Tous les pyréthrinoïdes commercialisés sont des esters d'acides carboxyliques. Chez les mammifères, cette liaison est rapidement hydrolysée, ce qui explique la faible toxicité aiguë des pyréthrinoïdes pour ces espèces.

### Utilisation et réglementation

Les pyréthrinoïdes sont des insecticides utilisés en milieu agricole (grandes cultures, vignes, fruits et légumes, antiparasitaires pour animaux d'élevage, horticulture, entrepôts, serres...), pour la protection du bois (arboriculture, sylviculture, scieries, traitement des charpentes et des meubles...), pour le traitement de bâtiments recevant du public (hôpitaux, bureaux, commerces...), de véhicules de transport (trains, bateaux, avions...) et de marchandises transportées ou stockées, comme insecticides domestiques (logements, jardins, antiparasitaires pour animaux domestiques), et comme antiparasitaire humain (pédiculoses). Ce sont des insecticides à spectre très large, utilisés contre une très grande variété de nuisibles : insectes volants (moustiques, guêpes, frelons, mites), rampants (cafards, fourmis), puces, tiques, poux, gale, pucerons, cochenille, mouches des fruits et légumes, vers et insectes xylophages.

Les pyréthrinoïdes, et plus largement les pesticides, relèvent de quatre réglementations européennes distinctes en fonction de l'usage auquel ils sont destinés. On distingue :

- Les substances et produits phytopharmaceutiques (règlement (CE) n°1107/2009) utilisés principalement par les professionnels du secteur agricole, par les professionnels en charge de l'entretien des espaces verts et par les jardiniers amateurs ;
- Certaines substances et certains produits biocides (règlement (CE) n°528/2012) utilisés dans les secteurs professionnels ou dans le cadre d'utilisations domestiques ;
- Les antiparasitaires à usage humain (directive n°2004/27/CE) destinés au traitement des parasitoses externes humaines ;
- Les antiparasitaires à usage vétérinaire (directive n°2004/28/CE) destinés au traitement des parasitoses externes des animaux domestiques et de rente.

Les teneurs maximales de contamination des aliments et de l'eau par les résidus de pesticides sont fixées par la réglementation européenne. Le règlement (CE) n°396/2005 définit les limites maximales

de résidus (LMR) de pesticides dans les produits d'origine animale ou végétale destinés à la consommation humaine. Cette LMR est, par exemple, fixée pour la perméthrine à 0,05 mg/kg pour les fruits, les légumes, les légumes secs, la plupart des graines et fruits oléagineux, les céréales, les plantes sucrières et les denrées d'origine animale, tandis qu'elle est fixée à 0,1 mg. Kg<sup>-1</sup> pour le café, le thé, les herbes à infusions, les épices, le houblon et certaines graines et fruits oléagineux (carthame, bourrache, cameline, ricin...). Le Code de la santé publique, en application des directives européennes 98/83/CE et 75/440/CE, fixe les limites de qualité pour les pesticides dans les eaux brutes et dans l'eau destinée à la consommation humaine, respectivement, à 1 µg. L<sup>-1</sup> et 0,1 µg. L<sup>-1</sup> par substance individualisée et à 5 µg. L<sup>-1</sup> et 0,5 µg. L<sup>-1</sup> pour le total des pesticides quantifiés. Il n'existe en revanche aucune réglementation européenne ou nationale régissant les seuils de contamination de l'air par les pesticides ni d'obligation de surveillance des pesticides dans l'air. Devant cette absence de norme, les Associations agréées de surveillance de la qualité de l'air (AASQA) ont dressé des listes régionales de molécules à surveiller. L'Anses a été saisie en 2014 par les ministères en charge de l'environnement, de la santé et de l'agriculture afin d'émettre des recommandations en vue de la mise en place d'une surveillance nationale des pesticides dans l'air ambiant. Cet avis a été rendu le 19 octobre 2017 et le comité d'experts spécialisés a notamment identifié la cyperméthrine et la bifenthrine, comme hautement prioritaires pour une surveillance dans l'air ambiant en Métropole (4).

Dans ce contexte, la Campagne nationale exploratoire des pesticides (CNEP) menée par l'Anses, l'Ineris et le réseau des AASQA a permis d'obtenir une photographie des substances présentes dans l'air ambiant (hors situation de grande proximité avec la source d'émission) et leurs niveaux de concentration en France (métropole et outre-mer). Sur la base des résultats de la CNEP, l'Anses a effectué un premier travail d'interprétation sanitaire sur les 70 substances effectivement retrouvées dans l'air extérieur. Cette analyse a permis de cibler les substances nécessitant un examen approfondi en vue de leur éventuelle intégration dans la surveillance nationale des pesticides dans l'air. Cette première interprétation sanitaire a été réalisée en déployant deux approches capitalisant à la fois sur les concentrations mesurées, les fréquences auxquelles les substances ont été mesurées dans l'air, les valeurs toxicologiques de référence ainsi que les classifications de danger les plus pénalisantes pour chaque substance, en passant en revue à la fois les bases des agences réglementaires et la littérature scientifique.

La première approche a fourni des indices du risque sanitaire en rapprochant les résultats de mesures dans l'air avec les données de toxicologie disponibles. Le faible niveau de ces indices ne met pas en évidence, au vu des connaissances actuelles, une problématique sanitaire forte associée à l'exposition de la population générale via l'air extérieur, hors source d'émission de proximité. Une seconde approche a conduit à une priorisation de 32 substances d'intérêt dont la deltaméthrine.

## 1.2 Exposition de la population aux pyréthrinoïdes

L'exposition de la population générale aux pyréthrinoïdes provient principalement de l'alimentation ou de l'utilisation domestique d'insecticides. Certaines études montrent aussi des niveaux supérieurs parmi les populations rurales, laissant supposer un impact possible des utilisations agricoles à proximité du lieu de résidence. L'étude de Vanacker *et al.* (5) qui a étudié l'exposition agrégée et cumulée de 4 pyréthrinoïdes : perméthrine, deltaméthrine, cyperméthrine et cyfluthrine, a montré que l'alimentation était la principale source d'exposition aux pyréthrinoïdes pour au moins 95% de la population avec la cyfluthrine et la deltaméthrine comme principaux contributeurs de l'exposition cumulée. Pour les 1% les plus exposés, la voie cutanée était également une voie d'exposition importante en raison de la présence de perméthrine dans les produits vétérinaires, médicaux et tissus imprégnés. Précédemment, l'étude de Darney *et al.* (6) avait identifié pour la perméthrine que l'exposition provenait à 87% de l'alimentation, à 11% des poussières, à 1,5% de la voie dermique et à 0,5% de l'inhalation.

## Expositions alimentaires

En population générale, l'exposition se fait donc majoritairement par voie orale, notamment à travers la consommation de fruits et légumes, fréquemment traités par des pyréthriinoïdes. Dans le cadre de l'Étude de l'alimentation totale 2 (EAT2), 14 pyréthriinoïdes ont été analysés dans 194 types d'aliments, contributeurs connus ou supposés à l'exposition (7). Parmi les aliments étudiés, certains fruits (raisins, oranges, poires, pêches, fraises, pommes), le froment (blé) et les tomates ont été identifiés comme les plus gros contributeurs à l'exposition alimentaire aux pyréthriinoïdes (8).

La bifenthrine et la lambda-cyhalothrine étaient les plus fréquemment détectés (> 2 % des échantillons analysés) dans les aliments tels que consommés d'EAT2 : pêches, poires, pommes, raisins blancs et salades. La bifenthrine était également détectée dans 33 % des échantillons composites de fraises fraîches et 44 % des échantillons composites de tomates analysés. La lambda-cyhalothrine était également détectée dans 19 % des échantillons composites d'épinards analysés et dans un échantillon composite d'abricots. D'autres pyréthriinoïdes ont été détectés dans EAT2 telles que l'acrinathrine dans des échantillons composites de fraises et de pêches fraîches, la cyfluthrine dans des échantillons de raisins blancs frais et la perméthrine dans des échantillons d'haricots (7). L'exposition alimentaire chronique à l'ensemble de ces pyréthriinoïdes présents dans l'alimentation devrait contribuer de façon non négligeable à l'exposition totale. Toutefois, les résultats de l'étude EAT2 et l'étude des plans de surveillance et des plans de contrôle (9-11) conduisent à considérer que l'exposition alimentaire n'était pas préoccupante (12).

## Expositions environnementales et domestiques

Du fait de leur usage, les pyréthriinoïdes sont principalement dispersés dans l'environnement par voie aérienne. Cependant, à cause de leurs propriétés physiques, en particulier de leur faible volatilité, ils vont principalement contaminer les surfaces, les sols et éventuellement les eaux de surface, à partir des sols, par ruissellement.

Les pyréthriinoïdes sont très liposolubles, neutres, peu volatils et instables chimiquement, sensibles en particulier à l'oxydation, même si cette dernière caractéristique est moins vraie avec les dérivés cyanés. Les pyréthriinoïdes présents dans l'air sont rapidement dégradés par photolyse ; leur demi-vie dans l'air n'est que de quelques minutes à quelques jours.

Dans l'eau, à proximité de la surface, les pyréthriinoïdes sont également dégradés rapidement par photolyse ; ils subissent aussi une hydrolyse qui est lente à pH acide ou neutre et rapide à pH alcalin ; enfin, en milieu aqueux, ils sont également dégradables par divers micro-organismes ; globalement, la demi-vie des pyréthriinoïdes dans l'eau est de quelques heures à quelques semaines, suivant les composés concernés et les conditions ambiantes.

La dégradation dans les sols est un peu moins rapide, avec des demi-vies de quelques jours à quelques mois, selon les composés et la nature du sol ; la photolyse joue un rôle important pour la dégradation des dépôts de surface ; en profondeur, les micro-organismes sont l'élément déterminant ; globalement, la demi-vie des pyréthriinoïdes dans les sols et sur les surfaces est de quelques jours à plusieurs mois.

Lorsqu'ils sont présents dans l'eau, les pyréthriinoïdes ont tendance à se bio-accumuler dans les organismes aquatiques pour lesquels ils ont une toxicité élevée (13), contrairement à ce qui est observé pour les mammifères.

L'exposition par voie cutanée peut survenir via l'utilisation de colliers et shampoings antipuces / antitiques pour animaux domestiques, ou de shampoings antipoux. Elle peut également survenir suite à un contact avec des pelouses, tapis, et sols traités (généralement avec de la perméthrine), particulièrement pour les jeunes enfants, plus susceptibles d'être en contact avec le sol et les tissus imprégnés. L'absorption à travers la peau des pyréthriinoïdes est cependant limitée (13).

L'exposition aux pyréthrinoïdes peut se faire par ingestion de poussières contaminées par ces substances lors d'une application récente à l'intérieur du logement, particulièrement chez les enfants (14). Des concentrations en pyréthrinoïdes dans les poussières de domiciles français ont été mesurées dans un échantillon représentatif de domiciles français entre 2008 et 2009 (15). Les concentrations les plus importantes étaient retrouvées pour la perméthrine (97 % de quantification) puis la cyperméthrine (67 % de quantification), la deltaméthrine et la cyfluthrine n'étaient quantifiées que dans environ 20 % des échantillons.

L'exposition peut également se faire par l'inhalation d'air intérieur, potentiellement contaminé par les pyréthrinoïdes lors de l'utilisation d'aérosols ou de fumigènes contenant ces substances, ou par l'inhalation d'air extérieur, potentiellement contaminé lors de l'utilisation de produits à base de pyréthrinoïdes dans les jardins, ou suite à leur application agricole.

En France, plusieurs études permettent de renseigner les usages domestiques de pyréthrinoïdes, ainsi que leurs concentrations dans les différents milieux.

Une étude menée entre 2003 et 2005 par le Cnam-IHIE (Conservatoire national des arts et métiers - Institut d'hygiène industrielle et d'environnement) a permis de recueillir des informations sur les usages et pratiques d'utilisation de plusieurs produits, notamment les pesticides, au moyen d'une enquête par questionnaire auto-administré, chez 2281 des 13000 volontaires participant à l'étude SU-VI-MAX (essai randomisé contrôlé de supplémentation en vitamines et minéraux anti-oxydants à doses nutritionnelles) (16). Les pyréthrinoïdes figurent parmi les familles chimiques les plus recensées dans les logements (47,8 % des cas). Les principales substances actives utilisées étaient la bifenthrine (utilisée principalement comme insecticide dans les jardins), la cyperméthrine (essentiellement utilisée comme insecticide des logements ou pour le traitement des bois) et cinq autres pyréthrinoïdes (cyfluthrine, d-phénothrine, perméthrine, tétraméthrine et transfluthrine) surtout utilisés comme insecticides dans les logements ou en utilisation vétérinaire.

L'étude Expope<sup>1</sup>, réalisée par le laboratoire santé publique-environnement de la faculté de pharmacie de Paris V et l'Ineris, entre 2002 et 2005 en Île-de-France, a permis de décrire de façon qualitative et quantitative les pratiques d'utilisation de pesticides dans 130 foyers franciliens non ruraux (17, 18). Les pyréthrinoïdes étaient les insecticides les plus fréquemment retrouvés dans les logements (présents dans 88,5 % d'entre eux).

Entre juillet et novembre 2014, l'enquête Pesti'home a été réalisée par l'Anses auprès d'un échantillon représentatif des ménages de la population française répartie sur l'ensemble du territoire. Les deux objectifs étaient de dresser un inventaire des produits pesticides utilisés à domicile et leurs modalités d'utilisation, ainsi que décrire les caractéristiques de la population des utilisateurs. Les résultats de cette étude ont montré que les substances actives issues de la famille des pyréthrinoïdes, à savoir la cyperméthrine, la tétraméthrine, et la perméthrine étaient les plus présentes dans les produits. En termes de fréquence d'utilisation, les substances les plus fréquemment présentes dans les produits stockés et utilisés étaient également celles issues de la famille des pyréthrinoïdes, la tétraméthrine et la perméthrine et des extraits naturels de pyrèthre (19).

## 1.3 Devenir dans l'organisme

### Absorption et distribution

Étant liposolubles, les pyréthrinoïdes peuvent traverser les membranes cellulaires. L'absorption respiratoire est rapide, mais elle n'a pas été précisément quantifiée. L'absorption digestive correspond à 30-60 % de la dose ingérée et le pic plasmatique est observé 3-4 heures après la prise. L'absorption cutanée est plus faible ; elle a été évaluée à 0,3-1,8 % chez des volontaires humains ; des passages beaucoup plus importants ont été observés chez le cobaye et le rat (jusqu'à 46 %), mais ces résultats expérimentaux doivent être considérés avec prudence, non seulement à

---

<sup>1</sup> Évaluation de l'exposition de la population aux pesticides dans l'environnement

cause de fortes différences inter-espèces, de la perméabilité de la peau, mais aussi parce que chez les animaux de laboratoire, le dépôt cutané d'un agent permet aussi son absorption digestive, par léchage (intra et interindividuel) du site d'application. Par ailleurs, le passage transcutané est très augmenté, en cas de lésions de la peau ainsi que par le port de vêtements imprégnés. Les pyréthrinoïdes absorbés sont distribués dans l'organisme. Les produits inchangés étant liposolubles, on devrait les retrouver en concentrations plus élevées dans les tissus riches en lipides (tissu adipeux, système nerveux central). Cependant, ils sont rapidement hydrolysés, dès leur absorption et même, dès le tube digestif ; les métabolites sont beaucoup moins lipophiles. In fine, c'est au niveau du foie et des reins (principal site du métabolisme et principaux émonctoires) que sont mesurées les concentrations les plus élevées de la somme des pyréthrinoïdes et de leurs métabolites. Les pyréthrinoïdes et leurs métabolites passent facilement la barrière placentaire. L'excrétion lactée est faible et concerne principalement les pyréthrinoïdes inchangés (les plus liposolubles).

## Métabolisme

La première étape du métabolisme de tous les pyréthrinoïdes actuellement commercialisés est une hydrolyse de la liaison ester. Elle est suivie de diverses réactions d'oxydation et/ou de conjugaison des premiers métabolites formés. Chez les mammifères, les estérases étant ubiquitaires, la première étape métabolique peut se produire dans tous les tissus et le sang et dès le tube digestif, en cas d'ingestion. Elle est rapide et les métabolites produits ont une faible toxicité, ce qui explique la bonne tolérance de ces insecticides chez les mammifères. Les insecticides organophosphorés sont de forts inhibiteurs de nombreuses estérases ; en conséquence, quand ils sont associés à des pyréthrinoïdes, ils magnifient la toxicité de ces derniers et à exposition constante, diminuent l'excrétion de leurs métabolites urinaires, ce qui est possiblement à l'origine d'interférences gênantes pour la surveillance biologique de l'exposition aux pyréthrinoïdes (20).

## Élimination

Les demi-vies d'élimination urinaire de la plupart des pyréthrinoïdes (substances mères et métabolites) varient entre 6 et 17 heures, cette durée dépendant du composé et de la voie d'exposition, mais la plus grande partie de l'insecticide absorbé est éliminée en moins de 48 heures et l'élimination est, en général, complète en 4 à 12 jours. Il n'y a ainsi pas d'accumulation à long terme de ces insecticides dans l'organisme humain. La présence de métabolites de pyréthrinoïdes dans l'urine reflète donc une exposition récente à cette famille d'insecticides. L'excrétion est principalement urinaire, sous forme de métabolites d'oxydation (alcools, phénols, acides carboxyliques) libres et conjugués.

Les métabolites urinaires des pyréthrinoïdes peuvent être spécifiques d'un agent (par exemple, l'acide cis-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique (cis-Br<sub>2</sub>CA), métabolite spécifique de la deltaméthrine ou l'acide 2-méthyl-3-phénylbenzoïque, métabolite de la bifenthrine) ou être communs à plusieurs insecticides. Ainsi :

- l'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA) est un métabolite de la lambda-cyhalothrine, la cyperméthrine, la deltaméthrine, de l'esfenvalérate, de la fenpropathrine, du flucytrinate, du fluvalinate, la perméthrine, la d-phénothrine et de la tralométhrine ;
- l'acide trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique (transCl<sub>2</sub>CA), un métabolite de la cyfluthrine, la trans-cyperméthrine et la trans-perméthrine ;
- l'acide cis-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique (cisCl<sub>2</sub>CA), un métabolite de la cyfluthrine, la cis-cyperméthrine et la cis-perméthrine ;
- l'acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque (F-PBA), un métabolite de la cyfluthrine et de la fluméthrine.

Du fait des usages fréquents et ubiquitaires des pyréthrinoïdes, les métabolites spécifiques et non spécifiques de ces composés sont fréquemment retrouvés dans des échantillons d'urine obtenus auprès d'adultes et d'enfants en population générale.

La vitesse d'élimination et les proportions respectives des différents métabolites produits dépendent de la molécule mère mais également de la voie d'absorption (21). Par exemple, après exposition à la cyperméthrine par voie cutanée, le ratio de trans : cis-Cl<sub>2</sub>CA est d'environ 1:1, alors que ce ratio est de l'ordre de 2:1 après exposition par voie orale ou inhalation (22). L'élimination de ces métabolites, principalement par voies rénale et biliaire, est rapide, avec des demi-vies biologiques allant de 8 à 27 heures.

## 1.4 Effets sanitaires

Par comparaison avec d'autres classes d'insecticides (dont les organochlorés, les organophosphorés et les carbamates), les pyréthrinoïdes sont moins toxiques chez l'homme et l'animal, en particulier chez les mammifères. Si en général ils sont relativement peu toxiques pour les mammifères, les pyréthrinoïdes sont en revanche des insecticides de synthèse très toxiques pour les organismes aquatiques et les animaux à sang froid. La plus faible toxicité chez les mammifères s'explique par une hydrolyse rapide (13).

Les **accidents aigus** les plus fréquents rapportés chez les personnes exposées à des pyréthrinoïdes sont ceux qui résultent de contacts directs avec des préparations concentrées. Les effets qui en résultent sont seulement locaux. Ils résultent d'un abaissement du seuil de stimulation des récepteurs sensitifs, entraînant leur décharge répétitive. Celle-ci se traduit par des paresthésies à type de fourmillement et/ou d'engourdissement des zones contaminées, en particulier quand elles sont richement innervées (visage, mains, périnée). Ces manifestations subjectives surviennent 15-30 minutes après le début du contact, sont maximales 3-4 heures plus tard et peuvent persister 6-12 heures. Elles sont sans gravité, mais très désagréables.

Les cas d'intoxication aiguë systémique par les pyréthrinoïdes sont rares et résultent habituellement de leur ingestion accidentelle ou intentionnelle. Celle-ci entraîne généralement plutôt des manifestations imputables aux agents associés aux pyréthrinoïdes dans les préparations commerciales (autres insecticides, solvants). Les signes et les symptômes dus aux pyréthrinoïdes incluent hypotension artérielle, bradycardie, troubles de la conduction cardiaque, tremblements, hyper-salivation, choréo-athétose (mouvements anormaux, fasciculations, myoclonies et convulsions).

Des **réactions allergiques** cutanées et respiratoires aux préparations contenant des pyréthrines naturelles sont rapportées. Dans le passé, il semble qu'elles étaient principalement imputables à des résidus de pollens. La plupart des pyréthrinoïdes de synthèse ne sont pas sensibilisants.

Des effets **perturbateurs endocriniens** de plusieurs pyréthrinoïdes sont rapportés. Plusieurs de ces agents (en particulier, la bifenthrine, la lambda-cyhalothine, la cyperméthrine et le fenvalérate) ont induit une hypothyroïdie chez le rat et/ou la souris. Une diminution des concentrations circulantes de testostérone a également été observée chez des rats mâles exposés à divers pyréthrinoïdes dont la cyperméthrine et la deltaméthrine ; des altérations de la qualité du sperme et de la fertilité associées à ces anomalies des concentrations circulantes d'hormones sexuelles sont également rapportées. Plusieurs études indiquent également une association entre l'excrétion urinaire de métabolites de pyréthrinoïdes et une altération de la qualité du sperme et/ou des altérations des concentrations circulantes des hormones sexuelles et/ou thyroïdiennes chez des individus de sexe masculin de la population générale (23-28). De même plusieurs publications rapportent des altérations du spermogramme et/ou des effets génotoxiques sur les spermatozoïdes associés à l'exposition professionnelle à des pyréthrinoïdes, en particulier au fenvalérate (29-32).

D'après l'expertise collective de l'Inserm (33), une concordance de résultats entre les études examinées suggère une **augmentation des troubles du comportement de l'enfant** en lien avec l'exposition prénatale aux pyréthrinoïdes. L'exposition à la perméthrine est également associée à un **risque accru de myélome multiple**, avec des risques qui augmentent avec l'exposition (tendance significative, d'après la cohorte AHS).

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) n'a évalué la **cancérogénicité** que de seulement trois pyréthrinoïdes, la deltaméthrine, le fenvalérate et la perméthrine. Il a estimé que la cancérogénicité de ces trois substances pour l'espèce humaine n'était pas évaluable (groupe 3). Aucun des pyréthrinoïdes n'est classé pour sa cancérogénicité dans l'Union européenne.

## 1.5 Mesure et interprétation des niveaux urinaires des métabolites des pyréthrinoïdes

En raison de la demi-vie courte des pyréthrinoïdes dans l'organisme, la présence de métabolites de ces substances dans les milieux biologiques correspond à une exposition récente (au cours des derniers jours). Les métabolites analysés sont généralement communs à plusieurs pesticides, seuls certains (Br<sub>2</sub>CA pour la deltaméthrine par exemple) sont spécifiques d'une substance.

Le rapport entre les isomères trans et cis de l'acide 3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique (Cl<sub>2</sub>CA) est un indicateur de la voie d'exposition aux substances parentes de ces métabolites.

Les principaux pyréthrinoïdes et leurs métabolites urinaires sont présentés dans le tableau 1 :

- L'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA) est un métabolite commun à de nombreux pyréthrinoïdes ;
- L'acide cis-3-(2,2 dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique (Br<sub>2</sub>CA) est un métabolite spécifique de la deltaméthrine ;
- L'acide cis-3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique (cisCl<sub>2</sub>CA) est un métabolite de la cis-perméthrine (un des deux isomères de la perméthrine), de la cyperméthrine et de la cyfluthrine ;
- L'acide trans-3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique (transCl<sub>2</sub>CA) est un métabolite de la trans-perméthrine (un autre isomère de la perméthrine), de la trans-cyperméthrine, et de la trans-cyfluthrine ;
- L'acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque (F-PBA) est un métabolite de la cyfluthrine et de la fluméthrine.

La transformation des pyréthrinoïdes en acide 3-PBA, cis ou trans-Cl<sub>2</sub>CA, Br<sub>2</sub>CA ou F-PBA pouvant survenir dans l'organisme humain comme dans l'environnement, la détection de ces métabolites dans l'urine peut refléter l'exposition des sujets aux pyréthrinoïdes parents comme à leurs métabolites présents dans l'environnement.

**Tableau 1. Pyréthrinoïdes et leurs métabolites**

Pesticides pyréthrinoïdes	Numéro CAS	3-PBA	CisCl <sub>2</sub> CA TransCl <sub>2</sub> CA	F-PBA	Br <sub>2</sub> CA
*Cyfluthrine	68359-37-5		✓	✓	
<i>lambda</i> -Cyhalothrine	91465-08-6	✓			
Cyperméthrine	52315-07-8	✓	✓		
*Cyphénothrine	39515-40-7	✓			
Deltaméthrine	52918-63-5	✓			✓
*Fenpropathrine	39515-41-8	✓			
*Fenvalérate	51630-58-01	✓			
*Fluméthrine	69770-45-2			✓	
Fluvalinate-tau	102851-06-9	✓			
*Perméthrine	52645-53-1	✓	✓		
*Phénothrine	26002-80-02	✓			
*Tralométhrine	66841-25-6	✓			

\*pas d'usage phytopharmaceutique autorisé d'après la base e-phy (<https://ephy.anses.fr>)

## 2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

### 2.1 Contexte et objectifs

En France, la loi Grenelle de l'environnement (n° 2009-967 du 3 août 2009) a conduit à l'élaboration d'un programme national de biosurveillance de la population française. Ce programme a été inscrit dans les PNSE 2 et 3 (Plans nationaux santé environnement). Ce programme, préparé entre mai 2009 et mars 2010 par un Comité de pilotage mis en place et animé par Santé publique France (ex Institut de veille sanitaire<sup>2</sup>), reposait sur la mise en place de deux études :

- le volet périnatal mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe (Étude longitudinale française depuis l'enfance). L'objectif était d'estimer l'exposition des femmes enceintes et de leurs enfants *in utero* à certains polluants présents dans l'environnement, dont les pyréthriinoïdes ;
- l'étude nationale transversale en population générale nommée Esteban (Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition) conçue pour estimer l'exposition de la population à diverses substances de l'environnement (y compris dans l'alimentation) et pour améliorer la compréhension des déterminants de l'exposition.

Les objectifs du volet environnemental de l'étude Esteban concernant les pyréthriinoïdes étaient les suivants :

- Décrire les niveaux d'imprégnation par les pyréthriinoïdes de la population française continentale, mesurés à partir de prélèvements urinaires recueillis, et établir des valeurs de référence ;
- Étudier les variations temporelles des niveaux d'imprégnation par les pyréthriinoïdes par une comparaison avec les résultats d'études antérieures menées en France et à l'étranger ;
- Analyser les déterminants des niveaux d'imprégnation de la population générale.

### 2.2 Population

Les inclusions des participants se sont déroulées entre avril 2014 et mars 2016, au cours de quatre vagues successives, de durées égales, afin d'équilibrer les inclusions en fonction de la saisonnalité des expositions environnementales et de l'alimentation. La population cible de l'étude Esteban était constituée de l'ensemble des personnes résidant en France continentale âgées de 6 à 74 ans et vivant dans un ménage ordinaire sur la période d'étude.

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

Le dosage des pyréthriinoïdes dans les urines a été réalisé sur des sous-échantillons aléatoires de 900 adultes et 499 enfants, de la population vivant en France, chez lesquels la quantité de matrice urinaire était suffisante pour la réalisation du dosage.

---

<sup>2</sup>. Réunissant la Direction générale de la Santé, la Direction générale de la prévention des risques, la Direction générale du Travail, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail aujourd'hui regroupées au sein de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

## 2.3 Recueil des données

Les données relatives aux trois grandes thématiques étudiées dans Esteban ont principalement été recueillies par questionnaires (renseignés en face à face avec un enquêteur se rendant au domicile des participants et par auto-questionnaires papier ou internet selon le choix des participants). Des informations plus détaillées sur l'ensemble des données recueillies et sur les aspects opérationnels de la réalisation de l'étude Esteban sont disponibles dans un article décrivant le protocole de l'étude (3).

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

## 2.4 Collecte et traitement des échantillons biologiques d'urine

Le jour de l'examen de santé, le recueil urinaire était effectué au réveil afin de collecter les premières urines du matin. Les participants devaient remplir par miction directe, un pot en polypropylène (PP) de haute densité d'une contenance de 250 mL, remis par les enquêteurs lors de visites préalables au domicile des participants. Un volume de 200 mL était souhaité même s'il était attendu que la quantité prélevée chez les enfants soit moins importante (notamment chez les 6-10 ans). Le pot contenant les urines était ensuite placé dans un sachet opaque puis remis aux infirmiers lors de l'examen de santé, conservé au frais entre +4°C et +10°C et à l'abri de la lumière avant le transport vers les laboratoires.

À l'arrivée des prélèvements urinaires dans les laboratoires, aucun traitement n'était nécessaire hormis leur homogénéisation. Les échantillons ont ensuite été aliquotés en petits volumes (1 mL, 2 mL, 5 mL et 10 mL) à l'aide de pipettes en verre afin d'éviter de potentielles contaminations pouvant impacter les dosages des biomarqueurs.

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

Une fiche de suivi et de traçabilité des prélèvements renseignée aux différentes étapes avait permis de connaître les conditions de réalisation, de traitement et de stockage des prélèvements de chaque participant et de prendre en compte les écarts ou anomalies observés.

Les échantillons urinaires ont été transportés congelés entre -80°C et -70°C sous carboglace et sonde de température, vers le laboratoire de dosage. Le temps de transport des échantillons de la biothèque vers le laboratoire en charge du dosage des métaux était inférieur à 24 heures. Les échantillons ont été conservés au sein du laboratoire à l'abri de la lumière et à une température de -20°C. Le laboratoire Laboceja pour le dosage des pyréthrinoïdes et Chemtox pour le dosage de la créatinine avaient respecté les procédures décrivant les conditions de mise en œuvre pour assurer la conservation des échantillons selon les directives reconnues au plan international et, également, en cas de panne (alarmes, groupe de secours, etc.).

## 2.5 Dosages des pyréthriinoïdes et de la créatinine

### Dosage urinaire des pyréthriinoïdes

Les échantillons d'urines étaient conditionnés dans des cryotubes en polypropylène (PP). Le laboratoire Laboceca disposait d'un volume de 5 mL d'urine pour le dosage de tous les métabolites des pyréthriinoïdes.

Une étape de déconjugaison par hydrolyse enzymatique a été appliquée au préalable par une bêta-glucuronidase : *helix pomatia* après ajustement du pH entre 4,5 et 5,5 avec un tampon d'acétate d'ammonium/acide acétique. L'échantillon était incubé une nuit à 37 °C sous une légère agitation avant d'être analysé.

Les pyréthriinoïdes présents dans les échantillons d'urine sont extraits et dérivés simultanément par un mélange de solvant et dérivant en milieu acide : bromure de pentafluorobenzyl, en présence de tampon TBHAS (sulfate de tetrabutylammonium hydrogéné) dans du dichlorméthane. L'extrait est ensuite purifié sur colonne de Florisil puis concentré et analysé par chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse, sur une colonne capillaire de phase apolaire. Le dosage est réalisé par utilisation d'un étalon interne : Cl<sub>2</sub>CA-D<sub>6</sub>.

Les limites de quantification étaient déterminées selon la norme NF T90-210 par validation d'une LOQ choisie. Des mesures au niveau de la LOQ ont été effectuées en double (répétabilité) sur 10 séries en condition de reproductibilité dans de la surine (urine synthétique).

La courbe de calibration a été réalisée grâce à 5 points de concentration et vérifiée tous les 100 échantillons. Un « blanc méthode » a été analysé tous les 10 échantillons pour garantir la non-contamination du circuit analytique. Des contrôles de qualité internes (CQI) ont été dosés au cours des séries analytiques sur plusieurs niveaux de concentration pour établir des cartes de contrôle et satisfaire aux critères de Westgard. Les calculs d'incertitude (k=2) ont été réalisés sur plusieurs niveaux de concentrations (proche LOQ, moyen et élevé) et étaient compris entre 40 % et 60 %. La justesse et la fidélité intermédiaire étaient de l'ordre de 20 %.

Afin d'apprécier la fidélité intermédiaire des analyses, des répliquats ont été introduits à l'aveugle dans les séries analytiques, c'est-à-dire que deux cryotubes d'urines appartenant au même participant ont fait l'objet d'un dosage, avec des identifiants différents. Six couples de répliquats ont été analysés, avec des résultats concordants pour tous les métabolites des pyréthriinoïdes.

### Dosage de la créatinine urinaire

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

Les concentrations moyennes et les valeurs extrêmes de la créatinine urinaire mesurées dans la population Esteban sont présentées dans le tableau 2. La concentration moyenne de la créatinine urinaire mesurée chez les 499 enfants âgés de 6-17 ans et chez les 900 adultes âgés de 18 à 74 ans, ayant fait l'objet du dosage des métabolites des pyréthriinoïdes, était respectivement égale à 1,13 g. L<sup>-1</sup> et 0,83 g. L<sup>-1</sup>.

**Tableau 2. Valeurs moyennes, minimales et maximales de la créatinine urinaire dans Esteban**

Concentration urinaire de créatinine	n	Moyenne (g. L <sup>-1</sup> )	Minimum (g. L <sup>-1</sup> )	Maximum (g. L <sup>-1</sup> )
Chez les enfants (6-17 ans)	499	1,13	0,07	3,00
Chez les adultes (18-74 ans)	900	0,83	0,03	3,11

## 2.6 Analyses statistiques

### Plan de sondage et pondérations

Le plan de sondage de l'étude Esteban est un plan de sondage stratifié à trois degrés. Au premier degré, un échantillon stratifié d'unités primaires (communes ou regroupements de communes) a été tiré au sort. Au deuxième degré, dans chaque unité primaire, des ménages ont été tirés au sort par échantillonnage téléphonique. La stratification a été réalisée en fonction de deux variables : la région (8 zones géographiques) et le degré d'urbanisation (5 strates : rural ; < 20 000 habitants ; 20 000 – 100 000 habitants ; > 100 000 habitants, Paris et région parisienne). Le plan d'échantillonnage est décrit de façon détaillée dans l'article du protocole de l'étude (3).

Le dosage des pyréthriinoïdes a été réalisé sur un sous-échantillon aléatoire de sujets parmi les individus qui avaient accepté de participer au volet biologique de l'étude et disposaient d'une quantité d'urine suffisante en biothèque pour permettre l'analyse biologique.

Le processus de calcul des pondérations a été effectué en trois étapes. La première étape a consisté à établir des pondérations initiales dues au plan de sondage. En second lieu, les poids ont été ajustés par rapport à la non-réponse totale. Cette étape a été réalisée en utilisant la méthode des scores, méthode basée sur le principe des groupes de réponse homogènes et faisant appel à des informations disponibles à la fois pour les répondants et les non-répondants (34). Enfin, un calage a été effectué en utilisant les marges issues du recensement permettant à la population d'étude d'être comparable avec la population source selon certains critères (âge, sexe, niveau de diplôme...).

### Traitement des données manquantes et censurées à gauche

Les données manquantes des variables issues des différents questionnaires et les valeurs censurées à gauche des biomarqueurs (niveaux biologiques inférieurs à la LOD ou LOQ) ont été imputées en utilisant la méthode d'imputation multiple par équations chaînées. Cette méthode est très flexible permettant à la fois d'imputer des variables quantitatives, qualitatives et censurées. Elle est implémentée dans la package ICE de Stata (35). Les valeurs imputées ne pouvant pas être traitées comme des données réelles mesurées, le processus d'imputation a été répété une dizaine de fois afin d'obtenir des jeux de données complets. Ces derniers ont été analysés séparément et les résultats ont été combinés afin de tenir compte de l'incertitude liée aux données imputées (36).

### Prise en compte de la dilution urinaire

Pour les analyses descriptives, des tableaux séparés sont présentés pour la concentration en pyréthriinoïdes exprimée par volume d'urine et la concentration en pyréthriinoïdes exprimée par gramme de créatinine urinaire. La créatinine étant liée à différents facteurs, nous avons opté pour la solution proposée par Barr et al. (2005) (37) qui consiste à séparer la concentration de biomarqueur et la créatinine dans le modèle. Les concentrations en créatinine ont été introduites dans le modèle après transformation logarithmique. Dans cette étude, les individus présentant des concentrations en créatinine < 0,3 g. L<sup>-1</sup> et > 3 g. L<sup>-1</sup> ont été incluses dans les différentes analyses.

## Description des niveaux d'imprégnation

La distribution des niveaux d'imprégnation est décrite sous forme de percentiles (10, 25, 50, 75, 90, 95) et d'une moyenne géométrique (MG), avec les intervalles de confiance à 95 % pour la moyenne géométrique et le percentile 95 (P95). Les résultats sont présentés pour la population totale, par sexe et par tranche d'âge. L'ensemble des analyses chez les adultes et chez les enfants prend en compte le plan de sondage de l'étude. La distribution de niveaux d'imprégnation est présentée pour l'ensemble des métabolites urinaires des pyréthrinoïdes à la fois en  $\mu\text{g. L}^{-1}$  et en  $\mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine. La moyenne géométrique du F-PBA n'a pas été calculée car le pourcentage de quantification de ce métabolite était inférieur à 60 %.

## Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation

L'étude des déterminants de l'imprégnation par les organophosphorés mesurés dans les urines a été réalisée à partir d'un modèle linéaire généralisé (GLM) prenant en compte le plan de sondage de l'étude. Les concentrations des métabolites des pyréthrinoïdes ont été log-transformées afin de favoriser la normalité des résidus du modèle. Un modèle a été construit pour chacun des métabolites ainsi que pour la somme des 5 métabolites excepté pour le F-PBA pour lequel le pourcentage de quantification était inférieur à 60 %. Pour le modèle de la somme des 5 métabolites, la somme a été calculée après imputation des valeurs censurées.

Certains facteurs de risque et d'ajustement ont été sélectionnés *a priori* au vu de la littérature sur les facteurs influençant les niveaux d'imprégnation par les pyréthrinoïdes. D'autres facteurs d'exposition ont été sélectionnés lors de la modélisation en se basant sur le critère d'information d'Akaike (AIC). La forme de la relation entre les niveaux d'imprégnation par les pyréthrinoïdes et les facteurs de risque et d'ajustement quantitatifs a été ajustée en utilisant des fonctions splines. La colinéarité entre les facteurs inclus dans le modèle, l'homoscédasticité et la normalité des résidus ont été examinées. Pour étudier la robustesse des résultats, en particulier l'effet des valeurs extrêmes des niveaux d'imprégnation par les pyréthrinoïdes, une analyse de sensibilité a été effectuée en excluant de l'analyse les individus ayant des valeurs extrêmes (99<sup>e</sup> percentile).

L'estimation des paramètres du modèle final ont été réalisés sur 10 jeux de données imputées. Les résultats sont présentés sous forme de pourcentage de variation des concentrations de pyréthrinoïdes :

- associé à une augmentation interquartile des facteurs de risque quantitatifs ;
- par rapport à une référence pour les facteurs d'exposition qualitatifs.

Les variables testées dans les modèles construits pour les enfants et les adultes sont listées en annexe 1 et 2.

## Logiciels utilisés

Les analyses statistiques ont été réalisées avec la version 14 de STATA (38) et la version R 3.4.0 (39) qui, via le package (Survey), permet l'analyse des données issues d'un plan de sondage complexe.

# 3. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES ET DES DÉTERMINANTS DE L'IMPRÉGNATION CHEZ LES ENFANTS

## 3.1 Description des niveaux urinaires des métabolites des pyréthrinoïdes

Les concentrations urinaires des métabolites des pyréthrinoïdes dans Esteban ont été mesurées sur un sous-échantillon aléatoire de 499 enfants, des enfants de la population française âgée de 6 à 17 ans, inclus dans l'étude entre avril 2014 et mars 2016.

Les distributions de ces métabolites, respectivement en  $\mu\text{g. L}^{-1}$  et en  $\mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine, sont présentés dans les tableaux 3 et 4. À l'exception du F-PBA (quantifié à 31 %), tous les métabolites étaient quantifiés à environ 99 %.

Les concentrations urinaires moyennes des enfants en 3-PBA,  $\text{Br}_2\text{CA}$ ,  $\text{CisCl}_2\text{CA}$  et  $\text{transCl}_2\text{CA}$  étaient respectivement égales à  $1,10 \mu\text{g. L}^{-1}$  ( $1,11 \mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine),  $1,09 \mu\text{g. L}^{-1}$  ( $1,10 \mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine),  $0,32 \mu\text{g. L}^{-1}$  ( $0,33 \mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine) et  $0,19 \mu\text{g. L}^{-1}$  ( $0,19 \mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine). La moyenne de la somme des 5 métabolites était égale à  $3,12 \mu\text{g. L}^{-1}$  ( $3,15 \mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine).

Les 95<sup>e</sup> percentiles étaient 5 à 10 fois plus élevés que les moyennes géométriques des différents métabolites.

Les valeurs des moyennes géométriques et des percentiles 95 étaient similaires chez les filles et chez les garçons.

### Caractéristiques des participants présentant les niveaux d'imprégnation les plus élevés

Au total 4 enfants, présentaient des niveaux de 3-PBA supérieurs à  $23,33 \mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine, percentile 99 (P 99) de la distribution. L'exploration des caractéristiques de ces 4 enfants les plus imprégnés par le 3-PBA montrait que 2 enfants avaient également des concentrations supérieures au P 99 en  $\text{CisCl}_2\text{CA}$  et les 2 autres en  $\text{Br}_2\text{CA}$ . Par ailleurs ils étaient 3 à posséder un animal domestique et utilisaient un antiparasitaire 3 fois ou plus dans l'année.

Concernant le  $\text{Br}_2\text{CA}$ , 6 enfants avaient des concentrations supérieures à  $15,30 \mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine (P 99). Parmi eux, 4 enfants avaient des concentrations supérieures au P 99 en  $\text{Br}_2\text{CA}$ , seules.

Concernant le  $\text{CisCl}_2\text{CA}$ , 3 enfants avaient des concentrations supérieures à  $6,21 \mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine, valeur du P 99, dont 2 qui avaient également des concentrations supérieures au P 99 en 3-PBA et le dernier en  $\text{transCl}_2\text{CA}$ . Les trois avaient des animaux sur lesquels ils utilisaient des pesticides, deux utilisaient des répulsifs corporels dans l'année 3 fois ou plus, un utilisait des pesticides contre les poux et les 3 utilisaient des pesticides contre les insectes volants.

Concernant le  $\text{transCl}_2\text{CA}$ , à part l'enfant qui avait également des concentrations supérieures au P 99 en  $\text{CisCl}_2\text{CA}$ , 6 autres enfants avaient des concentrations supérieures à  $3,72 \mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine. Tous sauf un avaient un animal domestique. En fonction des enfants, étaient utilisés des répulsifs corporels (4 enfants sur 7), des pesticides contre les poux (4 enfants sur 7), des pesticides contre les acariens (3 enfants sur 7), des insecticides contre les rampants (4 enfants sur 7) et contre les insectes volants (4 enfants sur 7).

Enfin, concernant le F-PBA, 7 enfants avaient des concentrations supérieures à  $0,27 \mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine sans association avec des concentrations supérieures au P 99 en d'autres métabolites. Il s'agissait pour 6 d'entre eux de filles. Tous sauf un possédaient des plantes intérieures et des animaux domestiques et 4 d'entre eux utilisaient des pesticides contre les rampants.

**Tableau 3. Distribution des concentrations urinaires des métabolites des pyréthrinoïdes ( $\mu\text{g. L}^{-1}$ ) des enfants âgés de 6 à 17 ans en France continentale (2014-2016)**

Biomarqueurs (% > LOQ)	N	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
<b>3-PBA (99,6 %)</b>										
Total (6-17 ans)	499	1,10	[0,93 ; 1,29]	0,30	0,59	1,03	1,97	4,28	7,30	[4,86 ; 9,80]
<b>Âge (ans)</b>										
[6-10]	205	1,20	[0,98 ; 1,46]	0,41	0,63	1,06	2,04	4,38	6,92	[4,03 ; 9,56]
[11-14]	201	0,98	[0,72 ; 1,33]	0,22	0,57	1,01	1,77	3,62	12,42	[3,22 ; 41,41]
[15-17]	93	1,12	[0,84 ; 1,49]	0,28	0,54	1,03	2,37	4,94	6,60	[4,46 ; 10,65]
<b>Sexe</b>										
Garçon	238	1,16	[0,90 ; 1,48]	0,31	0,59	1,02	2,23	5,41	9,52	[5,18 ; 25,39]
Fille	261	1,04	[0,86 ; 1,27]	0,30	0,59	1,05	1,77	3,50	5,40	[3,61 ; 9,47]
<b>F-PBA (31 %)</b>										
Total (6-17 ans)	499	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,023	0,048	0,085	[0,064 ; 0,126]
<b>Âge (ans)</b>										
[6-10]	205	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,028	0,048	0,068	[0,051 ; 0,112]
[11-14]	201	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,023	0,066	0,123	[0,064 ; 0,219]
[15-17]	93	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,025	0,044	[0,023 ; 0,078]
<b>Sexe</b>										
Garçon	238	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,021	0,040	0,052	[0,040 ; 0,069]
Fille	261	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,023	0,064	0,123	[0,065 ; 0,209]
<b>Br<sub>2</sub>CA (99,6 %)</b>										
Total (6-17 ans)	499	1,09	[0,92 ; 1,28]	0,27	0,53	1,16	2,41	4,47	5,70	[4,85 ; 6,60]
<b>Âge (ans)</b>										
[6-10]	205	1,06	[0,84 ; 1,34]	0,29	0,52	1,11	2,07	4,49	5,49	[4,72 ; 8,07]
[11-14]	201	1,03	[0,78 ; 1,34]	0,21	0,57	1,14	2,34	3,68	5,41	[3,91 ; 7,69]
[15-17]	93	1,24	[0,92 ; 1,68]	0,26	0,56	1,36	3,05	4,93	5,95	[4,54 ; 7,12]
<b>Sexe</b>										
Garçon	238	1,10	[0,86 ; 1,41]	0,28	0,56	1,13	2,49	4,79	5,85	[4,87 ; 7,48]
Fille	261	1,08	[0,88 ; 1,32]	0,25	0,52	1,21	2,34	3,92	5,40	[4,13 ; 6,74]
<b>CisCl<sub>2</sub>CA (99,4 %)</b>										
Total (6-17 ans)	499	0,32	[0,27 ; 0,38]	0,10	0,18	0,32	0,57	1,18	1,89	[1,40 ; 4,27]
<b>Âge (ans)</b>										
[6-10]	205	0,35	[0,28 ; 0,44]	0,12	0,18	0,31	0,61	1,23	1,96	[1,20 ; 3,70]
[11-14]	201	0,30	[0,21 ; 0,41]	0,07	0,17	0,30	0,56	1,18	3,08	[1,08 ; 9,08]
[15-17]	93	0,32	[0,24 ; 0,41]	0,08	0,17	0,34	0,55	1,09	1,46	[0,97 ; 2,23]

Biomarqueurs (% > LOQ)	N	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
<b>Sexe</b>										
Garçon	238	0,36	[0,29 ; 0,45]	0,11	0,19	0,34	0,68	1,31	2,49	[1,39 ; 7,30]
Fille	261	0,29	[0,23 ; 0,37]	0,08	0,16	0,29	0,54	1,00	1,65	[1,02 ; 3,23]
<b>TransCl<sub>2</sub>CA (98,6 %)</b>										
Total (6-17 ans)	499	0,19	[0,16 ; 0,22]	0,04	0,10	0,18	0,40	0,79	1,14	[0,91 ; 1,97]
<b>Âge (ans)</b>										
[6-10]	205	0,25	[0,19 ; 0,31]	0,08	0,13	0,21	0,44	0,93	1,94	[0,92 ; 4,14]
[11-14]	201	0,14	[0,10 ; 0,19]	0,02	0,08	0,15	0,36	0,63	0,84	[0,68 ; 0,92]
[15-17]	93	0,18	[0,13 ; 0,25]	0,04	0,09	0,19	0,41	0,80	1,14	[0,78 ; 1,52]
<b>Sexe</b>										
Garçon	238	0,19	[0,15 ; 0,25]	0,04	0,10	0,20	0,43	0,90	1,44	[1,00 ; 2,19]
Fille	261	0,18	[0,14 ; 0,22]	0,04	0,11	0,17	0,36	0,70	0,98	[0,71 ; 2,31]
<b>Somme des 5 métabolites</b>										
Total (6-17 ans)	499	3,12	[2,68 ; 3,63]	0,94	1,75	3,22	5,46	10,92	17,01	[12,02 ; 24,44]
<b>Âge (ans)</b>										
[6-10]	205	3,25	[2,68 ; 3,94]	1,14	1,75	3,08	5,85	10,94	15,69	[10,85 ; 20,07]
[11-14]	201	2,91	[2,20 ; 3,86]	0,76	1,76	3,37	4,89	9,68	25,43	[8,17 ; 61,85]
[15-17]	93	3,23	[2,47 ; 4,22]	0,80	1,68	3,24	6,70	11,34	14,53	[10,46 ; 21,89]
<b>Sexe</b>										
Garçon	238	3,30	[2,62 ; 4,16]	0,99	1,85	3,39	5,91	13,12	22,04	[13,43 ; 52,56]
Fille	261	2,96	[2,45 ; 3,57]	0,90	1,65	3,13	5,16	8,89	13,09	[9,24 ; 19,96]

LOD = 0,005 µg. L<sup>-1</sup> ; LOQ = 0,015 µg. L<sup>-1</sup> ; NC = non calculé car le pourcentage de quantification était inférieur à 60 %

**Tableau 4. Distribution des concentrations urinaires des métabolites des pyréthrinoïdes ( $\mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine) des enfants âgés de 6 à 17 ans en France continentale (2014-2016)**

Biomarqueurs (% > LOQ)	N	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
<b>3-PBA (99,6 %)</b>										
Total (6-17 ans)	499	1,11	[0,95 ; 1,30]	0,31	0,56	1,07	2,21	4,50	7,34	[5,06 ; 9,41]
<b>Âge (ans)</b>										
[6-10]	205	1,49	[1,24 ; 1,803]	0,49	0,83	1,47	2,49	4,83	7,06	[4,45 ; 10,09]
[11-14]	201	0,92	[0,68 ; 1,23]	0,23	0,44	0,91	1,74	4,67	11,64	[4,05 ; 36,90]
[15-17]	93	0,88	[0,65 ; 1,19]	0,21	0,44	0,79	1,86	3,65	5,65	[2,99 ; 7,97]
<b>Sexe</b>										
Garçon	238	1,10	[0,86 ; 1,41]	0,28	0,54	0,99	2,38	5,32	8,38	[5,14 ; 27,47]
Fille	261	1,11	[0,92 ; 1,35]	0,33	0,59	1,18	2,08	3,85	6,32	[4,07 ; 9,60]
<b>F-PBA (31 %)</b>										
Total (6-17 ans)	499	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,02	0,06	0,09	[0,07 ; 0,14]
<b>Âge (ans)</b>										
[6-10]	205	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,04	0,07	0,08	[0,07 ; 0,12]
[11-14]	201	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,03	0,06	0,14	[0,06 ; 0,25]
[15-17]	93	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,02	0,04	[0,02 ; 0,07]
<b>Sexe</b>										
Garçon	238	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,02	0,05	0,06	[0,05 ; 0,07]
Fille	261	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,03	0,07	0,14	[0,08 ; 0,25]
<b>Br<sub>2</sub>CA (99,6 %)</b>										
Total (6-17 ans)	499	1,10	[0,93 ; 1,30]	0,24	0,55	1,21	2,49	4,75	6,86	[5,12 ; 9,44]
<b>Âge (ans)</b>										
[6-10]	205	1,32	[1,04 ; 1,68]	0,34	0,65	1,30	2,95	5,15	7,03	[5,01 ; 9,61]
[11-14]	201	0,96	[0,73 ; 1,26]	0,18	0,48	1,06	2,09	4,76	8,11	[4,96 ; 11,83]
[15-17]	93	0,98	[0,72 ; 1,33]	0,21	0,41	1,19	2,24	3,58	4,88	[3,25 ; 6,27]
<b>Sexe</b>										
Garçon	238	1,05	[0,81 ; 1,36]	0,24	0,51	1,14	2,31	5,05	6,95	[5,04 ; 10,83]
Fille	261	1,15	[0,93 ; 1,42]	0,24	0,60	1,28	2,61	4,45	6,60	[4,64 ; 9,34]
<b>CisCl<sub>2</sub>CA (99,4 %)</b>										
Total (6-17 ans)	499	0,33	[0,28 ; 0,38]	0,10	0,18	0,32	0,64	1,12	1,59	[1,24 ; 2,69]
<b>Âge (ans)</b>										
[6-10]	205	0,44	[0,36 ; 0,54]	0,15	0,22	0,43	0,80	1,21	1,86	[1,21 ; 5,02]
[11-14]	201	0,28	[0,20 ; 0,38]	0,08	0,14	0,30	0,60	1,11	2,51	[1,05 ; 11,04]
[15-17]	93	0,25	[0,20 ; 0,32]	0,08	0,15	0,27	0,40	0,71	1,05	[0,60 ; 1,45]

<b>Biomarqueurs (% &gt; LOQ)</b>	<b>N</b>	<b>MG</b>	<b>IC 95 % MG</b>	<b>P10</b>	<b>P25</b>	<b>P50</b>	<b>P75</b>	<b>P90</b>	<b>P95</b>	<b>IC 95 % P95</b>
<b>Sexe</b>										
Garçon	238	0,34	[0,28 ; 0,42]	0,10	0,18	0,34	0,67	1,14	1,86	[1,26 ; 4,83]
Fille	261	0,31	[0,25 ; 0,39]	0,09	0,17	0,31	0,60	1,10	1,50	[1,12 ; 2,72]
<b>TransCl<sub>2</sub>CA (98,6 %)</b>										
Total (6-17 ans)	499	0,19	[0,16 ; 0,22]	0,04	0,10	0,21	0,41	0,78	1,15	[0,90 ; 1,48]
<b>Âge (ans)</b>										
[6-10]	205	0,31	[0,24 ; 0,39]	0,09	0,16	0,29	0,53	1,12	1,92	[1,13 ; 4,56]
[11-14]	201	0,13	[0,09 ; 0,18]	0,02	0,07	0,17	0,32	0,64	0,85	[0,64 ; 0,91]
[15-17]	93	0,14	[0,10 ; 0,19]	0,03	0,08	0,16	0,29	0,54	0,73	[0,50 ; 0,98]
<b>Sexe</b>										
Garçon	238	0,19	[0,15 ; 0,24]	0,04	0,10	0,22	0,39	0,79	1,18	[0,87 ; 1,39]
Fille	261	0,19	[0,15 ; 0,24]	0,05	0,10	0,19	0,42	0,75	1,13	[0,73 ; 1,58]
<b>Somme des 5 métabolites</b>										
Total (6-17 ans)	499	3,15	[2,72 ; 3,65]	0,94	1,75	3,15	5,85	11,41	17,30	[12,55 ; 22,65]
<b>Âge (ans)</b>										
[6-10]	205	4,05	[3,35 ; 4,88]	1,43	2,21	3,89	7,50	11,91	17,57	[11,53 ; 23,09]
[11-14]	201	2,72	[2,08 ; 3,58]	0,74	1,42	2,62	5,36	13,18	22,69	[13,78 ; 39,80]
[15-17]	93	2,54	[1,94 ; 3,33]	0,62	1,41	2,84	4,79	7,69	11,06	[6,49 ; 15,88]
<b>Sexe</b>										
Garçon	238	3,15	[2,51 ; 3,96]	0,89	1,67	3,08	6,19	12,94	19,75	[12,45 ; 34,21]
Fille	261	3,15	[2,61 ; 3,81]	0,96	1,80	3,23	5,68	10,11	14,52	[10,11 ; 22,19]

NC = non calculé car le pourcentage de quantification était inférieur à 60 %

## 3.2 Comparaisons avec des études françaises et internationales

Le tableau 5 présente les concentrations urinaires en métabolites de pyréthrinoïdes retrouvés dans différentes études en France et à l'étranger.

### Niveaux mesurés en France

Une seule étude avait déjà mesuré auparavant les pyréthrinoïdes chez les enfants en France mais dans la seule région de Bretagne (1). C'est le même laboratoire qui avait procédé aux analyses mais aucune étape de déconjugaison n'avait été réalisée préalablement à l'analyse pour l'étude Pélégie. Ainsi les résultats présentés pour cette étude sont le dosage des pyréthrinoïdes libres ce qui rend difficile la comparaison avec les résultats des autres études puisque ce sont les pyréthrinoïdes totaux qui ont été dosés dans les études (à l'étranger ainsi que dans l'étude Esteban), suite à l'étape de déconjugaison qui permet de libérer les pyréthrinoïdes liés aux protéines.

### Niveaux mesurés dans les études étrangères

Concernant le 3-PBA, le métabolite le plus commun, les niveaux retrouvés chez les enfants en France étaient supérieurs à ceux mesurés dans les pays nord-américains (40, 41) ou en Allemagne (14). Toutefois, l'étude allemande GerES IV (14) s'étant déroulée, plus de 10 ans auparavant (entre 2001 et 2002), la comparaison est à interpréter avec précaution. Concernant les autres pays européens, les concentrations en 3-PBA chez les enfants vivant en France métropolitaine étaient comprises entre celles mesurées en Belgique (42) et celles mesurées en Espagne (43). Elles étaient par contre supérieures à celles mesurées en Italie (44), en Slovénie (45) ou en Pologne (46).

Concernant le F-PBA, les concentrations mesurées chez les enfants vivant en France métropolitaine étaient identiques à celles mesurées au Canada (41) mais inférieures à celles mesurées en Italie (44) ou Slovénie (45) ou aux États-Unis (40). Les comparaisons n'ont pas pu être effectuées avec les autres pays européens (14, 42, 43) en raison des limites de détection et de quantification trop élevées pour quantifier le F-PBA dans les échantillons dans les études étrangères.

Concernant le Br<sub>2</sub>CA, les concentrations mesurées dans l'étude Esteban étaient supérieures à celles observées dans les autres études et similaires à celles de l'étude espagnole (43).

Concernant le CisCl<sub>2</sub>CA, les concentrations mesurées dans l'étude Esteban étaient supérieures à celles mesurées dans GerES IV (14) ou aux États-Unis (40) mais similaires à celles mesurées dans l'étude Canadienne (41) et inférieures à celles mesurées en Belgique (42) et en Espagne (43).

Enfin, les concentrations mesurées en transCl<sub>2</sub>CA dans l'étude Esteban étaient inférieures à celles mesurées dans les autres pays européens (42-45) ou nord-américains (40, 41).

**Tableau 5. Comparaison des concentrations urinaires moyennes des métabolites des pyréthrinoïdes (en µg.L<sup>-1</sup>) observées chez les enfants en France et à l'étranger**

Pays / Étude	Année d'étude	Population	N	LOD	LOQ	% > LOD ou % > LOQ	MG	P95
<b>3-PBA</b>								
<b>France – Esteban</b>	<b>2014-2016</b>	<b>6-17 ans</b>	<b>499</b>	<b>0,005</b>	<b>0,015</b>	<b>99,6 (LOD) ; 99,6 (LOQ)</b>	<b>1,10</b>	<b>7,30</b>
France (Bretagne) – Pélagie (1)	2009-2012	6 ans	245	0,008		63 (LOD)	0,02 (médiane)	0,20
Allemagne, GerES IV (14)	2001-2002	2-17 ans	396		0,1	90 (LOQ)	0,31	2,35
Belgique, Wallonie (42)	Mai-juin 2016	9-12 ans	229		0,09	99,6 (LOQ)	0,98 (médiane)	5,33
Espagne (Valence), BIOVAL (43)	2016	5-12 ans	568		0,50	79 (LOQ)	1,51	11,57
Italie, NAC II (44)	2014-2015	7 ans	199	0,018	0,027	81 (LOD)	0,29	
Slovénie, LIFE + CROME (45)	2016	7-8 ans	164	0,018		80 (LOD)	0,31	
Canada, ECMS 5 (41)	2016-2017	6-11 ans	534	0,012		100 (LOD)	0,47	NC
Canada, ECMS 5 (41)	2016-2017	12-19 ans	533	0,012		100 (LOD)	0,45	NC
États-Unis, NHANES (40)	2013-2014	6-11 ans	408	0,1			0,726	5,41
États-Unis, NHANES (40)	2013-2014	12-19 ans	420	0,1			0,637	5,85
Pologne (46)	2013	< 18 ans	184				0,294	
<b>F-PBA</b>								
<b>France - Esteban</b>	<b>2014-2016</b>	<b>6-17 ans</b>	<b>499</b>	<b>0,005</b>	<b>0,015</b>	<b>62 (LOD) ; 31 (LOQ)</b>	<b>NC</b>	<b>0,085</b>
France (Bretagne) – Pélagie (1)	2009-2012	6 ans	245	0,003		16 (LOD)	NC	0,02
Allemagne, GerES IV (14)	2001-2002	2-17 ans	395		0,1	< 1 (LOQ)	< 0,1	< 0,1
Belgique, Wallonie (42)	Mai-juin 2016	9-12 ans	229		0,11	2,2 (LOQ)		< LOQ
Espagne (Valence), BIOVAL (43)	2016	5-12 ans	568		0,125	4 (LOQ)	NC	NC
Italie, NAC II (44)	2014-2015	7 ans	199	0,019	0,028	24 (LOD)	0,022	
Slovénie, LIFE + CROME (45)	2016	7-8 ans	164	0,019		30 (LOD)	0,021	
Canada, ECMS (41)	2016-2017	6-11 ans	525	0,06		38,4 (LOD)	< LOD	0,072
Canada, ECMS (41)	2016-2017	12-19 ans	530	0,06		30,1 (LOD)	< LOD	0,071
États-Unis, NHANES (40)	2013-2014	6-11 ans	421	0,1			NC	0,235
États-Unis, NHANES (40)	2013-2014	12-19 ans	428	0,1			NC	0,162
<b>Br<sub>2</sub>CA</b>								
<b>France - Esteban</b>	<b>2014-2016</b>	<b>6-17 ans</b>	<b>499</b>	<b>0,005</b>	<b>0,015</b>	<b>99,6 (LOD) ; 99,6 (LOQ)</b>	<b>1,09</b>	<b>5,70</b>
France (Bretagne) – Pélagie (1)	2009-2012	6 ans	245	0,067		84 (LOD)	0,20 (P50)	1,12
Allemagne, GerES IV (14)	2001-2002	2-17 ans	396		0,1	22 (LOQ)	< 0,1	0,52
Espagne (Valence), BIOVAL (43)	2016	5-12 ans	568		1,25	14 (LOD)	<LOQ	5,56
Canada, ECMS (41)	2016-2017	6-11 ans	526	0,0059		93,3 (LOD)	0,035	0,39
Canada, ECMS (41)	2016-2017	12-19 ans	521	0,0059		85,4 (LOD)	0,026	0,18
États-Unis, NHANES (40)	2007-2008	6-11 ans	386	0,5			NC	< LOD

Pays / Étude	Année d'étude	Population	N	LOD	LOQ	% > LOD ou % > LOQ	MG	P95
États-Unis, NHANES (40)	2007-2008	12-19 ans	401	0,5			NC	< LOD
<b>CisCl<sub>2</sub>CA</b>								
<b>France - Esteban</b>	<b>2014-2016</b>	<b>6-17 ans</b>	<b>499</b>	<b>0,005</b>	<b>0,015</b>	<b>99,4 (LOD) ; 99,4 (LOQ)</b>	<b>0,32</b>	<b>1,89</b>
France (Bretagne) – Pélagie (1)	2009-2012	6 ans	245	0,067		64 (LOD)	0,09 (P50)	<b>0,49</b>
Allemagne, GerES IV (14)	2001-2002	2-17 ans	396		0,1	56 (LOQ)	0,12	0,74
Belgique, Wallonie (42)	2016	9-12 ans	206		0,5	40,3 (LOQ)		2,01
Espagne (Valence), BIOVAL (43)	2016	5-12 ans	568		5,0	20 (LOQ)	< LOQ	46,65
Canada, ECMS (41)	2016-2017	6-11 ans	536	0,0045		99,9 (LOD)	0,12	1,6
Canada, ECMS (41)	2016-2017	12-19 ans	538	0,0045		99,8 (LOD)	0,15	NC
États-Unis, NHANES (40)	2001-2002	6-11 ans	580	0,1			NC	0,73
États-Unis, NHANES (40)	2001-2002	12-19 ans	831	0,1			NC	0,73
<b>TransCl<sub>2</sub>CA</b>								
		8						
<b>France - Esteban</b>	<b>2014-2016</b>	<b>6-17 ans</b>	<b>499</b>	<b>0,005</b>	<b>0,015</b>	<b>98,6 (LOD) ; 98,6 (LOQ)</b>	<b>0,19</b>	<b>1,14</b>
France (Bretagne) – Pélagie (1)	2009-2012	6 ans	245	0,01		95 (LOD)	0,22 (P50)	1,75
Allemagne, GerES IV (14)	2001-2002	2-17 ans	395		0,1	74 (LOQ)	0,20	1,73
Belgique, Wallonie (42)	2016	9-12 ans	220		0,5	93,2 (LOQ)	0,66 (médiane)	4,29
Canada, ECMS (41)	2016-2017	6-11 ans	538	0,0094		99,4 (LOD)	0,23	2,9
Canada, ECMS (41)	2016-2017	12-19 ans	538	0,0094		99,4 (LOD)	0,26	4,6
États-Unis, NHANES (40)	2013-2014	6-11 ans	416	0,6			NC	3,87
États-Unis, NHANES (40)	2013-2014	12-19 ans	420	0,6			NC	3,46
<b>Somme des 5 métabolites</b>								
<b>France - Esteban</b>	<b>2014-2016</b>	<b>6-17 ans</b>	<b>499</b>				<b>3,12</b>	<b>17,01</b>

### 3.3 Déterminants de l'imprégnation par les pyréthrinoïdes chez les enfants

La recherche des déterminants de l'exposition aux 5 métabolites des pyréthrinoïdes chez les enfants âgés de 6 à 17 ans a permis de mettre en évidence des associations entre l'imprégnation par ces métabolites, l'utilisation de pesticides au domicile et l'environnement résidentiel des enfants.

La fréquence d'utilisation de pesticides sur les animaux domestiques influençait les concentrations de tous les métabolites de pyréthrinoïdes. Les pourcentages d'augmentation des concentrations en fonction des métabolites variaient de 67 à 111 % entre les enfants qui n'avaient pas d'animaux domestiques et ceux qui en avaient et utilisaient des pesticides sur eux, 1 à 2 fois dans l'année. L'utilisation de pesticides contre les acariens augmentait également entre 79 et 112 % les concentrations en métabolites des pyréthrinoïdes excepté celles du transCl<sub>2</sub>CA. L'utilisation de 3 fois ou plus dans l'année de pesticides contre les insectes rampants augmentait de 48 % l'imprégnation par le 3-PBA chez les enfants par rapport à ceux qui n'en utilisaient pas. L'utilisation de pesticides contre les insectes volants augmentait également les concentrations en transCl<sub>2</sub>CA.

Concernant l'environnement résidentiel, le fait d'habiter dans les 200 mètres autour d'un jardin augmentait de 51 % les concentrations en transCl<sub>2</sub>CA.

Concernant les variables quantitatives, seul l'âge influençait les concentrations en CisCl<sub>2</sub>CA et transCl<sub>2</sub>CA : les plus jeunes enfants étaient les plus imprégnés.

Par ailleurs, des déterminants alimentaires ou de préparation des aliments ont été testés mais n'ont pas montré d'influence sur les concentrations en métabolites des pyréthrinoïdes chez les enfants.

Les détails de ces résultats sont présentés dans les tableaux 6 et 7 pour l'ensemble des facteurs des modèles finaux.

**Tableau 6. Déterminants associés aux concentrations urinaires des métabolites des pyréthrinoïdes ajustées sur la concentration en créatinine chez les enfants de 6 à 17 ans (variables qualitatives)**

Variables qualitatives	3-PBA		Br <sub>2</sub> CA		CisCl <sub>2</sub> CA		TransCl <sub>2</sub> CA		Somme des 5 métabolites		
	N (%)	% de variation	IC 95 %	% de variation	IC 95 %	% de variation	IC 95 %	% de variation	IC 95 %	% de variation	IC 95 %
<b>Sexe*</b>											
Garçon	238 (48,4)	1,7	[-23,1 ; 34,4]	2,5	[-26,7 ; 43,2]	8,6	[-17,7 ; 43,2]	7,9	[-21,5 ; 48,2]	4,5	[-21,1 ; 38,5]
Fille	261 (51,6)	Réf.		Réf.		Réf.		Réf.		Réf.	
<b>Vie en couple*</b>											
Oui	450 (83,3)	Réf.		Réf.		Réf.		Réf.		Réf.	
Non	49 (16,7)	31,6	[-26,5 ; 135,5]	7,4	[-34,7 ; 76,6]	12,2	[-32,5 ; 86,5]	-11,1	[-48,2 ; 52,4]	16,8	[-31,0 ; 97,6]
<b>Ressenti sur les finances du foyer*</b>											
À l'aise	104 (15,3)	Réf.		Réf.		Réf.		Réf.		Réf.	
Ça va	194 (33,5)	5,9	[-22,4 ; 44,3]	3,8	[-29,5 ; 53,0]	28,1	[-3,4 ; 69,8]	<b>52,5</b>	<b>[12,6 ; 106,5]</b>	4,9	[-20,2 ; 37,9]
C'est juste	48 (10,8)	-1	[-35,0 ; 50,9]	-18,6	[-51,0 ; 35,2]	6,3	[-26,5 ; 53,8]	-12,4	[-47,1 ; 45,1]	-11,1	[-39,2 ; 30,0]
Il faut faire attention ou arrive difficilement ou avec des dettes	153 (40,4)	-4,9	[-32,6 ; 34,2]	-15	[-47,7 ; 38,1]	1,5	[-30,2 ; 47,6]	2,4	[-32,2 ; 54,5]	-10,2	[-35,9 ; 25,9]
<b>Temps quotidien passé à l'extérieur en automne/hiver</b>											
Moins de 2 heures	262 (52,7)	Réf.		Réf.		Réf.				Réf.	
2 heures ou plus	237 (47,3)	25,9	[-5,3 ; 67,5]	26,7	[-6,8 ; 72,2]	<b>38,9</b>	<b>[6,1 ; 81,9]</b>			22,9	[-5,9 ; 60,6]
<b>Préparation des fruits (raisins, cerises, abricots, prunes, fraises et fruits rouges)</b>											
Lavage et épluchage ; épluchage sans lavage; lavage sans épluchage ; avec ou sans essuyage pour une partie ou	312 (61,7)			Réf.							

Variables qualitatives	3-PBA		Br <sub>2</sub> CA		CisCl <sub>2</sub> CA		TransCl <sub>2</sub> CA		Somme des 5 métabolites		
	N (%)	% de variation	IC 95 %	% de variation	IC 95 %	% de variation	IC 95 %	% de variation	IC 95 %	% de variation	IC 95 %
l'ensemble des aliments consommés											
Rien ou essuyage uniquement au moins pour une partie des aliments consommés	45 (9,4)			57,4	[-15,2 ; 192,2]						
N'en mange pas	142 (28,9)			11,1	[-12,6 ; 41,4]						
<b>Animaux domestiques et fréquence d'utilisation d'antiparasitaires</b>											
Pas d'animaux domestiques	156 (30,6)	Réf.		Réf.		Réf.		Réf.		Réf.	
Possède un animal domestique mais pas d'utilisation d'antiparasitaires	69 (17,9)	8,2	[-26,2 ; 58,4]	20	[-24,0 ; 89,5]	17,9	[-18,9 ; 71,2]	31,3	[-15,0 ; 102,8]	11,7	[-23,2 ; 62,4]
Possède un animal domestique et utilise des antiparasitaires, 1 ou 2 fois dans l'année	106 (21,9)	<b>70,9</b>	<b>[16,2 ; 151,5]</b>	<b>67,2</b>	<b>[5,8 ; 164,1]</b>	<b>78,1</b>	<b>[26,0 ; 151,7]</b>	<b>110,5</b>	<b>[39,2 ; 218,4]</b>	<b>76,4</b>	<b>[21,5 ; 156,1]</b>
Possède un animal domestique et utilise des antiparasitaires, 3 fois dans l'année ou plus	139 (29,6)	<b>61,6</b>	<b>[11,2 ; 134,9]</b>	14,5	[-27,2 ; 80,2]	<b>54,04</b>	<b>[0,8 ; 135,4]</b>	51,6	[-3,7 ; 138,5]	46,7	[-0,2 ; 115,6]
<b>Insectes rampants et fréquence d'utilisation des pesticides</b>											
Pas d'utilisation de pesticides contre les insectes rampants	332 (66,1)	Réf.								Réf.	
1 ou 2 fois dans l'année	96 (21,2)	6,9	[-24,6 ; 51,7]							-2,7	[-31,4 ; 38,0]
3 fois ou plus	45 (12,7)	<b>48,1</b>	<b>[0,7 ; 118,0]</b>							32,3	[-10,7 ; 95,9]
<b>Acariens et fréquence d'utilisation de pesticides</b>											
Pas d'utilisation de pesticides contre les acariens	424 (84,9)	Réf.		Réf.		Réf.				Réf.	

Variables qualitatives	3-PBA		Br <sub>2</sub> CA		CisCl <sub>2</sub> CA		TransCl <sub>2</sub> CA		Somme des 5 métabolites		
	N (%)	% de variation	IC 95 %	% de variation	IC 95 %	% de variation	IC 95 %	% de variation	IC 95 %	% de variation	IC 95 %
Utilisation de pesticides contre les acariens	54 (15,1)	111,6	[45,6 ; 207,5]	80,6	[26,0 ; 158,9]	78,5	[22,74 ; 159,59]			90,5	[36,9 ; 165,1]
<b>Insectes volants et fréquence d'utilisation de pesticides</b>											
Pas d'utilisation de pesticides contre les insectes volants	260 (47,3)							Réf.			
1 ou 2 fois dans l'année	76 (19,4)							-18,2	[-50,5 ; 35,3]		
Entre 3 et 11 fois dans l'année	94 (21,0)							42	[1,4 ; 98,8]		
1 fois par mois ou plus	43 (12,3)							55,1	[-8,1 ; 161,8]		
<b>Zone d'habitation</b>											
Centre-ville	113 (23,0)			Réf.							
Quartier périphérique	144 (24,3)			50,6	[-0,1 ; 127,1]						
Bourg, village	183 (41,2)			38,1	[-6,1 ; 103,1]						
Habitat dispersé, isolé	59 (11,5)			32,7	[-20,1 ; 120,4]						
<b>Zone de jardin dans les 200m autour de l'habitation</b>											
non	344 (69,5)							Réf.			
oui	155 (30,5)							51	[10,2 ; 106,8]		
<b>Exposition des représentants de l'enfant à des substances et à des poussières végétales ou animales sur le lieu de travail :</b>											
non	422 (87,0)							Réf.			
oui	77 (13,0)							39,8	[-0,7 ; 96,7]		

<sup>a</sup>variable d'ajustement ; Réf. = Référence

**Tableau 7. Déterminants associés aux concentrations urinaires en métabolites des pyréthrinoïdes ajustées sur la concentration en créatinine chez les enfants de 6 à 17 ans (variables quantitatives)**

Variables quantitatives	(P25 ; P50 ; P75)	3-PBA		Br <sub>2</sub> CA		CisCl <sub>2</sub> CA		TransCl <sub>2</sub> CA		Somme des 5 métabolites	
		% de variation**	IC 95 %	% de variation**	IC 95 %	% de variation**	IC 95 %	% de variation**	IC 95 %	% de variation**	IC 95 %
Log créatinine (µg. L <sup>-1</sup> )*	(0,7 ; 1,1 ; 1,5)	56,2	[15,7 ; 110,9]	23,9	[-9,9 ; 70,4]	74,3	[30,1 ; 133,4]	58,7	[14,1 ; 120,6]	49	[12,1 ; 97,9]
Âge du participant (années)*	(9 ; 12 ; 14)	-14,3	[-34,5 ; 12,2]	-8,6	[-32,0 ; 23,0]	<b>-24,4</b>	<b>[-40,5 ; -4,0]</b>	<b>-36,1</b>	<b>[-50,7 ; -17,1]</b>	-13,69	[-31,9 ; 9,4]
IMC	(16 ; 18 ; 21)	-22,3	[-46,0 ; 11,8]	3,3	[-28,3 ; 48,9]	-12	[-36,7 ; 22,4]	15,8	[-18,1 ; 63,8]	-14,1	[-38,5 ; 20,1]
Consommation de pain et de céréales (g/jour)	(5,5 ; 10,0 ; 20,4)										
Consommation de fruits (tous) (g/jour)	(49,0 ; 86,2 ; 138,4)										
Consommation d'œufs (g/jour)	(6,0 ; 7,8 ; 10,3)										
Consommation de produits laitiers (lait, fromages, yaourts) (g/jour)	(154,9 ; 258,4 ; 355,8)							25,4	[-4,9 ; 65,4]		

\*variable d'ajustement ; \*\* % de variation entre le P25 et le P95

## 4. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES ET DES DÉTERMINANTS DE L'IMPRÉGNATION CHEZ LES ADULTES

### 4.1 Description des niveaux urinaires des métabolites des pyréthrinoïdes

Les concentrations urinaires des métabolites des pyréthrinoïdes dans Esteban ont été mesurées sur un sous échantillon aléatoire de 900 adultes, inclus dans l'étude entre avril 2014 et mars 2016.

Les distributions de ces métabolites, respectivement en  $\mu\text{g. L}^{-1}$  et en  $\mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine, sont présentés dans les tableaux 8 et 9. Comme pour l'échantillon des enfants, à l'exception du F-PBA (quantifié à 27 %), tous les métabolites étaient quantifiés à presque 99 % ou plus.

Les concentrations urinaires moyennes des adultes en 3-PBA,  $\text{Br}_2\text{CA}$ ,  $\text{CisCl}_2\text{CA}$  et  $\text{transCl}_2\text{CA}$  étaient respectivement égales à  $0,72 \mu\text{g. L}^{-1}$  ( $1,00 \mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine),  $0,64 \mu\text{g. L}^{-1}$  ( $0,89 \mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine),  $0,24 \mu\text{g. L}^{-1}$  ( $0,34 \mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine) et  $0,18 \mu\text{g. L}^{-1}$  ( $0,25 \mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine). La moyenne de la somme des 5 métabolites était égale à  $2,11 \mu\text{g. L}^{-1}$  ( $2,93 \mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine).

Les 95<sup>e</sup> percentiles étaient 4 à 9 fois plus élevés que les moyennes géométriques des différents métabolites.

Les valeurs des moyennes géométriques et des percentiles 95 étaient similaires chez les femmes et chez les hommes.

#### **Caractéristiques des participants présentant les niveaux d'imprégnation les plus élevés**

Au total 10 adultes, présentaient des niveaux de 3-PBA supérieurs à  $10,85 \mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine (P99 de la distribution). L'exploration des caractéristiques de ces 10 adultes les plus imprégnés par le 3-PBA montrait que tous sauf 1 avaient également des concentrations supérieures au P 99 en  $\text{CisCl}_2\text{CA}$  et 7 en  $\text{transCl}_2\text{CA}$ . Concernant le  $\text{Br}_2\text{CA}$ , 11 adultes avaient des concentrations supérieures à  $12,16 \mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine sans association avec des concentrations supérieures au P 99 en d'autres métabolites. Concernant le  $\text{CisCl}_2\text{CA}$ , 1 seul adulte avait des concentrations supérieures à  $5,42 \mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine sans concentration supérieure au P 99 en 3-PBA. Concernant le  $\text{transCl}_2\text{CA}$ , 3 autres adultes avaient des concentrations supérieures à  $6,02 \mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine sans concentration supérieure au P 99 en 3-PBA. Enfin, concernant le F-PBA, 7 adultes avaient des concentrations supérieures à  $0,31 \mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine sans association avec des concentrations supérieures au P 99 en d'autres métabolites. La plupart utilisait des pesticides à usage domestique sans qu'aucun ne soit prédominant.

**Tableau 8. Distribution des concentrations urinaires des métabolites des pyréthrinoïdes ( $\mu\text{g. L}^{-1}$ ) des adultes de 18 à 74 ans en France continentale (2014-2016).**

Biomarqueurs (% > LOQ)	N	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
<b>3-PBA (100 %)</b>										
Total (18-74 ans)	900	0,72	[0,66 ; 0,79]	0,22	0,37	0,72	1,28	2,42	3,23	[2,73 ; 4,49]
<b>Âge (ans)</b>										
[18-29]	54	0,80	[0,62 ; 1,04]	0,25	0,42	0,76	1,39	2,58	3,11	[2,32 ; 4,77]
[30-44]	213	0,82	[0,71 ; 0,95]	0,27	0,44	0,85	1,46	2,39	3,21	[2,48 ; 4,48]
[45-59]	334	0,75	[0,64 ; 0,87]	0,25	0,37	0,76	1,23	2,49	3,96	[2,71 ; 6,62]
[60-74]	299	0,55	[0,45 ; 0,66]	0,15	0,26	0,53	1,15	1,89	2,81	[2,07 ; 7,35]
<b>Sexe</b>										
Homme	393	0,78	[0,68 ; 0,89]	0,25	0,43	0,77	1,30	2,42	3,29	[2,67 ; 4,57]
Femme	507	0,67	[0,61 ; 0,75]	0,20	0,34	0,66	1,27	2,40	3,25	[2,72 ; 4,45]
<b>F-PBA (27 %)</b>										
Total (18-74 ans)	900	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,018	0,037	0,068	[0,045 ; 0,096]
<b>Âge (ans)</b>										
[18-29]	54	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,017	0,025	0,031	[0,023 ; 0,040]
[30-44]	213	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,015	0,032	0,058	[0,034 ; 0,087]
[45-59]	333	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,022	0,046	0,093	[0,048 ; 0,116]
[60-74]	299	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,017	0,043	0,081	[0,046 ; 0,165]
<b>Sexe</b>										
Homme	393	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,020	0,038	0,061	[0,044 ; 0,085]
Femme	507	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,015	0,036	0,075	[0,042 ; 0,102]
<b>Br<sub>2</sub>CA (99,4 %)</b>										
Total (18-74 ans)	900	0,64	[0,58 ; 0,71]	0,15	0,31	0,69	1,30	2,89	4,43	[3,45 ; 5,67]
<b>Âge (ans)</b>										
[18-29]	54	0,67	[0,46 ; 0,97]	0,14	0,36	0,74	1,23	2,64	3,78	[2,29 ; 6,39]
[30-44]	213	0,82	[0,68 ; 0,99]	0,22	0,41	0,83	1,64	3,46	5,55	[3,53 ; 7,70]
[45-59]	333	0,69	[0,58 ; 0,81]	0,16	0,32	0,74	1,38	2,88	4,41	[3,18 ; 5,79]
[60-74]	299	0,42	[0,35 ; 0,49]	0,09	0,20	0,41	0,95	1,94	3,16	[2,24 ; 4,32]
<b>Sexe</b>										
Homme	393	0,72	[0,63 ; 0,83]	0,20	0,35	0,69	1,40	3,20	5,36	[3,88 ; 7,73]
Femme	507	0,57	[0,49 ; 0,67]	0,12	0,27	0,67	1,24	2,67	3,66	[3,17 ; 5,00]
<b>CisCl<sub>2</sub>CA (99,8 %)</b>										
Total (18-74 ans)	900	0,24	[0,22 ; 0,27]	0,06	0,12	0,25	0,48	1,05	1,53	[1,25 ; 1,83]

<b>Biomarqueurs (% &gt; LOQ)</b>	<b>N</b>	<b>MG</b>	<b>IC 95 % MG</b>	<b>P10</b>	<b>P25</b>	<b>P50</b>	<b>P75</b>	<b>P90</b>	<b>P95</b>	<b>IC 95 % P95</b>
<b>Âge (ans)</b>										
[18-29]	54	0,29	[0,22 ; 0,38]	0,07	0,14	0,28	0,57	1,09	1,50	[0,93 ; 2,26]
[30-44]	213	0,26	[0,21 ; 0,31]	0,07	0,14	0,28	0,48	0,99	1,30	[1,02 ; 1,59]
[45-59]	333	0,25	[0,21 ; 0,31]	0,06	0,11	0,24	0,50	1,24	1,96	[1,37 ; 2,84]
[60-74]	299	0,19	[0,16 ; 0,24]	0,05	0,09	0,19	0,38	0,73	1,36	[0,77 ; 4,95]
<b>Sexe</b>										
Homme	393	0,28	[0,24 ; 0,32]	0,07	0,14	0,27	0,49	1,11	1,64	[1,24 ; 2,67]
Femme	507	0,22	[0,19 ; 0,25]	0,05	0,10	0,21	0,47	0,97	1,45	[1,15 ; 1,80]
<b>TransCl<sub>2</sub>CA (98,6 %)</b>										
<b>Total (18-74 ans)</b>	900	0,18	[0,16 ; 0,20]	0,05	0,08	0,17	0,35	0,79	1,46	[1,00 ; 1,91]
<b>Âge (ans)</b>										
[18-29]	54	0,21	[0,14 ; 0,32]	0,05	0,10	0,22	0,50	0,99	1,52	[0,70 ; 2,32]
[30-44]	213	0,19	[0,16 ; 0,23]	0,05	0,10	0,18	0,36	0,75	1,17	[0,76 ; 1,73]
[45-59]	333	0,19	[0,15 ; 0,23]	0,05	0,09	0,17	0,35	0,91	1,83	[0,97 ; 2,49]
[60-74]	299	0,13	[0,11 ; 0,16]	0,03	0,07	0,13	0,26	0,52	1,05	[0,55 ; 2,67]
<b>Sexe</b>										
Homme	393	0,20	[0,17 ; 0,24]	0,06	0,11	0,19	0,34	0,75	1,55	[0,89 ; 2,50]
Femme	507	0,16	[0,14 ; 0,18]	0,04	0,07	0,15	0,36	0,82	1,35	[0,94 ; 1,91]
<b>Somme des 5 métabolites</b>										
<b>Total (18-74 ans)</b>	900	2,11	[1,94 ; 2,30]	0,66	1,12	2,12	3,97	6,87	9,35	[8,44 ; 10,43]
<b>Âge (ans)</b>										
[18-29]	54	2,25	[1,72 ; 2,95]	0,68	1,23	2,15	4,02	7,32	8,99	[5,85 ; 11,81]
[30-44]	213	2,45	[2,14 ; 2,81]	0,84	1,43	2,34	4,55	6,96	9,34	[7,33 ; 14,67]
[45-59]	333	2,25	[1,93 ; 2,62]	0,72	1,17	2,29	3,95	7,50	10,10	[8,06 ; 13,73]
[60-74]	299	1,55	[1,30 ; 1,84]	0,44	0,79	1,47	3,03	5,34	8,09	[5,91 ; 18,17]
<b>Sexe</b>										
Homme	393	2,33	[2,05 ; 2,66]	0,75	1,28	2,28	4,06	7,00	11,30	[8,22 ; 16,01]
Femme	507	1,92	[1,73 ; 2,13]	0,56	0,99	1,90	3,87	6,73	8,93	[7,73 ; 9,43]

LOD = 0,005 µg. L<sup>-1</sup> ; LOQ = 0,015 µg. L<sup>-1</sup> ; NC = non calculé car le pourcentage de quantification était inférieur à 60 %

**Tableau 9. Distribution des concentrations urinaires des métabolites des pyréthrinoïdes ( $\mu\text{g. g}^{-1}$  de créatinine) des adultes de 18 à 74 ans en France continentale (2014-2016)**

Biomarqueurs (% > LOQ)	N	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
<b>3-PBA (100 %)</b>										
Total (18-74 ans)	900	1,00	[0,93 ; 1,08]	0,34	0,56	0,96	1,71	3,08	4,45	[3,62 ; 5,66]
<b>Âge (ans)</b>										
[18-29]	54	0,82	[0,64 ; 1,06]	0,29	0,45	0,72	1,43	2,36	3,29	[1,87 ; 5,13]
[30-44]	213	0,98	[0,86 ; 1,13]	0,36	0,57	0,95	1,64	2,78	3,60	[2,80 ; 4,31]
[45-59]	334	1,10	[0,96 ; 1,27]	0,38	0,63	1,02	1,82	3,43	5,48	[3,64 ; 9,16]
[60-74]	299	1,02	[0,85 ; 1,23]	0,34	0,52	1,03	1,85	3,31	5,76	[3,34 ; 11,25]
<b>Sexe</b>										
Homme	393	0,88	[0,79 ; 1,00]	0,31	0,49	0,84	1,41	2,57	4,07	[2,81 ; 8,02]
Femme	507	1,13	[1,02 ; 1,25]	0,39	0,63	1,08	2,02	3,43	4,83	[3,60 ; 5,92]
<b>F-PBA (27 %)</b>										
Total (18-74 ans)	900	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,025	0,057	0,093	[0,076 ; 0,108]
<b>Âge (ans)</b>										
[18-29]	54	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,014	0,024	0,032	[0,02 ; 0,045]
[30-44]	213	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,018	0,038	0,078	[0,04 ; 0,097]
[45-59]	333	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,034	0,064	0,120	[0,071 ; 0,219]
[60-74]	299	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,035	0,081	0,117	[0,091 ; 0,235]
<b>Sexe</b>										
Homme	393	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,024	0,051	0,079	[0,058 ; 0,103]
Femme	507	NC	NC	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,025	0,064	0,104	[0,079 ; 0,204]
<b>Br<sub>2</sub>CA (99,4 %)</b>										
Total (18-74 ans)	900	0,89	[0,80 ; 0,99]	0,21	0,42	0,90	2,01	4,01	5,46	[4,98 ; 6,34]
<b>Âge (ans)</b>										
[18-29]	54	0,69	[0,47 ; 1,00]	0,17	0,32	0,74	1,29	3,36	4,76	[2,24 ; 5,74]
[30-44]	213	0,98	[0,79 ; 1,22]	0,21	0,45	0,99	2,12	3,86	7,84	[3,95 ; 11,68]
[45-59]	333	1,01	[0,86 ; 1,18]	0,24	0,46	1,07	2,11	4,43	5,52	[4,75 ; 6,73]
[60-74]	299	0,78	[0,66 ; 0,92]	0,18	0,38	0,77	1,97	3,57	4,73	[3,88 ; 5,53]
<b>Sexe</b>										
Homme	393	0,82	[0,71 ; 0,96]	0,21	0,42	0,82	1,66	3,70	5,19	[4,08 ; 8,10]
Femme	507	0,96	[0,81 ; 1,12]	0,20	0,43	1,05	2,19	4,33	5,68	[5,08 ; 6,43]
<b>CisCl<sub>2</sub>CA (99,8 %)</b>										
Total (18-74 ans)	900	0,34	[0,31 ; 0,37]	0,10	0,18	0,32	0,65	1,21	1,97	[1,56 ; 2,29]

Biomarqueurs (% > LOQ)	N	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
<b>Âge (ans)</b>										
[18-29]	54	0,30	[0,23 ; 0,38]	0,07	0,16	0,32	0,54	0,91	1,20	[0,73 ; 1,86]
[30-44]	213	0,31	[0,26 ; 0,37]	0,10	0,17	0,31	0,56	0,92	1,59	[0,90 ; 2,93]
[45-59]	333	0,37	[0,31 ; 0,44]	0,10	0,18	0,33	0,77	1,60	2,36	[1,70 ; 4,10]
[60-74]	299	0,36	[0,30 ; 0,44]	0,10	0,18	0,33	0,71	1,33	2,01	[1,34 ; 4,36]
<b>Sexe</b>										
Homme	393	0,32	[0,28 ; 0,36]	0,09	0,17	0,31	0,57	0,99	1,81	[1,12 ; 2,36]
Femme	507	0,36	[0,32 ; 0,41]	0,10	0,18	0,34	0,78	1,35	2,08	[1,55 ; 2,57]
<b>TransCl<sub>2</sub>CA (98,6 %)</b>										
<b>Total (18-74 ans)</b>	900	0,25	[0,22 ; 0,27]	0,07	0,12	0,24	0,46	0,96	1,90	[1,27 ; 2,27]
<b>Âge (ans)</b>										
[18-29]	54	0,22	[0,15 ; 0,32]	0,06	0,11	0,23	0,39	0,77	1,64	[0,59 ; 4,25]
[30-44]	213	0,23	[0,19 ; 0,28]	0,07	0,12	0,21	0,42	0,87	1,44	[0,91 ; 2,11]
[45-59]	333	0,28	[0,23 ; 0,33]	0,07	0,14	0,25	0,49	1,20	2,43	[1,13 ; 5,13]
[60-74]	299	0,25	[0,21 ; 0,31]	0,07	0,11	0,24	0,52	1,07	1,88	[1,16 ; 4,68]
<b>Sexe</b>										
Homme	393	0,23	[0,20 ; 0,26]	0,07	0,12	0,21	0,43	0,70	1,42	[0,73 ; 2,88]
Femme	507	0,26	[0,23 ; 0,31]	0,07	0,12	0,26	0,53	1,20	2,08	[1,48 ; 3,06]
<b>Somme des 5 métabolites</b>										
<b>Total (18-74 ans)</b>	900	2,93	[2,71 ; 3,18]	0,96	1,62	2,88	5,33	8,87	13,43	[10,73 ; 15,98]
<b>Âge (ans)</b>										
[18-29]	54	2,31	[1,78 ; 2,99]	0,83	1,21	2,18	3,77	6,88	10,22	[5,58 ; 16,89]
[30-44]	213	2,94	[2,51 ; 3,44]	1,03	1,60	3,12	5,01	8,17	12,90	[7,97 ; 16,14]
[45-59]	333	3,31	[2,91 ; 3,77]	1,12	1,94	3,15	5,97	9,65	12,96	[10,14 ; 19,45]
[60-74]	299	2,90	[2,46 ; 3,42]	0,93	1,57	2,78	5,42	9,21	14,57	[9,27 ; 26,61]
<b>Sexe</b>										
Homme	393	2,66	[2,35 ; 3,01]	0,95	1,46	2,51	4,39	8,18	13,78	[9,02 ; 17,02]
Femme	507	3,21	[2,89 ; 3,58]	0,98	1,81	3,30	5,83	9,32	12,87	[10,28 ; 16,32]

NC = non calculé car le pourcentage de quantification était inférieur à 60 %

## 4.2 Comparaisons avec des études françaises et internationales

Le tableau 10 présente les concentrations urinaires en métabolites de pyréthrinoïdes retrouvés dans différentes études en France et à l'étranger.

### Niveaux mesurés en France

L'étude ENNS (2) avait permis de mesurer pour la première fois les niveaux d'imprégnation par les pyréthrinoïdes chez les adultes vivant en France métropolitaine en 2006-2007. Un peu plus de sept ans après, l'étude Esteban permet de suivre l'évolution des expositions dans la population adulte. Pour certains métabolites comme le 3-PBA et le  $\text{CisCl}_2\text{CA}$ , les niveaux d'imprégnation (moyens et percentiles élevés) sont similaires entre les 2 études. Pour d'autres comme le F-PBA et le  $\text{transCl}_2\text{CA}$ , l'ensemble de la distribution a diminué entre les 2 études. Enfin, pour le  $\text{Br}_2\text{CA}$ , les concentrations ont augmenté entre l'étude Esteban en 2014-2016 et l'étude ENNS en 2006-2007 (2). Enfin, les résultats du volet périnatal (47) sont également présentés dans le tableau 10 mais à titre d'information car en raison de la demi-vie courte des pyréthrinoïdes et de la population, étudiée, particulière des femmes ayant accouché en 2011, les résultats sont difficilement comparables.

### Niveaux mesurés dans les études étrangères

Les concentrations en 3-PBA mesurées en Europe (45, 46, 48) sont plus faibles que celles retrouvées dans l'étude Esteban. Toutefois, peu d'études européennes sont disponibles et l'étude allemande (48) date de 2003-2004, rendant la comparaison avec celle-ci difficile. Par contre, les niveaux moyens sont assez similaires entre l'étude Esteban et les études nord-américaines (40, 41), même si dans ces dernières les percentiles 95 sont plus élevés. L'étude Coréenne (49) montre également des concentrations plus élevées en 3-PBA que dans la population adulte française.

Concernant le  $\text{CisCl}_2\text{CA}$ , les études allemande (48) et étasunienne (40) étant assez anciennes, seule la comparaison avec l'étude canadienne ECMS (41) est pertinente : les moyennes géométriques étaient assez similaires dans les 2 études alors que le P 95 n'était pas disponible dans l'ECMS (41). Toutefois, d'après une étude américaine (50), non présentée dans le tableau 10, qui a recueilli un petit nombre d'échantillons urinaires dans 8 pays (Etats-Unis, Grèce, Chine, Inde, Arabie Saoudite, Japon, Corée et Vietnam), les concentrations mesurées dans l'étude Esteban étaient inférieures à celles mesurées dans ces 8 pays. Les mêmes conclusions peuvent être appliquées au métabolite  $\text{transCl}_2\text{CA}$ , toutefois, l'étude Nhanes (40) propose des valeurs plus récentes que pour le  $\text{CisCl}_2\text{CA}$  mais seul le percentile 95 est disponible en raison de la limite de quantification élevée. Concernant le F-PBA, les comparaisons sont difficiles à établir en raison du peu d'études ayant mesuré ce métabolite et des limites de quantification élevées pour les autres.

Enfin, concernant le  $\text{Br}_2\text{CA}$ , les concentrations sont plus élevées dans l'étude Esteban que dans les pays nord-américains (40, 41) ou que dans l'étude américaine (50) ayant recueilli des échantillons de 8 pays différents.

**Tableau 10. Comparaison des concentrations urinaires moyennes des métabolites des pyréthrinoïdes (en µg. L<sup>-1</sup>) observées chez les adultes en France et à l'étranger**

Pays / Étude	Année d'étude	Population	N	LOD	LOQ	% > LOD ou % > LOQ	MG	P95
<b>3-PBA</b>								
<b>France - Esteban</b>	<b>2014-2016</b>	<b>18-74 ans</b>	<b>900</b>	<b>0,005</b>	<b>0,015</b>	<b>100 (LOD) ; 100 (LOQ)</b>	<b>0,72</b>	<b>3,23</b>
France, ENNS (2)	2006-2007	18-74 ans	396	0,03	0,1	98,5 (LOQ)	0,74	4,36
France, Volet Périnatal, ELFE (47)	2011	Femmes enceintes	1077	0,004	0,014	99,7 (LOQ)	0,36	1,9
Canada, ECMS (cycle 5) (41)	2016-2017	20-39 ans	375	0,012		100 (LOD)	0,61	NC
Canada, ECMS (cycle 5) (41)	2016-2017	40-59 ans	359	0,012		99,9 (LOD)	0,55	NC
Canada, ECMS (cycle 5) (41)	2016-2017	60-79 ans	354	0,012		100 (LOD)	0,48	9,3
Etats-Unis, NHANES (40)	2013-2014	+ 20 ans	1799	0,1			0,674	7,36
Corée, KoNEHS (49)	2012-2014	+ 19 ans	6402	0,015			1,41	8,43
Pologne (46)	2013	+ 18 ans	190				0,232	
Slovénie, LIFE + CROME (45)	2016	Femmes + 18 ans	168	0,018		67 (LOD)	0,13	
Allemagne (48)	2003-2004	19-75 ans	211		0,02	67 (LOQ)	0,04 (P50)	0,51
<b>F-PBA</b>								
<b>France - Esteban</b>	<b>2014-2016</b>	<b>18-74 ans</b>	<b>900</b>	<b>0,005</b>	<b>0,015</b>	<b>63 (LOD) ; 27 (LOQ)</b>	<b>NC</b>	<b>0,068</b>
France, ENNS (2)	2006-2007	18-74 ans	396	0,03	0,1	29,8 (LOQ)	NC	0,82
France, Volet Périnatal, ELFE (47)	2011	Femmes enceintes	1077	0,005	0,015	5,7 (LOQ)	NC	0,02
Canada, ECMS (cycle 5) (41)	2016-2017	20-39 ans	367	0,006		32,8 (LOD)	< LOD	NC
Canada, ECMS (cycle 5) (41)	2016-2017	40-59 ans	345	0,006		40,7 (LOD)	< LOD	NC
Canada, ECMS (cycle 5) (41)	2016-2017	60-79 ans	343	0,006		29,3 (LOD)	< LOD	NC
Etats-Unis, NHANES (40)	2013-2014	+20 ans	1820	0,1			NC	0,177
Slovénie, LIFE + CROME (45)	2016	Femmes + 18 ans	168	0,019		16 (LOD)	<LOD	
<b>Br<sub>2</sub>CA</b>								
<b>France - Esteban</b>	<b>2014-2016</b>	<b>18-74 ans</b>	<b>900</b>	<b>0,005</b>	<b>0,015</b>	<b>99,6 (LOD) ; 99,4 (LOQ)</b>	<b>0,64</b>	<b>4,43</b>
France, ENNS (2)	2006-2007	18-74 ans	396	0,03	0,1	83,1 (LOQ)	0,37	2,33
France, Volet Périnatal, ELFE (47)	2011	Femmes enceintes	1077	0,005	0,016	99,6 (LOQ)	0,23	1,4
Canada, ECMS (cycle 5) (41)	2016-2017	20-39 ans	363	0,0059		79,6 (LOD)	0,019	0,15
Canada, ECMS (cycle 5) (41)	2016-2017	40-59 ans	342	0,0059		75,4 (LOD)	0,015	0,14
Canada, ECMS (cycle 5) (41)	2016-2017	60-79 ans	347	0,0059		76,4 (LOD)	0,018	0,22
Etats-Unis, NHANES (40)	2009-2010	20-59 ans	1308	0,5			NC	< LOD
Allemagne (48)	2003-2004	19-75 ans	211		0,02	28 (LOQ)	NC	0,14
<b>CisCl<sub>2</sub>CA</b>								
<b>France - Esteban</b>	<b>2014-2016</b>	<b>18-74 ans</b>	<b>900</b>	<b>0,005</b>	<b>0,015</b>	<b>99,9 (LOD) ; 99,8 (LOQ)</b>	<b>0,24</b>	<b>1,53</b>
France, ENNS (2)	2006-2007	18-74 ans	396	0,03	0,1	56,1 (LOQ)	0,17	1,42

Pays / Étude	Année d'étude	Population	N	LOD	LOQ	% > LOD ou % > LOQ	MG	P95
France, Volet Périnatal, ELFE (47)	2011	Femmes enceintes	1077	0,003	0,011	99,8 (LOQ)	0,16	0,9
Canada, ECMS (cycle 5) (41)	2016-2017	20-39 ans	376	0,045		100 (LOD)	0,21	NC
Canada, ECMS (cycle 5) (41)	2016-2017	40-59 ans	360	0,045		100 (LOD)	0,19	NC
Canada, ECMS (cycle 5) (41)	2016-2017	60-79 ans	352	0,045		100 (LOD)	0,17	NC
Etats-Unis, NHANES (40)	2001-2002	20-59 ans	1128	0,1			NC	0,96
Allemagne (48)	2003-2004	19-75 ans	211		0,03	40 (LOQ)	NC	0,16
<b>TransCl<sub>2</sub>CA</b>								
<b>France - Esteban</b>	<b>2014-2016</b>	<b>18-74 ans</b>	<b>900</b>	<b>0,005</b>	<b>0,015</b>	<b>98,7 (LOD) ; 98,6 (LOQ)</b>	<b>0,18</b>	<b>1,46</b>
France, ENNS (2)	2006-2007	18-74 ans	396	0,03	0,1	86,1 (LOQ)	0,39	3,85
France, Volet Périnatal, ELFE (47)	2011	Femmes enceintes	1077	0,006	0,019	99,3 (LOQ)	0,27	2,3
Canada, ECMS (cycle 5) (41)	2016-2017	20-39 ans	376	0,094		99,3 (LOD)	0,33	NC
Canada, ECMS (cycle 5) (41)	2016-2017	40-59 ans	360	0,094		99,9 (LOD)	0,26	NC
Canada, ECMS (cycle 5) (41)	2016-2017	60-79 ans	354	0,094		96,6 (LOD)	0,23	NC
Etats-Unis, NHANES (40)	2013-2014	+ 20 ans	1786	0,6			NC	6,30
Allemagne (48)	2003-2004	19-75 ans	211		0,03	47 (LOQ)	NC	0,37
<b>Somme des 5 métabolites</b>								
<b>France - Esteban</b>	<b>2014-2016</b>	<b>18-74 ans</b>	<b>900</b>	Sans objet	Sans objet	Sans objet	<b>2,11</b>	<b>9,35</b>
France, Volet Périnatal, ELFE (47)	2011	Femmes enceintes	1056				1,18	6,20

NC : non communiqué

## 4.3 Déterminants de l'imprégnation par les métabolites des pyréthrinoïdes chez les adultes

La recherche des déterminants de l'exposition aux 5 métabolites des pyréthrinoïdes chez les adultes âgés de 18 à 74 ans a permis de mettre en évidence des associations entre l'imprégnation par ces métabolites, l'environnement résidentiel et professionnel, l'utilisation de pesticides au domicile, certains déterminants alimentaires et le statut tabagique.

La consommation de tabac augmentait l'imprégnation par le 3-PBA et le transCl<sub>2</sub>CA. Les imprégnations augmentaient de 28 à 35 % en fonction des métabolites chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs.

Le fait d'habiter dans une zone naturelle (forêt, prairie...) augmentait également les concentrations en 3-PBA de 24 % par rapport à ceux qui habitaient dans une zone résidentielle, commerçante ou industrielle. Concernant l'environnement professionnel, être exposé à des poussières végétales ou animales sur son lieu de travail augmentait les concentrations en 3-PBA de 42 % par rapport à ceux qui n'avaient pas d'exposition.

En termes d'utilisation de pesticides au domicile, les adultes qui avaient un animal domestique et qui utilisaient 3 fois ou plus dans l'année des antiparasitaires sur leur animal, avaient respectivement des concentrations en 3-PBA, CisCl<sub>2</sub>CA et transCl<sub>2</sub>CA plus élevées de 39,2 %, 77 % et 59,3 % par rapport à ceux qui n'avaient pas d'animaux domestiques.

Enfin concernant les déterminants alimentaires, le fait de consommer plus fréquemment des légumes provenant de l'agriculture biologique semblait diminuer l'imprégnation par 4 métabolites. En revanche, la consommation d'au moins un produit d'origine animale (volaille, viande, lait et œufs) provenant du jardin ou de l'élevage du participant augmentait les concentrations en 3-PBA de 24,6 %, celles en cisCl<sub>2</sub>CA de 29,7 % et celles en transCl<sub>2</sub>CA de 50,1 % par rapport à ceux qui n'en consommaient pas. Enfin, ceux qui consommaient 47,7 grammes par jour de viandes bovines avaient des concentrations en Br<sub>2</sub>CA supérieures de 29,8 % en moyenne par rapport à ceux qui n'en consommaient que 27,2 grammes par jour.

**Tableau 11. Déterminants associés aux concentrations de métabolites de pyréthrinoïdes dans l'urine chez les adultes de 18 à 74 ans (variables qualitatives)**

Variables qualitatives	n (%)	3-PBA		Br2CA		CisCl2CA		TransCl2CA		Somme des 5 métabolites	
		% de variation	IC 95 %	% de variation	IC 95 %	% de variation	IC 95 %	% de variation	IC 95 %	% de variation	IC 95 %
<b>Sexe*</b>											
Homme	393 (48,6)	-9,9	[-23,6 ; 6,3]	-13,8	[-32,8 ; 10,6]	5,8	[-11,7 ; 26,8]	-0,3	[-19,5 ; 23,6]	-8	[-22,9 ; 9,9]
Femme	507 (51,4)	Réf.		Réf.		Réf.		Réf.		Réf.	
<b>Diplôme*</b>											
Aucun, CEP, BEP, BEPC, CAP, brevet élémentaire, brevet de compagnon	264 (48,2)	Réf.		Réf.		Réf.		Réf.		Réf.	
Bac technologique, bac général	177 (19,7)	9,6	[-8,4 ; 31,1]	23,7	[-8,4 ; 67,1]	19,2	[-4,7 ; 49,1]	8	[-18,7 ; 43,4]	17,1	[-3,1 ; 41,4]
1 <sup>e</sup> cycle	218 (15,4)	9	[-11,0 ; 33,3]	6,6	[-19,3 ; 40,9]	26,2	[-2,9 ; 64,0]	24,1	[-6,9 ; 65,4]	11,5	[-9,1 ; 36,7]
2 <sup>e</sup> cycle	241 (16,7)	21	[-1,2 ; 48,1]	8	[-19,5 ; 44,8]	22,6	[-6,1 ; 60,0]	33	[-1,3 ; 79,2]	16,4	[-7,5 ; 46,5]
<b>Ménages vivant avec au moins un enfant (-18 ans)</b>											
Oui	283 (34,1)	Réf.		Réf.		Réf.		Réf.		Réf.	
Non	617 (65,9)	-9,3	[-25,0 ; 9,7]	0,7	[-21,4 ; 29,0]	-11,8	[-30,3 ; 11,7]	-22,2	[-41,8 ; 4,0]	-7,5	[-23,3 ; 11,5]
<b>Statut tabagique</b>											
Fumeur	204 (28,2)	<b>27,5</b>	<b>[5,9 ; 53,6]</b>	28,7	[-1,8 ; 68,6]			<b>35,3</b>	<b>[2,0 ; 79,3]</b>	<b>28,4</b>	<b>[5,4 ; 56,4]</b>
Ex-fumeur	218 (21,0)	4,2	[-13,8 ; 26,0]	15,4	[-9,0 ; 46,4]			8,2	[-13,8 ; 35,8]	8,3	[-10,4 ; 30,8]
Non-fumeur, exposé ou pas au tabagisme passif	478 (50,7)	Réf.		Réf.				Réf.		Réf.	
<b>Zone d'habitation</b>											
Résidentielle ou commerciale ou industrielle	678 (71,7)	Réf.									
Agricole	143 (19,7)	3,3	[-16 ; 27]								
Naturelle (forêt, prairie, garrigue)	76 (8,7)	<b>24,4</b>	<b>[0,6 ; 53,9]</b>								
<b>Fréquence d'utilisation de pesticides sur un potager, des arbres fruitiers ou des vignes</b>											
Pas de potager, d'arbres fruitiers ou vignes	524 (59,3)			Réf.							
Possède un potager, des arbres fruitiers ou des vignes mais pas d'utilisation de pesticides	193 (22,1)			-7,7	[-28,7 ; 19,5]						
1 ou 2 fois dans l'année	78 (9,5)			-3,8	[-35,9 ; 44,4]						
3 fois dans l'année ou plus	79 (9,0)			32,3	[-10,9 ; 96,5]						

Variables qualitatives	n (%)	3-PBA		Br2CA		CisCl2CA		TransCl2CA		Somme des 5 métabolites	
		% de variation	IC 95 %	% de variation	IC 95 %	% de variation	IC 95 %	% de variation	IC 95 %	% de variation	IC 95 %
<b>Animaux domestiques et fréquence d'utilisation d'antiparasitaires</b>											
Pas d'animaux domestiques	459 (48,6)	Réf.				Réf.		Réf.		Réf.	
Possède un animal domestique mais pas d'utilisation d'antiparasitaires	106 (15,4)	-5,4	[-25,8 ; 20,5]			12,5	[-14,9 ; 48,6]	22	[-5,4 ; 57,3]	-0,6	[-21,5 ; 25,9]
Possède un animal domestique et utilise des antiparasitaires, 1 ou 2 fois dans l'année	155 (18,7)	16,7	[-7,0 ; 46,5]			<b>48,6</b>	<b>[14,0 ; 93,7]</b>	<b>41,5</b>	<b>[5,6 ; 89,5]</b>	14,7	[-6,9 ; 41,4]
Possède un animal domestique et utilise des antiparasitaires, 3 fois dans l'année ou plus	152 (17,3)	<b>39,2</b>	<b>[11,7 ; 73,6]</b>			<b>77</b>	<b>[40,8 ; 122,5]</b>	<b>59,3</b>	<b>[21,1 ; 109,5]</b>	<b>42,9</b>	<b>[17,7 ; 73,6]</b>
<b>Acariens et fréquence d'utilisation de pesticides</b>											
Pas d'utilisation de pesticides contre les acariens	816 (93,7)	Réf.									
Utilisation de pesticides contre les acariens	63 (6,3)	20,5	[-4,1 ; 51,5]								
<b>Exposition à des substances et à des poussières végétales ou animales sur le lieu de travail :</b>											
non	832 (88,9)	Réf.		Réf.		Réf.		Réf.		Réf.	
oui	64 (11,1)	<b>41,8</b>	<b>[3,5 ; 94,3]</b>	35,5	[-9,3 ; 102,6]	39,5	[-6,2 ; 107,5]	47,3	[-4,5 ; 127,1]	<b>53,6</b>	<b>[11,5 ; 111,7]</b>
<b>Fréquence de consommation de légumes provenant de l'agriculture biologique</b>											
4 à 7 fois par semaine	120 (13,1)	-15,9	[-31,2 ; 2,9]	-24,4	[-43,7 ; 1,7]	-12,9	[-31,8 ; 11,2]	-7,2	[-30,4 ; 23,7]	-17,7	[-33,3 ; 1,5]
1 à 3 fois par semaine	117 (12,0)	<b>-24,1</b>	<b>[-39,7 ; -4,5]</b>	-26	[-47,5 ; 4,2]	<b>-21,9</b>	<b>[-38,3 ; -1,3]</b>	<b>-23,8</b>	<b>[-39,9 ; -3,5]</b>	<b>-25,5</b>	<b>[-39,9 ; -7,5]</b>
1 à 3 fois par mois	138 (14,1)	-14,1	[-34,0 ; 11,8]	5,1	[-21,0 ; 39,9]	-22,8	[-45,2 ; 8,7]	-28,4	[-50,6 ; 3,7]	-10,8	[-30,4 ; 14,3]
jamais ou moins d'1 fois par mois	478 (60,8)	Réf.		Réf.		Réf.		Réf.		Réf.	
<b>Consommation d'au moins un produit d'origine animale (volaille, viande, lait et œufs) provenant du jardin ou de l'élevage du participant</b>											
oui	297 (32,9)	<b>24,6</b>	<b>[3,1 ; 50,7]</b>			<b>29,7</b>	<b>[5,1 ; 59,9]</b>	<b>50,1</b>	<b>[17,3 ; 92,0]</b>	<b>23,1</b>	<b>[2,3 ; 48,1]</b>
non	603 (67,1)	Réf.				Réf.		Réf.		Réf.	

variable d'ajustement ; Réf. = Référence

**Tableau 12. Déterminants associés aux concentrations urinaires en métabolites des pyréthrinoïdes chez les adultes de 18 à 74 ans (variables quantitatives)**

Variables quantitatives	(P25 ; P50 ; P75)	3-PBA		Br2CA		CisCl2CA		TransCl2CA		Somme des 5 métabolites	
		% de variation*	IC 95 %	% de variation*	IC 95 %	% de variation*	IC 95 %	% de variation*	IC 95 %	% de variation*	IC 95 %
Log créatinine (µg. L <sup>-1</sup> )	0,5 ; 0,8 ; 1,2	84,9	[54,7 ; 121,0]	47	[19,2 ; 81,3]	79,3	[45,1 ; 121,5]	62,6	[30,1 ; 103,2]	73,4	[46,9 ; 104,8]
Âge du participant (années)	35 ; 48 ; 59	3,1	[-12,0 ; 20,9]	-8,6	[-27,7 ; 15,6]	4,9	[-12,2 ; 25,2]	-2,8	[-22,4 ; 21,7]	5,8	[-10,0 ; 24,4]
IMC	22,2 ; 24,9 ; 29,0	-10,9	[-21,8 ; 1,4]	8,2	[-11,1 ; 31,6]	-11,2	[-24,3 ; 4,2]	-1	[-17,1 ; 18,3]	-7,1	[-18,9 ; 6,4]
Consommation totale de poissons (g/jour)	21,1 ; 26,3 ; 34,4										
Consommation de viandes bovines (g/jour)	27,2 ; 36,0 ; 47,7			<b>29,8</b>	<b>[9,4 ; 54,0]</b>					9,98	[-2,5 ; 24,1]
Consommation d'œufs (g/jour)	8,9 ; 11,1 ; 15,6										
Consommation de produits laitiers (lait, fromages, yaourts) (g/jour)	94,0 ; 153,9 ; 238,7			9,7	[-9,0 ; 32,2]			14,8	[-5,9 ; 40,2]	11,1	[-3,3 ; 27,7]

## 5. DISCUSSION

### Niveaux d'imprégnation par les métabolites des pyréthrinoïdes

L'expression de la concentration en une substance chimique par gramme de créatinine permet de tenir compte des effets de la dilution urinaire ainsi que de certaines différences physiologiques : fonction rénale, masse maigre de l'organisme (37, 51). L'excrétion de la créatinine peut varier selon l'âge, le sexe et l'origine ethnique. Il n'est pas conseillé de comparer les concentrations corrigées en fonction de la créatinine de différents groupes démographiques (ex : adultes – enfants, hommes – femmes ...) (37).

Le guide de l'OMS de 1996 : « Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace » (population adulte exposée professionnellement) recommande d'exclure les individus ayant des concentrations en créatinine  $< 0,3 \text{ g. L}^{-1}$  ou  $> 3 \text{ g. L}^{-1}$  des analyses statistiques dans les études de biosurveillance. Il existe la même recommandation de la part de la commission allemande de biosurveillance humaine (*Standardisation of Substance Concentrations in Urine – Creatinine*, 2005). Cet intervalle convient principalement comme critère d'évaluation pour une population active dans le cadre de l'évaluation de l'exposition professionnelle. L'excrétion de la créatinine peut s'avérer significativement plus faible, en particulier chez les enfants et les personnes âgées. De ce fait, en population générale, on peut retrouver une fréquence plus importante d'échantillons d'urines dont les concentrations en créatinine sont inférieures à  $0,3 \text{ g. L}^{-1}$ .

Santé Canada observe de grandes variations en créatinine à la hausse ou à la baisse, dépendant du cycle d'ECMS. Selon le programme américain NHANES, il semble que ces variations soient attendues<sup>3</sup>.

Santé Canada n'a pas appliqué la recommandation de l'OMS et de la commission allemande d'exclure ces individus. Ces données sont donc présentées dans les résultats de leurs rapports.

L'équipe de NHANES n'a exclu aucun résultat, non plus, basé sur les concentrations en créatinine inférieures à  $0,3 \text{ g. L}^{-1}$  ou supérieures à  $3 \text{ g. L}^{-1}$  dans les tableaux descriptifs de leurs rapports<sup>4</sup>. D'un autre côté, dans les analyses statistiques utilisées pour étudier les associations entre exposition et effets sur la santé et en fonction de la variable étudiée, elle suit les recommandations de l'OMS.

Au vu du nombre important de sujets potentiellement concernés par l'exclusion, nous avons décidé comme les programmes étrangers nord-américains de ne pas exclure les participants adultes ayant une concentration en créatinine inférieure à  $0,3 \text{ g. L}^{-1}$  ou  $> 3 \text{ g. L}^{-1}$  dans les analyses statistiques sachant que ces individus sont plutôt des femmes plus âgées mais sans autre caractéristique particulière. Concernant les enfants, étant donné la faible proportion d'individus avec une créatinine anormale et en l'absence de recommandations internationales, il est proposé de les conserver pour la réalisation des analyses. Toutefois, les résultats Esteban sont systématiquement ajustés sur les concentrations en créatinine dans les modèles multivariés. C'est pour cela que nous avons préféré comparer les résultats exprimés en  $\mu\text{g. L}^{-1}$  avec les études internationales et construire les valeurs de référence d'exposition en  $\mu\text{g. L}^{-1}$  sans exclure de valeurs pour lesquelles la concentration en créatinine n'était pas comprise entre  $0,3$  et  $3 \text{ g. L}^{-1}$ .

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

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

Les métabolites des pyréthriinoïdes étaient tous, à part le F-PBA, quantifiés à 99% ou plus chez les participants enfants ou adultes de l'étude Esteban.

L'étude Esteban a permis pour la première fois, de décrire la distribution des niveaux de 5 métabolites de pyréthriinoïdes chez les enfants âgés de 6 à 17 ans dans la population générale infantile. Toutefois une étude locale française, l'étude Pélagie (1), avait décrit précédemment la distribution des concentrations urinaires en pyréthriinoïdes mais les niveaux mesurés dans cette étude étaient très inférieurs à ceux observés dans l'étude Esteban car il s'agissait du dosage de pyréthriinoïdes libres.

Dans la population des enfants, les plus jeunes enfants étaient les plus imprégnés. Les niveaux d'imprégnation chez les enfants étaient également plus élevés que ceux mesurés dans la population des adultes comme dans l'étude polonaise (46), espagnole (43), slovène (45) ou américaine (40). Certaines explications sont avancées : les plus jeunes enfants ont une activité main-bouche plus intense, ils sont également plus en contact avec les poussières à l'intérieur des domiciles qui contiennent des pyréthriinoïdes (15, 52). Et enfin, ils ont une prise alimentaire plus importante par rapport à leur poids corporel que les adultes (53-55).

L'étude ENNS en 2006-2007 avait permis d'établir pour la première fois les distributions des niveaux d'imprégnation par les métabolites des pyréthriinoïdes dans la population d'adultes âgés de 18 à 74 ans vivant en France métropolitaine. L'étude Esteban a permis de montrer que les niveaux d'imprégnation moyens par le F-PBA et le transCl<sub>2</sub>CA et les percentiles élevés avaient diminué plus de 7 ans après l'étude ENNS en France. L'ensemble de la distribution en 3-PBA et CisCl<sub>2</sub>CA est restée stable alors que celle en Br<sub>2</sub>CA a augmenté. Les comparaisons avec les études étrangères restent difficiles en raison du faible nombre d'études disponibles, de l'ancienneté des études ou des limites de quantification plus élevées que ce soit dans la population des enfants ou dans celle des adultes. L'étude ENNS en 2006-2007 ou le volet périnatal en 2011 avaient montré que la population vivant en France métropolitaine était plus imprégnée par les métabolites des pyréthriinoïdes que la population européenne ou nord-américaine. Les résultats de l'étude Esteban semblent montrer que la population française n'a pas une imprégnation différente de celle mesurée à l'étranger en 2014-2016 excepté pour le Br<sub>2</sub>CA. En effet, les concentrations des différents métabolites se sont stabilisées ou ont diminué entre 2006-2007 et 2014-2016 en France alors qu'à l'étranger, les concentrations ont augmenté entre les différents points de mesure effectués que ce soit en Espagne (43), au Canada (41) ou aux Etats-Unis (40). A titre d'exemple, la concentration moyenne et le percentile 95 en 3-PBA pour la population américaine étaient respectivement égaux à 0,40 µg. L<sup>-1</sup> et 6,63 µg. L<sup>-1</sup> en 2007-2008 alors qu'ils atteignaient 0,67 µg. L<sup>-1</sup> et 7,36 µg. L<sup>-1</sup> en 2013-2014.

Comme dans l'étude ENNS, le Br<sub>2</sub>CA, métabolite de la deltaméthrine était plus présent en France que dans les pays étrangers. Par ailleurs, les concentrations en Br<sub>2</sub>CA sont également en augmentation depuis l'étude ENNS, ce qui traduit peut-être une utilisation plus importante et en augmentation en France de la deltaméthrine. Toutefois, la deltaméthrine est très peu utilisée en usage vétérinaire. Actuellement, il n'y a que 3 médicaments vétérinaires autorisés à base de deltaméthrine et ils sont très peu vendus. Une seconde hypothèse était l'utilisation de celle-ci dans la lutte anti-vectorielle. Cependant, la deltaméthrine et plus généralement les traitements avec des insecticides adulticides sont rares en métropole, voire même inexistants en 2014-2016. En outre, les doses d'application sont 100 fois inférieures en lutte antivectorielle par rapport aux usages agricoles. Une troisième hypothèse a été soulevée concernant cette augmentation relative aux usages agricoles de la deltaméthrine. En effet suite à l'interdiction de plusieurs familles chimiques d'insecticides entre les études ENNS et Esteban et notamment des carbamates en 2008, un effet rebond aurait pu être constaté dans l'usage de cette substance comme solution de remplacement. Après consultation des données de la BNVD (Banque Nationale des Ventes de produits phytopharmaceutiques par les Distributeurs agréés), on ne constate pas d'augmentation majeure de la vente de produits

phytopharmaceutiques à base de deltaméthrine au niveau national entre 2008 (12500 kg) et 2014, 2015 et 2016 avec respectivement 12915 kg, 12960 kg et 12582 kg de deltaméthrine vendue au sein de différentes spécialités commerciales. Cependant, ceci ne serait être suffisant à écarter la piste agricole dans l'augmentation de l'imprégnation à la deltaméthrine. Il pourrait être en effet intéressant de regarder plus en détails le type de spécialités commerciales vendues et une possible évolution des formulations ou d'estimer plus précisément au niveau géographique les quantités vendues à proximité des participants Esteban.

Les concentrations françaises en transCl<sub>2</sub>CA qui semblent également inférieures à celles retrouvées à l'étranger évoquent également des utilisations différentes de pesticides en France par rapport aux pays nord-américains notamment.

A partir des concentrations mesurées dans l'étude ENNS, deux études françaises (5, 56) ont étudié les risques d'effets sur le système nerveux pour 4 pyréthriinoïdes : cyperméthrine, cyfluthrine, perméthrine et deltaméthrine selon deux approches différentes par des modèles pharmacocinétiques et avaient conclu qu'il n'y avait pas d'effet neurotoxique attendu pour les participants de l'étude ENNS.

## Déterminants de l'imprégnation par les métabolites des pyréthriinoïdes

La recherche des déterminants de l'imprégnation par les pyréthriinoïdes montrait que l'utilisation domestique d'insecticides pour lutter contre les insectes rampants, volants, les puces ou les poux était l'un des principaux déterminants de l'imprégnation par les pyréthriinoïdes chez les enfants ou chez les adultes. Ce résultat confirmait l'existence d'une exposition aux pyréthriinoïdes liée à l'utilisation domestique d'insecticides déjà mise en évidence dans l'étude ENNS (2) ou dans le volet périnatal (47).

Chez les enfants, aucun déterminant alimentaire n'a été retrouvé comme influençant les concentrations en métabolites des pyréthriinoïdes contrairement à ce qui avait pu être observé dans l'étude Pélagie (1) dans laquelle les auteurs observaient une augmentation des concentrations urinaires en pyréthriinoïdes avec la consommation de pâtes, de riz ou de semoule, la consommation de fruits, la consommation de céréales ou de pain et une diminution avec la consommation d'aliments biologiques. L'étude espagnole (43) observait également une augmentation des concentrations urinaires en 3-PBA avec la prise récente de légumes.

Dans l'étude Esteban, peu de déterminants alimentaires ont également été retrouvés dans la population des adultes comme influençant les concentrations en pyréthriinoïdes. Il n'a pas été retrouvé par exemple d'association avec la consommation de solanacées comme cela avait été le cas dans l'étude ENNS (2) ou avec la consommation de céréales et de fruits ou de légumes comme dans certaines autres études (1, 14, 57, 58).

Par contre, il a bien été retrouvé une diminution des concentrations en 4 métabolites avec la consommation de légumes issus de l'agriculture biologique ou une augmentation des concentrations en plusieurs métabolites avec la consommation de produits animaux provenant du jardin ou la consommation de viandes bovines, en cohérence avec ce qui a pu être observé dans l'étude de Vanacker (5).

L'utilisation des pyréthriinoïdes comme antiparasitaires pour les animaux d'élevage pourrait ainsi être une source de contamination des aliments qui en sont issus. Plusieurs substances de cette famille (notamment cyfluthrine, cyperméthrine, deltaméthrine et perméthrine, dont les concentrations de métabolites spécifiques sont prises en compte dans cette étude) entrent en effet dans la composition des produits utilisés en élevage (notamment collier ou étiquette d'oreille antiparasitaires).

Chez les adultes, la consommation de tabac était liée à une augmentation de l'imprégnation par les pyréthri-noïdes. Cette association pourrait s'expliquer par une exposition directe des fumeurs aux résidus de pesticides utilisés pour la culture du tabac ou par une exposition indirecte via l'ingestion de poussières contaminées par les pyréthri-noïdes qui serait plus élevée chez les fumeurs, du fait de contacts main-bouche plus fréquents (59).

Enfin que ce soit dans la population des adultes ou dans celle des enfants, l'environnement résidentiel : présence d'un jardin, d'une culture à 200 m ou habiter dans une zone naturelle semble influencer les concentrations en métabolites des pyréthri-noïdes. Il serait intéressant de poursuivre les travaux par la construction d'un indicateur géographique qui pourrait explorer plus finement l'association entre le lieu de résidence à proximité de certaines cultures agricoles et les concentrations en métabolites des pyréthri-noïdes.

Les associations mises en évidence doivent être interprétées avec précautions car les études transversales ne permettent pas à elles-seules de déterminer les liens de causalité entre les sources d'exposition potentielles étudiées et les niveaux d'imprégnation mesurés. Ceci est particulièrement le cas pour les biomarqueurs d'exposition à demi-vie courte, tels que les pyréthri-noïdes, dosés à partir d'un prélèvement biologique unique et ponctuel. En effet, en raison de la forte variabilité circadienne des concentrations urinaires de ces substances pour un même individu, il n'est pas possible d'exclure un risque d'erreur dans l'estimation de l'exposition individuelle aux pyréthri-noïdes. Ainsi, l'absence d'association observée entre une source d'exposition potentielle et le niveau d'imprégnation par les pyréthri-noïdes, ne signifie pas que cette source d'exposition doit être exclue. A l'inverse, la mise en évidence d'une association entre une source d'exposition et le niveau d'imprégnation par les pyréthri-noïdes suggère la nécessité de poursuivre l'étude de cette source d'exposition. Des études complémentaires associant un recueil des premières urines du matin et un recueil des consommations alimentaires au cours des dernières 24 heures précédant la réalisation du prélèvement d'urine permettraient de mieux quantifier les facteurs d'exposition aux pyréthri-noïdes.

# 5. VALEURS DE RÉFÉRENCE D'EXPOSITION (VRE) AUX PYRÉTHRINOÏDES, À PARTIR DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE ESTEBAN

## 5.1 Méthodologie

D'une manière générale, la VRE renseigne sur un niveau particulier d'imprégnation de la population générale française (population de référence) au-delà duquel on peut vraisemblablement considérer l'imprégnation comme anormalement élevée. Les VRE ne renseignent pas sur un quelconque effet sanitaire et ne doivent pas être confondues avec les valeurs limites biologiques d'imprégnation. La VRE établie à partir des données d'exposition permet de comparer les résultats mesurés chez un individu ou un sous-groupe de population par rapport à l'imprégnation de la population de référence. Ainsi, il est possible d'identifier des individus surexposés par rapport à la population de référence. En France, les seules VRE existantes pour la population générale sont celles produites à partir des résultats de l'étude ENNS en 2006-2007 (2). L'étude Esteban, réalisée en 2014-2016 permet leur actualisation et fournit pour la première fois des VRE chez les enfants âgés de 6 à 17 ans. La multiplicité des méthodes disponibles pour produire des VRE a conduit Santé publique France à définir et publier une stratégie nationale de production des VRE (60, 61).

La méthode de production des VRE françaises a été inspirée des travaux de la commission allemande de biosurveillance (62). C'est donc la valeur arrondie du percentile 95, comprise dans l'intervalle de confiance à 95 %, qui a été choisie.

## 5.2 Valeurs de références à partir des données de l'étude Esteban

Les VRE des métabolites des pyréthri-noïdes ont été établies, à partir des données de l'étude Esteban en population générale française, séparément dans la population des enfants âgés de 6 à 17 ans et dans la population des adultes âgés de 18 à 74 ans. Au sein de chaque population, il ne s'avéra pas nécessaire de construire des valeurs de références en fonction de classes d'âge ou en fonction du genre, du fait d'une absence de différences significatives des niveaux d'imprégnation suivant les critères d'établissement des valeurs de référence d'exposition (chevauchement de leurs intervalles de confiance à 95 %). L'ensemble des VRE sont présentées dans le tableau 13.

Les VRE les plus anciennes établies à l'étranger pour les métabolites des pyréthri-noïdes sont celles dérivées par la commission allemande de biosurveillance, sur la base des données provenant de 2 enquêtes conduites en 1998 (63) et 2003-2004 (48) en population générale, ainsi que sur la base de données provenant de l'étude GerES IV conduite entre 2001 et 2002 sur les enfants âgés de 2 à 17 ans (14). Pour la population canadienne, des VRE sont disponibles à partir de l'enquête canadienne sur les mesures de santé conduite en 2009-2011 (64). Les niveaux d'exposition en population générale canadienne sont également disponibles à partir de données biologiques collectées en 2016-2017 dans l'enquête ECMS (41), sans dérivations formelles de VRE. Une étude en Grande-Bretagne a également permis d'établir des VRE pour la population adulte britannique. Les VRE existantes des métabolites des pyréthri-noïdes sont présentées dans le tableau 14.

On peut noter qu'il semble y avoir une augmentation des percentiles 95 des métabolites des pyréthri-noïdes entre 2009-2011 et 2016-2017 au Canada, ce qui nous suggère d'interpréter

avec précaution les comparaisons avec les VRE établies en Allemagne ou en Grande-Bretagne qui proviennent de données plus anciennes.

Chez les enfants seuls, les VRE dérivées de l'enquête Esteban sont inférieures aux percentiles 95 du dernier cycle de l'enquête canadienne pour le CisCl<sub>2</sub>CA et le transCl<sub>2</sub>CA mais supérieures pour le F-PBA et le Br<sub>2</sub>CA. Elles sont également inférieures pour le transCl<sub>2</sub>CA mais supérieures pour le 3-PBA et pour le CisCl<sub>2</sub>CA à celles établies par la commission allemande pour toute la population (adultes et enfants compris).

Chez les adultes, on note une nette diminution des VRE françaises entre l'enquête Esteban et l'enquête ENNS conduite en 2006-2007 (2) pour la plupart des métabolites, à l'exception du CisCl<sub>2</sub>CA pour lequel la VRE est presque similaire et du Br<sub>2</sub>CA pour lequel la VRE a presque doublé. Par rapport aux VRE britanniques et allemandes, les VRE françaises du CisCl<sub>2</sub>CA et du transCl<sub>2</sub>CA sont inférieures mais elles sont supérieures pour le 3-PBA et le Br<sub>2</sub>CA. Les comparaisons sont difficiles avec l'enquête canadienne mais les VRE françaises semblent inférieures pour le 3-PBA et supérieures pour le Br<sub>2</sub>CA.

**En résumé**, les valeurs de référence d'exposition par les pyréthrinoïdes dérivées à partir des percentiles 95 (VRE<sub>95</sub>) des résultats Esteban, sont globalement plus élevées chez les enfants. La VRE française du transCl<sub>2</sub>CA semble inférieure à celle des pays étrangers alors que celle du Br<sub>2</sub>CA est supérieure à toutes celles élaborées à l'étranger et a presque doublé par rapport à celle de l'étude ENNS.

**Tableau 13. Valeurs de référence d'exposition en population générale française (enfants et adultes) à partir des niveaux d'imprégnation urinaire en pyréthrinoïdes (µg. L<sup>-1</sup>)**

Biomarqueur	Effectif	Classe d'âge	P50	P95	[IC à 95 %] P95	VRE <sub>95</sub>
<b>3-PBA</b>						
	499	6-17 ans	1,03	7,30	[4,86 ; 9,80]	<b>7,3</b>
	900	18-74 ans	0,72	3,23	[2,73 ; 4,49]	<b>3,2</b>
<b>F-PBA</b>						
	499	6-17 ans	< LOQ	0,085	[0,064 ; 0,126]	<b>0,09</b>
	900	18-74 ans	< LOQ	0,068	[0,045 ; 0,096]	<b>0,07</b>
<b>Br<sub>2</sub>CA</b>						
	499	6-17 ans	1,16	5,70	[4,85 ; 6,60]	<b>5,7</b>
	900	18-74 ans	0,69	4,43	[3,45 ; 5,67]	<b>4,4</b>
<b>CisCl<sub>2</sub>CA</b>						
	499	6-17 ans	0,32	1,89	[1,40 ; 4,27]	<b>1,9</b>
	900	18-74 ans	0,25	1,53	[1,25 ; 1,83]	<b>1,5</b>
<b>TransCl<sub>2</sub>CA</b>						
	499	6-17 ans	0,18	1,14	[0,91 ; 1,97]	<b>1,1</b>
	900	18-74 ans	0,17	1,46	[1,00 ; 1,91]	<b>1,5</b>

**Tableau 14. Comparaison des valeurs de référence Esteban des métabolites des pyréthrinoïdes dans l'urine ( $\mu\text{g. L}^{-1}$ ) avec des données de l'étude française ENNS, de l'enquête canadienne et les valeurs de référence établies par la Commission allemande**

Biomarqueur	Étude Esteban 2014 - 2016		Étude ENNS 2006 - 2007 (2)		Enquête canadienne 2009 - 2011 (64)		Enquête canadienne 2016 - 2017 (41)		Étude de Grande- Bretagne 2007 (65)		Commission allemande 2003-2005 (48)	
	VRE <sub>95</sub> en $\mu\text{g. L}^{-1}$		P95 en $\mu\text{g. L}^{-1}$		VRE <sub>95</sub> en $\mu\text{g. L}^{-1}$		P95 en $\mu\text{g. L}^{-1}$		VRE <sub>95</sub> en $\mu\text{g. L}^{-1}$		VRE <sub>95</sub> en $\mu\text{g. L}^{-1}$	
<b>3-PBA</b>	6-17 ans	7,3					6-11 ans	NC				
	18-74 ans	3,2	18-74 ans	4,4	3-79 ans	5,7	12-19 ans	NC	>18 ans	6,1	Population générale (enfants et adultes)	2
<b>CisCl<sub>2</sub>CA</b>	6-17 ans	1,9			6-19 ans	1,2	20-39 ans	NC				
	18-74 ans	1,5	18-74 ans	1,4	20-79 ans	NC	40-59 ans	NC	>18 ans	0,8	Population générale (enfants et adultes)	1
<b>TransCl<sub>2</sub>CA</b>	6-17 ans	1,1					6-11 ans	2,9				
	18-74 ans	1,5	18-74 ans	3,9	3-79 ans	NC	12-19 ans	4,6	>18 ans	1,6	Population générale (enfants et adultes)	2
<b>F-PBA</b>	6-17 ans	0,09					20-39 ans	NC				
	18-74 ans	0,07	18-74 ans	0,8			40-59 ans	NC				
<b>Br<sub>2</sub>CA</b>	6-17 ans	5,7					60-79 ans	NC				
	18-74 ans	4,4	18-74 ans	2,3			6-11 ans	0,39	>18 ans	1,6		
							12-19 ans	0,18				
							20-39 ans	0,15				
							40-59 ans	0,14				
							60-79 ans	0,22				

NC : non calculée car le coefficient de variation était trop important (>33,3%)

## 6. CONCLUSION

L'étude Esteban est la première étude à mesurer les niveaux d'imprégnation par les métabolites des pyréthrinoïdes dans la population générale française âgée de 6 à 17 ans, résidant en France continentale. Elle constitue également la seconde enquête transversale nationale auprès de la population adulte française âgée de 18 à 74 ans, après l'enquête de biosurveillance ENNS conduite une décennie plus tôt.

Dans l'étude Esteban, les concentrations en pyréthrinoïdes chez les enfants étaient plus élevées que celles mesurées chez les adultes. Tous les métabolites hormis le F-PBA étaient quantifiés à 99 % ou plus dans la population des adultes ou des enfants. L'étude Esteban a permis de montrer que les niveaux d'imprégnation par 4 métabolites avaient diminué ou étaient restés stables plus de 7 ans après l'étude ENNS en France. Les comparaisons avec les études étrangères restent difficiles en raison du faible nombre d'études disponibles, de l'ancienneté des études ou des limites de quantification plus élevées que ce soit dans la population des enfants ou dans celle des adultes. Toutefois, les résultats de l'étude Esteban semblent montrer que la population française n'a pas une imprégnation différente de celle mesurée à l'étranger en 2014-2016 excepté pour le Br<sub>2</sub>CA, métabolite de la deltaméthrine pour lequel les niveaux ont augmenté depuis l'étude ENNS.

L'analyse des déterminants de l'exposition a permis de mettre en évidence que les principaux déterminants retrouvés, dans cette étude, chez les adultes et les enfants étaient l'utilisation d'antiparasitaires chez les animaux domestiques et plus largement l'utilisation d'insecticides au domicile des participants. La consommation de produits animaux provenant du jardin ainsi que la consommation de viandes bovines étaient également associées à des concentrations plus élevées en pyréthrinoïdes chez les adultes. Il semble toutefois demeurer des sources d'exposition environnementale et alimentaire aux pyréthrinoïdes en population générale française non identifiées dans la présente étude. Etant donné que les niveaux d'exposition par les pyréthrinoïdes en France restent élevés, il serait important de poursuivre le suivi des tendances temporelles de l'imprégnation dans la population générale par les pyréthrinoïdes ainsi que l'identification de sources d'exposition afin de renforcer les mesures visant à réduire les expositions. Il serait également important d'évaluer les effets sanitaires qui pourraient être associés à ces nouvelles concentrations à partir des modèles pharmacocinétiques déjà établis.

# Références bibliographiques

1. Glorennec P, Serrano T, Fravallo M, Warembourg C, Monfort C, Cordier S, et al. Determinants of children's exposure to pyrethroid insecticides in western France. *Environ Int.* 2017;104:76-82.
2. Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Bidondo ML. . Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement Tome2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides. 2013 [Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/pesticides/documents/rapport-synthese/exposition-de-la-population-francaise-aux-substances-chimiques-de-l-environnement.-tome-2-polychlorobiphenyles-pcb-ndl.-pesticides>].
3. Balicco A, Oleko A; Szego E; Boschat L; Deschamps V; Saoudi A; Zeghnoun A; Fillol C. Protocole Esteban: une Étude transversale de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (2014–2016) [Esteban design: a cross-sectional health survey about environment, biomonitoring, physical activity and nutrition (2014—2016)]. *Toxicol Anal Clin.* 2017;29:517-37.
4. Anses. 2017. Avis et rapport relatif à la proposition de modalités pour une surveillance des pesticides dans l'air ambiant. Avis de l'Anses de la saisine n° « 2014-SA-0200 ». Maisons-Alfort. Anses.
5. Vanacker M, Quindroit P, Angeli K, Mandin C, Glorennec P, Brochot C, et al. Aggregate and cumulative chronic risk assessment for pyrethroids in the French adult population. *Food Chem Toxicol.* 2020;143:111519.
6. Darney K, Bodin L, Bouchard M, Côté J, Volatier JL, Desvignes V. Aggregate exposure of the adult French population to pyrethroids. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018;351:21-31.
7. Anses. 2011b. Etude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2). Tome 2 : résidus de pesticides, additifs, acrylamide, hydrocarbures aromatiques polycycliques. Maisons-Alfort: Anses, 2011.
8. Anses. Appui scientifique et technique relatif à l'identification des aliments contributeurs aux apports en résidus de pesticides. Document technique AQR-PC/AN/2009-416. 25-11-2009.
9. DGAL. 2010-2014. National monitoring programs of primary animal and plant production and animal feed (PSPC). <https://agriculture.gouv.fr/plans-de-surveillance-et-de-contrôle>
10. DGCCRF. 2010-2014. National monitoring programs of primary plant production, food of animal and plant origin and animal feed (PSPC). <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/securite/produits-alimentaires>
11. DGS. 2010-2014. National monitoring programs on tap and bottled water. <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/resultats-du-contrôle-sanitaire-de-leau-du-robinet/>
12. Anses. 2018. Étude des expositions des populations aux pyréthri-noïdes. Étude de cas : Exposition à la perméthrine. Rapport d'appui scientifique et technique. Auto-saisine «2015-SA-0203 Exposition agrégée ». .
13. ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for pyrethrins and pyrethroids. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2003: 328 p. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp155.pdf>.
14. Becker K, Seiwert M, Angerer J, Kolossa-Gehring M, Hoppe HW, Ball M, et al. GerES IV pilot study: assessment of the exposure of German children to organophosphorus and pyrethroid pesticides. *Int J Hyg Environ Health.* 2006;209(3):221-33.

15. Mandin C, Mercier F., Lucas J.P., Ramalho O., Blanchard O., Bonvallot N., Raffy G., Gilles E., Glorennec P., Le Bot. 2014. ECOS-POUSS: a nationwide survey of semi-volatile organic compounds in home settled dust. Air Conference 2014, July 7-12. International Society of Indoor Air Quality and Climate, Hong-Kong, pp. 143-148.
16. Auburtin G, Lecomte J, Moreau J. L'utilisation des biocides en milieu domestique et la perception des risques liés à cette utilisation dans une population française. Angers: Cnam/IHIE Ouest; 2003. 70 p. .
17. Bouvier G, Blanchard O, Momas I, Seta N. Pesticide exposure of non-occupationally exposed subjects compared to some occupational exposure: a French pilot study. *Sci Total Environ.* 2006;366(1):74-91.
18. Bouvier G, Seta N, Vigouroux-Villard A, Blanchard O, Momas I. Insecticide urinary metabolites in nonoccupationally exposed populations. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2005;8(6):485-512.
19. Anses. 2019. Etude PEsti'Home. Enquête nationale sur les utilisations domestiques de pesticides. Anses, Maisons-Alfort, France, 365p.
20. Hirosawa N, Ueyama J, Kondo T, Kamijima M, Takagi K, Fujinaka S, et al. Effect of DDVP on urinary excretion levels of pyrethroid metabolite 3-phenoxybenzoic acid in rats. *Toxicol Lett.* 2011;203(1):28-32.
21. Leng G, Kühn KH, Idel H. Biological monitoring of pyrethroids in blood and pyrethroid metabolites in urine: applications and limitations. *Sci Total Environ.* 1997;199(1-2):173-81.
22. Woollen BH, Marsh JR, Laird WJ, Lesser JE. The metabolism of cypermethrin in man: differences in urinary metabolite profiles following oral and dermal administration. *Xenobiotica.* 1992;22(8):983-91.
23. Ji G, Xia Y, Gu A, Shi X, Long Y, Song L, et al. Effects of non-occupational environmental exposure to pyrethroids on semen quality and sperm DNA integrity in Chinese men. *Reprod Toxicol.* 2011;31(2):171-6.
24. Meeker JD, Barr DB, Hauser R. Pyrethroid insecticide metabolites are associated with serum hormone levels in adult men. *Reprod Toxicol.* 2009;27(2):155-60.
25. Meeker JD, Barr DB, Hauser R. Human semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary metabolites of pyrethroid insecticides. *Hum Reprod.* 2008;23(8):1932-40.
26. Han Y, Xia Y, Han J, Zhou J, Wang S, Zhu P, et al. The relationship of 3-PBA pyrethroids metabolite and male reproductive hormones among non-occupational exposure males. *Chemosphere.* 2008;72(5):785-90.
27. Xia Y, Han Y, Wu B, Wang S, Gu A, Lu N, et al. The relation between urinary metabolite of pyrethroid insecticides and semen quality in humans. *Fertil Steril.* 2008;89(6):1743-50.
28. Perry MJ. Effects of environmental and occupational pesticide exposure on human sperm: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2008;14(3):233-42.
29. Lifeng T, Shoulin W, Junmin J, Xuezhao S, Yannan L, Qianli W, et al. Effects of fenvalerate exposure on semen quality among occupational workers. *Contraception.* 2006;73(1):92-6.
30. Bian Q, Xu LC, Wang SL, Xia YK, Tan LF, Chen JF, et al. Study on the relation between occupational fenvalerate exposure and spermatozoa DNA damage of pesticide factory workers. *Occup Environ Med.* 2004;61(12):999-1005.
31. Kamijima M, Hibi H, Gotoh M, Taki K, Saito I, Wang H, et al. A survey of semen indices in insecticide sprayers. *J Occup Health.* 2004;46(2):109-18.

32. Xia Y, Bian Q, Xu L, Cheng S, Song L, Liu J, et al. Genotoxic effects on human spermatozoa among pesticide factory workers exposed to fenvalerate. *Toxicology*. 2004;203(1-3):49-60.
33. Expertise collective de l'Inserm. « Pesticides et santé – Nouvelles données (2021) ».
34. Haziza, D; Beaumont, JF. On the Construction of Imputation Classes in Surveys. *International Statistical Review*. 2007;75, 25-43.
35. Royston P, White I. Multiple imputation by chained equations (MICE): Implementation in Stata. *Journal of Statistical Software*. 2011;45:1-20.
36. Little., RJA; Rubin., DB. *Statistical analysis with missing data*. Second edition. Wiley Series in Probability and Statistics. Second edition. New York : Wiley Series in Probability and Statistics; 2002. 408 p.
37. Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, Pirkle JL. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environ Health Perspect*. 2005;113(2):192-200.
38. StataCorp. *Stata Statistical Software : Release 14*. College Station, TX: StataCorp LP. 2015.
39. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing. Vienna Australia. 2017.
40. CDC. *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, Volume One, January 2019*. Atlanta: National Center for Environmental Health; 2019. <https://www.cdc.gov/exposurereport/index.html>.
41. Santé Canada. *Cinquième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 5 (2016 à 2017) [En ligne]*. Quebec : Santé Canada; 2019. 439 p. [consulté le 03/11/2021]. Disponible: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/sante-environnement-milieutravail/rapportspublications/contaminantsenvironnementaux/cinquieme-rapport-biosurveillance-humaine.html>.
42. Pirard C, Remy S, Giusti A, Champon L, Charlier C. Assessment of children's exposure to currently used pesticides in wallonia, Belgium. *Toxicol Lett*. 2020;329:1-11.
43. F. Fernández S, Pardo O, Corpas-Burgos F, Yusà V. Exposure and cumulative risk assessment to non-persistent pesticides in Spanish children using biomonitoring. *Sci Total Environ*. 2020;746:140983.
44. Bravo N, Grimalt JO, Bocca B, Pino A, Bin M, Brumatti LV, et al. Urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides in children from an Italian cohort (PHIME, Trieste). *Environ Res*. 2019;176:108508.
45. Bravo N, Grimalt JO, Mazej D, Tratnik JS, Sarigiannis DA, Horvat M. Mother/child organophosphate and pyrethroid distributions. *Environ Int*. 2020;134:105264.
46. Wielgomas B, Piskunowicz M. Biomonitoring of pyrethroid exposure among rural and urban populations in northern Poland. *Chemosphere*. 2013;93(10):2547-53.
47. Dereumeaux C, Saoudi A, Gorla S, Wagner V, De Crouy-Chanel P, Pecheux M, et al. Urinary levels of pyrethroid pesticides and determinants in pregnant French women from the Elfe cohort. *Environ Int*. 2018;119:89-99.
48. Heudorf U, Butte W, Schulz C, Angerer J. Reference values for metabolites of pyrethroid and organophosphorous insecticides in urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health*. 2006;209(3):293-9.
49. Hwang M, Lee Y, Choi K, Park C. Urinary 3-phenoxybenzoic acid levels and the association with thyroid hormones in adults: Korean National Environmental Health Survey 2012-2014. *Sci Total Environ*. 2019;696:133920.

50. Li AJ, Kannan K. Urinary concentrations and profiles of organophosphate and pyrethroid pesticide metabolites and phenoxyacid herbicides in populations in eight countries. *Environ Int.* 2018;121(Pt 2):1148-54.
51. Pearson MA, Lu C, Schmotzer BJ, Waller LA, Riederer AM. Evaluation of physiological measures for correcting variation in urinary output: Implications for assessing environmental chemical exposure in children. *Journal of exposure science & environmental epidemiology.* 2009;19(3):336-42.
52. Berger-Preiss E, Levsen K, Leng G, Idel H, Sugiri D, Ranft U. Indoor pyrethroid exposure in homes with woollen textile floor coverings. *Int J Hyg Environ Health.* 2002;205(6):459-72.
53. Dewalque L, Charlier C, Pirard C. Estimated daily intake and cumulative risk assessment of phthalate diesters in a Belgian general population. *Toxicol Lett.* 2014;231(2):161-8.
54. Katsikantami I, Colosio C, Alegakis A, Tzatzarakis MN, Vakonaki E, Rizos AK, et al. Estimation of daily intake and risk assessment of organophosphorus pesticides based on biomonitoring data - The internal exposure approach. *Food Chem Toxicol.* 2019;123:57-71.
55. Zentai A, Szabó IJ, Kerekes K, Ambrus Á. Risk assessment of the cumulative acute exposure of Hungarian population to organophosphorus pesticide residues with regard to consumers of plant based foods. *Food Chem Toxicol.* 2016;89:67-72.
56. Quindroit P, Crépet A, Brochot C. Estimating human exposure to pyrethroids' mixtures from biomonitoring data using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Environ Res.* 2021;192:110281.
57. Fortes C, Mastroeni S, Pilla MA, Antonelli G, Lunghini L, Aprea C. The relation between dietary habits and urinary levels of 3-phenoxybenzoic acid, a pyrethroid metabolite. *Food Chem Toxicol.* 2013;52:91-6.
58. Ye M, Beach J, Martin JW, Senthilselvan A. Associations between dietary factors and urinary concentrations of organophosphate and pyrethroid metabolites in a Canadian general population. *Int J Hyg Environ Health.* 2015;218(7):616-26.
59. Cai J, Liu B, Zhu X, Su Q. Determination of pyrethroid residues in tobacco and cigarette smoke by capillary gas chromatography. *J Chromatogr A.* 2002;964(1-2):205-11.
60. Rambaud L, Filloi C. . Élaboration de valeurs de référence en population générale à partir d'études avec biomarqueurs. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement.* 2016;77:473.
61. Rambaud L, Saoudi A; Zeghnoun, A; Dereumeaux, C; Filloi, C. . Elaboration de valeurs de références d'exposition à partir de données de biosurveillance. *Santé publique France.* 2017:26 p.
62. Schulz C, Angerer J, Ewers U, Kolossa-Gehring M. The German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health.* 2007;210(3-4):373-82.
63. Heudorf U, Angerer J, Drexler H. Current internal exposure to pesticides in children and adolescents in Germany: urinary levels of metabolites of pyrethroid and organophosphorus insecticides. *Int Arch Occup Environ Health.* 2004;77(1):67-72.
64. Khoury C, Werry K, Haines D, Walker M, Malowany M. Human biomonitoring reference values for some non-persistent chemicals in blood and urine derived from the Canadian Health Measures Survey 2009-2013. *Int J Hyg Environ Health.* 2018;221(4):684-96.
65. Bevan R, Jones K, Cocker J, Assem FL, Levy LS. Reference ranges for key biomarkers of chemical exposure within the UK population. *Int J Hyg Environ Health.* 2013;216(2):170-4.

## Annexe 1 / Liste des variables testées dans les modèles multivariés chez les enfants

---

### Variables

#### Facteurs d'ajustements

Indice de masse corporelle  
Âge  
Sexe  
Ressenti sur les finances du foyer (par la personne référente du ménage)  
Statut tabagique  
Vie en couple (de la personne référente du ménage)  
Créatinine urinaire

#### Déterminants

##### Alimentaires

Consommation de pain, de biscottes et de céréales  
Consommation de viande (totale)  
Consommation de viande bovine  
Consommation de viande volaille  
Consommation de poisson et produits la mer  
Consommation de poisson gras (y compris en conserve)  
Consommation de crustacées, coquillages et mollusques  
Consommation d'œufs  
Consommation de produits laitiers (lait, fromages, yaourts...)  
Consommation de lait  
Consommation de fromages  
Consommation de yaourts  
Consommation de produits laitiers à 0%  
Consommation de matières grasses (huile, beurre, margarine, crème...)  
Quantité d'eau du robinet consommée (comprenant le thé, le café...)  
Consommation de légumes (tous)  
Consommation de légumes d'autrefois non tropicaux (topinambour, panais, rutabaga...) et tropicaux  
Consommation de fruits (tous)  
Consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique : céréales ou pain complet  
Consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique : produits laitiers  
Consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique : Œufs  
Consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique : volaille  
Consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique : viande autre que volaille  
Consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique : fruits (y compris les jus de fruits)  
Consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique : légumes  
Consommation d'aliments issus du jardin ou élevage : produits laitiers  
Consommation d'aliments issus du jardin ou élevage : œufs  
Consommation d'aliments issus du jardin ou élevage : volaille  
Consommation d'aliments issus du jardin ou élevage : viande autre que volaille  
Consommation d'aliments issus du jardin ou élevage : fruits (y compris les jus de fruits)  
Consommation d'aliments issus du jardin ou élevage : légumes  
Consommation d'aliments issus du jardin ou élevage : céréales ou pain complet  
Mode de préparation des fruits (lavage, épluchage, essuyage...) crus ou cuits

---

---

Mode de préparation des légumes (lavage, épluchage, essuyage...) crus ou cuits

Type d'eau consommée

Consommation d'eau du robinet filtrée

Consommation de boissons non alcoolisées

Consommation de boissons alcoolisées (vin, cidre, bière, apéritifs)

### **Environnementaux**

Environnement résidentiel : habitat en centre-ville, en quartier périphérique en bourg, village ou en habitat dispersé, isolé

Habitat en zone résidentielle ou commerçante, industrielle, agricole ou naturelle (forêt, prairie, garrigue...)

Habitat : dans une ferme, une maison individuelle, un appartement dans un immeuble de moins de 20 logements, un appartement dans un immeuble de 20 logements ou plus, un foyer collectif (d'étudiants...), autre (hôtel, caravane, mobile home...)

Dans les 200 mètres autour de l'habitation, existence d'un incinérateur de déchets, d'une décharge de déchets, d'une zone de culture (champs, vergers, serres), d'une voie ferrée (hors métro et tramway), d'une voie routière à grande circulation (ceinture périphérique, départementale, nationale ou autoroute), d'un jardin public (à l'intérieur de votre résidence, square ou jardin public à proximité...)

Fréquence d'aération de votre logement : en automne et en hiver

Fréquence d'aération de votre logement : au printemps et en été

### **Loisirs**

Fréquence d'usinage, de manipulation de bois traités (poutres, meubles anciens...)

Fréquence de travaux dans habitat ancien (ponçage, décapage de vieilles peintures, travaux avec émissions de poussières)

Temps quotidien passé à l'extérieur en été/printemps

Temps quotidien passé à l'extérieur en automne/hiver

Activité de jardinage

Rénovation de bois traité

### **Exposition professionnelle et sur le lieu de travail**

Domaine d'activité actuelle (agriculture ou milieu professionnel avec exposition possible aux pesticides, production de pesticides, toiletteur canin, traitement du bois, usinage de bois traités...)

Domaine d'activité passée (agriculture ou milieu professionnel avec exposition possible aux pesticides, production de pesticides, toiletteur canin, traitement du bois, usinage de bois traités...)

Exposition sur le lieu de travail actuel : poussières végétales ou animales, minérales, métaux, pesticides...

Exposition au travail : insectes ; moisissures, champignons ; mauvaises herbes ; rongeurs...

Exposition aux pesticides : type de traitement : végétaux, semences, sols cultivés, bois, animaux

Exposition aux pesticides : substances : carbamates, glyphosate, organophosphorés, pyréthri-noïdes

### **Exposition aux pesticides**

Fréquence d'utilisation de pesticides sur le potager, les arbres fruitiers, la vigne

Fréquence d'utilisation de pesticides sur les pelouses, allées, buissons, plantes extérieures

Fréquence d'utilisation de pesticides sur les végétaux à l'intérieur du domicile

Fréquence d'utilisation de pesticides au domicile contre les insectes volants (mouches, moustiques, abeilles, guêpes, frelons, mites, etc.)

Fréquence d'utilisation de pesticides au domicile contre les insectes rampants (fourmis, cafards, araignées, etc.)

Fréquence d'utilisation de pesticides au domicile (à l'intérieur ou à l'extérieur) contre les rongeurs (souris, rats, taupes, etc.)

Fréquence d'utilisation de pesticides au domicile pour traiter les literies/textiles, couvertures/tapis/moquettes, sac aspirateur, contre les acariens

Fréquence d'utilisation de pesticides au domicile (à l'intérieur ou à l'extérieur) pour traiter les bois (charpentes, meubles, clôtures, volet, huisserie, parquet...) contre les parasites (termites, capricornes, vrillettes, lyctus, mérérule...)

---

---

Possession d'animaux et si possession d'animaux domestiques, fréquence d'utilisation d'antiparasitaires pour les traiter contre les puces et les tiques

Fréquence d'utilisation à domicile de traitements contre les poux et/ou la gale

Fréquence d'utilisation de répulsifs corporels pour éloigner certains insectes piqueurs (moustiques, tiques, aoûtats...) sur la peau ou sur les vêtements

---

## Annexe 2 / Liste des variables testées dans les modèles multivariés chez les adultes

---

### Variables

#### Facteurs d'ajustements

Indice de masse corporelle  
Âge  
Sexe  
Nombre d'enfants dans le foyer  
Statut tabagique  
Diplôme  
Créatinine urinaire

#### Déterminants

##### Alimentaires

Consommation de pain, de biscottes et de céréales  
Consommation de viande (totale)  
Consommation de viande bovine  
Consommation de viande volaille  
Consommation de poisson et produits la mer  
Consommation de poisson gras (y compris en conserve)  
Consommation de crustacées, coquillages et mollusques  
Consommation d'œufs  
Consommation de produits laitiers (lait, fromages, yaourts...)  
Consommation de lait  
Consommation de fromages  
Consommation de yaourts  
Consommation de produits laitiers à 0%  
Consommation de matières grasses (huile, beurre, margarine, crème...)  
Quantité d'eau du robinet consommée (comprenant le thé, le café...)  
Consommation de légumes (tous)  
Consommation de légumes d'autrefois non tropicaux (topinambour, panais, rutabaga...) et tropicaux  
Consommation de fruits (tous)  
Consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique : céréales ou pain complet  
Consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique : produits laitiers  
Consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique : Œufs  
Consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique : volaille  
Consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique : viande autre que volaille  
Consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique : fruits (y compris les jus de fruits)  
Consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique : légumes  
Consommation d'aliments issus du jardin ou élevage : produits laitiers  
Consommation d'aliments issus du jardin ou élevage : œufs  
Consommation d'aliments issus du jardin ou élevage : volaille  
Consommation d'aliments issus du jardin ou élevage : viande autre que volaille  
Consommation d'aliments issus du jardin ou élevage : fruits (y compris les jus de fruits)  
Consommation d'aliments issus du jardin ou élevage : légumes  
Consommation d'aliments issus du jardin ou élevage : céréales ou pain complet  
Mode de préparation des fruits (lavage, épluchage, essuyage...) crus ou cuits

---

---

Mode de préparation des légumes (lavage, épluchage, essuyage...) crus ou cuits

Type d'eau consommée

Consommation d'eau du robinet filtrée

Consommation de boissons non alcoolisées

Consommation de boissons alcoolisées (vin, cidre, bière, apéritifs)

### **Environnementaux**

Environnement résidentiel : habitat en centre-ville, en quartier périphérique en bourg, village ou en habitat dispersé, isolé

Habitat en zone résidentielle ou commerçante, industrielle, agricole ou naturelle (forêt, prairie, garrigue...)

Habitat : dans une ferme, une maison individuelle, un appartement dans un immeuble de moins de 20 logements, un appartement dans un immeuble de 20 logements ou plus, un foyer collectif (d'étudiants...), autre (hôtel, caravane, mobile home...)

Dans les 200 mètres autour de l'habitation, existence d'un incinérateur de déchets, d'une décharge de déchets, d'une zone de culture (champs, vergers, serres), d'une voie ferrée (hors métro et tramway), d'une voie routière à grande circulation (ceinture périphérique, départementale, nationale ou autoroute), d'un jardin public (à l'intérieur de votre résidence, square ou jardin public à proximité...)

Fréquence d'aération de votre logement : en automne et en hiver

Fréquence d'aération de votre logement : au printemps et en été

### **Loisirs**

Fréquence d'usinage, de manipulation de bois traités (poutres, meubles anciens...)

Fréquence de travaux dans habitat ancien (ponçage, décapage de vieilles peintures, travaux avec émissions de poussières)

Temps quotidien passé à l'extérieur en été/printemps

Temps quotidien passé à l'extérieur en automne/hiver

Activité de jardinage

Rénovation de bois traité

### **Exposition professionnelle et sur le lieu de travail**

Domaine d'activité actuelle (agriculture ou milieu professionnel avec exposition possible aux pesticides, production de pesticides, toiletteur canin, traitement du bois, usinage de bois traités...)

Domaine d'activité passée (agriculture ou milieu professionnel avec exposition possible aux pesticides, production de pesticides, toiletteur canin, traitement du bois, usinage de bois traités...)

Exposition sur le lieu de travail actuel : poussières végétales ou animales, minérales, métaux, pesticides...

Exposition au travail : insectes ; moisissures, champignons ; mauvaises herbes ; rongeurs...

Exposition aux pesticides : type de traitement : végétaux, semences, sols cultivés, bois, animaux

Exposition aux pesticides : substances : carbamates, glyphosate, organophosphorés, pyréthriinoïdes

### **Exposition aux pesticides**

Fréquence d'utilisation de pesticides sur le potager, les arbres fruitiers, la vigne

Fréquence d'utilisation de pesticides sur les pelouses, allées, buissons, plantes extérieures

Fréquence d'utilisation de pesticides sur les végétaux à l'intérieur du domicile

Fréquence d'utilisation de pesticides au domicile contre les insectes volants (mouches, moustiques, abeilles, guêpes, frelons, mites, etc.)

Fréquence d'utilisation de pesticides au domicile contre les insectes rampants (fourmis, cafards, araignées, etc.)

Fréquence d'utilisation de pesticides au domicile (à l'intérieur ou à l'extérieur) contre les rongeurs (souris, rats, taupes, etc.)

Fréquence d'utilisation de pesticides au domicile pour traiter les literies/textiles, couvertures/tapis/moquettes, sac aspirateur, contre les acariens

Fréquence d'utilisation de pesticides au domicile (à l'intérieur ou à l'extérieur) pour traiter les bois (charpentes, meubles, clôtures, volet, huisserie, parquet...) contre les parasites (termites, capricornes, vrillettes, lyctus, méréule...)

---

---

Possession d'animaux et si possession d'animaux domestiques, fréquence d'utilisation d'antiparasitaires pour les traiter contre les puces et les tiques

Fréquence d'utilisation à domicile de traitements contre les poux et/ou la gale

Fréquence d'utilisation de répulsifs corporels pour éloigner certains insectes piqueurs (moustiques, tiques, aoûtats...) sur la peau ou sur les vêtements

---