

SANTÉ
ENVIRONNEMENT

DÉCEMBRE 2021

ÉTUDES ET ENQUÊTES

IMPRÉGNATION DE LA POPULATION
FRANÇAISE PAR LES
CARBAMATES

Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016

Résumé

Imprégnation de la population française par les carbamates

Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016

Les carbamates sont un groupe de pesticides synthétiques. Ils ont été introduits à partir des années 1950 en remplacement des pesticides organochlorés. L'étude Esteban est la première étude à mesurer les niveaux d'imprégnation par des carbamates dans la population générale française âgée de 6 à 17 ans, résidant en France continentale. Dans cette étude, le carbofuranphénol, métabolite de l'insecticide carbofuran, le propoxur et son métabolite le 2-isopropoxyphénol ont été dosés en population générale chez 899 adultes et 500 enfants, inclus dans l'étude entre avril 2014 et mars 2016. Comme à l'étranger, dans les études nord-américaines, ils ont été peu quantifiés. Il semblerait aujourd'hui que l'interdiction des carbamates mesurés dans cette étude pour un usage phytopharmaceutique ou biocide expliquent la faible quantification retrouvée dans l'étude Esteban. La poursuite des mesures de biosurveillance de ces substances permettrait de confirmer cette hypothèse.

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

Citation suggérée : Imprégnation de la population française par les carbamates. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 21 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

ISSN : 2609-2174 / ISBN-NET : 979-10-289-0757-0 / RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / DÉPÔT LÉGAL : DÉCEMBRE 2021

Abstract

Exposure Levels of carbamates in the French population

National biomonitoring program, Esteban 2014-2016

Carbamates are a group of synthetic pesticides. They were introduced from the 1950s to replace organochlorine pesticides. The Esteban study is the first study to measure the levels of carbamate in the general French population aged 6 to 17 years, residing in mainland France. In this study, carbofuranphenol, a metabolite of the insecticide carbofuran, propoxur and its metabolite 2-isopropoxyphenol were determined in the general population in 899 adults and 500 children, included in the study between April 2014 and March 2016. As in abroad, in North American studies, they have been poorly quantified. It now seems that the ban on the carbamates measured in this study for plant protection or biocidal use explains the low quantification found in the Esteban study. Continuation of biomonitoring measures for these substances would confirm this hypothesis.

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

Auteurs

Clémence Fillol¹, Jessica Gane², Amivi Oleko¹, Abdessattar Saoudi², Abdelkrim Zeghnoun²

¹ Santé publique France, Direction santé environnement travail, Saint Maurice, France

² 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.

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.....	2
Auteurs.....	3
Sommaire.....	4
INTRODUCTION	5
1. GÉNÉRALITÉS SUR LES CARBAMATES	6
1.1 Caractérisation, utilisation et réglementation	6
1.1.1 Caractérisation générale	6
1.1.2 Utilisation et réglementation	6
1.2 Exposition de la population aux carbamates.....	6
1.3 Devenir dans l'organisme	6
1.4 Effets sanitaires.....	7
2. MATÉRIEL ET MÉTHODES	8
2.1 Contexte et objectifs	8
2.2 Population	8
2.3 Recueil des données	9
2.4 Collecte et traitement des échantillons biologiques d'urine	9
2.5 Dosages des carbamates et de la créatinine	10
Dosage urinaire des carbamates	10
Dosage de la créatinine urinaire	10
2.6 Analyses statistiques	10
Plan de sondage et pondérations.....	10
Prise en compte de la dilution urinaire	11
Description des niveaux d'imprégnation.....	11
Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation	11
Logiciels utilisés.....	11
3. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES CHEZ LES ENFANTS	12
3.1 Description des niveaux urinaires des carbamates.....	12
3.2 Comparaisons avec des études internationales.....	15
4. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES DE L'IMPRÉGNATION CHEZ LES ADULTES	16
4.1 Description des niveaux urinaires des carbamates.....	16
4.2 Comparaisons avec des études internationales.....	19
Références bibliographiques.....	21

INTRODUCTION

Les carbamates sont un groupe de pesticides synthétiques. Ils ont été introduits à partir des années 1950 en remplacement des pesticides organochlorés.

En France, il existe peu d'études permettant de disposer des données portant sur les niveaux d'imprégnation en population générale par les carbamates. Les analyses présentées dans ce rapport ont été réalisées à partir de sous-échantillons en population générale de 899 adultes et 500 enfants, inclus dans l'étude entre avril 2014 et mars 2016 (1).

Après un bref rappel des généralités sur les carbamates 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 carbamates mesurés dans le cadre de l'étude Esteban.

1. GÉNÉRALITÉS SUR LES CARBAMATES

1.1 Caractérisation, utilisation et réglementation

1.1.1 Caractérisation générale

Les insecticides à base de N-méthylcarbamate, couramment appelés les carbamates, représentent un groupe de pesticides synthétiques. Les insecticides dérivés des carbamates ont été introduits pour la première fois dans les années 1950 en remplacement des pesticides organochlorés, car ils sont moins persistants dans l'environnement et ne se bio-accumulent pas. Ils agissent par une inhibition rapide des cholinestérases des insectes ou nématodes cibles. Ceci constitue également leur mode d'action toxique principal chez les mammifères.

Le carbofuranphénol est un métabolite de l'insecticide carbofuran, du groupe des carbamates, et de ses dérivés, à savoir le benfuracarbe, le carbosulfan, ainsi que le furathiocarbe.

Le 2-isopropoxyphénol est un métabolite précis du propoxur qui a été utilisé à l'échelle internationale en remplacement du dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT).

1.1.2 Utilisation et réglementation

Le carbofuran est un insecticide et un nématicide. Il a été utilisé en agriculture pour lutter contre une grande variété d'insectes défoliateurs et fousseurs qui s'attaquent à de nombreuses cultures fruitières et maraîchère. Il est interdit en France pour un usage agricole depuis 2008.

Le propoxur est un insecticide de la famille des carbamates, utilisé notamment comme antiparasitaire pour les animaux domestiques (colliers antipuces). Il était également l'une des principales substances actives des produits commerciaux Baygon® ou Blattanex®, employés pour lutter contre les insectes volants ou rampants. Il était utilisé internationalement, en remplacement du DDT, pour la lutte antivectorielle (paludisme notamment). Il n'a pas d'autorisation pour un usage agricole et n'est plus autorisé en tant que biocide¹ depuis 2009.

1.2 Exposition de la population aux carbamates

En population générale, l'exposition se fait majoritairement par voie orale, notamment à travers la consommation de fruits et légumes. Toutefois, dans le cadre de l'Étude de l'alimentation totale 2 (EAT2), aucun résidu de propoxur n'a été détecté dans les aliments analysés (2) et le propoxur est généralement non détecté dans les eaux destinées à la consommation.

Différentes études réalisées en France depuis 2001 ont mis en évidence la présence de pesticides dans l'air intérieur des logements, souvent à des concentrations supérieures à celles dans l'air extérieur (3). L'étude Expope en 2005 a montré que les pyréthriinoïdes étaient les insecticides les plus fréquemment retrouvés dans les logements (3). Le propoxur était également retrouvé. Les carbamates n'ont pas été retrouvés en 2014 dans l'étude Pesti'home (4), l'enquête nationale sur les utilisations domestiques de pesticides.

1.3 Devenir dans l'organisme

L'absorption des carbamates est importante et rapide quelle que soit la voie d'exposition. Leur métabolisme est complexe et fournit des composés plus polaires et plus hydrosolubles dont l'élimination (urinaire en majorité) est rapide, quasiment complète en 2 à 3 jours après absorption orale. La majorité des carbamates a une demi-vie d'élimination de 3 à 8 heures (5).

¹ [L_2009096FR.01003701.xml \(europa.eu\)](#)

Plus particulièrement, le propoxur est rapidement absorbé par les voies gastro-intestinale, cutanée et plus minoritairement par la voie respiratoire. Il est ensuite rapidement métabolisé par des réactions de dépropylation, d'hydrolyse et d'hydroxylation, majoritairement en 2-IPP (83 %) (6). Le propoxur et son métabolite sont excrétés principalement dans l'urine (60 %) et dans une moindre mesure dans les fèces, avec une demi-vie de 3 à 4 jours (7).

1.4 Effets sanitaires

Il n'existe pas de nouvelles études publiées à ce jour chez l'homme concernant les carbamates dans l'expertise collective de l'Inserm de 2021 renforçant le lien suggéré par la précédente expertise de 2013. Pour rappel, celle-ci considérait comme forte la présomption d'un lien entre la survenue de lymphome non hodgkinien et l'exposition aux pesticides (sans distinction du produit). Lorsque les produits individuels étaient considérés, une présomption modérée était aussi rapportée pour les agriculteurs (8).

Plusieurs études ont permis d'impliquer certaines familles ou matières actives de pesticides avec des troubles de la grossesse et du développement dont les carbamates (propoxur).

Enfin, en considérant l'analyse de nombreuses études transversales, l'Inserm (2013) a mis en évidence une présomption moyenne d'un lien entre l'exposition aux pesticides (sans distinction) et la survenue de paramètres séminaux inférieurs aux normes de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), de l'infertilité et d'une faible fécondabilité. Parmi les produits mis en lien avec des atteintes spermatiques, on retrouve des organochlorés, des organophosphorés, des pyréthriinoïdes, des hydrocarbures aliphatiques ou bromés et des carbamates².

² [Les risques sanitaires des pesticides : des pistes d'action pour en réduire les impacts \(inspq.gc.ca\)](https://inspq.gc.ca)

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 sanitaire³), 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 carbamates ;
- 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 carbamates étaient les suivants :

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

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 carbamates dans les urines a été réalisé sur des sous-échantillons aléatoires d'adultes et d'enfants, représentatifs de la population vivant en France, chez lesquels la quantité de matrice urinaire était suffisante pour la réalisation du dosage. Ainsi, ils ont été mesurés sur un sous-échantillon de 899 adultes et 500 enfants.

³. 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 (Anses).

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 (1).

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 conservés 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 carbamates 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 carbamates et de la créatinine

Dosage urinaire des carbamates

Les échantillons d'urines étaient conditionnés dans des cryotubes en polypropylène (PP). Le laboratoire Laboceca disposait d'un volume de 10 mL d'urine pour le dosage des carbamates.

L'analyse des carbamates se compose de 2 grandes étapes : l'extraction sur phase solide (SPE) et la détection/quantification. L'extraction se fait par SPE-off line selon la technique de la microélution. La phase utilisée est une Oasis-HLB en format 96 puits. L'extraction est réalisée après une dilution au demin en milieu acide et ajout des étalons internes. Les échantillons sont élués avec une solution méthanol/acétonitrile. L'analyse est réalisée en chromatographie en phase liquide avec détection par spectrométrie de masse, en tandem (UPLC-MS/MS).

Les limites de quantification étaient déterminées selon la norme NF T90-210 par détermination 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 à 30%.

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⁻¹. Les CV de répétabilité et de fidélité intermédiaire étaient inférieurs à 2%. L'incertitude ($k=2$) était inférieure à 3 % et les biais de justesse inférieurs à 4 %.

2.6 Analyses statistiques

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 (1).

Le dosage des carbamates 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 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 (9). 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...).

Prise en compte de la dilution urinaire

Pour les analyses descriptives, des tableaux séparés sont présentés pour la concentration en carbamates exprimée par volume d'urine et la concentration en carbamates 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) (10) 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 $< 0,3 \text{ g. L}^{-1}$ et $> 3 \text{ g. L}^{-1}$ 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 carbamates à la fois en $\mu\text{g. L}^{-1}$ et en $\mu\text{g. g}^{-1}$ de créatinine.

Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation

Aucune recherche de déterminants n'a pu être effectuée en raison de la faible quantification des carbamates ($< 60 \%$).

Logiciels utilisés

Les analyses statistiques ont été réalisées avec la version 14 de STATA (11) et la version R 3.4.0 (12) qui, via le package (SURVEY), permet l'analyse des données issues d'un plan de sondage complexe.

3. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES CHEZ LES ENFANTS

3.1 Description des niveaux urinaires des carbamates

Les concentrations urinaires des carbamates dans Esteban ont été mesurées sur un sous échantillon de 500 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 carbamates, respectivement en $\mu\text{g. L}^{-1}$ et en $\mu\text{g. g}^{-1}$ de créatinine, sont présentés dans les tableaux 1 et 2. Ils étaient peu quantifiés : entre 2,2 % et 11,6 %. Le 2-IPP (11,6 %), métabolite du propoxur, était plus quantifié que la substance mère (6 %). Les moyennes géométriques n'ont pu être calculées pour aucun des carbamates ou métabolites en raison de leur faible quantification.

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

Biomarqueurs (% > LOQ)	N	MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95	Maximum
Carbofuranphénol (2,2 %)										
Total (6-17 ans)	500	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	12,2
Âge (ans)										
[6-10]	206	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	12,2
[11-14]	201	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	6,7
[15-17]	93	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	7,7
Sexe										
Garçon	238	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	12,2
Fille	262	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	7,9
Propoxur (6 %)										
Total (6-17 ans)	500	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,05	[< LOQ ; 0,07]	0,52
Âge (ans)										
[6-10]	206	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,05	[< LOQ ; 0,08]	0,15
[11-14]	201	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,05	[< LOQ ; 0,08]	0,52
[15-17]	93	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,09	[< LOQ ; 0,24]	0,36
Sexe										
Garçon	238	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,05	[< LOQ ; 0,12]	0,36
Fille	262	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,05	[< LOQ ; 0,07]	0,52
2-IPP (11,6 %)										
Total (6-17 ans)	500	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,12	0,30	[0,17 ; 0,36]	1,35
Âge (ans)										
[6-10]	206	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,11	0,25	[0,11 ; 0,74]	1,35
[11-14]	201	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,06	0,21	[0,12 ; 0,59]	0,93
[15-17]	93	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,16	0,32	[< LOQ ; 0,39]	0,47
Sexe										
Garçon	238	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,20	0,34	[0,21 ; 0,43]	1,35
Fille	262	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,02	0,13	[< LOQ ; 0,25]	1,05

LOD = 1 $\mu\text{g. L}^{-1}$; LOQ = 5 $\mu\text{g. L}^{-1}$ pour le carbofuranphénol ; LOD = 0,02 $\mu\text{g. L}^{-1}$; LOQ = 0,05 $\mu\text{g. L}^{-1}$ pour le propoxur et le 2-IPP

Tableau 2. Distribution des concentrations urinaires des métabolites des carbamates ($\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine) des enfants âgés de 6 à 17 ans en France continentale (2014-2016)

Biomarqueurs (%) > LOQ)	N	MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95	Maximum
Carbofuranphénol (2,2 %)										
Total (6-17 ans)	500	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	16,2
Âge (ans)										
[6-10]	206	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	16,2
[11-14]	201	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	9,0
[15-17]	93	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	13,3
Sexe										
Garçon	238	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	16,1
Fille	262	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	16,2
Propoxur (6,0 %)										
Total (6-17 ans)	500	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,09	[< LOQ ; 0,10]	0,90
Âge (ans)										
[6-10]	206	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,09	[< LOQ ; 0,12]	0,25
[11-14]	201	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,08	[< LOQ ; 0,10]	0,90
[15-17]	93	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,11	[< LOQ ; 0,27]	0,27
Sexe										
Garçon	238	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,10	[< LOQ ; 0,12]	0,25
Fille	262	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,07	[< LOQ ; 0,10]	0,90
2-IPP (11,6 %)										
Total (6-17 ans)	500	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,11	0,26	[0,17 ; 0,45]	1,64
Âge (ans)										
[6-10]	206	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,12	0,45	[0,12 ; 0,73]	1,64
[11-14]	201	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,08	0,26	[0,09 ; 0,54]	1,19
[15-17]	93	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,12	0,23	[< LOQ ; 0,27]	0,40
Sexe										
Garçon	238	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,18	0,39	[0,23 ; 0,49]	1,64
Fille	262	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,06	0,22	[< LOQ ; 0,48]	1,43

3.2 Comparaisons avec des études internationales

Le tableau 3 présente les concentrations urinaires en métabolites de carbamates retrouvés dans différentes études à l'étranger car aucune étude française n'avait précédemment mesuré dans un échantillon de la population générale les carbamates ou leurs métabolites.

Seules deux études nord-américaines (13, 14) ont mesuré le carbofuranphénol et le 2-IPP en population générale. Ces deux études : l'étude étasunienne (Nhanes) et l'étude canadienne (ECMS) n'ont pas quantifié le carbofuranphénol et le 2-IPP chez les enfants. Dans l'étude Esteban, le pourcentage de quantification du métabolite : 2-IPP était plus élevé mais la limite de quantification de celui-ci était inférieure à celle de ces deux études.

Tableau 3. Comparaison des concentrations urinaires moyennes des métabolites des carbamates (en µg.L⁻¹) observées chez les enfants en France et à l'étranger

Pays / Étude	Année d'étude	Population	N	LOD	LOQ	% > LOD ou % > LOQ	MG	P95
Carbofuranphénol								
France – Esteban	2014-2016	6-17 ans	500	1	5	2,2 (LOQ)	NC	< LOQ
Canada, ECMS 2 (13)	2009-2011	6-11 ans	516	0,1		0 (LOD)	NC	< LOD
Canada, ECMS 2 (13)	2009-2011	12-19 ans	511	0,1		0 (LOD)	NC	< LOD
États-Unis, NHANES (14)	2001-2002	6-11 ans	578	0,4			NC	< LOD
États-Unis, NHANES (14)	2001-2002	12-19 ans	827	0,4			NC	< LOD
Propoxur								
France - Esteban	2014-2016	6-17 ans	500	0,02	0,05	6,0 (LOQ)	NC	0,05
2-IPP								
France - Esteban	2014-2016	6-17 ans	500	0,02	0,05	11,6 (LOQ)	NC	0,30
Canada, ECMS 2 (13)	2009-2011	6-11 ans	516	0,05		0 (LOD)	NC	< LOD
Canada, ECMS 2 (13)	2009-2011	12-19 ans	512	0,05		0,6 (LOD)	NC	< LOD
États-Unis, NHANES (14)	2001-2002	6-11 ans	574	0,4			NC	< LOD
États-Unis, NHANES (14)	2001-2002	12-19 ans	820	0,4			NC	< LOD

NC : non calculé

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

4.1 Description des niveaux urinaires des carbamates

Les concentrations urinaires des carbamates dans Esteban ont été mesurées sur un sous échantillon de 899 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 4 et 5. Comme pour l'échantillon des enfants, ils étaient peu quantifiés : entre 1,7 % et 8,5 %. Les moyennes géométriques n'ont pu être calculées pour aucun des carbamates ou métabolites.

Tableau 4. Distribution des concentrations urinaires des métabolites des carbamates ($\mu\text{g. L}^{-1}$) des adultes de 18 à 74 ans en France continentale (2014-2016)

Biomarqueurs (% > LOQ)	N	MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95	Maximum
Carbofuranphénol (1,7 %)										
Total (18-74 ans)	899	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	13,4
Âge (ans)										
[18-29]	54	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	6,1
[30-44]	213	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	7,5
[45-59]	334	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	13,4
[60-74]	298	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	7,1
Sexe										
Homme	392	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	6,6
Femme	507	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	13,4
Propoxur (6,0 %)										
Total (18-74 ans)	899	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,05	[< LOQ ; 0,10]	0,97
Âge (ans)										
[18-29]	54	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,02	[< LOQ ; 0,02]	0,83
[30-44]	213	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,07	[< LOQ ; 0,15]	0,38
[45-59]	334	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,04	[< LOQ ; 0,13]	0,97
[60-74]	298	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,05	[< LOQ ; 0,11]	0,66
Sexe										
Homme	392	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,04	[< LOQ ; 0,08]	0,83
Femme	507	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,06	[< LOQ ; 0,12]	0,97
2-IPP (8,5 %)										
Total (18-74 ans)	899	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,11	[0,06 ; 0,13]	1,71
Âge (ans)										
[18-29]	54	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,11	[< LOQ ; 0,38]	0,48
[30-44]	213	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,06	[< LOQ ; 0,10]	0,46
[45-59]	334	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,13	[< LOQ ; 0,21]	1,08
[60-74]	298	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,10	[0,05 ; 0,26]	1,71
Sexe										
Homme	392	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,09	[< LOQ ; 0,18]	1,71
Femme	507	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,13	[0,06 ; 0,17]	0,90

LOD = 1 $\mu\text{g. L}^{-1}$; LOQ = 5 $\mu\text{g. L}^{-1}$ pour le carbofuranphénol ; LOD = 0,02 $\mu\text{g. L}^{-1}$; LOQ = 0,05 $\mu\text{g. L}^{-1}$ pour le propoxur et le 2-IPP

Tableau 5. Distribution des concentrations urinaires des métabolites des carbamates ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine) des adultes de 18 à 74 ans en France continentale (2014-2016)

Biomarqueurs (% > LOQ)	N	MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95	Maximum
Carbofuranphénol (1,7 %)										
Total (18-74 ans)	899	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	33,3
Âge (ans)										
[18-29]	54	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	8,0
[30-44]	213	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	17,6
[45-59]	334	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	30,4
[60-74]	298	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	33,3
Sexe										
Homme	392	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	10,6
Femme	507	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	33,3
Propoxur (6,0 %)										
Total (18-74 ans)	899	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,13	[0,11 ; 0,15]	2,03
Âge (ans)										
[18-29]	54	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,08	[0,04 ; 0,13]	0,47
[30-44]	213	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,14	[0,08 ; 0,30]	0,66
[45-59]	334	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,13	[0,10 ; 0,24]	1,35
[60-74]	298	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,17	[0,12 ; 0,32]	2,03
Sexe										
Homme	392	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,12	[0,07 ; 0,15]	0,63
Femme	507	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,15	[0,12 ; 0,25]	2,03
2-IPP (8,5 %)										
Total (18-74 ans)	899	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,19	[0,14 ; 0,30]	2,96
Âge (ans)										
[18-29]	54	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,14	[0,06 ; 0,53]	0,53
[30-44]	213	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,12	[0,08 ; 0,22]	1,18
[45-59]	334	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,22	[0,13 ; 0,43]	1,79
[60-74]	298	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,21	[0,13 ; 0,62]	2,96
Sexe										
Homme	392	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,15	[0,08 ; 0,22]	1,18
Femme	507	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,24	[0,14 ; 0,46]	2,95

4.2 Comparaisons avec des études internationales

Le tableau 6 présente les concentrations urinaires en métabolites de carbamates retrouvés dans les études à l'étranger. Les concentrations mesurées dans le volet périnatal du programme national de biosurveillance (15) sont également mentionnées à titre indicatif. Comme pour la population des enfants, seules deux études nord-américaines (13, 14) ont mesuré les carbamates ou leurs métabolites et ne les ont pas quantifiés dans la population adulte étasunienne ou canadienne. Comme chez les enfants, dans l'étude Esteban, le pourcentage de quantification pour le métabolite 2-IPP est plus élevé que dans les études nord-américaines mais la limite de quantification est inférieure dans l'étude Esteban à celle de ces deux études.

Tableau 6. Comparaison des concentrations urinaires moyennes des métabolites des carbamates (en $\mu\text{g.L}^{-1}$) observées chez les adultes en France et à l'étranger

Pays / Étude	Année de l'étude	Population	N	LOD	LOQ	% > LOD ou % > LOQ	MG	P95
Carbofuranphénol								
France - Esteban	2014-2016	18-74 ans	899	1	5	1,7 (LOQ)	NC	< LOQ
Canada, ECMS 2 (13)	2009-2011	20-79 ans	1008	0,1		0 (LOD)	NC	< LOD
États-Unis, NHANES (14)	2001-2002	20-59 ans	1125	0,4			NC	< LOD
Propoxur								
France - Esteban	2014-2016	18-74 ans	899	0,02	0,05	6,0 (LOQ)	NC	0,05
France, Volet Périnatal, Elfe (15)	2011	Femmes enceintes	1036	0,02	0,05	3,2 (LOQ)	NC	< LOQ
2-IPP								
France - Esteban	2014-2016	18-74 ans	899	0,02	0,05	8,5 (LOQ)	NC	0,11
France, Volet Périnatal, Elfe (15)	2011	Femmes enceintes	1036	0,02	0,05	17 (LOQ)	NC	0,25
Canada, ECMS 2 (13)	2009-2011	20-79 ans	1008	0,05		0,2 (LOD)	NC	< LOD
États-Unis, NHANES (14)	2001-2002	20-59 ans	1109	0,4			NC	< LOD

NC : non calculé

5. DISCUSSION/CONCLUSION

L'étude Esteban est la première étude à mesurer les niveaux d'imprégnation par les métabolites des carbamates dans la population générale française âgée de 6 à 17 ans, résidant en France continentale. Précédemment, le 2-IPP, le métabolite du propoxur, avait été mesuré dans le volet périnatal du programme national de biosurveillance. Tout comme dans l'étude Esteban, celui-ci était peu quantifié dans la population des femmes ayant accouché en 2011 en France métropolitaine. À l'étranger, dans les études nord-américaines, les carbamates étaient également peu ou pas quantifiés dans la population générale. Il semblerait aujourd'hui que l'interdiction des carbamates mesurés dans cette étude pour un usage phytopharmaceutique ou biocide expliquent la faible quantification retrouvée dans l'étude Esteban.

Références bibliographiques

1. 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.
2. Anses. 2011b. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2). Tome 2 : résidus de pesticides, additifs, acrylamide, hydrocarbures aromatiques polycycliques. Maisons-Alfort: Anses, 2011.
3. 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.
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. Testud F. Les carbamates anticholinestérasiques. In : Testud F, Garnier R, Delemotte B, eds. *Toxicologie humaine des produits phytosanitaires*. Paris : Eska - Lacassagne, 2001:91-104.
6. Feldmann RJ, Maibach HI. Percutaneous penetration of some pesticides and herbicides in man. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1974;28(1):126-32.
7. Brouwer R, van Maarleveld K, Ravensberg L, Meuling W, de Kort W, van Hemmen JJ. Skin contamination, airborne concentrations, and urinary metabolite excretion of propoxur during harvesting of flowers in greenhouses. *Am J Ind Med.* 1993;24(5):593-603.
8. Expertise collective de l'Inserm. « Pesticides et santé – Nouvelles données (2021) ».
9. Haziza DB, Beaumont, JF.. On the Construction of Imputation Classes in Surveys. *International Statistical Review.* 2007;75, 25-43.
10. 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.
11. StataCorp. *Stata Statistical Software : Release 14*. College Station, TX: StataCorp LP. 2015.
12. R Core Team.. *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing. Vienna Australia. 2017.
13. Haines DA, Saravanabhavan G, Werry K, Khoury C. An overview of human biomonitoring of environmental chemicals in the Canadian Health Measures Survey: 2007-2019. *Int J Hyg Environ Health.* 2017;220(2 Pt A):13-28.
14. 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>.
15. 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.