

Résumé

Imprégnation de la population française par les pesticides organophosphorés

Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016

Dans le cadre du programme national de biosurveillance, l'étude transversale Esteban conduite en 2014-2016 a permis de mesurer les niveaux d'imprégnation par les pesticides organophosphorés dans la population française continentale, notamment pour la première fois chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, et pour la seconde fois chez les adultes âgés de 18 à 74 ans. La mesure des concentrations urinaires des organophosphorés spécifiques a été réalisée sur un sous-échantillon constitué de 245 enfants et 754 adultes, et celle des organophosphorés non spécifiques a été réalisée sur un sous-échantillon constitué de 500 enfants et 899 adultes.

Les pesticides organophosphorés spécifiques mesurés en population générale dans le cadre de l'étude Esteban étaient, soit très peu quantifiables (< 4 %) (chlorpyrifos, chlorpyrifos-oxon, chlorpyrifos méthyl, 3,5,6-trichloro-2-pyridinol TCPy, 4-nitrophénol), soit à 100 % non quantifiables (chlorpyrifos méthyl-oxon, parathion, parathion méthyl). Les métabolites dialkylphosphates (DEP, DETP, DEDTP, DMP et DMDTP) ont été chacun mesurés à des niveaux de concentration quantifiables chez moins de la moitié de l'échantillon, à l'exception du DMTP qui a été quantifié chez respectivement 92,6 % des enfants et 82,5 % des adultes. Le DMDTP et le DEDTP ont été très peu quantifiés à la fois chez les enfants et chez les adultes (< 3 %). La concentration urinaire moyenne (moyenne géométrique) du DMTP était de 4,01 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (4,06 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ créatinine) chez les enfants et de 2,78 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (2,002 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ créatinine) chez les adultes. Les résultats de l'étude Esteban montrent que les valeurs de référence d'exposition (VRE) des métabolites dialkylphosphates sont plus élevées chez les enfants comparés aux adultes, à l'exception du DEP qui présente chez les enfants une VRE de moitié, la VRE des adultes. Les distributions des concentrations des métabolites dialkylphosphates chez les adultes dans l'étude Esteban sont globalement moins élevées ou similaires à celles observées dans l'étude ENNS. La comparaison des niveaux d'imprégnation avec les études internationales reste limitée, compte tenu des faibles pourcentages de quantification des dialkylphosphates dans Esteban et des différences méthodologiques entre les études ou des différences dans les méthodes de report des résultats. L'analyse des déterminants de l'exposition n'a pas permis de mettre en évidence des sources d'exposition aux pesticides organophosphorés chez les enfants. Toutefois, les plus jeunes enfants avaient des concentrations en DMTP plus élevées que les enfants plus âgés. Chez les adultes, le fait de déclarer ne pas consommer, ou consommer moins d'une fois par mois, un aliment issu de l'agriculture biologique (produits laitiers, œufs, volaille et autres viandes, fruits et légumes, céréales ou pain complet) était associé à une augmentation de la concentration moyenne urinaire en DMTP.

La forte baisse des niveaux d'imprégnation par les métabolites dialkylphosphates en population française sur les dix dernières années pourrait résulter du déclin de l'usage des pesticides organophosphorés en France, substitués par les pyréthrinoïdes. Toutefois, il semble demeurer des sources d'exposition environnementale et alimentaire aux organophosphorés en population générale en France. Il est important de poursuivre le suivi des tendances temporelles de cette exposition dans la population, pour les substances encore détectées à ce jour.

MOTS CLÉS : MÉTABOLITES ORGANOPHOSPHORÉS ; 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 organophosphorés spécifiques et non spécifiques. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021, 60 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

ISBN-NET 979-10-289-0749-5 / RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / DÉPÔT LÉGAL : NOVEMBRE 2021

Abstract

Exposure levels of organophosphate pesticides in the French population

National biomonitoring program, Esteban 2014-2016

As part of the national biomonitoring program, the Esteban cross-sectional study (2014-2016) has measured the levels of impregnation with organophosphate pesticides in the continental French population, in particular for the first time in children aged 6 to 17 years, and for the second time in adults aged 18 to 74 years. The measurement of urinary concentrations of specific organophosphates was done on an Esteban sub-sample consisting of 245 children and 754 adults, and that of non-specific organophosphates was done on an Esteban sub-sample consisting of 500 children and 899 adults.

The specific organophosphate pesticides measured from the Esteban general population were, either at very low quantifiable concentrations (< 4%) (chlorpyrifos, chlorpyrifos-oxon, chlorpyrifos methyl, 3,5,6-trichloro-2-pyridinol TCPy, 4-nitrophenol), or 100% non-quantifiable (chlorpyrifos methyl-oxon, parathion, methyl parathion). The dialkylphosphate metabolites (DEP, DETP, DEDTP, DMP and DMDTP) were each measured at quantifiable concentration levels in less than half of the Esteban participants, except the DMTP, which was quantified in 92.6% and 82.5% of children and adults, respectively. DMDTP and DEDTP were measured at very low quantifiable concentrations in both children and adults (< 3%). The urinary geometric mean of DMTP was 4.01 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (4.06 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ creatinine) in children and 2.78 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (2.002 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ creatinine) in adults. The results of the Esteban study show that the reference values of exposure (ERV) of the dialkylphosphate metabolites are higher in children compared to adults, except for DEP, which shows in children an ERV that is half the ERV in adults. Globally, the distributions of the dialkylphosphate metabolite concentrations in adults from the Esteban study are lower or similar to those observed from the ENNS study. The comparison of the exposure levels with international studies is limited, because of the low quantification percentages of dialkylphosphates in the Esteban study and the methodological differences between studies or in the reporting results. The analysis of the determinants of exposure did not succeed to identify the sources of exposure to organophosphate pesticides in children. However, the younger children had higher DMTP concentrations than the older children. In adults, the fact of declaring that they do not consume, or consume less than once a month, a food from organic farming (dairy products, eggs, poultry and other meats, fruits and vegetables, cereals or wholemeal bread) was associated with an increase in the mean level of the urinary DMTP concentration.

The sharp decline in the levels of exposure by the dialkylphosphate metabolites in the French population over the past ten years could result from the decline in the use of organophosphate pesticides in France, substituted by the pyrethroids. However, it seems to remain environmental and dietary sources of exposure to organophosphates in the general population in France. It should be important to continue monitoring the temporal trends of this exposure in the population, for the substances still detected to date.

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

Auteurs

Romuald Tagne-Fotso, Clémence Fillol, Jessica Gane, Amivi Oleko, Abdessattar Saoudi, Abdelkrim Zeghnoun

Santé publique France, Direction santé environnement Travail, Saint Maurice, France

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'alimentation, 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.....	1
Abstract.....	2
Auteurs.....	3
Introduction.....	6
1. Généralités sur les pesticides organophosphorés.....	7
1.1 Caractérisation, utilisation et réglementation	7
Caractérisation générale	7
Utilisation et réglementation	7
1.2 Exposition de la population aux pesticides organophosphorés	8
Expositions alimentaires.....	8
Expositions via les eaux de distribution.....	8
Expositions environnementales (via l'air extérieur et les sols)	8
Expositions via l'air intérieur et les poussières dans l'habitat.....	9
Expositions professionnelles	9
1.3 Devenir dans l'organisme	9
Absorption et distribution	9
Métabolisme	10
Élimination	10
1.4 Effets sanitaires	10
Effets sur le système nerveux	10
Effets cancérogènes.....	10
Exposition prénatale	11
Perturbation du système endocrinien.....	11
1.5 Mesure et interprétation des niveaux urinaires des pesticides organophosphorés.....	11
Mesure des niveaux d'imprégnation.....	11
Interprétation	12
2. Matériel et méthodes	14
2.1 Contexte et objectifs	14
2.2 Population	14
2.3 Recueil des données	15
2.4 Collecte et traitement des échantillons biologiques d'urine	15
2.5 Dosages des pesticides organophosphorés et de la créatinine.....	16
Dosage urinaire des pesticides organophosphorés	16
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
3. Résultats des analyses descriptives et des déterminants de l'imprégnation chez les enfants	20
3.1 Description des niveaux urinaires des métabolites des pesticides organophosphorés.....	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 organophosphorés chez les enfants.....	30

4. Résultats des analyses descriptives et des déterminants de l'imprégnation chez les adultes	31
4.1 Description des niveaux urinaires des métabolites des pesticides organophosphorés.....	31
4.2 Comparaisons avec des études françaises et internationale	36
Niveaux mesurés en France.....	36
Niveaux mesurés dans les études étrangères	36
4.3 Déterminants de l'imprégnation par les organophosphorés chez les adultes	41
5. Discussion.....	43
Mesure de l'imprégnation aux pesticides organophosphorés	43
Niveaux d'imprégnation par les pesticides organophosphorés.....	44
Déterminants de l'imprégnation par les pesticides organophosphorés.....	45
6. Valeurs de référence d'exposition (VRE) aux organophosphorés non spécifiques, à partir des résultats de l'étude ESTEBAN	48
6.1 Méthodologie.....	48
6.2 Valeurs de références à partir des données de l'étude Esteban	48
7. Conclusion	51
Bibliographie	52
Annexe 1 – Tableaux des comparaisons internationales France vs Canada pour des classes d'âge similaires	56
Annexe 2 – Liste des variables testées dans les modèles d'analyses statistiques.....	59

INTRODUCTION

Les organophosphorés sont une famille de substances chimiques composées d'un groupement phosphate (ou thio- ou dithio-phosphate) et d'un groupement organique. Ils ont été longtemps utilisés, à partir des années 1950, comme pesticides de substitution aux pesticides organochlorés, à l'instar du dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), très persistant dans l'environnement. Ils peuvent se lier de manière covalente avec le résidu sérine dans le site actif de l'acétylcholinestérase et par conséquent empêcher sa fonction naturelle dans le catabolisme des neurotransmetteurs. Cette puissante capacité d'inhibition de la cholinestérase n'est cependant pas spécifique aux insectes et peut se produire à la fois dans la faune et chez l'homme.

Les pesticides organophosphorés ont été principalement utilisés comme insecticides dans les domaines agricoles, horticoles et forestiers, mais aussi pour divers autres usages (acaricides, rodenticides, nématicides, herbicides). Ils entraient dans la composition de produits utilisés dans le cadre domestique (jardins, potagers) et dans les habitations (traitements d'intérieur, plantes d'intérieur). Les organophosphorés ont également été utilisés dans le domaine de l'industrie du textile (traitement et protection) et pétrochimique (additifs dans certains dérivés de plastiques ou de pétrole). Ils ont également été utilisés comme antiparasitaires pour animaux d'élevage ou domestiques, entrant dans la composition de colliers antipuces à usage vétérinaire. Chez l'homme, certains organophosphorés ont été utilisés dans le cadre médical pour le traitement de pathologies telles la myasthénie grave et le glaucome, mais également dans la composition des antipoux.

Le tétrachlorvinphos et le parathion sont des insecticides organophosphorés classés possiblement cancérigène pour l'homme (groupe 2B) par le CIRC en 2015. Déjà en 1991, le dichlorvos, insecticide et acaricide, avait été classé 2B sur la base des expérimentations animales. Les organophosphorés ont en commun leur effet sur le système nerveux caractérisé par un blocage de la dégradation de l'acétylcholine. Une exposition massive ou chronique aux organophosphorés peut être responsable de nombreux troubles et dysfonctionnements du système nerveux central et périphérique à large spectre symptomatologique (maux de tête, fatigue, vomissements, bradycardie, paralysie...) jusqu'à des atteintes neurologiques graves (polyneuropathie). Des études épidémiologiques couvrant diverses populations en milieu urbain et agricole, ont lié les expositions aux organophosphorés pendant le développement fœtal à un développement cognitif, comportemental et social plus faible chez les enfants (1). Des études ont également suggéré le fait qu'une exposition aux organophosphorés peut affecter le système reproducteur male par une altération des fonctions endocriniennes hypothalamiques et/ou hypophysaires et les processus gonadiques (2).

En France, il existe peu d'études permettant de disposer des données portant sur les niveaux d'imprégnation en population générale par les pesticides organophosphorés. L'étude ENNS conduite en 2006-2007 avait permis de disposer de premières données sur un échantillon de la population général adulte vivant en France continentale (3). Dix ans après l'étude ENNS, l'étude Esteban a permis de mesurer les niveaux d'imprégnation par les métabolites dialkylphosphates des pesticides organophosphorés dans la population française continentale âgée de 6 à 74 ans, ainsi qu'à certains organophosphorés spécifiques. Les analyses présentées dans ce rapport ont été réalisées chez 899 adultes et 500 enfants pour la mesure des organophosphorés non spécifiques (métabolites dialkylphosphates communs), et chez 754 adultes et 245 enfants pour la mesure des organophosphorés spécifiques, inclus dans l'étude entre avril 2014 et mars 2016 (4).

Après un rappel des généralités sur les organophosphorés 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 non spécifiques des organophosphorés et de certains organophosphorés spécifiques mesurés dans le cadre de l'étude Esteban, ainsi que l'analyse des déterminants de l'exposition pour certains métabolites (ceux dont les taux de quantification étaient suffisamment élevés, supérieurs à 60 %).

1. GÉNÉRALITÉS SUR LES PESTICIDES ORGANOPHOSPHORÉS

1.1 Caractérisation, utilisation et réglementation

Caractérisation générale

Les organophosphorés sont une famille d'insecticides synthétiques composés d'un radical organique et d'un groupement phosphate. La première synthèse d'un organophosphoré, le TEPP (tétra-éthylpyrophosphate), remonte à 1854. Sa commercialisation à partir de l'année 1942 sera vite abandonnée, car très toxique, et remplacée par d'autres composés organophosphorés tout aussi efficaces, comme le parathion. Il existe également plusieurs sous-classes chimiques de composés organophosphorés, à l'exemple des phosphonothioates, des phosphoramidates, des phosphonates et autres (5).

Les pesticides organophosphorés peuvent selon la nature du groupe fonctionnel être classés en 3 groupes : les composés aliphatiques, généralement hautement toxiques et peu stables (acéphate, dichlorvos, diméthoate, disulfoton, malathion, méthamidophos, mévinphos, phorate), les composés aromatiques, plus stables et plus rémanents que les précédents (fénitrothion, fenthion et parathion), et les composés hétérocycliques (phosmet, phosalone, endothion). Suivant la présence d'atomes de soufre, on peut également les classer en organophosphorés (dichlorvos, tetrachlorvinphos), thio-organophosphorés (chlorpyrifos, diazinon) et dithio-organophosphorés (diméthoate, malathion). Les pesticides organophosphorés sont très lipophiles et insolubles dans l'eau. La plupart des composés sont peu rémanents dans l'environnement et sont rapidement hydrolysés. Les plus persistants sont les organophosphorés aromatiques et les dérivés soufrés.

Utilisation et réglementation

La faible rémanence des organophosphorés couplée à l'interdiction dans les années 1970 de l'utilisation des composés organochlorés plus persistants dans l'environnement, contribueront à une forte commercialisation en France et dans le monde des composés organophosphorés. Leurs usages sont multiples et occupent une part importante dans le domaine agricole, horticole, forestier et industriel (textiles, produits plastiques et pétroliers). Les organophosphorés ont également été utilisés au niveau domestique (traitement des habitations et jardins, antiparasitaires pour animaux domestiques) ou vétérinaire (élevage ou domestique).

Les pesticides organophosphorés ont principalement été utilisés comme insecticides, acaricides et antiparasitaires. Néanmoins, de nombreuses substances actives ont régulièrement fait l'objet d'une réglementation dans l'Union européenne. Le parathion et le parathion méthyl ont été interdits dans l'Union européenne respectivement en 2001 et 2003. L'usage agricole ou non agricole de produits phytopharmaceutiques contenant du trichlorfon, du fénitrothion, du dichlorvos, du malathion ou du diazinon est depuis 2008 interdit en France conformément à des mesures européennes. En 2012, seule une dizaine de molécules d'organophosphorés étaient encore autorisées en France comme produits phytopharmaceutiques, dont le malathion comme anti-poux (arrêt de la commercialisation du Prioderm® en 2018 suite à une restriction des conditions de sa délivrance par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé).

En février 2020, l'ANSES a également procédé au retrait en France des autorisations de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques à base de chlorpyrifos et chlorpyrifos-méthyl (substances actives organophosphorées), sur la base de la réglementation européenne de 2020 portant sur le non-renouvellement de l'approbation de ces substances actives sur le marché européen (6).

1.2 Exposition de la population aux pesticides organophosphorés

Expositions alimentaires

En France, la consommation d'aliments contaminés par des pesticides est une source bien connue d'exposition aux pesticides en population générale (7). Des études conduites respectivement par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Efsa) en Europe et par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) en France, ont permis d'estimer la présence de résidus de pesticides dans l'alimentation (8-11). Dans le cadre de la seconde étude de l'alimentation totale (EAT2), conduite par l'Anses entre 2007 et 2009, 283 substances actives phytosanitaires ont été dosées dans 194 types d'aliments et boissons (8). Les aliments sélectionnés pour l'étude étaient ceux qui étaient les plus consommés par la population générale française ou ceux susceptibles d'être fortement contaminés par les polluants recherchés. Si seulement 26 % des substances phytosanitaires analysées ont été détectées dans les aliments, la moitié des aliments étudiés (majoritairement les fruits et les légumes) présentaient des traces d'au moins un pesticide. Les pesticides les plus fréquemment retrouvés étaient des insecticides organophosphorés et des fongicides.

Les pesticides organophosphorés autorisés en agriculture pour de multiples usages, peuvent contaminer notamment les fruits, légumes et produits céréaliers. En raison de leur caractère lipophile, les organophosphorés peuvent également se bioaccumuler chez les animaux d'élevage et dans certains produits de la mer. Dans l'étude EAT2, les pourcentages de détection des pesticides organophosphorés dans les aliments analysés variaient de 0 % à 3 % (chlorpyrifos) voire 7 % (pyrimiphos). Sous l'hypothèse haute de contamination des aliments, les contributeurs de l'exposition alimentaire par les pesticides organophosphorés couvraient une très large gamme d'aliments : produits à base de blé (pain, céréales, pâtes, viennoiserie, biscuits, pâtisseries), riz, fruits, fruits secs et oléagineux, compotes et légumes secs, sandwiches, soupes et bouillons, chocolat, pâtes, boissons (8).

Expositions via les eaux de distribution

Les limites de qualité fixées par les réglementations européenne et française pour les eaux brutes et l'eau de distribution, permettent de contrôler la contamination des eaux par les pesticides. En 2013, 6,9 % de la population française a été concernée par une distribution d'eau du robinet ponctuellement non conforme. Toutefois, les dépassements des limites de qualité étaient majoritairement dus à l'atrazine et ses métabolites, bien que l'utilisation de ce pesticide soit interdite en France depuis 2003. En effet, les herbicides ou des substances persistantes dans l'environnement, sont les principaux types de pesticides retrouvés dans l'eau distribuée ou brute, de même que leurs métabolites (12, 13).

En raison de l'hydrosolubilité modérée des organophosphorés, l'exposition des populations via l'eau de boisson est considérée comme négligeable.

Expositions environnementales (via l'air extérieur et les sols)

Bien que peu étudiée et considérée comme mineure en comparaison avec la voie orale, la voie respiratoire constitue une autre source d'exposition potentielle aux pesticides. Les pesticides utilisés en agriculture peuvent être dispersés dans l'atmosphère, à la fois au moment de leur application, en particulier lors d'un épandage aérien, et après l'application, à travers la volatilisation depuis les sols ou les végétaux, ou encore par érosion éolienne. En fonction des caractéristiques physico-chimiques de la substance et des conditions climatiques, les composés émis peuvent être retrouvés dans l'atmosphère sur de très longues distances et parfois même longtemps après l'interdiction de leur usage. Un lien positif a notamment été mis en évidence entre la contamination de l'air extérieur par les pesticides et les activités d'épandage agricole, avec des concentrations plus faibles en hiver et

des pics au printemps et en arrière-saison (ces deux dernières saisons correspondant aux périodes d'épandage) (14). La proximité des lieux de résidence avec les zones traitées a ainsi été identifiée comme un facteur déterminant des niveaux de concentrations urinaires de pesticides, notamment pour les composés organophosphorés (15, 16).

Expositions via l'air intérieur et les poussières dans l'habitat

L'utilisation de pesticides au domicile peut entraîner des expositions directes lors de l'application (17, 18) et secondairement par contact ou ingestion (manuportage, notamment chez les fumeurs) des résidus présents dans les poussières des logements (14, 16, 19). Le contact avec les résidus de pesticides semble cependant constituer une part mineure de l'exposition totale, notamment pour les organophosphorés (20).

Les usages domestiques de pesticides concernent le plus fréquemment la lutte contre les insectes, les traitements antiparasitaires (humains pour lutter contre les poux, et vétérinaires pour lutter contre les puces et les tiques) et la protection du bois, mais aussi le traitement des végétaux intérieurs ou des espaces extérieurs (jardins, potagers, terrasses). L'utilisation domestique de certains détergents, désinfectants, désodorisants pourrait également être à l'origine d'une contamination des logements par les pesticides (15).

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 (7, 21). L'étude Expope conduite en 2005 en Île-de-France a montré que, entre autres pesticides, les organophosphorés (diazinon, dichlorvos, chlorpyrifos, fenthion, malathion, méthylparathion) étaient également retrouvés dans l'air intérieur et les poussières des sols (22).

Expositions professionnelles

La voie cutanée semble être la voie majeure d'exposition aux pesticides en milieu professionnel. L'exposition professionnelle aux pesticides peut concerner les agriculteurs, mais aussi les personnes en charge de l'entretien des espaces verts et publics, de l'hygiène publique, des soins vétérinaires ou encore les personnes intervenant dans le traitement des bois ou dans la manipulation de bois traités. L'exposition peut se produire dès l'achat du produit, durant son transport et son stockage, lors de la préparation des solutions pour l'épandage et de l'épandage des pesticides, lors du nettoyage du matériel, de contaminations accidentelles, ou lors des travaux dans les champs traités. Des mesures de protection des professionnels existent (équipements de protection individuelle (EPI) et délais minimaux d'accès à une zone après traitement définis par un arrêté de 2006), mais leur application est incertaine.

L'exposition professionnelle pourrait également être à l'origine d'une contamination des logements des travailleurs (air, sols, poussières) liée à l'importation, au domicile, de pesticides transportés via les vêtements ou les chaussures de travail (23, 24).

1.3 Devenir dans l'organisme

Absorption et distribution

La toxicocinétique des pesticides organophosphorés a été peu étudiée chez l'Homme et les données disponibles sont inégales selon les pesticides au sein de cette famille. De façon générale, l'absorption des pesticides organophosphorés par voie orale est rapide et quasiment complète (environ 70 – 90 %) (25-27). L'absorption par voie cutanée est faible (environ 3 %) et l'absorption par inhalation a été peu étudiée chez l'Homme. Les pesticides organophosphorés se distribuent

dans tout l'organisme, principalement dans le tissu adipeux, le foie et les reins, et dans une moindre mesure au niveau du système nerveux, des muscles et de la moelle osseuse (25-27).

Métabolisme

Suite à leur absorption, la plupart des organophosphorés sont rapidement biotransformés dans le foie en métabolites, par oxydation et hydrolyse. Les dialkylphosphates communs issus de cette métabolisation, sont principalement les alcools (28) :

- les diméthyl-alkylphosphates (DMAP) : diméthylphosphate (DMP), diméthylthiophosphate (DMTP) et diméthylidithiophosphate (DMDTP) ;
- les diéthyl-alkylphosphates (DEAP) : diéthylphosphate (DEP), diéthylthiophosphate (DETP), diéthylidithiophosphate (DEDTP).

Élimination

Chez l'Homme, les organophosphorés et leurs métabolites sont éliminés dans les urines (70 à 90 %) et dans les fèces (environ 16 %). Les demi-vies d'élimination sont différentes selon les pesticides et ne sont pas renseignées pour l'ensemble des molécules. Selon les données disponibles, elles sont comprises entre 6 heures (malathion) (27) et 27 heures (chlorpyrifos) (29).

1.4 Effets sanitaires

Effets sur le système nerveux

Les organophosphorés partagent tous le même mécanisme d'action principal qui consiste à bloquer la dégradation de l'acétylcholine au niveau des synapses nerveuses en inhibant une enzyme, l'acétylcholinestérase (AChE). L'acétylcholine qui s'accumule alors provoque d'abord un effet stimulant, puis un effet inhibiteur sur la neurotransmission.

Les effets aigus des organophosphorés lors de surdosages intentionnels ou non, ou lors d'expositions massives sont bien connus et se manifestent par un dysfonctionnement des systèmes nerveux centraux et périphériques. Les symptômes peuvent aller de maux de têtes, étourdissements, fatigue, irritation des yeux, nausées, vomissements, hypersalivation, transpiration, bradycardie ou tachycardie, jusqu'à pouvoir provoquer pour des doses très élevées une paralysie, des convulsions (crises épileptiques), voire la mort par asphyxie due à l'atonie des muscles respiratoires (30).

L'intoxication chronique peut conduire à des atteintes neurologiques. Les organophosphorés peuvent entraîner une polyneuropathie (dégénérescence des nerfs périphériques).

Effets cancérigènes

Concernant les effets cancérigènes, le tétrachlorvinphos et le parathion sont des insecticides organophosphorés classés en 2015 comme possiblement cancérigènes pour l'homme (groupe 2B) par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), sur la base de preuves convaincantes c'est-à-dire d'expérimentations animales (31). Le dichlorvos, insecticide et acaricide, avait également été classé 2B par le CIRC sur la base des expérimentations animales (32) et est par ailleurs considéré par l'Agence de protection de l'environnement des États-Unis (EPA) comme cancérigène probable pour l'homme, suite à la survenue d'adénomes pancréatiques, leucémies et cancers de l'estomac chez l'animal exposé ; il n'existe pas de preuve directe que le dichlorvos est cancérigène chez l'homme (ATSDR, 1997) (33).

Exposition prénatale

La femme enceinte et le fœtus en développement constituent une population particulièrement sensible aux effets potentiels des pesticides (14). En effet, l'exposition de l'organisme en développement à des pesticides peut avoir des répercussions pendant la grossesse (avortements spontanés, malformations congénitales, diminution du poids de naissance ou de la durée de gestation) ou ultérieurement, chez l'enfant (affections du système reproducteur, du métabolisme, de la croissance, du développement psychomoteur et intellectuel, du comportement, augmentation du risque de cancers).

L'expertise collective de l'Inserm a souligné des associations mises en évidence chez des femmes exposées aux pesticides pendant la grossesse, que ce soit en milieu professionnel, agricole ou non (malformations congénitales, morts fœtales, impact sur le neurodéveloppement) ou en population générale (malformations congénitales essentiellement), lors d'une exposition résidentielle (proximité de zones traitées) ou domestique (utilisation au domicile). Parmi les familles de pesticides concernées se trouvent des organophosphorés (chlorpyrifos, malathion, méthyl-parathion) (14).

Perturbation du système endocrinien

Des études ont suggéré le fait qu'une exposition aux organophosphorés peuvent affecter le système reproducteur mâle par une altération des fonctions endocriniennes hypothalamiques et/ou hypophysaires et les processus gonadiques (2).

Des effets sur la reproduction (toxicité testiculaire, malformations squelettiques dans la descendance d'animaux exposés) ont également été suggérés dans les études animales.

1.5 Mesure et interprétation des niveaux urinaires des pesticides organophosphorés

Mesure des niveaux d'imprégnation

L'évaluation de l'exposition humaine aux organophosphorés est généralement basée sur une analyse d'urine. L'urine peut fournir des informations sur une courte période d'exposition aux pesticides et est généralement analysée dans le cadre d'études de surveillance en population générale ou exposée (34). Les métabolites dialkylphosphates des pesticides organophosphorés sont généralement communs à plusieurs pesticides parents. Aussi, de nombreuses études ont eu à mesurer l'imprégnation urinaire par des métabolites dialkylphosphates, afin de déterminer en population générale ou sur des populations ciblées (personnes exposées, enfants, femmes enceintes) une exposition à des pesticides organophosphorés.

Dans l'étude Esteban, les niveaux d'imprégnation aux organophosphorés communs (métabolites dialkylphosphates) (tableaux 1a et 1b) et à une sélection d'organophosphorés spécifiques (tableau 1b) ont été évalués sur la base de dosages urinaires.

Tableau 1a. Métabolites dialkylphosphates des pesticides organophosphorés

Métabolite organophosphoré	Abréviation	Formule chimique	Numéro CAS
Di-méthyl-phosphate	DMP	C ₂ H ₇ O ₄ P	813-78-5
Di-méthyl-thiophosphate	DMTP	C ₂ H ₇ O ₃ PS	1112-38-5
Di-méthyl-di-thiophosphate	DMDTP	C ₂ H ₇ O ₂ PS ₂	756-80-9
Di-éthyl-phosphate	DEP	C ₄ H ₁₁ O ₄ P	598-02-7
Di-éthyl-thiophosphate	DETP	C ₄ H ₁₁ O ₃ PS	2465-65-8
Di-éthyl-di-thiophosphate	DEDTP	C ₄ H ₁₁ O ₂ PS ₂	298-06-6

Tableau 1b. Pesticides organophosphorés et leurs métabolites dialkylphosphates

Pesticides organophosphorés	Numéro CAS	Etude Esteban	Métabolites dialkylphosphates communs					
			DMP	DMTP	DMDTP	DEP	DETP	DEDTP
Azinphos méthyl	86-50-0		•	•	•			
Chloréthoxyphos	54593-83-8					•	•	
Chlorpyrifos	2921-88-2	☐				•	•	
Chlorpyrifos-oxon	5598-15-2	☐				•		
Chlorpyrifos méthyl	5598-13-0	☐	•	•				
Chlorpyrifos méthyl-oxon	5598-52-7	☐	•					
3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCPy) (métabolite du Chlorpyrifos)	6515-38-4	☐						
Coumaphos	56-72-4					•	•	
Dichlorvos (DDVP)	62-73-7		•					
Diazinon	333-41-5					•	•	
Dicrotophos	141-66-2		•					
Diméthoate	60-51-5		•	•	•			
Disulfoton	298-04-4					•	•	•
Ethion	563-12-2					•	•	•
Fénitrothion	122-14-5		•	•				
Fenthion	55-38-9		•	•				
Isazaphos méthyl	42509-83-1		•	•				
Malathion	121-75-5		•	•	•			
Méthidathion	950-37-8		•	•	•			
Parathion-éthyl	56-38-2	☐				•	•	
4-nitrophénol (métabolite du Parathion)	100-02-7	☐						
Parathion-méthyl	298-00-0	☐	•	•				
Naled	300-76-5		•					
Méthyl-oxydéméton	301-12-2		•	•				
Phorate	298-02-2					•	•	•
Phosmet	732-11-6		•	•	•			
Pyrimiphos-méthyl	29232-93-7		•	•				
Sulfotepp	3689-24-5					•	•	
Téméphos	3383-96-8		•	•				
Terbufos	13071-79-9					•	•	•
Tétrachlorvinphos	961-11-5		•					

Interprétation

Les produits de biotransformation des organophosphorés éliminés dans l'urine, en particulier les métabolites dialkylphosphates, sont les marqueurs les plus précoces de l'exposition à cette famille chimique. Les organophosphorés sont généralement éliminés par cette voie et la sensibilité des techniques de mesure de ces métabolites est élevée. Les métabolites dialkylphosphates peuvent être présents dans l'urine après de faibles expositions aux organophosphorés.

L'intérêt de ces biomarqueurs comme tests de dépistage de l'exposition tient également au fait qu'ils sont détectables dans l'urine avant que l'inhibition d'ACHé ne soit détectable. La mesure de ces métabolites reflète l'exposition récente, survenue principalement au cours des derniers jours.

Les dialkylphosphates peuvent aussi être présents dans l'environnement suite à la dégradation d'organophosphorés. Donc, en plus de refléter l'exposition aux pesticides parents, le niveau du

métabolite dans l'urine peut refléter l'exposition du métabolite lui-même, si celui-ci est présent dans l'environnement. La mesure urinaire d'un métabolite dialkylphosphate n'est par conséquent ni spécifique à une exposition à un pesticide organophosphoré parent, ni systématiquement révélateur d'une exposition à un pesticide organophosphoré dont il serait dérivé (35). De ce fait, l'absorption de biomarqueurs de pesticides dans les produits et l'excrétion dans l'urine indiqueraient à tort l'exposition des consommateurs aux pesticides si elles étaient utilisées pour reconstituer la dose pour la caractérisation du risque (20).

Les métabolites dialkylphosphates sont des traceurs d'exposition à des organophosphorés qui peuvent, bien que de façon minoritaire, à l'origine ne pas être des pesticides. Le diéthylphosphate DEP par exemple est un des métabolites communs de nombreux esters phosphates notamment utilisés comme retardateurs de flamme et plastifiants dans les produits de consommation (36).

Il n'existe pas en l'état actuel des connaissances de valeur biologique de référence sanitaire pour les organophosphorés qui permettrait de disposer d'un seuil à partir duquel un effet sanitaire pourrait se produire (37).

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 National 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 sanitaire¹), reposait sur la mise en place de deux études :

- le volet périnatal mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe (Etude 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 des pesticides organophosphorés ;
- l'étude nationale transversale en population générale nommée Esteban (Etude 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 pesticides organophosphorés étaient les suivants :

- décrire les niveaux d'imprégnation par les pesticides organophosphorés 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 aux organophosphorés 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 pour certains métabolites.

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 pesticides organophosphorés dans les urines a été réalisé sur des sous-échantillons aléatoires d'adultes et d'enfants vivant en France, chez lesquels la quantité de matrice urinaire était suffisante pour la réalisation du dosage. Ainsi, les organophosphorés spécifiques ont été mesurés

1. 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.

chez 754 adultes et 245 enfants et les métabolites dialkylphosphates ont été mesurés sur un sous échantillon de 899 adultes et 500 enfants.

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 (4).

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. Les échantillons ont été conservés au sein du laboratoire à l'abri de la lumière et à une température de -20°C. Le laboratoire LABOCEA pour le dosage des organophosphorés 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 pesticides organophosphorés et de la créatinine

Dosage urinaire des pesticides organophosphorés

Le dosage des organophosphorés spécifiques et des métabolites dialkylphosphates a été effectué en deux lots distincts d'échantillons d'urine pour chacun de ces deux groupes. Les organophosphorés spécifiques ont été mesurés sur un sous échantillon Esteban de 999 participants (245 enfants et 754 adultes) et les métabolites dialkylphosphates ont été mesurés sur un sous échantillon Esteban de 1 399 participants (500 enfants et 899 adultes).

Les échantillons d'urines étaient conditionnés dans des cryotubes en polypropylène (PP). Le laboratoire LABOCEA disposait d'un volume de 10 mL d'urine pour le dosage de tous les organophosphorés spécifiques et de 2 mL d'urine pour le dosage des métabolites dialkylphosphates. L'analyse des organophosphorés était composée de 2 grandes étapes communes aux organophosphorés spécifiques et aux métabolites dialkylphosphates : l'extraction liquide-solide (SPE) et la détection/quantification. L'extraction était faite par SPE-off line selon la technique de la microélution. La phase utilisée était une Oasis HBL 96 puits-, 2 mg, 30 µm pour les organophosphorés spécifiques, et une Oasis WAX 96 puits-, 2 mg, 30 µm pour les organophosphorés non spécifiques. Ce qui permettait de purifier et concentrer de très faibles volumes d'échantillon. Un échantillon de 300 µL, pour organophosphorés spécifiques (respectivement de 200 µL pour le dosage des organophosphorés non spécifiques) était extrait directement par SPE-off line via la microélution après dilution au demi en milieu acide et ajout des étalons internes. Après les étapes de conditionnement, lavage et équilibration, les échantillons étaient élués avec une solution méthanol/acétonitrile vers une plaque de 96 puits. La plaque de récupération après bouchage était placée, sans transfert, dans le passeur réfrigéré pour une analyse en chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à une spectrométrie de masse en tandem (UPLC-MSMS), minimisant ainsi les manipulations de l'échantillon. L'identification et le dosage des molécules étaient réalisés par le suivi de leur temps de rétention et d'au moins 2 transitions spécifiques par molécule. Les limites de quantifications étaient déterminées selon la norme NF T90-210 par détermination d'une LQ choisie. Des mesures au niveau de la LQ ont été effectuées en double (répétabilité) sur 10 séries en condition de reproductibilité dans de la surine (urine synthétique).

Les paramètres de la méthode analytique pour toutes les molécules organophosphorées dosées dans le cadre de l'étude Esteban sont présentés dans le tableau 2 suivant. Les limites de détection et de quantification atteintes par la méthode analytique étaient supérieures à celles souhaitées dans le cahier des charges pour les organophosphorés non spécifiques (environ 10 fois supérieures à celles souhaitées), mais restaient toutefois satisfaisantes pour les objectifs de l'étude Esteban.

Tableau 2. Paramètres de la méthode analytique pour les organophosphorés dosés dans l'urine

Biomarqueurs	n	LOD (µg.L ⁻¹)	LOQ (µg.L ⁻¹)	% de quantification	Justesse niveau LOQ (%)	Fidélité niveau LOQ (%)	Incertitude LOQ (% pour k=2)
Organophosphorés spécifiques							
Chlorpyrifos	999	0,02	0,05	0,5	20	20	40
Chlorpyrifos méthyl-oxon	999	0,02	0,05	0	20	25	50
Chlorpyrifos méthyl	999	0,02	0,05	1,2	20	20	40
Chlorpyrifos-oxon	999	0,002	0,005	1,4	20	20	60
3,5,6-trichloro-2-pyridinol TCPy	999	0,02	0,05	2,9	20	25	60
Parathion-méthyl	999	0,2	0,5	0	20	20	60
Parathion-éthyl	999	0,2	0,5	0	20	20	60
4-nitrophénol	999	0,02	0,05	3,8	20	20	60
Métabolites organophosphorés							
DMP	1399	0,8	2,0	36,8	25	30	60
DMTP	1399	0,3	0,6	86,1	15	30	50
DMDTP	1399	0,3	0,6	1,5	20	30	50
DEP	1399	0,3	0,6	37,3	25	30	60
DETP	1399	0,3	0,6	36,4	15	30	50
DEDTP	1399	0,3	0,6	0,21	20	30	50

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 %.

Les concentrations moyennes et les valeurs extrêmes de la créatinine urinaire mesurées dans l'échantillon d'étude Esteban sont présentées dans le tableau 3. La concentration moyenne de la créatinine urinaire mesurée chez les 500 enfants âgés de 6-17 ans et chez les 899 adultes âgés de 18 à 74 ans, ayant fait l'objet du dosage des métabolites non spécifiques des organophosphorés, était respectivement égale à 1,14 g/L et 0,89 g/L.

Tableau 3. Valeurs moyennes, minimales et maximales de la créatinine urinaire dans Esteban

Concentration urinaire de créatinine	n	Moyenne (g/L)	Minimum (g/L)	Maximum (g/L)
Chez les enfants (6-17 ans)	500	1,14	0,07	3,00
Chez les adultes (18-74 ans)	899	0,89	0,03	3,11

2.6 Analyses statistiques

Compte tenu des très faibles niveaux de quantification de tous les organophosphorés spécifiques dosés dans les urines dans l'étude Esteban (cf. tableau 2), les analyses statistiques ici présentées ne porteront que sur les métabolites dialkylphosphates des organophosphorés.

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 (4).

Le dosage des pesticides organophosphorés 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 (38). 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 (39). 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 (40).

Prise en compte de la dilution urinaire

Pour les analyses descriptives, des tableaux séparés sont présentés pour la concentration en organophosphorés exprimée par volume d'urine et la concentration en organophosphorés exprimée par gramme de créatinine urinaire. La créatinine étant liée à différents facteurs, nous avons opté pour la solution proposée par Barr et coll. (2005) (28) 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 et > 3 g/L 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 des niveaux d'imprégnation est présentée pour l'ensemble des métabolites urinaires des organophosphorés à la fois en $\mu\text{g.L}^{-1}$ et en $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine. La moyenne géométrique n'était calculée que lorsque son taux de quantification était supérieur 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 d'organophosphorés ont été log-transformées afin de favoriser la normalité des résidus du modèle. La recherche des déterminants de l'imprégnation à un métabolite organophosphoré a été effectuée uniquement lorsque sa quantification était supérieure à 60 %.

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 organophosphorés. 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 organophosphorés 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 organophosphorées, une analyse de sensibilité a été effectuée en excluant de l'analyse les individus ayant des valeurs extrêmes (99^e 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 d'organophosphorés :

- 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 adultes et les enfants sont listées en annexe 2.

Logiciels utilisés

Les analyses statistiques ont été réalisées avec la version 14 de STATA (StataCorp, 2015) et la version R 3.4.0 (R Development Core Team, 2008) 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

Du fait des très faibles niveaux de quantification de tous les organophosphorés spécifiques dosés dans les urines dans Esteban (tableau 2), les résultats des analyses ici présentés porteront uniquement sur le dosage des métabolites dialkylphosphates des pesticides organophosphorés chez les enfants.

3.1 Description des niveaux urinaires des métabolites des pesticides organophosphorés

Les concentrations urinaires des métabolites dialkylphosphates communs des pesticides organophosphorés (DMP, DMTP, DMDTP, DEP, DETP, DEDTP) dans Esteban ont été mesurées chez 500 enfants âgés de 6 à 17 ans, inclus dans l'étude entre avril 2014 et mars 2016.

Les distributions de ces organophosphorés non spécifiques, respectivement en $\mu\text{g.L}^{-1}$ et en $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine, sont présentées dans les tableaux 3 et 4. Le DMTP était le métabolite le plus fréquemment quantifié (92,6 %), suivi du DMP (39,2 %), du DETP (36,4 %), et du DEP (21,6 %). Les dialkyldithiophosphates étaient les métabolites les moins quantifiés chez les enfants, présents en très faibles quantités (0,20 % pour le DMDTP), voire pas du tout (0 % pour le DEDTP). À l'exception du DMTP, le calcul de la MG des organophosphorés non spécifiques n'a pas pu être effectué en raison de leur faible taux de quantification (< 60 %).

La concentration moyenne de DMTP dans les urines des enfants était égale à $4,01 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($4,06 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine) et le percentile 95 de la distribution était égal à $26,48 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($30,76 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine). Un pour cent de la population des enfants avait des résultats de dosages de DMTP supérieurs à $49,97 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($52,54 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine ; P99). La valeur maximale de DMTP de $155,28 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($159,5 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine) observée chez les garçons était 3 fois supérieure à la valeur maximale de $50,20 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($70,57 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine) observée chez les filles.

Le percentile 95 de la distribution du DMP était égal à $16,0 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($19,72 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine). La valeur maximale observée de DMP de $71,74 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($48,31 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine) observée chez les garçons était presque le double de la valeur maximale de $38,47 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($112,06 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine) observée chez les filles.

Concernant les diéthylphosphates, DEP et DETP, les percentiles 95 de la distribution chez les enfants étaient respectivement de $6,48 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($11,39 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine) et $5,64 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($5,23 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine). Les valeurs des percentiles 95 étaient similaires chez les filles et chez les garçons, respectivement dans les distributions des concentrations urinaires en DEP et en DETP.

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

Cinq garçons et une fille présentaient des niveaux de DMTP supérieurs au percentile 99 de la distribution urinaire du DMTP chez les enfants (P99 = $49,97 \mu\text{g.L}^{-1}$). L'exploration des caractéristiques de ces 6 enfants les plus imprégnés par le DMTP montrait que 2 enfants en particulier déclaraient vivre à moins de 200 mètres de cultures agricoles autour de leurs habitations, de même que régulièrement consommer (4 à 7 fois par semaine) des produits issus du jardin (fruits, légumes, céréales) ou de l'élevage (volaille, autres viandes). Un autre enfant déclarait l'utilisation à domicile d'insecticides, au cours des 12 derniers mois, dans le but de lutter contre des insectes rampants (fourmis, cafards, araignées...), contre des rongeurs (souris, rats, taupes...), ou contre les puces et les tiques (sur les animaux domestiques).

Tableau 4. Distribution des concentrations urinaires des métabolites non spécifiques des pesticides organophosphorés ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 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
DMP (39,2 %)										
Total (6-17 ans)	500	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,93	10,98	16,00	[13,33 ; 20,33]
Age (ans)										
[6-10]	206	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,93	9,97	13,59	[11,46 ; 19,39]
[11-14]	201	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	4,84	12,53	15,08	[12,95 ; 19,72]
[15-17]	93	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2,71	10,58	28,71	[8,00 ; 50,82]
Sexe										
Garçon	238	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	4,55	13,41	20,19	[14,56 ; 32,23]
Fille	262	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,17	9,90	13,28	[9,69 ; 19,39]
DMTP (92,6 %)										
Total (6-17 ans)	500	4,01	[3,38 ; 4,75]	0,76	1,96	4,63	9,24	16,33	26,48	[19,35 ; 33,03]
Age (ans)										
[6-10]	206	5,00	[3,92 ; 6,38]	1,09	2,53	5,85	10,53	16,06	27,37	[16,18 ; 42,12]
[11-14]	201	3,33	[2,60 ; 4,26]	0,66	1,82	3,78	7,01	13,86	19,15	[13,50 ; 24,45]
[15-17]	93	3,60	[2,29 ; 5,67]	<LOQ	1,65	4,21	9,74	22,43	31,57	[17,81 ; 42,80]
Sexe										
Garçon	238	4,26	[3,39 ; 5,36]	0,73	2,14	5,01	10,12	16,01	25,55	[16,80 ; 33,02]
Fille	262	3,78	[3,00 ; 4,76]	0,78	1,81	4,29	8,34	16,80	26,10	[16,94 ; 36,75]
DMDTP (0,20 %)										
Total (6-17 ans)	500	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Age (ans)										
[6-10]	206	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
[11-14]	201	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
[15-17]	93	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Sexe										
Garçon	238	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Fille	262	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
DEP (21,6 %)										
Total (6-17 ans)	500	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,24	6,48	[4,84 ; 8,48]
Age (ans)										
[6-10]	206	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	4,25	6,51	[3,47 ; 8,22]
[11-14]	201	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,81	3,00	[1,78 ; 5,79]
[15-17]	93	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	5,39	21,85	[5,13 ; 57,54]
Sexe										
Garçon	238	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,59	6,45	[3,53 ; 7,70]
Fille	262	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2,68	6,55	[3,10 ; 28,17]

Biomarqueurs (% > LOQ)	N	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
DETP (36,4 %)										
Total (6-17 ans)	500	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,09	3,38	5,64	[4,49 ; 7,68]
Age (ans)										
[6-10]	206	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,32	5,14	6,91	[5,16 ; 26,85]
[11-14]	201	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,29	3,42	5,07	[3,40 ; 6,27]
[15-17]	93	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,64	2,51	3,88	[2,49 ; 7,44]
Sexe										
Garçon	238	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,21	3,14	5,41	[3,80 ; 8,74]
Fille	262	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,02	3,39	5,66	[5,02 ; 11,59]
DEDTP (0 %)										
Total (6-17 ans)	500	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC

* NC : non calculé, en raison du taux de censure élevé (%> LOQ inférieur à 60 %)

Tableau 5. Distribution des concentrations urinaires des métabolites non spécifiques des pesticides organophosphorés ($\mu\text{g.L}^{-1}$) 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
DMP (39,2 %)										
Total (6-17 ans)	500	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	4,48	13,02	19,72	[14,69 ; 26,08]
Age (ans)										
[6-10]	206	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	4,88	14,57	23,08	[14,90 ; 27,86]
[11-14]	201	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	4,40	13,01	18,05	[13,04 ; 25,39]
[15-17]	93	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,10	8,31	16,21	[6,85 ; 37,63]
Sexe										
Garçon	238	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	4,84	14,04	25,32	[17,19 ; 33,52]
Fille	262	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	4,10	11,56	14,27	[13,01 ; 24,31]
DMTP (92,6 %)										
Total (6-17 ans)	500	4,06	[3,37 ; 4,87]	0,78	1,80	4,09	9,67	18,82	30,76	[23,49 ; 37,59]
Age (ans)										
[6-10]	206	6,26	[4,94 ; 7,94]	1,32	3,21	7,56	13,27	22,46	33,02	[23,54 ; 42,46]
[11-14]	201	3,11	[2,41 ; 4,03]	0,76	1,42	3,24	6,62	13,47	26,71	[12,33 ; 43,10]
[15-17]	93	2,84	[1,83 ; 4,40]	<LOQ	1,32	3,278	6,69	16,94	26,03	[13,97 ; 37,52]
Sexe										
Garçon	238	4,09	[3,24 ; 5,16]	0,72	1,74	4,177	9,87	17,28	27,47	[17,96 ; 35,64]
Fille	262	4,02	[3,14 ; 5,15]	0,84	1,92	4,118	9,23	20,64	32,89	[20,08 ; 42,66]
DMDTP (0,20 %)										
Total (6-17 ans)	500	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Age (ans)										
[6-10]	206	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
[11-14]	201	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
[15-17]	93	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Sexe										
Garçon	238	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Fille	262	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
DEP (21,6 %)										
Total (6-17 ans)	500	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,49	11,39	[4,56 ; 17,65]
Age (ans)										
[6-10]	206	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,53	11,46	[3,40 ; 17,52]
[11-14]	201	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2,03	4,69	[2,01 ; 17,23]
[15-17]	93	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	4,49	12,15	[3,22 ; 428,20]
Sexe										
Garçon	238	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,47	10,06	[3,50 ; 17,27]
Fille	262	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,48	10,89	[3,55 ; 43,89]

Biomarqueurs (% > LOQ)	N	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
DETP (36,4 %)										
Total (6-17 ans)	500	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,31	3,62	5,23	[4,05 ; 9,77]
Age (ans)										
[6-10]	206	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,40	5,01	10,77	[5,11 ; 24,24]
[11-14]	201	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,52	3,16	4,86	[3,80 ; 5,49]
[15-17]	93	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,71	2,47	3,54	[1,90 ; 4,45]
Sexe										
Garçon	238	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,34	2,57	5,17	[2,80 ; 8,04]
Fille	262	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,16	4,01	5,47	[4,40 ; 18,68]
DEDTP (0 %)										
Total (6-17 ans)	500	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC

* NC : non calculé, en raison du taux de censure élevé (%> LOQ inférieur à 60 %)

3.2 Comparaisons avec des études françaises et internationales

Niveaux mesurés en France

Les niveaux d'imprégnation par les pesticides organophosphorés n'avaient pas été mesurés chez les enfants dans le volet biologique de l'enquête ENNS (Etude nationale nutrition santé, 2006-2007) (Fréry et al. 2013) (3). Il n'existe pas par ailleurs d'études au niveau national mesurant les niveaux d'imprégnation des organophosphorés chez les enfants en population Française. L'enquête Esteban fournit ainsi les premiers résultats des niveaux d'imprégnation des enfants âgés de 6 à 17 ans en population générale française, par les métabolites dialkylphosphates de pesticides organophosphorés.

Niveaux mesurés dans les études étrangères

Les principales études nationales ayant mesuré en population générale les niveaux d'expositions aux métabolites communs des pesticides organophosphorés sur des classes d'âges plus ou moins comparables à celles de la population des enfants dans Esteban sont présentées dans le tableau 6. Une comparaison des niveaux des métabolites dialkylphosphates, à classes d'âge similaires, entre Esteban et le cycle 5 de l'enquête nationale canadienne est présentée en annexe 1 (Tableau A1-1).

En Allemagne, l'enquête de surveillance environnementale GerES (The German Environmental Survey) est réalisée à intervalles de temps réguliers, depuis le milieu des années 1980, dans le but de déterminer l'exposition aux polluants de l'environnement auprès de la population générale allemande. La 4^e phase de l'enquête, **GerES IV**, conduite entre **2003-2006**, est la première à évaluer les niveaux d'exposition aux métabolites communs des organophosphorés portant sur 1790 enfants, représentatifs des enfants de 3 à 14 ans vivant en Allemagne (19, 41). La 5^e phase de l'enquête allemande, GerES V, réalisée entre 2014-2017 auprès de 1135 enfants âgés de 3 à 17 ans, n'incluait toutefois pas le dosage des organophosphorés (42).

Les métabolites dialkylphosphates DMP, DMTP, DEP et DETP étaient quantifiés à 100 % dans l'urine à partir d'un sous-échantillon représentatif de 599 enfants âgés de 3 à 14 ans vivant en Allemagne entre 2003-2006. Les métabolites dialkyldithiophosphates DMDTP et DEDTP étaient les moins quantifiés dans cette population d'enfants, respectivement à 92 % et 66 %. Ces niveaux de quantification étaient nettement supérieurs à ceux observés chez les enfants âgés de 6 à 17 ans dans l'enquête Esteban, où notamment les métabolites dialkyldithiophosphates DMDTP et DEDTP n'ont été quantifiés chez pratiquement aucun enfant. Toutefois, la LOQ dans l'enquête allemande était de 0,1 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour l'ensemble des métabolites organophosphorés à l'exception du DEDTP (0,01 $\mu\text{g.L}^{-1}$), tandis que dans l'étude Esteban, elle était de 0,6 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour l'ensemble des métabolites organophosphorés à l'exception du DMP (2 $\mu\text{g.L}^{-1}$). La moyenne géométrique de DMTP chez les enfants allemands âgés de 3 à 14 ans (16,8 $\mu\text{g.L}^{-1}$) était trois à cinq fois plus élevée que les MG des enfants français respectivement âgés de 6 à 10 ans (5,0 $\mu\text{g.L}^{-1}$) et de 11 à 14 ans (3,3 $\mu\text{g.L}^{-1}$). Le DMTP était le métabolite présentant le niveau moyen le plus élevé des six métabolites organophosphorés mesurés chez les enfants allemands, et le seul métabolite dont la moyenne géométrique a pu être déterminé chez les enfants français (du fait de son taux de quantification satisfaisant, à savoir supérieur à 60 %). Pour les métabolites DMP, DMTP et DEP, les percentiles 95 rapportés chez les enfants allemands étaient quatre à cinq fois supérieurs à ceux observés chez les enfants français, tandis que le P95 du DETP chez les enfants allemands était environ deux fois supérieur à celui observé chez les enfants français.

En Belgique, une enquête a été conduite en **2016** dans le but de caractériser l'exposition aux pesticides auprès de 258 enfants âgés de 9 à 12 ans vivant en **Wallonie** (une des plus grandes régions de la Belgique, frontalière au nord de la France) (43). Il s'agit de la première étude locale à évaluer l'exposition à des pesticides organophosphorés chez les enfants belges.

Les 5 métabolites dialkylphosphates mesurés dans les urines des enfants belges étaient le DMTP, le DMDTP, le DEP, le DETP et le DEDTP. La LOQ pour l'ensemble de ces métabolites était similaire dans l'étude belge et dans l'enquête Esteban, respectivement $0,5 \mu\text{g.L}^{-1}$ et $0,6 \mu\text{g.L}^{-1}$. À l'exception du DMTP, les quatre autres métabolites analysés dans l'étude belge étaient plus souvent quantifiés dans les urines des enfants vivant en Wallonie (de 6,3 % pour le DEDTP à 73,3 % pour le DEP) que dans les urines des enfants vivant en France (d'une absence totale de quantification pour le DEDTP à 36,4 % pour le DETP). La concentration médiane du DMTP chez les enfants belges âgés de 9 à 12 ans ($1,01 \mu\text{g.L}^{-1}$) était 3,7 à 5,8 fois inférieure aux concentrations médianes du DMTP chez les enfants français respectivement âgés de 6 à 10 ans ($3,78 \mu\text{g.L}^{-1}$) et de 11 à 14 ans ($5,85 \mu\text{g.L}^{-1}$). De même, le percentile 95 du DMTP chez les enfants belges âgés de 9 à 12 ans ($13,7 \mu\text{g.L}^{-1}$) était la moitié du P95 observé chez les enfants français âgés de 6 à 10 ans ($27,4 \mu\text{g.L}^{-1}$) et 1,4 fois inférieur à celui observé chez ceux âgés de 11 à 14 ans ($19,2 \mu\text{g.L}^{-1}$). A l'inverse, le P95 du diéthylphosphate (DEP) chez les enfants belges âgés de 9 à 12 ans ($30,0 \mu\text{g.L}^{-1}$) était 4,6 à dix fois supérieurs aux P95 du DEP observés chez les enfants français respectivement âgés de 6 à 10 ans ($6,5 \mu\text{g.L}^{-1}$) et de 11 à 14 ans ($3,0 \mu\text{g.L}^{-1}$). La présence de tapis au domicile était le principal facteur prédictif de l'imprégnation par le métabolite DEP chez les enfants belges ; aucune source d'exposition n'ayant été identifiée dans cette population pour l'imprégnation par le DMTP (43).

Au Canada, le volet biosurveillance du **cycle 5** de l'Enquête canadienne sur les mesures de santé (**ECMS**) conduite en **2016-2017** permet d'avoir des données les plus récentes sur l'exposition à certaines substances chimiques de l'environnement à partir d'un échantillon d'environ 5 700 participants, représentatif de la population générale canadienne âgée de 3 à 79 ans (44). Les métabolites dialkylphosphates des pesticides organophosphorés ont été mesurés dans les urines chez environ 2 645 participants, dont environ 1587 enfants âgés de 3 à 19 ans.

Chacun des six métabolites dialkylphosphates des organophosphorés mesurés chez les enfants canadiens a été détecté dans au moins 8 % (DEDTP) à plus de 80 % (DEP, DETP, DMP, DMTP) des échantillons individuels d'urine collectés chez les enfants âgés de 6 à 19 ans. Le DMDTP était détecté chez environ 60 % des enfants canadiens âgés de 6 à 19 ans. Toutefois, à l'exception du DMTP, les limites de détection des métabolites organophosphorés dans l'étude canadienne étaient toutes plus ou moins inférieures (d'un facteur 4 pour le DEDTP) aux limites de détection appliquées dans Esteban. Les moyennes géométriques du DMTP rapportées chez les enfants canadiens âgés de 6 à 11 ans ($2,3 \mu\text{g.L}^{-1}$) et de 12 à 19 ans ($1,5 \mu\text{g.L}^{-1}$) étaient toutes inférieures aux niveaux moyens observés à partir de l'enquête Esteban chez les enfants français respectivement âgés de 6 à 10 ans ($5,0 \mu\text{g.L}^{-1}$), de 11 à 14 ans ($3,3 \mu\text{g.L}^{-1}$) et de 15 à 17 ans ($3,6 \mu\text{g.L}^{-1}$). En revanche, les percentiles 95 du DMP, du DMTP, et du DEP étaient deux à trois fois plus élevés chez les enfants canadiens âgés de 6 à 11 ans en comparaison aux enfants français de groupe d'âge similaire, âgés de 6 à 10 ans.

Aux États-Unis, l'enquête **NHANES** (National Health and Nutrition Examination Survey) analyse, tous les deux ans, des biomarqueurs sur un échantillon représentatif de la population étasunienne. Le volet le plus récent de l'étude Nhanes dans lequel les biomarqueurs d'exposition aux métabolites communs des pesticides organophosphorés ont été dosés est celui réalisé en **2007-2008**. Les dosages ont porté sur un échantillon d'environ 2500 participants, dont environ 776 enfants âgés de 6 à 19 ans (45).

Les limites de détection des métabolites organophosphorés étaient légèrement supérieures dans l'enquête Nhanes (de $0,37 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour le DEP à $0,55 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour le DMTP) comparées à celles obtenues dans l'enquête Esteban ($0,3 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour tous les métabolites, sauf le DMP à $0,8 \mu\text{g.L}^{-1}$). Tout comme dans l'enquête Esteban, le DMTP était le seul métabolite organophosphoré détecté dans au moins 50 % des échantillons individuels d'urine chez les enfants de tout âge. La moyenne géométrique du DMTP rapportée chez les enfants américains âgés de 6 à 11 ans ($3,4 \mu\text{g.L}^{-1}$) était inférieure à celle observée dans l'enquête Esteban chez les enfants français âgés de 6 à 10 ans ($5,0 \mu\text{g.L}^{-1}$) et similaire aux moyennes géométriques observées chez les enfants français de 11 à 14 ans ($3,3 \mu\text{g.L}^{-1}$) et de 15 à 17 ans ($3,6 \mu\text{g.L}^{-1}$). A l'inverse, le percentile 95 du DMTP chez les enfants américains âgés de 6 à 11 ans ($52,5 \mu\text{g.L}^{-1}$) était environ deux fois plus élevé que le P95 du

DMTP observé chez les enfants français respectivement âgés de 6 à 10 ans (27,4 $\mu\text{g.L}^{-1}$) et de 11 à 14 ans (19,1 $\mu\text{g.L}^{-1}$).

En Israël, l'Enquête nationale sur la santé et la nutrition (**RAV-MABAT**) est basée sur un échantillon national aléatoire de la population israélienne recruté dans le but de recueillir des données sur les habitudes alimentaires, les mesures anthropométriques et les comportements liés à la santé. Dans le cadre de l'étude sur les expositions aux contaminants environnementaux, les concentrations urinaires des métabolites communs des pesticides organophosphorés ont été mesurées chez 103 enfants, issus des 1792 enfants âgés de 4 à 11 ans recrutés en **2015-2016** dans l'enquête RAV-MABAT (46).

La limite de détection des six métabolites organophosphorés mesurés dans l'étude israélienne était de 0,1 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (versus 0,3 $\mu\text{g.L}^{-1}$ dans Esteban, sauf pour le DMP à 0,8 $\mu\text{g.L}^{-1}$). La fréquence de détection la moins élevée était celle des métabolites dialkyldithiophosphates DMDTP (67 %) et DEDTP (76 %). Les métabolites DMP, DMTP et DEP étaient détectés dans la totalité des échantillons individuels d'urine des enfants israéliens âgés de 4 à 11 ans. La moyenne géométrique du DMTP (7,6 $\mu\text{g.L}^{-1}$) chez les enfants israéliens âgés de 4 à 11 ans était 1,5 fois supérieure à celle observée chez les enfants français âgés de 6 à 10 ans. De plus, le percentile 95 des concentrations de DMTP rapporté chez les enfants israéliens était cinq fois plus élevé que celui observé chez les enfants français de même catégorie d'âge. Chez les enfants israéliens âgés de 4 à 11 ans, il existait une corrélation positive entre d'une part la consommation totale de fruits et d'autre part les concentrations urinaires (ajustées sur la créatinine urinaire) du DMP, DMTP, DETP, de la somme des diméthylalkylphosphates (DMP + DMTP + DMDTP), ainsi que de la somme des dialkylphosphates (diéthylalkylphosphates + diméthylalkylphosphates) (46).

En résumé, les métabolites communs des pesticides organophosphorés, à l'exception du diméthylthiophosphate (DMTP), étaient peu détectés chez les enfants en population générale française sur la période 2014-2016. Aussi, les valeurs hautes de la distribution (percentiles 95) desdits métabolites chez les enfants en France sont globalement inférieures ou similaires aux valeurs hautes de distribution observées chez les enfants à l'étranger.

Tableau 6. Comparaison des concentrations urinaires moyennes des métabolites dialkylphosphates des pesticides organophosphorés (en µg.L⁻¹ et en µg.g⁻¹ de créatinine) observées chez les enfants en France et à l'étranger

Pays / étude	Année d'étude	Population	N	LOD (µg.L ⁻¹)	LOQ (µg.L ⁻¹)	% > LOD ou % > LOQ	MG en µg.L ⁻¹ (µg.g ⁻¹ de créatinine)	P95 en µg.L ⁻¹ (µg.g ⁻¹ de créatinine)
DMP								
France – Esteban (cette étude)	2014-2016	6-10 ans	206	0,8	2		NC	13,6 (23,1)
France – Esteban (cette étude)	2014-2016	11-14 ans	201	0,8	2	45,4 (LOD) ; 39,2 (LOQ)	NC	15,1 (18,0)
France – Esteban (cette étude)	2014-2016	15-17 ans	93	0,8	2		NC	28,7 (16,2)
Allemagne, GerES IV(41)	2003-2006	3-14 ans	599		0,1	100 (LOQ)	15,8	86,2
Canada, ECMS (cycle 5)(44)	2016-2017	6-11 ans	515	0,58		90,4 (LOD)	2,90 (3,50)	28,0 (26,0)
Canada, ECMS (cycle 5)(44)	2016-2017	12-19 ans	519	0,58		84,3 (LOD)	2,10 (1,60)	30,0 (10,0)
Danemark, DEMOCOPHES(47)	2011	4-11 ans		1,49		69,0 (LOD)	3,97 (4,15)	25,2 (26,5)
Etats-Unis, NHANES(45)	2007-2008	6-11 ans	385	0,47			NC	43,3 (54,3)
Etats-Unis, NHANES(45)	2007-2008	12-19 ans	391	0,47			NC	36,3 (26,1)
Israël, RAV-MABAT(46)	2015-2016	4-11 ans	103	0,1	0,3	100 (LOD)	6,6	49,3
DMTP								
France – Esteban	2014-2016	6-10 ans	206	0,3	0,6	96,4 (LOD) ; 92,6 (LOQ)	5,00 (6,26)	27,4 (33,0)
France – Esteban	2014-2016	11-14 ans	201	0,3	0,6		3,33 (3,11)	19,1 (26,7)
France – Esteban	2014-2016	15-17 ans	93	0,3	0,6		3,60 (2,84)	31,6 (26,0)
Allemagne, GerES IV	2003-2006	3-14 ans	599		0,1	100 (LOQ)	16,8	112
Belgique, Wallonie(43)	2016	9-12 ans	216		0,5	64,8 (LOQ)		13,7
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	6-11 ans	516	0,44		84,6 (LOD)	2,3 (2,8)	55,0 (43,0)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	12-19 ans	524	0,44		76,5 (LOD)	1,5 (1,2)	19,0
Danemark, DEMOCOPHES	2011	4-11 ans		0,3		76,0 (LOD)	2,42 (2,52)	23,2 (29,29)
Etats-Unis, NHANES	2007-2008	6-11 ans	385	0,55			3,43 (4,35)	52,5 (51,3)
Etats-Unis, NHANES	2007-2008	12-19 ans	391	0,55			2,10 (1,62)	31,5 (20,5)
Israël, RAV-MABAT	2015-2016	4-11 ans	103	0,1	0,3	100 (LOD)	7,6	146,9
DMDTP								
France – Esteban	2014-2016	6-10 ans	206	0,3	0,6	1,0 (LOD) ; 0,20 (LOQ)	NC	<LOQ
France – Esteban	2014-2016	11-14 ans	201	0,3	0,6		NC	<LOQ
France – Esteban	2014-2016	15-17 ans	93	0,3	0,6		NC	<LOQ
Allemagne, GerES IV	2003-2006	3-14 ans	599		0,1	92,0 (LOQ)	0,56	8,4
Belgique, Wallonie	2016	9-12 ans	240		0,5	27,9 (LOQ)		1,31
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	6-11 ans	515	0,3		68,2 (LOD)	NC (0,32)	8,0 (7,1)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	12-19 ans	512	0,3		54,9 (LOD)	NC	7
Danemark, DEMOCOPHES	2011	4-11 ans		0,3		1,4 (LOD)	NC	<LOD
Etats-Unis, NHANES	2007-2008	6-11 ans	379	0,51			NC	6,66 (8,01)
Etats-Unis, NHANES	2007-2008	12-19 ans	384	0,51			NC	2,45 (1,94)
Israël, RAV-MABAT	2015-2016	4-11 ans	103	0,1	0,3	67 (LOD)	0,1	4,6

Pays / étude	Année d'étude	Population	N	LOD ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	LOQ ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	% > LOD ou % > LOQ	MG en $\mu\text{g.L}^{-1}$ ($\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine)	P95 en $\mu\text{g.L}^{-1}$ ($\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine)
DEP								
France – Esteban	2014-2016	6-10 ans	206	0,3	0,6	25,8 (LOD) ; 21,6 (LOQ)	NC	6,51 (11,5)
France – Esteban	2014-2016	11-14 ans	201	0,3	0,6		NC	3,00 (4,69)
France – Esteban	2014-2016	15-17 ans	93	0,3	0,6		NC	21,8 (12,1)
Allemagne, GerES IV	2003-2006	3-14 ans	599		0,1	100 (LOQ)	5,92	29,1
Belgique, Wallonie	2016	9-12 ans	240		0,5	73,3 (LOQ)		30,0
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	6-11 ans	516	0,29		98,2 (LOD)	3,2 (3,7)	19,0 (16,0)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	12-19 ans	524	0,29		98,6 (LOD)	2,6 (2,0)	17,0 (9,2)
Danemark, DEMOCOPHES	2011	4-11 ans		0,3		96,0 (LOD)	4,54 (4,75)	19,7 (18,7)
Etats-Unis, NHANES	2007-2008	6-11 ans	385	0,37			NC	20,2 (28,2)
Etats-Unis, NHANES	2007-2008	12-19 ans	391	0,37			NC	23,3 (17,0)
Israël, RAV-MABAT	2015-2016	4-11 ans	103	0,1	0,3	100 (LOD)	3,1	31,0
DETP								
France – Esteban	2014-2016	6-10 ans	206	0,3	0,6	49,4 (LOD) ; 36,4 (LOQ)	NC	6,91 (10,8)
France – Esteban	2014-2016	11-14 ans	201	0,3	0,6		NC	5,07 (4,86)
France – Esteban	2014-2016	15-17 ans	93	0,3	0,6		NC	3,88 (3,54)
Allemagne, GerES IV	2003-2006	3-14 ans	599		0,1	100 (LOQ)	1,09	9,9
Belgique, Wallonie	2016	9-12 ans	240		0,5	49,2 (LOQ)		3,5
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	6-11 ans	511	0,13		84,1 (LOD)	0,54 (0,64)	5,4 (5,2)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	12-19 ans	520	0,13		77,1 (LOD)	0,41 (0,31)	5,8
Danemark, DEMOCOPHES	2011	4-11 ans		0,3		40,0 (LOD)	0,59 (0,61)	5,20 (5,66)
Etats-Unis, NHANES	2007-2008	6-11 ans	385	0,56			NC	6,44 (6,54)
Etats-Unis, NHANES	2007-2008	12-19 ans	390	0,56			NC	4,02 (3,32)
Israël, RAV-MABAT	2015-2016	4-11 ans	103	0,1	0,3	96 (LOD)	0,5	5,4
DEDTP								
France – Esteban	2014-2016	6-10 ans	206	0,3	0,6	0,00 (LOQ)	NC	<LOQ
France – Esteban	2014-2016	11-14 ans	201	0,3	0,6	0,00 (LOQ)	NC	<LOQ
France – Esteban	2014-2016	15-17 ans	93	0,3	0,6	0,00 (LOQ)	NC	<LOQ
Allemagne, GerES IV	2003-2006	3-14 ans	484	1	0,01	66,0 (LOQ)	0,023	0,34
Belgique, Wallonie	2016	9-12 ans	240		0,5	6,3 (LOQ)		0,59
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	6-11 ans	514	0,07		7,1 (LOD)	NC	0,08 (0,13)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	12-19 ans	524	0,07		9,7 (LOD)	NC	0,10 (0,14)
Danemark, DEMECOPHES	2011	4-11 ans		0,3		0,0 (LOD)	NC	<LOD
Etats-Unis, NHANES	2007-2008	6-11 ans	383	0,39			NC	<LOD
Etats-Unis, NHANES	2007-2008	12-19 ans	390	0,39			NC	<LOD
Israël, RAV-MABAT	2015-2016	4-11 ans	103	0,1	0,3	76 (LOD)	0,04	0,07

* NC : non calculé

3.3 Déterminants de l'imprégnation par les organophosphorés chez les enfants

Parmi les six métabolites de pesticides organophosphorés dosés chez les enfants dans l'enquête Esteban, seul le DMTP a été quantifié à une fréquence suffisamment élevée (> 60 %) pour faire l'objet d'une analyse multivariée et de recherche des déterminants de l'imprégnation.

La recherche des déterminants de l'exposition au DMTP chez les enfants âgés de 6 à 17 ans n'a pas permis de mettre en évidence des associations entre l'imprégnation par ce métabolite et les différents facteurs analysés. L'âge était cependant un facteur de variation de l'imprégnation au DMTP chez les enfants. En effet, les enfants les plus jeunes avaient des niveaux d'imprégnation plus élevés que les enfants les plus âgés : la moyenne des concentrations urinaires en DMTP diminuait de 34 % entre 9 et 14 ans.

Par ailleurs, d'autres déterminants alimentaires ont été testés mais n'ont pas montré d'influence sur les concentrations en DMTP.

Les détails des résultats sont présentés dans les tableaux 7 et 8 pour l'ensemble des facteurs du modèle final. La liste des variables testées dans les modèles multivariés est présentée en annexe 2.

Tableau 7. Déterminants associés aux concentrations de DMTP dans l'urine chez les enfants de 6 à 17 ans (variables qualitatives)

Variables qualitatives	n (%) ^a	% de variation ^b	IC 95 % du % de variation
Sexe du participant (enfant)^c			
Un garçon	238 (48,41)	Référence	
Une fille	262 (51,59)	-7,39	[-30,4 ; 23,21]
Foyer non-monoparentale (parents en couple)^c			
Oui	451 (83,3)	Référence	
Non	49 (16,7)	-15,38	[-42,96 ; 25,53]
Situation financière du foyer (ressenti du parent)^c			
A l'aise	104 (15,25)	Référence	
Ça va	195 (33,34)	71,48	[21,04 ; 142,94]
C'est juste	48 (10,77)	5,94	[-38,7 ; 83,09]
Il faut faire attention	153 (40,64)	23,54	[-18,24 ; 86,65]

^a n = effectif dans l'échantillon (% pondéré dans la population)

^b Pourcentage de variation du niveau moyen d'imprégnation

^c Variable d'ajustement

Tableau 8. Déterminants associés aux concentrations de DMTP dans l'urine chez les enfant de 6 à 17 ans (variables quantitatives)

Variables qualitatives	P50 [P25 ; P75]	Variation entre P25 et P75	
		% de variation ^a	IC 95 % du % de variation
Log créatinine (g/L) ^b	0,03 (-0,29 ; 0,41)	44,33	[13,47 ; 83,59]
Âge du participant (années) ^b	12 (9 ; 14)	-34,39	[-50,59 ; -12,88]
Consommation des fruits (g/j) ^c	88,59 (48,91 ; 139,08)	17,99	[-10,19 ; 55,02]
Boissons non alcoolisées (mL/j) ^d	91,44 (32,69 ; 158,18)	20,05	[-7,09 ; 55,12]

^a Pourcentage de variation du niveau moyen d'imprégnation

^b Variable d'ajustement

^c Tous les fruits au total (crus, cuits, en conserves, surgelés, en compotes, sur les tartes aux fruits) exceptés les jus de fruits

^d Boissons non alcoolisées (thé, café, infusions, tisanes, jus de fruits ou légumes 100 % pur jus ou à base de concentré)

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

Du fait des très faibles niveaux de quantification de tous les organophosphorés spécifiques dosés dans les urines dans Esteban (tableau 2), les résultats des analyses ici présentés porteront seulement sur le dosage des métabolites dialkylphosphates des organophosphorés chez les adultes.

4.1 Description des niveaux urinaires des métabolites des pesticides organophosphorés

Les concentrations urinaires des métabolites dialkylphosphates communs des pesticides organophosphorés (DMP, DMTP, DMDTP, DEP, DETP, DEDTP) dans Esteban ont été mesurées chez 899 adultes âgés de 18 à 74 ans et inclus dans l'étude entre avril 2014 et mars 2016.

Les distributions de ces organophosphorés non spécifiques, respectivement en $\mu\text{g.L}^{-1}$ et en $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine, sont présentées dans les tableaux 9 et 10. Le DMTP était le métabolite le plus fréquemment quantifié (82,5 %), suivi du DEP (46,0 %), du DETP (36,4 %) et du DMP (35,5 %). Les dialkyldithiophosphates étaient les métabolites les moins quantifiés chez les adultes et étaient présents en très faibles quantités (2,2 % pour le DMDTP et 0,33 % pour le DEDTP). A l'exception du DMTP, le calcul de la MG des organophosphorés non spécifiques n'a pas pu être effectué en raison de leur faible taux de quantification (< 60 %).

La concentration moyenne du DMTP dans les urines des adultes était égale à $2,0 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($2,78 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine) et le percentile 95 de la distribution était égale à $14,77 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($24,37 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine). Un pour cent de la population des adultes avait des résultats de dosages de DMTP supérieurs à $31,96 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($54,50 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine ; P99). La valeur maximale de DMTP de $85,53 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($103,14 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine) observée chez les femmes était similaire à la valeur maximale de $73,92 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($105,6 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine) observée chez les hommes.

Le percentile 95 de la distribution du DMP était égale à $14,08 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($25,21 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine). La valeur maximale observée de DMP de $135,12 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($235,7 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine) observée chez les femmes était le double de la valeur maximale de $59,37 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($225,5 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine) observée chez les hommes.

Concernant les diéthylphosphates, DEP et DETP, les percentiles 95 de la distribution chez les adultes étaient respectivement de $16,34 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($26,65 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine) et $4,44 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($6,58 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine). La valeur maximale de DEP de $67,11 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($1038,4 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine) observée chez les femmes était 1,4 fois supérieure à la valeur maximale de $47,02 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($146,3 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine) observée chez les hommes. La valeur maximale de DETP de $40,4 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($52,47 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine) observée chez les hommes était le double de la valeur maximale de $18,28 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($26,92 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine) observée chez les femmes.

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

Sept hommes et une femme présentaient des niveaux de DMTP supérieurs au percentile 99 de la distribution urinaire du DMTP chez les adultes (P99 = $31,96 \mu\text{g.L}^{-1}$). De ces 8 adultes les plus imprégnés au DMTP, une moitié déclarait être fumeur, tandis que l'autre moitié se déclarait non-fumeur ou ex-fumeur. De même une moitié déclarait résider dans une ferme ou une maison située dans un bourg/village, dont 2 parmi eux à moins de 200 mètres de cultures agricoles autour de leurs habitations. Trois des 8 adultes déclaraient également régulièrement consommer, 4 à 7 fois par semaine, des fruits, légumes et céréales issus du jardin. Enfin, l'ensemble de ces adultes déclarait avoir été exposé à leurs domiciles au cours des 12 derniers mois aux insecticides pour lutter contre des insectes rampants ou volants, les rongeurs, les puces ou les tiques.

Tableau 9. Distribution des concentrations urinaires des métabolites non spécifiques des pesticides organophosphorés ($\mu\text{g.L}^{-1}$) 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
DMP (35,5 %)										
Total (18-74 ans)	899	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,07	8,31	14,08	[10,78 ; 18,29]
Age (ans)										
[18-29]	54	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,20	8,11	18,57	[5,50 ; 36,61]
[30-44]	213	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,37	9,45	13,91	[9,53 ; 20,09]
[45-59]	333	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2,88	5,56	10,00	[6,41 ; 15,79]
[60-74]	299	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,03	10,7	16,77	[11,34 ; 59,06]
Sexe										
Homme	392	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2,92	8,69	15,10	[10,49 ; 20,99]
Femme	507	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,23	7,89	13,72	[9,69 ; 16,92]
DMTP (82,5 %)										
Total (18-74 ans)	899	2,00	[1,74 ; 2,30]	<LOQ	0,90	2,16	4,69	10,32	14,77	[12,69 ; 16,03]
Age (ans)										
[18-29]	54	2,21	[1,38 ; 3,54]	<LOQ	0,96	2,73	5,98	11,22	13,57	[9,95 ; 15,79]
[30-44]	213	2,04	[1,63 ; 2,55]	<LOQ	1,04	2,12	4,23	9,40	15,12	[9,88 ; 19,84]
[45-59]	333	2,16	[1,81 ; 2,59]	<LOQ	0,93	2,23	4,90	10,05	14,35	[10,86 ; 18,60]
[60-74]	299	1,64	[1,34 ; 2,02]	<LOQ	0,56	1,85	4,23	9,45	14,49	[11,07 ; 23,97]
Sexe										
Homme	392	2,37	[1,99 ; 2,82]	<LOQ	1,18	2,69	5,01	11,00	14,62	[12,38 ; 16,70]
Femme	507	1,71	[1,42 ; 2,05]	<LOQ	0,70	1,78	4,21	9,68	14,48	[11,00 ; 17,35]
DMDTP (2,22 %)										
Total (18-74 ans)	899	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Age (ans)										
[18-29]	54	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
[30-44]	213	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
[45-59]	333	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
[60-74]	299	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Sexe										
Homme	392	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Femme	507	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC

Biomarqueurs (% > LOQ)	N	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
DEP (46.05 %)										
Total (18-74 ans)	899	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2,64	9,18	16,34	[13,89 ; 21,87]
Age (ans)										
[18-29]	54	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2,50	8,01	14,95	[7,65 ; 52,32]
[30-44]	213	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,33	15,92	21,13	[16,31 ; 28,47]
[45-59]	333	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,18	9,79	14,48	[10,05 ; 20,04]
[60-74]	299	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,75	6,24	9,77	[7,29 ; 22,10]
Sexe										
Homme	392	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2,03	7,77	13,39	[8,19 ; 17,97]
Femme	507	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,31	11,72	21,13	[14,47 ; 25,97]
DETP (36.4 %)										
Total (18-74 ans)	899	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,98	2,83	4,44	[3,57 ; 5,13]
Age (ans)										
[18-29]	54	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,93	1,70	3,00	[1,42 ; 8,99]
[30-44]	213	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,69	2,13	3,82	[2,46 ; 6,68]
[45-59]	333	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,35	3,49	6,23	[4,11 ; 7,92]
[60-74]	299	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,93	2,32	3,62	[3,09 ; 4,77]
Sexe										
Homme	392	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,96	2,67	4,11	[3,02 ; 5,13]
Femme	507	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,01	3,13	4,48	[3,48 ; 7,12]
DEDTP (0,33 %)										
Total (18-74 ans)	899	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Age (ans)										
[18-29]	54	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
[30-44]	213	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
[45-59]	333	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
[60-74]	299	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Sexe										
Homme	392	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Femme	507	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC

* NC : non calculé, en raison du taux de censure élevé (% > LOQ inférieur à 60 %)

Tableau 10. Distribution des concentrations urinaires des métabolites non spécifiques des pesticides organophosphorés ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine) des adultes de 18 à 74 ans en France continentale (2014-2016)

Biomarqueurs (% > LOQ)	N	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
DMP (35,5 %)										
Total (18-74 ans)	899	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	4,62	13,05	25,21	[15,73 ; 37,85]
Age (ans)										
[18-29]	54	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,38	8,09	11,82	[5,68 ; 84,35]
[30-44]	213	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	5,34	11,77	25,27	[11,85 ; 88,00]
[45-59]	333	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,99	11,36	24,07	[13,54 ; 33,79]
[60-74]	299	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	8,16	16,04	47,46	[16,27 ; 132,6]
Sexe										
Homme	392	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,54	10,38	15,80	[11,54 ; 56,18]
Femme	507	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	5,97	14,25	28,52	[21,41 ; 54,05]
DMTP (82,5 %)										
Total (18-74 ans)	899	2,78	[2,43 ; 3,17]	<LOQ	1,20	2,71	6,72	13,39	24,37	[19,07 ; 28,51]
Age (ans)										
[18-29]	54	2,25	[1,51 ; 3,35]	<LOQ	0,94	2,6	5,37	7,55	12,09	[6,85 ; 26,13]
[30-44]	213	2,45	[1,94 ; 3,09]	<LOQ	1,10	2,41	6,38	12,58	20,32	[13,18 ; 26,10]
[45-59]	333	3,19	[2,66 ; 3,82]	0,70	1,42	3,13	6,85	14,54	26,95	[16,13 ; 33,67]
[60-74]	299	3,08	[2,51 ; 3,80]	<LOQ	1,29	2,93	8,64	17,1	28,32	[20,99 ; 36,85]
Sexe										
Homme	392	2,69	[2,25 ; 3,22]	<LOQ	1,27	2,60	6,13	12,63	22,55	[13,98 ; 31,85]
Femme	507	2,86	[2,39 ; 3,41]	<LOQ	1,15	2,97	7,36	14,13	25,27	[19,40 ; 29,32]
DMDTP (2,22 %)										
Total (18-74 ans)	899	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Age (ans)										
[18-29]	54	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
[30-44]	213	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
[45-59]	333	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
[60-74]	299	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Sexe										
Homme	392	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Femme	507	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC

Biomarqueurs (% > LOQ)	N	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
DEP (46.05 %)										
Total (18-74 ans)	899	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,72	13,15	26,65	[20,97 ; 33,73]
Age (ans)										
[18-29]	54	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,01	11,22	23,22	[8,013 ; 40,74]
[30-44]	213	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,33	15,79	27,26	[18,72 ; 63,93]
[45-59]	333	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	4,17	13,89	25,54	[17,54 ; 33,88]
[60-74]	299						3,62	12,23	23,64	[12,26 ; 33,77]
Sexe										
Homme	392	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2,30	10,31	13,12	[12,22 ; 17,46]
Femme	507	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	5,26	23,70	35,36	[28,84 ; 54,50]
DETP (36.4 %)										
Total (18-74 ans)	899	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,51	3,72	6,58	[5,41 ; 7,72]
Age (ans)										
[18-29]	54	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,16	1,88	2,99	[1,63 ; 11,81]
[30-44]	213	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,09	2,64	3,53	[3,18 ; 6,34]
[45-59]	333	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2,14	6,18	7,87	[6,54 ; 13,55]
[60-74]	299	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,75	4,70	6,61	[5,79 ; 7,82]
Sexe										
Homme	392	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,12	3,10	5,66	[3,69 ; 6,73]
Femme	507	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,79	4,72	8,34	[6,09 ; 11,67]
DEDTP (0,33 %)										
Total (18-74 ans)	899	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Age (ans)										
[18-29]	54	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
[30-44]	213	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
[45-59]	333	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
[60-74]	299	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Sexe										
Homme	392	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Femme	507	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC

* NC : non calculé, en raison du taux de censure élevé (%> LOQ inférieur à 60 %)

4.2 Comparaisons avec des études françaises et internationales

Niveaux mesurés en France

En **France**, l'enquête **ENNS** conduite en **2006-2007** a permis de disposer, pour la première fois, des niveaux d'imprégnation par les métabolites non spécifiques des pesticides organophosphorés chez les adultes âgés de 18 à 74 ans vivant en France continentale(3). L'enquête Esteban fournit environ 10 ans plus tard, des données sur l'imprégnation par les pesticides organophosphorés de la population des adultes âgés de 18 à 74 ans vivant en France continentale.

Dans **ENNS**, les métabolites dialkylphosphates communs DMP, DMTP, DMDTP, DEP, DETP et DEDTP avaient été détectés dans l'ensemble des échantillons d'urine des adultes. La plus faible fréquence de quantification d'un métabolite était de 29 % (DEDTP), tandis que les autres métabolites étaient tous quantifiés à plus de 78 %, voire à 100 % des échantillons (DMTP et DEP). Les limites de détection et de quantification dans ENNS étaient respectivement de 0,1 $\mu\text{g.L}^{-1}$ et 0,3 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour l'ensemble des métabolites (respectivement 0,3 $\mu\text{g.L}^{-1}$ et 0,6 $\mu\text{g.L}^{-1}$ dans Esteban, excepté pour le DMP respectivement à 0,8 $\mu\text{g.L}^{-1}$ et 2,0 $\mu\text{g.L}^{-1}$). L'ensemble des métabolites dialkylphosphates communs était moins fréquemment quantifié dans l'enquête Esteban, de quasi 0 % pour le moins quantifié (DEDTP) à environ 83 % pour le plus quantifié (DMTP). La moyenne géométrique de DMTP chez les adultes français était trois fois plus élevée dans ENNS (6,7 $\mu\text{g.L}^{-1}$) comparée à l'enquête Esteban (2,0 $\mu\text{g.L}^{-1}$). De plus, le niveau du percentile 95 de la distribution DMTP chez les adultes français est diminué d'un facteur 4,25 entre l'étude ENNS (63,0 $\mu\text{g.L}^{-1}$) et l'enquête Esteban (14,8 $\mu\text{g.L}^{-1}$). Le rapport entre les valeurs du percentile 95 observé entre ENNS et Esteban est quasi identique à celui également observé avec le métabolite DMP (diminution d'un facteur 4,6).

Le volet périnatal de la cohorte **ELFE** a permis de mesurer l'imprégnation par les métabolites communs des pesticides organophosphorés dans les urines, à partir d'un échantillon de 1 003 femmes représentatif des **femmes enceintes** ayant accouché en **2011** en **France continentale** (48). Les limites de quantification des métabolites variaient de 0,02 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (DEDTP) à 0,2 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (DMP), 0,4 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (DMDTP) et 0,6 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (DMTP, DEP et DETP). Tout comme chez les femmes âgées de 18 à 44 ans en population générale Esteban, les métabolites dialkylphosphates étaient dans l'ensemble peu quantifiés chez les femmes enceintes âgées de 18 à 44 ans issues de la cohorte ELFE (28,2 % seulement pour le métabolite le plus quantifié, le diméthylphosphate DMP). Toutefois, le percentile 95 du DMP rapporté chez les femmes enceintes âgées de 18 à 44 ans issues de la cohorte ELFE (64,4 $\mu\text{g.L}^{-1}$) était 6,5 fois supérieur à celui observé chez les femmes adultes âgées de 18 à 44 ans en population générale Esteban (9,95 $\mu\text{g.L}^{-1}$).

Niveaux mesurés dans les études étrangères

Les principales études nationales ayant mesuré en population générale les niveaux d'exposition par les métabolites communs des pesticides organophosphorés sur des classes d'âges plus ou moins comparables à celles de la population des adultes dans Esteban sont présentés dans le tableau 11. Une comparaison des niveaux des métabolites dialkylphosphates, à classes d'âge similaires, entre Esteban et le cycle 5 de l'enquête nationale canadienne est présentée en annexe 1 (Tableau A1-2).

En Europe, il existe en population générale, à l'échelle nationale, peu de données récentes d'exposition par les métabolites dialkylphosphates communs des pesticides organophosphorés, notamment à partir d'études conduites sur la même période que l'enquête Esteban.

En Allemagne, les données les plus récentes sur l'exposition des adultes en population générale par les métabolites communs des pesticides organophosphorés proviennent d'une étude conduite en **1998** (données relativement anciennes par rapport à l'enquête Esteban) sur un échantillon de 484 adultes résidant à **Francfort-sur-le-Main** (49).

La limite de détection dans l'urine pour l'ensemble des métabolites dialkylphosphates était de $1 \mu\text{g.L}^{-1}$, à l'exception du DMP dont la limite de détection était 5 fois plus élevée que celle des autres métabolites ($5 \mu\text{g.L}^{-1}$). De façon similaire dans l'enquête Esteban, la limite de détection de $0,3 \mu\text{g.L}^{-1}$ du DMP était 2,6 fois plus élevée que la limite de détection de l'ensemble des cinq autres métabolites dialkylphosphates ($0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$). Dans cette population allemande, la médiane du DMTP chez les adultes âgés d'au moins 20 ans ($13,5 \mu\text{g.g}^{-1}$ créatinine) était le quintuple de celle observée dans la population Esteban ($2,71 \mu\text{g.g}^{-1}$ créatinine).

Au Danemark, les concentrations des six métabolites communs des pesticides organophosphorés ont été mesurées en population générale sur des échantillons d'urine de 145 mères âgées de 31 à 52 ans, recrutées en **2011** dans le cadre de l'étude pilote du projet **DEMOCOPHES** (Démonstration d'une étude pour coordonner et effectuer une biosurveillance humaine à l'échelle européenne) (47). À l'exception du DEP, la limite de détection ($0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$) était la même dans les enquêtes Democophes et dans Esteban pour les cinq autres métabolites organophosphorés mesurés dans l'urine. En outre, le DEP présentait respectivement dans ces deux études une limite de détection plus élevée que celle des cinq autres métabolites. La moyenne géométrique du DMTP chez les mères danoises âgées de 31 à 52 ans dans l'étude Democophes ($2,17 \mu\text{g.L}^{-1}$) était légèrement supérieure à celle observée dans la population des femmes dans Esteban ($1,71 \mu\text{g.L}^{-1}$) ; de même le percentile 95 de la distribution chez les femmes danoises ($24,3 \mu\text{g.L}^{-1}$) était supérieur à celui des femmes en population françaises ($14,5 \mu\text{g.L}^{-1}$).

Au Canada, le **cycle 5** de l'Enquête canadienne sur les mesures de santé (**ECMS**) conduite en **2016-2017** permet d'avoir des données les plus récentes sur l'exposition par certaines substances chimiques de l'environnement à partir d'un échantillon d'environ 5700 participants, représentatif de la population générale canadienne âgée de 3 à 79 ans (44). Les métabolites dialkylphosphates des pesticides organophosphorés ont été mesurés dans les urines chez environ 2645 participants, dont environ 1 058 adultes âgés de 20 à 79 ans.

À l'exception du DMTP, les limites de détection des métabolites organophosphorés dans l'étude canadienne étaient toutes plus ou moins inférieures aux limites de détection appliquées dans Esteban (environ d'un facteur 3 et 4, pour le DEDTP et le DMDTP respectivement). Toutefois, les dialkyldithiophosphates DEDTP et DMDTP étaient les métabolites organophosphorés les moins détectés à la fois chez les adultes canadiens et chez les adultes français de l'enquête Esteban. Les moyennes géométriques du DMTP chez les adultes canadiens âgés de 20 à 39 ans et de 40 à 59 ans étaient environ la moitié de la moyenne géométrique du DMTP observée chez les adultes français âgés de 18 à 59 ans ($2,12 \mu\text{g.L}^{-1}$). Le niveau moyen des concentrations en DMTP chez les seniors canadiens âgés de 60 à 79 ans ($1,4 \mu\text{g.L}^{-1}$) était également légèrement inférieur à celui des seniors français âgés de 60 à 74 ans dans l'enquête Esteban ($1,64 \mu\text{g.L}^{-1}$). Dans l'ensemble, les percentiles 95 de la distribution du DMP, du DMTP et du DEP étaient légèrement inférieurs dans la population adulte canadienne comparée à la population adulte française.

Aux États-Unis, l'enquête **NHANES** (National Health and Nutrition Examination Survey) analyse, tous les deux ans, des biomarqueurs, sur un échantillon représentatif de la population étasunienne. Le volet le plus récent de l'étude Nhanes dans lequel les biomarqueurs d'exposition par les métabolites communs des pesticides organophosphorés ont été dosés est celui réalisé en **2007-2008**. Les dosages ont porté sur un échantillon d'environ 2500 participants, dont environ 1 180 adultes âgés de 20 à 59 ans et 637 seniors âgés de 60 ans et plus (45).

Les limites de détection des métabolites organophosphorés étaient légèrement supérieures dans Nhanes (respectivement $0,47 \mu\text{g.L}^{-1}$, $0,51 \mu\text{g.L}^{-1}$ et $0,55 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour le DMP, DMDTP, DMTP ; et $0,37 \mu\text{g.L}^{-1}$, $0,39 \mu\text{g.L}^{-1}$ et $0,56 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour le DEP, DEDTP, DETP) comparées à Esteban ($0,3 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour tous les métabolites à l'exception du DMP à $0,8 \mu\text{g.L}^{-1}$). Tout comme chez les adultes Esteban, le DMTP était le seul métabolite organophosphoré détecté dans au moins 50 % des échantillons individuels d'urine chez les adultes américains. Dans Nhanes, les seniors (âgés de 60 ans et plus) présentaient une moyenne géométrique de DMTP ($2,91 \mu\text{g.L}^{-1}$) supérieure à celle des adultes âgés de 20 à 59 ans ($2,03 \mu\text{g.L}^{-1}$). À l'inverse dans Esteban, les seniors âgés de 60 à

74 ans présentait une moyenne géométrique de DMTP ($1,64 \mu\text{g.L}^{-1}$) inférieure à celle des adultes Esteban âgés de 18 à 59 ans ($2,12 \mu\text{g.L}^{-1}$). Les percentiles 95 du DMTP observés chez les adultes américains (respectivement $30,6 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez les 20-59 ans et $42,7 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez les 60 ans et plus) étaient plus du double du P95 du DMTP observé chez les adultes Esteban (respectivement $14,8 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez les 18-59 ans et $14,5 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez les 60-74 ans).

En Israël, les concentrations urinaires des métabolites communs des pesticides organophosphorés ont été dosés, en **2011**, chez 247 adultes israéliens âgés de 20 à 74 ans (50).

Les limites de détection des métabolites organophosphorés dans l'enquête israélienne (respectivement $0,01 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour le DEDTP et $0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour le DEP, DETP, DMP, DMTP, DMDTP) étaient 3 à 30 fois inférieures à celles atteintes dans Esteban. Tout comme chez les adultes français, le métabolite le moins quantifié chez les adultes israéliens était le DEDTP. Les cinq autres métabolites dialkyldithiophosphates étaient quantifiés dans 76 à 100 % des échantillons individuels d'urines des adultes israéliens. En ce qui concerne le DMTP, la moyenne géométrique des concentrations urinaires rapportée chez les adultes israéliens âgés de 20 à 74 ans ($8,0 \mu\text{g.L}^{-1}$) était le quadruple de celle observée dans la population adulte Esteban âgée de 18 à 74 ans ($2,0 \mu\text{g.L}^{-1}$). La consommation de fruits était dans la population adulte israélienne un facteur associé à des niveaux élevés d'exposition aux pesticides organophosphorés (concentration totale des métabolites diéthyles), résultant, suivant Berman et coll. (2013), très probablement de contaminations à partir de résidus agricoles (50).

En résumé, les métabolites communs des pesticides organophosphorés, à l'exception du diméthylthiophosphate (DMTP), étaient faiblement détectés chez les adultes en population générale française sur la période 2014-2016. Toutefois, les limites de détection et de quantification du diméthylphosphate (DMP) en particulier étaient plus élevées dans Esteban comparées à celles rapportées dans les autres enquêtes rendant les comparaisons difficiles. Le DMTP est le seul métabolite dialkylphosphate quantifié dans plus de la moitié des échantillons individuels d'urine des adultes Esteban âgés de 18 à 74 ans. Les niveaux d'exposition au DMTP (moyenne géométrique et percentile 95) chez les adultes dans Esteban étaient inférieurs en moyenne d'un facteur 4 aux niveaux observés chez les adultes dans ENNS, mais légèrement supérieurs à ceux observés dans la population adulte canadienne sur une proche période d'étude (2016-2017).

Tableau 11. Comparaison des concentrations urinaires moyennes des métabolites dialkylphosphates des pesticides organophosphorés (en $\mu\text{g.L}^{-1}$ et $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine) observées chez les adultes en France et à l'étranger

Pays / étude	Année d'étude	Population	N	LOD ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	LOQ ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	% > LOD ou % > LOQ	MG en $\mu\text{g.L}^{-1}$ ($\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine)	P95 en $\mu\text{g.L}^{-1}$ ($\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine)
DMP								
France – Esteban (cette étude)	2014-2016	18-74 ans	899	0,8	2	51,8 (LOD) ; 35,5 (LOQ)	NC	14,1 (25,2)
France, ENNS(3)	2006-2007	18-74 ans	392	0,1	0,3	96,2 (LOQ)	7,19 (7,1)	64,9 (59,5)
France, Volet Périnatal, ELFE(48)	2011	Femmes enceintes	1036	0,06	0,2	28,0 (LOQ)	NC	64,4
Danemark, DEMOCOPHES(47)	2011	Mères 31-52 ans	145	1,49		54,0 (LOD)	2,69 (2,80)	15,7 (16,2)
Canada, ECMS (cycle 5)(44)	2016-2017	20-39 ans	258	0,58		76,3 (LOD)	1,5 (1,4)	12,0 (7,0)
Canada, ECMS (cycle 5)(44)	2016-2017	40-59 ans	347	0,58		79,5 (LOD)	1,6 (3,6)	11,0 (9,5)
Canada, ECMS (cycle 5)(44)	2016-2017	60-79 ans	349	0,58		82,5 (LOD)	1,7 (2,0)	13,0 (12,0)
Etats-Unis, NHANES(45)	2007-2008	20-59 ans	1180	0,47			NC	30,0 (28,2)
Israël, Population générale(50)	2011	20-74 ans	247	0,1	0,3	99,0 (LOQ)	13,5 (10,8)	
DMTP								
France – Esteban	2014-2016	18-74 ans	899	0,3	0,6	90,4 (LOD) ; 82,5 (LOQ)	2,0 (2,8)	14,8 (24,4)
France, ENNS	2006-2007	18-74 ans	392	0,1	0,3	100 (LOQ)	6,6 (6,6)	62,9 (48,7)
France, Volet Périnatal, ELFE	2011	Femmes enceintes	1036	0,2	0,6	9,0 (LOQ)	NC	2,53
Danemark, DEMOCOPHES(47)	2011	Mères 31-52 ans	145	0,3		73,0 (LOD)	2,17 (2,26)	24,3 (22,6)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	20-39 ans	361	0,44		60,8 (LOD)	1,0 (0,9)	20,0 (33,0)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	40-59 ans	347	0,44		70,1 (LOD)	1,2 (1,1)	12,0 (29,0)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	60-79 ans	350	0,44		75,2 (LOD)	1,4 (1,6)	12,0 (21,0)
Etats-Unis, NHANES	2007-2008	20-59 ans	1179	0,55			2,0 (2,0)	30,6 (13,0)
Israël, Population générale	2011	20-74 ans	247	0,1	0,3	100 (LOQ)	8,0 (6,4)	
DMDTP								
France – Esteban	2014-2016	18-74 ans	899	0,3	0,6	7,9 (LOD) ; 2,22 (LOQ)	NC	<LOQ
France, ENNS	2006-2007	18-74 ans	392	0,1	0,3	77,6 (LOQ)	0,76 (0,75)	6,9 (7,3)
France, Volet Périnatal, ELFE	2011	Femmes enceintes	1036	0,1	0,4	9,0 (LOQ)	NC	4,2
Danemark, DEMOCOPHES(47)	2011	Mères 31-52 ans	145	0,3		2,1 (LOD)	NC	<LOD
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	20-39 ans	360	0,09		46,1 (LOD)	NC	NC (2,0)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	40-59 ans	347	0,09		51,4 (LOD)	NC	NC
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	60-79 ans	334	0,09		51,5 (LOD)	NC	NC
Etats-Unis, NHANES	2007-2008	20-59 ans	1172	0,51			NC	4,3 (4,1)
Israël, Population générale	2011	20-74 ans	247	0,1	0,15	73,0 (LOQ)	0,40 (0,30)	

Pays / étude	Année d'étude	Population	N	LOD (µg.L ⁻¹)	LOQ (µg.L ⁻¹)	% > LOD ou % > LOQ	MG en µg.L ⁻¹ (µg.g ⁻¹ de créatinine)	P95 en µg.L ⁻¹ (µg.g ⁻¹ de créatinine)
DEP								
France – Esteban	2014-2016	18-74 ans	899	0,3	0,6	53,5 (LOD) ; 46,0 (LOQ)	NC	16,3 (26,6)
France, ENNS	2006-2007	18-74 ans	392	0,1	0,3	100 (LOQ)	3,9 (3,9)	22,4 (15,9)
France, Volet Périnatal, ELFE	2011	Femmes enceintes	1036	0,2	0,6	4,00 (LOQ)	NC	<LOQ
Danemark, DEMOCOPHES(47)	2011	Mères 31-52 ans	145	0,3		97,0 (LOD)	3,78 (3,93)	16,0 (12,6)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	20-39 ans	361	0,29		95,7 (LOD)	2,0 (1,8)	15,0 (7,2)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	40-59 ans	348	0,29		98,5 (LOD)	2,0 (1,8)	8,3 (6,4)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	60-79 ans	350	0,29		99,0 (LOD)	2,1 (2,4)	13,0 (9,5)
Etats-Unis, NHANES	2007-2008	20-59 ans	1178	0,37			NC	14,0 (11,4)
Israël, Population générale	2011	20-74 ans	247	0,1	0,3	98,0 (LOQ)	1,90 (1,80)	
DETP								
France – Esteban	2014-2016	18-74 ans	899	0,3	0,6	48,9 (LOD) ; 36,4 (LOQ)	NC	4,4 (6,6)
France, ENNS	2006-2007	18-74 ans	392	0,1	0,3	84,40 (LOQ)	1,07 (1,05)	8,2 (6,5)
France, Volet Périnatal, ELFE	2011	Femmes enceintes	1036	0,2	0,6	21,00 (LOQ)	NC	2,54
Danemark, DEMOCOPHES(47)	2011	Mères 31-52 ans	145	0,3		34,0 (LOD)	0,52 (0,54)	6,2 (5,3)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	20-39 ans	354	0,13		73,3 (LOD)	0,37 (0,32)	NC (4,5)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	40-59 ans	342	0,13		74,5 (LOD)	0,31 (0,28)	3,9 (2,4)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	60-79 ans	344	0,13		74,4 (LOD)	0,37 (0,42)	3,1 (3,4)
Etats-Unis, NHANES	2007-2008	20-59 ans	1179	0,56			NC	4,2 (3,51)
Israël, Population générale	2011	20-74 ans	247	0,1	0,3	76,0 (LOQ)	0,60 (0,40)	
DEDTP								
France – Esteban	2014-2016	18-74 ans	899	0,3	0,6	0,68 (LOD) ; 0,33 (LOQ)	NC	<LOQ
France, ENNS	2006-2007	18-74 ans	392	0,1	0,3	28,80 (LOQ)	0,020 (0,018)	0,36 (0,26)
France, Volet Périnatal, ELFE	2011	Femmes enceintes	1036	0,005	0,02	0,00 (LOQ)	NC	<LOQ
Danemark, DEMOCOPHES(47)	2011	Mères 31-52 ans	145	0,3		0,00 (LOD)	NC	<LOD
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	20-39 ans	361	0,07		5,6 (LOD)	NC	0,08 (0,14)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	40-59 ans	347	0,07			NC	<LOD
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	60-79 ans	350	0,07		6,1 (LOD)	NC	0,07 (0,15)
Etats-Unis, NHANES	2007-2008	20-59 ans	1176	0,39			NC	<LOD
Israël, Population générale	2011	20-74 ans	247	0,01	0,03	44,0 (LOQ)	0,03 (0,02)	

* NC : non calculé

4.3 Déterminants de l'imprégnation par les organophosphorés chez les adultes

Parmi les six métabolites de pesticides organophosphorés dosés chez les adultes dans l'enquête Esteban, seul le DMTP a été quantifié à une fréquence suffisamment élevée (> 60 %) pour faire l'objet d'une analyse multivariée et de recherche des déterminants de l'imprégnation. La recherche de ces déterminants a permis de mettre en évidence des associations entre l'imprégnation par le DMTP chez les adultes et quelques facteurs essentiellement de type alimentaire (cf. les tableaux 12 et 13 présentant l'ensemble des facteurs des modèles finaux).

La consommation régulière des produits biologiques (construction d'un profil biologique) était associée à des concentrations urinaires plus faibles de DMTP chez les adultes âgés de 18 à 74 ans. Les personnes ici définies comme ayant un profil biologique étaient celles qui consommaient d'une fois par mois à 7 fois par semaine, un ou plusieurs des produits suivants issus de l'**agriculture biologique** : produits laitiers, œufs, viande, volaille, fruits, légumes, céréales et pain complet. Les personnes qui ne consommaient jamais ou qui consommaient moins d'une fois par mois les produits ci-dessus énumérés issus de l'agriculture biologique étaient celles définies comme n'ayant pas un profil biologique.

La consommation des boissons alcoolisées (vins, champagne, cidre, crémant) était associée à des concentrations urinaires plus élevées de DMTP chez les adultes âgés de 18 à 74 ans. La moyenne des concentrations urinaires en DMTP augmentait de 12,2 % dans la population adulte lorsque l'on passait, en termes de consommation de boissons alcoolisées, de 21,1 mL/j (percentile 25) à 150,22 mL/j (percentile 75).

En revanche, une association négative était observée entre les niveaux d'imprégnation par le DMTP chez les adultes et **la consommation de viandes et charcuteries, ainsi que la consommation de produits laitiers**. D'autres déterminants alimentaires ont été testés mais n'ont pas montré d'influence sur les concentrations en DMTP. La liste des variables testées dans les modèles multivariés est présentée en annexe 2.

Tableau 12. Déterminants associés aux concentrations de DMTP dans l'urine chez les adultes de 18 à 74 ans (variables qualitatives)

Variables qualitatives	n (%) ^a	% de variation ^b	IC 95 % du % de variation
Statut socio-économique^c			
Sexe du participant			
Homme	392 (48,87)	Référence	
Femme	507 (51,13)	-25,1	[-44,44 ; 0,96]
Présence d'enfant(s) dans le foyer			
Pas d'enfant de moins de 18 ans	617 (65,94)	Référence	
Au moins un enfant de moins de 18 ans	282 (34,06)	-0,62	[-22,23 ; 27,01]
Diplôme			
Aucun, CEP, BEP, BEPC, CAP, Brevet élémentaire, Brevet de compagnon	264 (48,25)	Référence	
Baccalauréat (Général, Technologique)	177 (19,87)	13,1	[-15,79 ; 51,90]
1er cycle	217 (15,22)	-7,52	[-32,38 ; 26,48]
2ème cycle	241 (16,66)	6,23	[-19,17 ; 39,61]
Exposition alimentaire			
Consommation de produits biologiques^d			
Non	433 (54,38)	Référence	
Oui	405 (45,62)	-24,75	[-41,72 ; -2,85]
Exposition domestique			
Utilisation de pesticides contre les insectes rampants^e			
Non	606 (70,23)	Référence	
Oui	271 (29,77)	18,78	[-4,92 ; 48,39]
Utilisation de pesticides pour les animaux domestiques^f			
Oui	315 (36,46)	Référence	
Non	106 (14,85)	-21,62	[-42,97 ; 7,71]
Pas concerné	459 (48,69)	9,72	[-13,40 ; 39,00]

^a n = effectif dans l'échantillon (% pondéré dans la population)

^b Pourcentage de variation du niveau moyen d'imprégnation

^c Variables d'ajustement

^d Produits issus de l'agriculture biologique (produits laitiers, œufs, viande, volaille, fruits, légumes, céréales et pain complet)

^e Au cours des douze derniers mois (fourmis, cafards, araignées...)

^f Au cours des douze derniers mois (traitement contre les puces et les tiques)

Tableau 13. Déterminants associés aux concentrations de DMTP dans l'urine chez les adultes de 18 à 74 ans (variables quantitatives)

Variables quantitatives	P50 [P25 ; P75]	Variation entre P25 et P75	
		% de variation ^a	IC 95 % du % de variation
Log créatinine (g/L)^b	-0,28 [-0,78 ; 0,18]	52,19	[26,15 ; 83,6]
Âge du participant (années) ^b	48 [35 ; 59]	-9,88	[-28,31 ; 13,28]
Poissons et produits de la mer (g/j)	26,02 [20,88 ; 34,16]	14,55	[-2,38 ; 34,41]
Boissons alcoolisées (mL/j)^c	56,82 [21,13 ; 150,22]	12,17	[0,88 ; 24,73]

^a Pourcentage de variation du niveau moyen d'imprégnation

^b Variable d'ajustement

^c Vins, bière, cidre et spiritueux

5. DISCUSSION

Dans la présente étude, les concentrations urinaires d'une sélection de pesticides organophosphorés spécifiques (chlorpyrifos, chlorpyrifos-oxon, chlorpyrifos méthyl, chlorpyrifos méthyl-oxon, parathion, parathion méthyl, 4-nitrophénol et 3,5,6-trichloro-2-pyridinol TCPy) et des six métabolites dialkylphosphates non spécifiques (DEP, DETP, DEDTP, DMP, DMTP et DMDTP) ont été mesurées chez les enfants et chez les adultes en population générale Française.

Mesure de l'imprégnation aux pesticides organophosphorés

L'évaluation de l'exposition humaine aux pesticides organophosphorés est généralement effectuée à partir de la mesure des concentrations urinaires des substances actives ou des produits du métabolisme de ces substances dans l'organisme. Chez l'homme, suite à une absorption par inhalation (aérosols), ingestion (alimentaire ou autre) ou par voie cutanée (voie majeure en milieu professionnel), les substances organophosphorées après une rapide distribution dans l'organisme sont métabolisées au niveau du foie majoritairement en dérivés dialkylphosphates et phénoliques, avant leur élimination. La cinétique d'absorption et d'élimination des organophosphorés est fonction de chaque substance mère et varie suivant les voies et les niveaux d'exposition. Toutefois, pour la plupart des organophosphorés, l'élimination des composés parents et de leurs métabolites spécifiques et non spécifiques a principalement lieu dans les urines et dans les 48 heures suivant l'absorption de la substance. Après une administration orale du chlorpyrifos chez l'homme, les demi-vies d'élimination urinaire du 3,5,6-TCP et des métabolites dialkylphosphates étaient par exemple respectivement de 15 et 27 heures (29, 51). De plus, l'excrétion urinaire sous forme de métabolites du chlorpyrifos représentait expérimentalement 70 % à 93 % de la dose orale, démontrant ainsi son faible potentiel d'accumulation chez l'homme (29, 51). Du fait de leurs demi-vies courtes, les concentrations urinaires des métabolites de pesticides organophosphorés sont un indicateur fiable d'une exposition récente à des composés de la même famille (composés parents ou métabolites).

Les organophosphorés spécifiques mesurés dans la population générale française à partir de l'enquête Esteban étaient tous très peu ou pas du tout quantifiés. Ce qui ne signifie pas nécessairement une absence d'exposition par ces substances. Une absence de quantification pourrait tout autant résulter d'une absence totale d'exposition que d'une exposition à de très faibles niveaux et/ou peu récente (métabolisation et élimination rapide desdites substances du fait de leurs demi-vies courtes). Les organophosphorés non spécifiques étaient en majorité quantifiés chez moins d'un participant Esteban sur deux, à l'exception du DMTP quantifié chez 92,6 % des enfants et 82,5 % des adultes. Le DMDTP et le DEDTP étaient quant à eux les métabolites les moins quantifiés autant chez les enfants que chez les adultes. Dans l'étude ENNS(3), les dialkyldithiophosphates (DMDTP et DEDTP) étaient également les métabolites les moins quantifiés ; c'était également le cas dans les enquêtes nationales canadiennes (le cycle 5 de l'ECMS) et israéliennes (46, 50). La faible détection des biomarqueurs urinaires dialkyldithiophosphates en population générale est cohérente avec le fait qu'il s'agisse des produits finaux (métabolites dialkylphosphates) les moins fréquents à l'issue de la dégradation de nombreux pesticides organophosphorés. Les limites de détection et de quantification des organophosphorés non spécifiques atteintes dans Esteban n'étant finalement pas aussi basses que celles atteintes dans d'autres études, les comparaisons sur les pourcentages de quantification n'étaient pas possibles.

La très forte détection et quantification des concentrations urinaires de DMTP dans Esteban est un indicateur d'une possible exposition permanente à des organophosphorés dans la population française. Bien que ce métabolite ne permette pas d'identifier de façon spécifique

les composés parents, il constitue avec le DMP (le second métabolite le plus quantifié dans l'étude Esteban) les seuls métabolites dialkylphosphates d'un pesticide tel que le chlorpyrifos méthyl encore largement d'usage en France au moment de l'enquête Esteban.

Niveaux d'imprégnation par les pesticides organophosphorés

Dans l'étude Esteban, seul le DMTP a été quantifié chez plus de 80 % des individus (respectivement chez plus de huit dixièmes des adultes et neuf dixièmes des enfants). À l'exception des DMP, DEP et DETP, tous les autres pesticides organophosphorés (non spécifiques et spécifiques) ont été quantifiés chez moins d'un participant sur vingt-cinq, voire chez aucun participant Esteban. La moyenne géométrique des concentrations urinaires de DMTP chez les enfants ($4,05 \mu\text{g.L}^{-1}$, soit $4,01 \mu\text{g.g}^{-1}$ créatinine) était pratiquement le double de celle observée chez les adultes ($2,77 \mu\text{g.L}^{-1}$ soit $2,002 \mu\text{g.g}^{-1}$ créatinine). Les résultats de l'imprégnation par les métabolites organophosphorés dans Esteban ont été tous présentés par volume d'urine puis exprimés par gramme de créatinine urinaire. L'ajustement sur la créatinine urinaire peut pour certaines substances chimiques permettre de prendre en compte des variations intra-individuelles de dilution urinaire chez les sujets, sur les concentrations mesurées à partir d'un unique prélèvement d'urine. De ce fait, les écarts observés dans les niveaux d'imprégnation par les organophosphorés peuvent légèrement différer entre leurs valeurs brutes et celles ajustées aux concentrations urinaires de la créatinine.

L'enquête nationale Esteban (2014-2016) a fourni les premières données de biosurveillance concernant l'imprégnation par les organophosphorés chez les enfants âgés de 6 à 17 ans résidant en France métropolitaine. Le niveau moyen d'imprégnation urinaire par le DMTP apparaît, à sous-catégories d'âge similaires, plus élevé chez les enfants français comparés aux enfants nord-américains, sur la même période d'étude entre Esteban et le cycle 5 de l'enquête nationale canadienne (2016-2017) (44), ou antérieurement pour l'étude Nhanes (2007-2008) (45). Les États-Unis ont réglementé plus tard que l'Europe l'usage de pesticides nocifs en milieu agricole (acephate, bensulide, chlorpyrifos, diméthoate, malathion) (52). Toutefois, afin de limiter tout particulièrement l'exposition des enfants aux organophosphorés, la présence du chlorpyrifos dans les produits à usage domestique (insecticides, termiticides) et sur certains produits agricoles (tomates, pommes) a été depuis 2001 graduellement réglementée aux États-Unis (53). Au niveau européen, le niveau moyen d'imprégnation des plus jeunes enfants français par le DMTP est le tiers du niveau observé une décennie plus tôt dans GerES IV chez les jeunes enfants allemands (2003-2006) (41), mais représente tout de même le double de celui observé chez les jeunes enfants danois en 2011 dans le cadre de l'étude Democophes (47). L'apparente sur-imprégnation par le DMTP des enfants en population générale française comparés à d'autres enfants en Europe ou en Amérique du Nord pourrait en partie s'expliquer par des différences dans les niveaux d'exposition par des pesticides organophosphorés (alimentation, environnement), mais aussi par des différences dans les comportements et habitudes des enfants (les contacts mains-bouche, la présence d'animaux domestiques, les loisirs). De plus, les différences méthodologiques entre les études peuvent également être de facteurs explicatifs des différences observées dans les niveaux d'imprégnation.

Chez les adultes, le niveau moyen d'imprégnation par le DMTP dans Esteban était le tiers de celui précédemment observé chez les adultes dans ENNS. Ce qui traduit une nette diminution dans le temps, de l'exposition par des organophosphorés dans la population générale. Cela d'autant plus que les cinq autres métabolites communs dialkylphosphates jadis tous très largement quantifiés dans ENNS l'étaient beaucoup moins dans Esteban. Au moment de l'enquête ENNS (2006-2007), plusieurs pesticides organophosphorés comme le trichlorfon, dichlorvos, malathion et diazinon étaient encore autorisés et largement utilisés en milieu agricole en France, avant un arrêt progressif de leur usage à partir de l'année 2008. De façon globale, les distributions hautes (percentiles 95) des concentrations des métabolites

dialkylphosphates chez les adultes dans l'étude Esteban sont toutes inférieures à celles observées chez les adultes dans ENNS, mais légèrement supérieures à celles observées chez les adultes canadiens en 2016-2017 (44). Ce qui traduit tout de même d'une diversification de sources d'exposition à des organophosphorés en population générale française.

Tout comme chez les enfants, le niveau moyen d'imprégnation par le DMTP chez les adultes français dans Esteban était supérieur à celui observé chez les adultes canadiens en 2016-2017 (44). Le fait que les niveaux moyens d'imprégnation par le DMTP soient globalement supérieurs en population générale française comparée aux populations nord-américaines (Canada, Etats-Unis) (44, 45) en dépit de la faible rémanence des pesticides organophosphorés dans l'environnement et d'une réglementation des usages agricoles en général antérieure en Europe, pourrait également s'expliquer par des facteurs autres qu'environnementaux et alimentaires (usages non agricoles d'organophosphorés). L'interprétation des comparaisons des résultats Esteban avec ceux d'autres études doit toutefois prendre en compte les possibles différences méthodologiques entre les études (populations d'étude, modes de recueil des échantillons biologiques, méthodes de dosage, etc.).

Les résultats Esteban montrent des percentiles 95 de la distribution du DMP, du DMTP et du DETP à des niveaux supérieurs chez les enfants comparés aux adultes. Ce résultat est similaire à ce qui était également observé outre-Atlantique (Canada, Etats-Unis) (44, 45) pour la majorité des métabolites dialkylphosphates. De plus, les enfants les plus jeunes présentent en général des niveaux d'imprégnation par les métabolites dialkylphosphates (moyennes géométriques et percentiles) supérieurs aux niveaux observés chez les enfants les plus âgés. Les résultats Esteban montrent également des percentiles 95 du DMP, du DMTP, du DEP et du DETP supérieurs chez les femmes comparées aux hommes. Ce qui était déjà le cas dans l'enquête ENNS.

Déterminants de l'imprégnation par les pesticides organophosphorés

La recherche des déterminants de l'imprégnation a porté uniquement sur le DMTP urinaire qui était le seul organophosphoré à avoir été quantifié à des niveaux satisfaisants permettant de telles analyses. La recherche des déterminants a permis de mettre en évidence certaines associations. Ces dernières se doivent toutefois d'être interprétées avec précaution, du fait du caractère transversal de l'enquête Esteban. En effet, les études de type transversal ne permettent pas à elles-seules de déterminer la causalité entre les sources d'exposition étudiées et les niveaux d'imprégnation mesurés. C'est particulièrement le cas pour les biomarqueurs d'exposition à demi-vies courtes, comme cela est le cas pour la famille des organophosphorés. De même, une absence d'association entre une source d'exposition potentielle et les niveaux d'imprégnation à une substance ne signifie pas que cette source d'exposition doit être exclue. Dans un cas comme dans l'autre, des études complémentaires sont nécessaires aux fins de l'identification des déterminants d'exposition.

Aucune source d'exposition au DMTP n'a pu être mise en évidence chez les enfants âgés de 6 à 17 ans à partir de l'enquête Esteban. Néanmoins, les plus jeunes enfants présentaient une concentration urinaire moyenne de DMTP significativement plus élevée comparés aux adolescents. Ce constat est par ailleurs exactement le même dans les enquêtes nationales canadienne et américaine (44, 45). L'alimentation étant la principale source d'exposition à des résidus organophosphorés en population générale, l'une des hypothèses pouvant expliquer un plus haut niveau de contamination au DMTP chez les plus jeunes enfants, comparés aux adolescents, pourrait être une consommation alimentaire plus importante mis en regard avec le poids corporel chez l'enfant. Chez les nourrissons et les enfants en bas âge, la consommation, rapportée au poids corporel, de certains aliments tels que les fruits, les légumes, les céréales et les produits laitiers pourrait atteindre un niveau jusqu'à dix fois

supérieur à celui des adultes (54) ; ce qui pourrait donc, à alimentation qualitative identique, être la source d'une surexposition à des résidus de pesticides chez les plus jeunes enfants, comparés aux adolescents. Toutefois, une telle différence dans Esteban pourrait aussi s'expliquer par d'autres facteurs qui n'ont pas pu être directement pris en compte dans nos analyses ou qui n'ont pas pu être pris en compte de façon très fine (exposition plus importante aux poussières intérieures, ingestion accidentelle partant des contacts mains-bouche, alimentation spécifique chez les plus jeunes enfants, usage résidentiel de pesticides ou d'antiparasitaires contenant des organophosphorés...). Il n'existait pas dans Esteban de différence entre garçons et filles dans l'imprégnation par le DMTP.

Chez les adultes, les principaux facteurs mis en évidence étaient de type alimentaire. Les facteurs suivants étaient associés à une augmentation de l'imprégnation par le DMTP : la faible consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique (produits laitiers, œufs, volaille et autres viandes, fruits et légumes, céréales ou pain complet) ainsi que la consommation des boissons alcoolisées (vins, champagne, cidre, crémant).

L'alimentation est la principale source d'exposition à de nombreux polluants environnementaux (dont les pesticides) en population générale, bien identifiée à travers de nombreuses études et expertises scientifiques. En France, en tout deux études sur l'alimentation totale (EAT) ont par le passé été conduites par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), avec notamment pour objectif d'évaluer les apports et les expositions par voie alimentaire et eau de boisson de la population générale. L'étude EAT2 a ainsi permis d'estimer la présence de résidus de pesticides à partir d'un échantillon d'aliments représentatif de la consommation alimentaire des Français sur la période 2006-2007 (8, 9). Au total 283 substances actives phytosanitaires ont été recherchées dans 194 des 212 types d'aliments achetés tout au long de l'année, de juin 2007 à janvier 2009, et « préparés » « tels que consommés » avant dosages. Les aliments sélectionnés pour l'étude étaient ceux qui étaient les plus consommés par la population générale française ou ceux susceptibles d'être fortement contaminés par les polluants recherchés. Les substances phytosanitaires dosées avaient été sélectionnées sur la base de leur utilisation pour des raisons agronomiques et 62 d'entre-elles étaient classées prioritaires par l'Observatoire des résidus de pesticides en termes de surveillance de l'exposition alimentaire en population générale.

L'effet protecteur lié à la consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique sur l'imprégnation par des pesticides organophosphorés dans la population française à partir de l'étude Esteban serait cohérent avec les données de l'étude EAT2 sur la caractérisation du risque d'imprégnation par les pesticides, lié à l'exposition alimentaire. L'agriculture biologique est par définition une méthode de production agricole n'ayant pas recours à l'usage des pesticides de synthèse. Les personnes déclarant, dans l'échantillon Esteban, régulièrement consommer des produits issus de l'agriculture biologique auraient par conséquent un plus faible risque d'exposition par voie alimentaire à des résidus de pesticides, y compris de pesticides organophosphorés, par rapport aux personnes déclarant ne pas ou peu consommer de produits issus de l'agriculture biologique. Toutefois, la variable sur le profil biologique analysée dans Esteban est une donnée composite qui incluait la consommation de différents aliments qui, pris individuellement, ne permettait pas d'observer de liens significatifs avec l'imprégnation par le DMTP. Il s'agit d'un résultat qui nécessiterait d'être confirmé par des prochaines études.

Plus du quart des substances analysées dans l'étude EAT2 avaient été détectées dans environ la moitié des aliments analysés, dont en majorité des fruits et légumes. Les résidus de pesticides organophosphorés dont l'usage agricole était encore autorisé en France au moment de l'étude EAT2, les plus fréquemment retrouvés dans les aliments analysés étaient : le pyrimiphos-méthyl, le chlorpyriphos-méthyl et le chlorpyriphos-éthyl. Il ressortait également de l'étude EAT2, sous l'hypothèse basse de contamination des aliments, qui par conséquent

minore les teneurs et les expositions, que le diméthoate – pesticide utilisé dans le traitement des vignes, cultures fruitières et légumières, et dont les métabolites dialkylphosphates sont principalement des diméthylalkylphosphates (DMP, DMTP et DMDTP) – présentait en terme d'évaluation de risque liée à l'exposition, des dépassements de la valeur toxicologique de référence chez les plus forts consommateurs de cerises (enfants et adultes). En outre, les fruits et légumes, et les boissons rafraichissantes sans alcool apparaissaient dans l'étude EAT2 comme les principaux aliments potentiellement contributeurs d'une exposition à des résidus de pesticides organophosphorés (ethoprophos, méthamidophos, diazinon et de disulfoton). L'importation et la mise sur le marché en France de cerises fraîches destinées à l'alimentation et ayant fait l'objet d'un traitement par des produits phytopharmaceutiques contenant du diméthoate est interdite en France depuis 2016, mais son usage demeurait autorisé dans l'Union européenne.

Dans la présente étude, la consommation de viande est inversement associée aux niveaux d'imprégnation par le diméthylphosphate DMTP (métabolite organophosphoré non spécifique). Il s'agit là d'un résultat peu cohérent avec ce à quoi l'on s'attendrait : les organophosphorés pouvant du fait de leur caractère lipophile se bioaccumuler chez des animaux d'élevage. Cette contamination reste toutefois en général à des niveaux très modérés en dépit de la présence des résidus de pesticides organophosphorés dans l'environnement. L'utilisation du disulfoton (insecticide et acaricide) est par exemple interdite en France depuis 2003, mais dans le cadre des plans de surveillance de la contamination des denrées animales, cette substance avait néanmoins été en 2008 détectée dans des échantillons de viande bovine. Toutefois, sur l'année 2014, le dispositif français de surveillance des produits phytosanitaires dans les denrées alimentaires d'origine animale (DAOA) n'avait détecté aucune teneur en pesticides dans les DAOA au-dessus des seuils de conformité (55). Dans l'étude EAT2, aucun des groupes d'aliments de type animal (viande, volaille et gibier, abats, charcuterie) analysé après avoir été « préparés tels que consommés » n'apparaissait comme un facteur associé à des pesticides pour lequel il existait dans la population française un risque de dépassement des valeurs toxicologiques de référence (9).

La consommation de lait et des produits laitiers était également inversement associée, dans l'étude Esteban, aux niveaux d'imprégnation par le diméthylphosphate DMTP. Dans l'étude ENNS, aucune association n'avait été mise en évidence entre la consommation de laitage et une imprégnation par les métabolites dialkylphosphates des pesticides organophosphorés. Dans l'étude EAT2, les produits laitiers (lait, yaourt, fromage) figuraient peu parmi les aliments fortement contributeurs aux expositions à des pesticides organophosphorés dans la population française (enfants et adultes). Toutefois, tout comme avec la consommation de viande, le caractère « protecteur » concernant la consommation de laitage n'est a priori pas cohérent avec la relation à laquelle l'on aurait pu s'attendre dans l'étude Esteban. Dans le cadre du cycle 1 (2007-2009) de l'Enquête canadienne sur les mesures de santé, les analyses bivariées montraient que les personnes qui consommaient du lait et des produits laitiers avaient plus fréquemment une moyenne géométrique plus élevée de la somme des concentrations urinaires en métabolites diméthylphosphates (DMP, DMTP, DMDTP) en particulier. Cette relation toutefois disparaissait dans l'analyse multivariée (56). La relation mise en évidence dans Esteban pourrait aussi s'expliquer par des facteurs qui n'ont pas pu être directement pris en compte dans les modèles d'analyses. Dans ce cas de figure, la consommation de laitage ne serait pas en soi la cause biologique de la faible imprégnation par le métabolite DMTP, mais plutôt une forme de proxy définissant un profil particulier d'individus ayant une plus faible exposition à des substances parentes organophosphorées.

6. VALEURS DE RÉFÉRENCE D'EXPOSITION (VRE) AUX ORGANOPHOSPHORÉS NON SPÉCIFIQUES, À PARTIR DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE ESTEBAN

6.1 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. 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 (57, 58).

La méthode de production des VRE françaises a été inspirée des travaux de la commission allemande de biosurveillance (59). C'est donc la valeur arrondie du percentile 95, comprise dans l'intervalle de confiance à 95 %, qui a été choisie.

6.2 Valeurs de références à partir des données de l'étude Esteban

Les VRE des métabolites dialkylphosphates communs des pesticides organophosphorés ont été établies, à partir des données Esteban en population générale française, séparément pour les enfants âgés de 6 à 17 ans et les adultes âgés de 18 à 74 ans. Toutefois, il ne s'avéra pas nécessaire de construire des valeurs de références en fonction de sous-classes d'âge ou en fonction du genre, du fait d'une absence de différences significatives des niveaux d'imprégnation suivant lesdits critères (chevauchement de leurs intervalles de confiance à 95 %). Les 4 métabolites organophosphorés DMP, DMTP, DEP et DETP étaient les seuls qui étaient assez quantifiés pour établir des VRE dans la population Esteban. L'ensemble des VRE sont présentées dans le tableau 14.

Les VRE les plus anciennes établies à l'étranger pour les métabolites dialkylphosphates communs des pesticides organophosphorés sont celles dérivées par la commission allemande de biosurveillance, sur la base des données provenant d'une enquête conduite en 1998 en population générale, ainsi que sur la base de données provenant d'une enquête conduite entre 2003 et 2006 sur les enfants âgées de 3 à 14 ans (59, 60). Pour la population canadienne, des VRE sont disponibles à partir de l'enquête canadienne sur les mesures de santé conduite en 2009-2011 (61). Les niveaux d'exposition en population générale canadienne sont également disponibles à partir de données biologiques collectées 2016-2017, sans dérivations formelles de VRE. Les VRE existantes des métabolites dialkylphosphates des organophosphorés dans l'urine sont présentées dans le tableau 15.

Chez les enfants, on observe qu'à l'exception du DETP, les VRE dérivées de l'enquête Esteban sont toutes inférieures aux VRE dérivées de l'enquête canadienne pour des classes d'âge similaires de 6-17 ans et 6-19 ans, respectivement de moitié, du tiers et du quart pour le DMP, DMTP et le DEP. La VRE française du DETP est quant à elle légèrement supérieure à la VRE canadienne issue de 2009-2011, mais presque identique aux valeurs de P95 des enfants observées au Canada en 2016-2017.

Chez les adultes, on note une nette diminution des VRE françaises entre l'enquête Esteban et l'enquête ENNS conduite en 2006-2007 (3) pour l'ensemble des métabolites organophosphorés quantifiés, à l'exception du DETP pour lequel les VRE sont presque similaires. Contrairement à ENNS, dans Esteban, il n'a pas été jugé nécessaire de dériver les VRE en fonction de classes d'âge spécifiques. De façon globale, les VRE françaises du DMP, DMTP, DEP et DETP pour les adultes sont comparables aux valeurs de P95 observées dans l'enquête canadienne de 2016-2017 (abstraction faites des différences observables entre des classes d'âges au sein de l'enquête canadienne).

En résumé, les valeurs de référence d'exposition par les métabolites dialkylphosphates, dérivées à partir des percentiles 95 (VRE₉₅) des résultats Esteban, sont globalement plus élevées chez les enfants comparés aux adultes pour le DMP (16 µg.L⁻¹ vs 14 µg.L⁻¹), le DMTP (26 µg.L⁻¹ vs 15 µg.L⁻¹) et le DETP (6 µg.L⁻¹ vs 4 µg.L⁻¹). A l'inverse, la VRE₉₅ du DEP chez les enfants est de plus de moitié inférieure à celle des adultes (6 µg.L⁻¹ vs 16 µg.L⁻¹). Il n'existe pas à l'heure actuelle pour les pesticides organophosphorés de seuil sanitaire permettant d'interpréter, en termes d'effets sanitaires, les niveaux biologiques mesurés dans l'organisme.

Tableau 14. Valeurs de référence d'exposition en population générale française (enfants et adultes) à partir des niveaux d'imprégnation urinaire par les organophosphorés (µg.L⁻¹)

Biomarqueur	Effectif	Classe d'âge	P50	P95	[IC à 95 %] P95	VRE ₉₅
DMP	500	6-17 ans	<LOQ	16,00	[13,33 ; 20,33]	16
	899	18-74 ans	<LOQ	14,08	[10,78 ; 18,29]	14
DMTP	500	6-17 ans	4,63	26,48	[19,35 ; 33,03]	26
	899	18-74 ans	2,16	14,77	[12,69 ; 16,03]	15
DEP	500	6-17 ans	<LOQ	6,48	[4,84 ; 8,48]	6
	899	18-74 ans	<LOQ	16,34	[13,89 ; 21,87]	16
DETP	500	6-17 ans	<LOQ	5,64	[4,49 ; 7,68]	6
	899	18-74 ans	<LOQ	4,44	[3,57 ; 5,13]	4

Tableau 15. Comparaison des valeurs de référence Esteban des organophosphorés dans l'urine ($\mu\text{g.L}^{-1}$) avec des données de l'étude française ENNS, de l'enquête canadienne sur les mesures de santé et les valeurs de référence établies par la Commission allemande

Biomarqueur	Etude ESTEBAN 2014 - 2016 (Cette étude) VRE ₉₅ en $\mu\text{g.L}^{-1}$		Etude ENNS 2006 - 2007 (Fréry et al. 2013)(3) P95 en $\mu\text{g.L}^{-1}$		Enquête canadienne 2009 - 2011 (Khoury et al. 2018)(61) VRE ₉₅ en $\mu\text{g.L}^{-1}$		Enquête canadienne 2016 - 2017 (ECMS cycle 5)(44) P95 en $\mu\text{g.L}^{-1}$		Commission allemande 2003-2006 ^a /1998 ^b (Apel et al. 2017)(37) VRE ₉₅ en $\mu\text{g.L}^{-1}$	
	DMP	6-17 ans	16			6-19 ans	36	6-11 ans	28	3-14 ans ^a
			18-39 ans	43			12-19 ans	30	Population générale (enfants et adultes) ^b	135
18-74 ans		14	40-59 ans	83	20-79 ans	25	20-39 ans	12		
		60-74 ans	24			40-59 ans	11			
DMTP	6-17 ans	26			6-19 ans	61	6-11 ans	55	3-14 ans ^a	100
			18-39 ans	36			12-19 ans	19	Population générale (enfants et adultes) ^b	160
	18-74 ans	15	40-59 ans	48	20-79 ans	52	20-39 ans	20		
		60-74 ans	56			40-59 ans	12			
DMDTP	6-17 ans	NC*					6-11 ans	8	3-14 ans ^a	10
			18-39 ans	3			12-19 ans	7		
	18-74 ans	NC*	40-59 ans	8			20-39 ans	NC		
		60-74 ans	7			40-59 ans	NC			
DEP	6-17 ans	6			6-19 ans	22	6-11 ans	19	3-14 ans ^a	30
			18-39 ans	22			12-19 ans	17	Population générale (enfants et adultes) ^b	16
	18-74 ans	16	40-59 ans	15	20-79 ans	16	20-39 ans	15		
		60-74 ans	10			40-59 ans	8			
DETP	6-17 ans	6			6-19 ans	4,6	6-11 ans	5	3-14 ans ^a	10
			18-39 ans	6			12-19 ans	6		
	18-74 ans	4	40-59 ans	7	20-79 ans	5,5	20-39 ans	NC		
		60-74 ans	5			40-59 ans	4			
DEDTP	6-17 ans	NC*					6-11 ans	0,08		
			18-39 ans	0,26			12-19 ans	0,10		
	18-74 ans	NC*	40-59 ans				20-39 ans	0,08		
		60-74 ans					40-59 ans	NC		
							60-79 ans	0,07		

* NC : non calculé

7. CONCLUSION

L'étude Esteban est la première étude à mesurer les niveaux d'imprégnation par les pesticides organophosphorés chez les enfants âgés 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. Les organophosphorés spécifiques mesurés étaient très peu ou pas du tout quantifiés dans la population générale française. Les métabolites dialkylphosphates étaient quantifiés chez moins de la moitié des participants Esteban, à l'exception du DMTP quantifié chez 92,6 % des enfants et 82,5 % des adultes. Les dialkyldithiophosphates DMDTP et DEDTP étaient quant eux les métabolites les moins quantifiés dans la population. Le taux de quantification élevé de DMTP dans les échantillons d'urine en population générale est un indicateur d'une possible exposition persistante à des pesticides organophosphorés, bien que le métabolite ne permette pas d'identifier de façon spécifiques ces pesticides.

Dans Esteban, la moyenne géométrique des concentrations en DMTP chez les enfants était pratiquement le double de celle mesurée chez les adultes. Le niveau moyen d'imprégnation par le DMTP dans la population Esteban était le tiers du niveau moyen d'imprégnation par le DMTP précédemment observé chez les adultes dans l'enquête ENNS. Ce qui traduirait tout de même une diminution dans le temps de l'exposition par des pesticides organophosphorés dans la population générale. De façon globale, les distributions des concentrations des métabolites dialkylphosphates chez les adultes dans l'étude Esteban sont toutes moins élevées ou similaires à celles observées dans l'étude ENNS. La comparaison des niveaux d'imprégnation avec les études internationales reste limitée, compte tenu des faibles pourcentages de quantification des dialkylphosphates dans Esteban, des différences méthodologiques entre les études et des différences de limites de détection et de quantification. Toutefois, l'imprégnation des enfants par les métabolites dialkylphosphates dans l'étude Esteban était relativement inférieure ou similaire à celle mesurée dans les études à l'étranger, excepté l'imprégnation par le DMTP qui était relativement supérieure ou similaire. L'analyse des déterminants de l'exposition n'a pas permis de mettre en évidence des facteurs d'exposition par les pesticides organophosphorés chez les enfants, toutefois, les plus jeunes enfants présentaient des concentrations en DMTP plus élevées que les enfants plus âgés. Chez les adultes, les principaux facteurs mis en évidence étaient de type alimentaire. Ainsi, le fait de consommer des aliments issus de l'agriculture biologique (produits laitiers, œufs, volaille et autres viandes, fruits et légumes, céréales ou pain complet) était associé à une diminution de l'imprégnation par le DMTP. La légère baisse des niveaux d'imprégnation par les métabolites dialkylphosphates en population française sur les dix dernières années pourrait résulter du déclin de l'usage des pesticides organophosphorés en France, substitués par les pyréthrinoïdes. Il semble toutefois demeurer des sources d'exposition environnementale et alimentaire aux organophosphorés en population générale française. Il serait donc important de poursuivre le suivi des tendances temporelles d'imprégnation par les pesticides organophosphorés dans la population générale ainsi que l'identification de sources d'exposition afin d'affiner les mesures de prévention.

D'un point de vue environnemental et alimentaire, la récente réglementation européenne de 2020 d'interdiction de mise sur le marché de produits phytopharmaceutiques à base de chlorpyrifos et chlorpyrifos-méthyl devrait contribuer à davantage réduire dans les années à venir, l'exposition à des résidus d'organophosphorés dans la population générale française.

Bibliographie

1. Hertz-Picciotto I, Sass JB, Engel S, Bennett DH, Bradman A, Eskenazi B, et al. Organophosphate exposures during pregnancy and child neurodevelopment: Recommendations for essential policy reforms. *PLoS Med.* 2018;15(10):e1002671.
2. Ghafouri-Khosrowshahi A, Ranjbar A, Mousavi L, Nili-Ahmadabadi H, Ghaffari F, Zeinvand-LoRESTANI H, et al. Chronic exposure to organophosphate pesticides as an important challenge in promoting reproductive health: A comparative study. *J Educ Health Promot.* 2019;8:149-.
3. Fréry N, 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.
4. Balicco A, Oleko A, Szego E, Boschhat L, Deschamps V, Saoudi A, et al. Esteban design: A cross-sectional health survey about environment, biomonitoring, physical activity and nutrition (2014–2016). *Toxicol Anal Clin.* 2017;29(4):517-37.
5. Costa LG. Organophosphorus Compounds at 80: Some Old and New Issues. *Toxicol Sci.* 2018;162(1):24-35.
6. Anses. Avis de l'Anses sur les substances phytopharmaceutiques considérées comme préoccupantes dans le rapport de la mission sur l'utilisation des produits phytopharmaceutiques de décembre 2017. Actualité du 14/04/2020. Maison Alfort: Anses; 2020.
7. Anses. Exposition de la population générale aux résidus de pesticides en France. Synthèse et recommandations du comité d'orientation et de prospective scientifique de l'observatoire des résidus de pesticides (ORP). Maison Alfort: Anses; 2010.
8. Anses. Etude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2). Tome 2 : résidus de pesticides, additifs, acrylamide, hydrocarbures aromatiques polycycliques. Maison Alfort: Anses; 2011.
9. Anses. Etude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2). Tome 1 : Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes. Maison Alfort: Anses; 2011.
10. EFSA. The 2014 European Union Report on Pesticide Residues in Food. *EFSA Journal.* 2016;14(10).
11. EFSA. The 2016 European Union Report on Pesticide Residues in Food. *EFSA Journal.* 2018;16(7):e05348.
12. Anses. Évaluation des risques liés aux résidus de pesticides dans l'eau de distribution. Contribution à l'exposition alimentaire totale. Rapport d'étude scientifique. Maison Alfort: Anses; 2013.
13. DGS. Bilan de la qualité de l'eau au robinet du consommateur vis-à-vis des pesticides en 2013. Direction générale de la santé / Bureau de la qualité des eaux. Paris: DGS; 2013.
14. Inserm. Expertise collective Pesticides - Effets sur la santé. Paris: Inserm; 2013.
15. Castorina R, Bradman A, Fenster L, Barr DB, Bravo R, Vedar MG, et al. Comparison of current-use pesticide and other toxicant urinary metabolite levels among pregnant women in the CHAMACOS cohort and NHANES. *Environ Health Perspect.* 2010;118(6):856-63.
16. McKone TE, Castorina R, Harnly ME, Kuwabara Y, Eskenazi B, Bradman A. Merging models and biomonitoring data to characterize sources and pathways of human exposure to organophosphorus pesticides in the Salinas Valley of California. *Environ Sci Technol.* 2007;41(9):3233-40.
17. Colt JS, Lubin J, Camann D, Davis S, Cerhan J, Severson RK, et al. Comparison of pesticide levels in carpet dust and self-reported pest treatment practices in four US sites. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2004;14(1):74-83.
18. Quiros-Alcala L, Bradman A, Nishioka M, Harnly ME, Hubbard A, McKone TE, et al. Pesticides in house dust from urban and farmworker households in California: an observational measurement study. *Environ Health.* 2011;10(11):19.

19. Becker K, Seiwert M, Angerer J, Kolossa-Gehring M, Hoppe H-W, Ball M, et al. GerES IV Pilot Study: Assessment of the exposure of German children to organophosphorus and pyrethroid pesticides. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2006;209(3):221-33.
20. Chen L, Zhao T, Pan C, Ross JH, Krieger RI. Preformed biomarkers including dialkylphosphates (DAPs) in produce may confound biomonitoring in pesticide exposure and risk assessment. *J Agric Food Chem*. 2012;60(36):9342-51.
21. 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.
22. Bouvier G. Contribution à l'évaluation de l'exposition de la population francilienne aux pesticides. Thèse. Sciences du Vivant [q-bio]. Paris: Université René Descartes - Paris V; 2005.
23. Curl CL, Fenske RA, Elgethun K. Organophosphorus pesticide exposure of urban and suburban preschool children with organic and conventional diets. *Environ Health Perspect*. 2003;111(3):377-82.
24. Gunier RB, Ward MH, Airola M, Bell EM, Colt J, Nishioka M, et al. Determinants of agricultural pesticide concentrations in carpet dust. *Environ Health Perspect*. 2011;119(7):970-6.
25. ATSDR. Toxicological profile for chlorpyrifos. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 1997.
26. ATSDR. Toxicological profile for chlorfenvinphos. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 1997.
27. ATSDR. Toxicological profile for malathion. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2003.
28. 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.
29. Nolan RJ, Rick DL, Freshour NL, Saunders JH. Chlorpyrifos: pharmacokinetics in human volunteers. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1984;73(1):8-15.
30. Sidell FR. Clinical effects of organophosphorus cholinesterase inhibitors. *J Appl Toxicol*. 1994;14(2):111-3.
31. Guyton KZ, Loomis D, Grosse Y, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, et al. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):490-1.
32. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Occupational Exposures in Insecticide Application, and Some Pesticides. Dichlorvos. Lyon (FR): IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, UN World Health Organization; 1991. 621 p.
33. ATSDR. Toxicological profile for dichlorvos. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 1997.
34. Kavvalakis MP, Tsatsakis AM. The atlas of dialkylphosphates; assessment of cumulative human organophosphorus pesticides' exposure. *Forensic Sci Int*. 2012;218(1-3):111-22.
35. Sudakin DL, Stone DL. Dialkyl phosphates as biomarkers of organophosphates: The current divide between epidemiology and clinical toxicology. *Clin Toxicol*. 2011;49(9):771-81.
36. Wang Y, Li W, Martinez-Moral MP, Sun H, Kannan K. Metabolites of organophosphate esters in urine from the United States: Concentrations, temporal variability, and exposure assessment. *Environ Int*. 2019;122:213-21.
37. Apel P, Angerer J, Wilhelm M, Kolossa-Gehring M. New HBM values for emerging substances, inventory of reference and HBM values in force, and working principles of the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health*. 2017;220(2 Pt A):152-66.
38. Haziza D, Beaumont J-F. On the Construction of Imputation Classes in Surveys. *International Statistical Review*. 2007;75(1):25-43.

39. Royston P, White I. Multiple imputation by chained equations (MICE): Implementation in Stata. *Journal of Statistical Software*. 2011;45(4).
40. Little RJA, Rubin DB. *Statistical analysis with missing data*. Second edition. Second edition ed. New York: Wiley Series in Probability and Statistics; 2002. 408 p.
41. Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, Lüdecke A, Schulz C, Seiwert M, et al. German Environmental Survey for Children 2003/06 - GerES IV. Human biomonitoring. Levels of selected substances in blood and urine of children in Germany. Berlin: Federal Environment Agency (Umweltbundesamt); 2008. p. 93.
42. UBA. German Environmental Survey, GerES 2014-2017. Key data on the German Environmental Survey for Children and Adolescents, GerES 2014-2017: Federal Environment Agency (Umweltbundesamt); 2020 [Available from: https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/4031/dokumente/20201116_publication_overview_geresv_en.pdf].
43. 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.
44. Canada S. Cinquième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Ottawa (Ontario)2019. p. 448.
45. CDC. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, March 2021. Volume One: NHANES 1999-2010. Center for Disease Control and Prevention; 2021. p. 708.
46. Berman T, Barnett-Itzhaki Z, Goen T, Hamama Z, Axelrod R, Keinan-Boker L, et al. Organophosphate pesticide exposure in children in Israel: Dietary associations and implications for risk assessment. *Environ Res*. 2020;182:108739.
47. Morck TA, Andersen HR, Knudsen LE. Organophosphate metabolites in urine samples from Danish children and women: Measured in the Danish DEMOCOPHES population. The Danish Environmental Protection Agency; 2016. p. 34.
48. Dereumeaux C, Guldner L, Saoudi A, Pecheux M, de Crouy-Chanel P, Bérat B, et al. Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011. Volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe. Tome 1 : polluants organiques. Saint-Maurice: Santé publique France; 2017. p. 261.
49. Heudorf U, Angerer J. Metabolites of organophosphorous insecticides in urine specimens from inhabitants of a residential area. *Environ Res*. 2001;86(1):80-7.
50. Berman T, Goldsmith R, Goen T, Spungen J, Novack L, Levine H, et al. Urinary concentrations of organophosphate pesticide metabolites in adults in Israel: demographic and dietary predictors. *Environ Int*. 2013;60:183-9.
51. Griffin P, Mason H, Heywood K, Cocker J. Oral and dermal absorption of chlorpyrifos: a human volunteer study. *Occupational and Environmental Medicine*. 1999;56(1):10.
52. Donley N. The USA lags behind other agricultural nations in banning harmful pesticides. *Environ Health*. 2019;18(1):44.
53. EPA. Chlorpyrifos 2020 [Available from: <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/chlorpyrifos>].
54. Even I, Berta JL, Volatier JL. Evaluation de l'exposition théorique des nourrissons et des enfants en bas âge aux résidus de pesticides apportés par les aliments courants et infantiles AFSSA - Agence française de sécurité sanitaire des aliments; 2002.
55. Anses. Le dispositif français de surveillance des produits phytosanitaires dans les denrées alimentaires d'origine animale. Bulletin épidémiologique, santé animale, alimentation n°77. Numéro special, surveillance sanitaire des aliments. Paris: Anses; 2016.
56. 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.
57. Rambaud L, Saoudi A, Zeghnoun A, Deureumaux C, Fillol C. Elaboration de valeurs de références d'exposition à partir de données de biosurveillance. Définition d'une stratégie d'élaboration pour le programme national de biosurveillance. Saint Maurice: Santé publique France; 2017. p. 27.

58. Rambaud L, Fillol C. Élaboration de valeurs de référence en population générale à partir d'études avec biomarqueurs. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*. 2017;78(2):175-81.
59. 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.
60. 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.
61. 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.

Annexe 1. Tableaux des comparaisons internationales France vs Canada pour des classes d'âge similaires

Tableau A1-1. Comparaison des concentrations urinaires moyennes des métabolites dialkylphosphates des pesticides organophosphorés (en $\mu\text{g.L}^{-1}$ et en $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine) observées chez les enfants en France et au Canada

Pays / étude	Année d'étude	Population	N	LOD ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	LOQ ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	% > LOD ou % > LOQ	MG en $\mu\text{g.L}^{-1}$ ($\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine)	P95 en $\mu\text{g.L}^{-1}$ ($\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine)
DMP								
France – Esteban (cette étude)	2014-2016	6-10 ans	206	0,8	2	45,4 (LOD) ; 39,2 (LOQ)	NC	13,6 (23,1)
France – Esteban (cette étude)	2014-2016	11-17 ans	294	0,8	2		NC	18,0 (18,5)
Canada, ECMS 5 (cycle 5)(44)	2016-2017	6-11 ans	515	0,58		90,4 (LOD)	2,9 (3,5)	28,0 (26,0)
Canada, ECMS 5 (cycle 5)(44)	2016-2017	12-19 ans	519	0,58		84,3 (LOD)	2,1 (1,6)	30,0 (10,0)
DMTP								
France – Esteban	2014-2016	6-10 ans	206	0,3	0,6	96,4 (LOD) ; 92,6 (LOQ)	5,0 (6,3)	27,4 (33,0)
France – Esteban	2014-2016	11-17 ans	294	0,3	0,6		3,4 (3,0)	25,2 (27,5)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	6-11 ans	516	0,44		84,6 (LOD)	2,3 (2,8)	55,0 (43,0)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	12-19 ans	524	0,44		76,5 (LOD)	1,5 (1,2)	19,0
DMDTP								
France – Esteban	2014-2016	6-10 ans	206	0,3	0,6	1,0 (LOD) ; 0,20 (LOQ)	NC	<LOQ
France – Esteban	2014-2016	11-17 ans	294	0,3	0,6		NC	<LOQ
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	6-11 ans	515	0,3		68,2 (LOD)	NC	8,0 (7,1)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	12-19 ans	512	0,3		54,9 (LOD)	NC	7,0
DEP								
France – Esteban	2014-2016	6-10 ans	206	0,3	0,6	25,8 (LOD) ; 21,6 (LOQ)	NC	6,5 (11,5)
France – Esteban	2014-2016	11-17 ans	294	0,3	0,6		NC	5,8 (5,3)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	6-11 ans	516	0,29		98,2 (LOD)	3,2 (3,7)	19,0 (16,0)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	12-19 ans	524	0,29		98,6 (LOD)	2,6 (2,0)	17,0 (9,2)
DETP								
France – Esteban	2014-2016	6-10 ans	206	0,3	0,6	49,4 (LOD) ; 36,4 (LOQ)	NC	6,9 (10,8)
France – Esteban	2014-2016	11-17 ans	294	0,3	0,6		NC	5,0 (4,0)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	6-11 ans	511	0,13		84,1 (LOD)	0,54 (0,64)	5,4 (5,2)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	12-19 ans	520	0,13		77,1 (LOD)	0,41 (0,31)	5,8
DEDTP								
France – Esteban	2014-2016	6-10 ans	206	0,3	0,6	0,00 (LOQ)	NC	<LOQ
France – Esteban	2014-2016	11-17 ans	294	0,3	0,6	0,00 (LOQ)	NC	<LOQ
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	6-11 ans	514	0,07		7,1 (LOD)	NC	0,08 (0,13)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	12-19 ans	524	0,07		9,7 (LOD)	NC	0,10 (0,14)

* NC : non calculé

Tableau A1-2. Comparaison des concentrations urinaires moyennes des métabolites dialkylphosphates des pesticides organophosphorés (en µg.L⁻¹ et µg.g⁻¹ de créatinine) observées chez les adultes en France et au Canada

Pays / étude	Année d'étude	Population	N	LOD (µg.L ⁻¹)	LOQ (µg.L ⁻¹)	% > LOD ou % > LOQ	MG en µg.L ⁻¹ (µg.g ⁻¹ de créatinine)	P95 en µg.L ⁻¹ (µg.g ⁻¹ de créatinine)
DMP								
France – Esteban (cette étude)	2014-2016	18-39 ans	181	0,8	2		NC	14,8 (25,3)
France – Esteban (cette étude)	2014-2016	40-59 ans	419	0,8	2	51,8 (LOD) ; 35,5 (LOQ)	NC	10,2 (21,4)
France – Esteban (cette étude)	2014-2016	60-74 ans	299	0,8	2		NC	16,8 (47,5)
Canada, ECMS (cycle 5)(44)	2016-2017	20-39 ans	258	0,58		76,3 (LOD)	1,5 (1,4)	12,0 (7,0)
Canada, ECMS (cycle 5)(44)	2016-2017	40-59 ans	347	0,58		79,5 (LOD)	1,6 (3,6)	11,0 (9,5)
Canada, ECMS (cycle 5)(44)	2016-2017	60-79 ans	349	0,58		82,5 (LOD)	1,7 (2,0)	13,0 (12,0)
DMTP								
France – Esteban	2014-2016	18-39 ans	181	0,3	0,6		2,1 (2,3)	14,1 (16,6)
France – Esteban	2014-2016	40-59 ans	419	0,3	0,6	90,4 (LOD) ; 82,5 (LOQ)	2,2 (3,0)	15,0 (25,2)
France – Esteban	2014-2016	60-74 ans	299	0,3	0,6		1,6 (3,1)	14,5 (28,3)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	20-39 ans	361	0,44		60,8 (LOD)	1,0 (0,9)	20,0 (33,0)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	40-59 ans	347	0,44		70,1 (LOD)	1,2 (1,1)	12,0 (29,0)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	60-79 ans	350	0,44		75,2 (LOD)	1,4 (1,6)	12,0 (21,0)
DMDTP								
France – Esteban	2014-2016	18-39 ans	181	0,3	0,6	7,9 (LOD) ; 2,22 (LOQ)	NC	<LOQ
France – Esteban	2014-2016	40-59 ans	419	0,3	0,6		NC	<LOQ
France – Esteban	2014-2016	60-74 ans	299	0,3	0,6		NC	<LOQ
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	20-39 ans	360	0,09		46,1 (LOD)	NC	NC
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	40-59 ans	347	0,09		51,4 (LOD)	NC	NC
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	60-79 ans	334	0,09		51,5 (LOD)	NC	NC
DEP								
France – Esteban	2014-2016	18-39 ans	181	0,3	0,6		NC	20,8 (22,7)
France – Esteban	2014-2016	40-59 ans	419	0,3	0,6	53,5 (LOD) ; 46,0 (LOQ)	NC	16,0 (29,3)
France – Esteban	2014-2016	60-74 ans	299	0,3	0,6		NC	9,8 (23,6)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	20-39 ans	361	0,29		95,7 (LOD)	2,0 (1,8)	15,0 (7,2)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	40-59 ans	348	0,29		98,5 (LOD)	2,0 (1,8)	8,3 (6,4)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	60-79 ans	350	0,29		99,0 (LOD)	2,1 (2,4)	13,0 (9,5)
DETP								
France – Esteban	2014-2016	18-39 ans	181	0,3	0,6		NC	3,2 (3,6)
France – Esteban	2014-2016	40-59 ans	419	0,3	0,6	48,9 (LOD) ; 36,4 (LOQ)	NC	5,2 (7,6)
France – Esteban	2014-2016	60-74 ans	299	0,3	0,6		NC	3,6 (6,6)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	20-39 ans	354	0,13		73,3 (LOD)	0,37 (0,32)	NC (4,5)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	40-59 ans	342	0,13		74,5 (LOD)	0,31 (0,28)	3,9 (2,4)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	60-79 ans	344	0,13		74,4 (LOD)	0,37 (0,42)	3,1 (3,4)

Pays / étude	Année d'étude	Population	N	LOD ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	LOQ ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	% > LOD ou % > LOQ	MG en $\mu\text{g.L}^{-1}$ ($\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine)	P95 en $\mu\text{g.L}^{-1}$ ($\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine)
DEDTP								
France – Esteban	2014-2016	18-39 ans	181	0,3	0,6		NC	<LOQ
France – Esteban	2014-2016	40-59 ans	419	0,3	0,6	0,68 (LOD) ; 0,33 (LOQ)	NC	<LOQ
France – Esteban	2014-2016	60-74 ans	299	0,3	0,6		NC	<LOQ
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	20-39 ans	361	0,07		5,6 (LOD)	NC	0,08 (0,14)
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	40-59 ans	347	0,07			NC	<LOD
Canada, ECMS (cycle 5)	2016-2017	60-79 ans	350	0,07		6,1 (LOD)	NC	0,07 (0,15)

* NC : non calculé

Annexe 2. Liste des variables testées dans les modèles d'analyses statistiques

FACTEURS D'AJUSTEMENTS

Sexe
Age
Indice de masse corporelle
Diplôme
Enfants de moins de 18 ans dans le foyer (uniquement chez les adultes)
Statut tabagique (uniquement chez les adultes)
Fluctuation de poids sur la dernière année (uniquement chez les adultes)
Situation matrimoniale des parents (uniquement chez les enfants)
Situation financière du foyer (ressenti du parent) (uniquement chez les enfants)

DETERMINANTS

Déterminants alimentaires

Pain et céréales
Toutes les viandes
Viandes bovines
Viande volailles
Tous les poissons et produits de la mer
Tous les poissons gras (y compris ceux en conserves)
Crustacées mollusques et coquillages
Œufs
Produits laitiers (lait, fromage, yaourts)
Produits laitiers 0 %
Matières grasses : huile, beurre, margarine et crème fraîche
Tous les légumes
Tous les fruits
Boissons non alcoolisées
Boissons alcoolisées
Consommation d'œufs provenant du jardin ou d'un élevage propre
Consommation de viande et de volailles provenant du jardin ou d'un élevage propre
Consommation de fruits provenant du jardin ou d'un élevage propre
Consommation de légumes provenant du jardin ou d'un élevage propre
Consommation de fruits légumes et céréales provenant du jardin ou d'un élevage propre
Consommation de lait en provenance de l'agriculture biologique
Consommation d'œufs en provenance de l'agriculture biologique
Consommation de volaille en provenance de l'agriculture biologique
Consommation de viande en provenance de l'agriculture biologique
Consommation de fruits en provenance de l'agriculture biologique
Consommation de légumes en provenance de l'agriculture biologique
Consommation de céréales en provenance de l'agriculture biologique
Type d'eau consommée (seulement eau du robinet ; seulement eau embouteillée ; tout type d'eau)
Eau du robinet filtrée

Déterminants domestiques et géographiques

Lieu d'habitation :
Une ferme
Une maison individuelle
Un appartement dans un immeuble ou un foyer collectif ou autre (hôtel, caravane, ...)
Zone d'habitation : agricole versus autres (résidentielle ou commerçante / industrielle / naturelle)
A 200m autour de l'habitation, il y a une voie ferrée (hors métro et tramway)

A 200m autour de l'habitation, il y a une zone de culture (champs, vergers, serres)
A 200m autour de l'habitation, il y a un jardin public (à l'intérieur de votre résidence, square ou jardin public à proximité...)

A 200m autour de l'habitation, il y a un incinérateur ou une décharge de déchets

Type d'habitat

Habitat majoritairement recouverts de papier peint

Habitat en bois

Habitat - revêtement du sol du séjour en bois massif

Habitat - revêtement du sol du séjour en bois stratifié

Habitat - revêtement muraux du séjour en lambris

Habitat - revêtement du sol de la chambre en bois massif

Habitat - revêtement du sol de la chambre en bois stratifié

Habitat - revêtement muraux de la chambre en lambris

Habitat- séjour en bois

Habitat - chambre en bois

Habitat - séjour et/ou chambre en bois

Fréquence d'aération du logement en automne et en hiver

Fréquence d'aération du logement au printemps et en été

Utiliser des pesticides pour le potager

Utiliser des pesticides pour la pelouse

Utiliser des pesticides pour les plantes intérieures

utilisation de pesticides contre les insectes volants

Utilisation de pesticides contre les insectes rampants

Utilisation de pesticides contre les acariens

Utilisation de pesticides pour le traitement de bois

Utilisation de pesticides dans le traitement antiparasitaire

Utilisation de pesticides contre les poux

Utilisation de pesticides en tant que répulsif corporels

Activité : utilisation insecticides

Type d'activité de bricolage : Usinage, manipulation de bois traités (poutres, meubles anciens...)

Type d'activité de bricolage : Travaux dans habitat ancien (ponçage, décapage de vieilles peintures, travaux avec émissions de poussières)

Rénovation du bois :

oui si : "Pose de parquet" ou "Ponçage et vitrification ou vernissage du parquet" ou "Réparation ou changement des fenêtres / portes" ou "Pose de lambris (ou panneaux de bois)"

Déterminants professionnels

Domaine d'exposition actuelle ou passée :

0. Agriculture ou milieu professionnel avec exposition possible aux pesticides

1 - Arboriculture

2 - Cultures céréalières

3 - En tant que fleuriste

4 - Jardinerie/Pépinière

5 - Maraîchage

7 - Autre agriculture ou milieu professionnel avec exposition possible aux pesticides

22 - Production de pesticides

33 - Traitement du bois, usinage de bois traités

Exposition aux substances sur le lieu de travail actuel : poussières végétales

Exposition aux substances sur le lieu de travail actuel : poussières minérales

Exposition aux substances sur le lieu de travail actuel : pesticides

Exposition aux substances sur le lieu de travail actuel : poussières végétales ou sol arable