

Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement

TOME 2

- Polychlorobiphényles (PCB-NDL)
- Pesticides



eau



biologie



alimentation



dosages



polluants



santé

Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement

TOME 2

- Polychlorobiphényles (PCB-NDL)
- Pesticides

Rédaction du présent rapport (tome 2)

Institut de veille sanitaire (InVS)

Nadine Fréry, Laurence Guldner, Abdessattar Saoudi, Robert Garnier (Centre antipoison (CAP), Paris), Abdelkrim Zeghnoun, Marie-Laure Bidondo

Relecteurs

InVS/DSE : Agnès Lefranc

InVS/Usen : Michel Vernay ; InVS/DST : Johan Spinosi

Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses) : Jean-Luc Volatier, Alexandre Nougadère, Jean-François Narbonne

Responsabilité scientifique du volet environnemental de l'Étude nationale nutrition santé (ENNS)

Nadine Fréry, InVS/DSE, unité Biosurveillance

Analyses statistiques

InVS/DSE : Abdessattar Saoudi, Abdelkrim Zeghnoun, Alain Le Tertre

InVS/Usen (appui sur les données du fichier source) : Benoit Salanave, Valérie Deschamps

Assurance qualité

Questionnaires : DSE : Bénédicte Bérat, Grégoire Falq ; Usen : Valérie Deschamps et autres collaborateurs

Métrologistes (DSE) : Marie-Laure Bidondo, Mathilde Pascal

Laboratoires d'analyses

Pesticides et PCB-NDL : université d'Erlangen, Allemagne : Thomas Goën

Plombémie : Pasteur-Cerba – Cergy Pontoise, France - Didier Olichon

Métaux urinaires totaux : CHU de Grenoble, France – Muriel Stoklov, Anne Maître

Spéciation de l'arsenic urinaire : ChemTox à Strasbourg, France – Vincent Cirimèle

Mercure dans les cheveux : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), Montréal, Canada – Alain Leblanc

Laboratoires des Centres d'examen de santé de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés

Toxicologue

Robert Garnier, Centre antipoison (CAP) Paris

Documentalistes

Edwige Bertrand, InVS ; Viviane Damboise, CAP Fernand Widal, Paris

Actions juridiques, administratives et financières

Karine de Proft (DSE), Olivier Bachellery, Nathalie Coudière-Sault, Béatrice Escande, Christelle Fauconnier, Didier Leboeuf, Laurent Rivas

Coordination et réalisation technique de l'Étude nationale nutrition santé (ENNS)

Équipe projet

Institut de veille sanitaire (InVS), Unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle (Usen, unité mixte de l'InVS, de l'Université de Paris 13 et du Conservatoire national des arts et métiers (Cnam))

Investigateurs principaux : Katia Castetbon, Serge Hercberg

Epidémiologistes : Valérie Deschamps, Aurélie Malon, Benoit Salanave, Michel Vernay

Moniteurs d'étude : Sophie Carles, Grégoire Falq, Amivi Oleko, Candice Roudier, Emmanuelle Szego

Assistante : Isabelle Jaegle

Diététiciens

Bobigny : G. Alavin, A. Aubert, C. Bertiner, I. Descamps, D. Doucet, B. Duplessis, D. Elie, V. Micheau, E. Milcent

Région 1 : D. Albessard, G. Dubois, E. Gomes, F. Guenard, L. Guerin, H. Le Roux, M. Talon, E. Tisseron

Région 2 : C. Debliqui, AC. De Le Vallee, S. Denoyelle, S. Kamenney, A. Lebrasseur, C. Meignan, N. Pottier

Région 3 : MN. Bernard Leprince, M. Maugeais, M. Piron, L. Rouger

Région 4 : C. Andriot, A. Chennesseau, N. Dambreville

Région 5 : D. Baudet, D. Cassin, E. Lacroix, C. Leglise Blanchard

Région 6 : E. Bertrand, M. Delaroque, D. Rome, F. Saccoccio Franzini, G. Veronese

Région 7 : A. Baur, K. Bernard, D. Maitrot, S. Poupenev

Région 8 : N. Gillot, C. Robert, S. Saas

Médecins

G. Debrus, H. Dehiri, D. Djoughi, M. Kahina Belkacem, V. Pechtner, P. Ralaimazava, C. Rault, W. Tabet Aoul

En collaboration avec les Centres d'examens de santé (CnamTS)

Région 1 : CES de Paris CPAM, CES de Paris IPC, CES de Bobigny, CES de Melun, CES de Meaux

Région 2 : CES de Tourcoing, CES de Lille Institut Pasteur, CES de Roubaix, CES de Douai, CES de Valenciennes, CES de Cambrai, CES de Saint-Quentin, CES d'Amiens, CES de Creil, CES du Havre, CES de Saint-Lô, CES de Hérouville-Saint-Clair (Caen), CES de Dunkerque, CES de Crépy-en-Valois

Région 3 : CES de Poitiers, CES d'Angoulême, CES de La Roche-sur-Yon, CES de Saint-Nazaire, CES de Cholet, CES d'Angers, CES du Mans, CES de Saint-Brieuc, CES de Rennes, CES de Niort

Région 4 : CES de Dijon, CES de Clermont-Ferrand, CES de Chalon-sur-Saône, CES de Luce (Chartres), CES de Blois, CES de La Riche (Tours), CES de Châteauroux, CES de Saint-Doulchard (Bourges), CES de Limoges, CES de Tulle, CES d'Orléans

Région 5 : CES de Bordeaux, CES de Pau, CES de Tarbes, CES de Cahors, CES de Montauban, CES d'Auch, CES de Toulouse, CES de Boe (Agen)

Région 6 : CES de Nîmes, CES d'Avignon, CES de Nice, CES de Marseille, CES de Toulon

Région 7 : CES de Frottey-les-Vesoul (Vesoul), CES de Saint-Etienne, CES d'Annecy, CES de Belfort, CES de Roanne, CES de Lyon, CES de Bourg-en-Bresse, CES de Chambéry, CES de Saint-Martin-d'Hères (Grenoble)

Région 8 : CES de Reims, CES de Metz, CES de Strasbourg, CES de Sélestat, CES de Colmar, CES de Mulhouse, CES de Saint-Dizier, CES de Vandœuvre-lès-Nancy (Nancy), CES de Longwy

Infirmiers

S. Artur, E. Bevilacqua, A. Chevallier, P. De Massey, F. Durand, P. Ferralis, A. Gitton, C. Hurbourg, C. Jacquot-Bastien, L. Keller, J. Layec, R. Lesage, E. Lodewyckx, P. Manquin, C. Mau, AC. Merino, F. Michen, D. Mourichou, N. Muller, C. Philippe, G. Picot, C. Piednoir, C. Piergiorgi, N. Piverd, M. Poulette, A. Quellec, C. Raoux, C. Veyssiere, V. Vivies, JM. Wallon, P. Yagoubi

Remerciements

Nos remerciements vont tout particulièrement :

- aux participants qui ont donné de leur temps et sans lesquels cette étude n'aurait pu voir le jour ;
- à toutes les personnes qui ont contribué directement ou indirectement à la réalisation de ce travail :
- InVS : Département des maladies chroniques et traumatismes (J. Bloch, C. De Peretti, A. Doussin, A. Fagot), Département Santé environnement (Georges Salines), Service des ressources humaines, Service de communication, Service des systèmes d'information,
- Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS), Centre technique d'appui et de formation des Centres d'examens de santé (Cetaf), contribution à la bibliographie et à l'information sur la réglementation des pesticides (M-O. Rambourg (Anses), F. Coignard (InVS)), et au sondage (Y. Le Strat) et à l'appui scientifique pour l'analyse des données (B. Riandey (Ined), J. Warszawski (Inserm)).

Sommaire

Abréviations.....	6
Principaux résultats du tome 2.....	7
I. PRESENTATION DE L'ETUDE.....	9
1. Introduction	9
Utilisation de ces données en santé publique	
Données présentées pour chaque substance de l'environnement	
Interprétation des données d'exposition	
2. Le volet environnemental de l'Étude nationale nutrition santé (ENNS).....	12
2.1 Généralités sur l'étude	12
2.2 Dosages des biomarqueurs d'exposition.....	13
PCB-NDL	
Pesticides organochlorés	
Pesticides organophosphorés	
Pesticides pyréthrinoïdes	
Créatinine urinaire	
Lipides sanguins	
2.3 Analyses statistiques.....	15
2.4 Description de la population.....	16
3. Bibliographie.....	21
II. PCB-NDL.....	22
1. Fiche synthétique	22
2. Information générale.....	23
3. Concentrations sériques des PCB dans la population française adulte.....	27
3.1 Distribution des concentrations sériques de PCB-NDL.....	27
3.1.1 2,4,4'-Trichlorobiphényle (PCB 28).....	28
3.1.2 2,2',5,5'-Tétrachlorobiphényle (PCB 52).....	29
3.1.3 2,2',4,5,5'-Pentachlorobiphényle (PCB 101).....	30
3.1.4 2',3,4,4',5'-Hexachlorobiphényle (PCB 138).....	31
3.1.5 2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphényle (PCB 153).....	32
3.1.6 2',3,4,4',5,5'-Heptachlorobiphényle (PCB 180).....	33
3.1.7 Somme des 6 PCB	34
3.1.8 PCB totaux (PCB 138, 153, 180 x 1,7).....	35
3.2 Comparaisons nationales et internationales	36
3.3 Facteurs associés aux concentrations sériques de PCB-NDL.....	42
4. Bibliographie.....	46
III. PESTICIDES	49
Introduction générale.....	49
Informations disponibles sur internet.....	50
Corrélations des concentrations sériques et urinaires de pesticides.....	51
III.1 Pesticides organochlorés	54
III.1.1 Hexachlorobenzène (HCB).....	56
1. Fiche synthétique	56
2. Information générale.....	57
3. Concentrations sériques d'HCB dans la population française adulte	60
3.1 Distribution des concentrations sériques d'HCB	60
3.2 Comparaisons nationales et internationales	61
3.3 Facteurs associés aux concentrations sériques d'HCB	64
4. Bibliographie.....	66

III.1.2 Hexacyclohexane (α, β, γ-HCH)	68
1. Fiche synthétique	68
2. Information générale.....	69
3. Concentrations sériques d'HCH dans la population française adulte.....	72
3.1 Distribution des concentrations sériques d'HCH.....	73
3.1.1 α -HCH	73
3.1.2 β -HCH	74
3.1.3 γ -HCH ou Lindane	75
3.2 Comparaisons nationales et internationales	76
3.3 Facteurs associés aux concentrations sériques de β-HCH.....	79
4. Bibliographie.....	81
III.1.3 Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT)	83
1. Fiche synthétique	83
2. Information générale.....	84
3. Concentrations sériques de DDT et DDE dans la population française adulte	87
3.1 Distribution des concentrations sériques de DDT et DDE.....	88
3.1.1 p,p'-DDT	88
3.1.2 p,p'-DDE.....	89
3.2 Comparaisons nationales et internationales	90
3.3 Facteurs associés aux concentrations sériques de p,p'-DDE.....	95
4. Bibliographie.....	98
III.1.4 Chlorophénols	102
1. Fiche synthétique	102
2. Information générale.....	103
3. Concentrations urinaires de chlorophénols dans la population française adulte.....	108
3.1 Distribution des concentrations urinaires de chlorophénols.....	109
3.1.1 4-monochlorophénol.....	109
3.1.2 2,4-dichlorophénol (2,4-DCP).....	110
3.1.3 2,5-dichlorophénol (2,5-DCP).....	111
3.1.4 2,6-dichlorophénol (2,6-DCP).....	112
3.1.5 2,3,4-trichlorophénol (2,3,4-TCP).....	113
3.1.6 2,4,5-trichlorophénol (2,4,5-TCP).....	114
3.1.7 2,4,6-trichlorophénol (2,4,6-TCP)	115
3.1.8 Pentachlorophénol	116
3.2 Comparaisons nationales et internationales	117
3.3 Facteurs associés aux concentrations sériques de chlorophénols.....	120
4. Bibliographie.....	124
III.2 Pesticides organophosphorés (métabolites)	126
1. Fiche synthétique	126
2. Information générale.....	127
3. Concentrations urinaires des métabolites de pesticides organophosphorés.....	130
3.1 Distribution des concentrations urinaires d'OP	130
3.1.1 Diméthylphosphate (DMP)	131
3.1.2 Diméthylthiophosphate (DMTP)	132
3.1.3 Diméthylldithiophosphate (DMDTP).....	133
3.1.4 Diéthylphosphate (DEP).....	134
3.1.5 Diéthylthiophosphate (DETP).....	135
3.1.6 Diéthylldithiophosphate (DEDTP)	136
3.2 Comparaisons nationales et internationales	137
3.3 Facteurs associés aux concentrations urinaires d'OP.....	140
4. Bibliographie.....	144

III.3 Pesticides pyréthrinoïdes (métabolites).....	146
1. Fiche synthétique	146
2. Information générale.....	147
3. Concentrations urinaires des métabolites de pyréthrinoïdes dans la population française	150
3.1 Distribution des concentrations des métabolites de pyréthrinoïdes	151
3.1.1 Acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque (F-PBA).....	152
3.1.2 Acide cis-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique (Br ₂ CA)	153
3.1.3 Acide cis-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique (cis-Cl ₂ CA)	154
3.1.4 Acide trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique (trans-Cl ₂ CA).....	155
3.1.5 Acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA)	156
3.2 Comparaisons nationales et internationales	157
3.3 Facteurs associés aux concentrations urinaires de métabolites de pyréthrinoïdes	160
4. Bibliographie.....	165
IV. ANNEXES	168
Annexe 1 - Schéma récapitulatif du déroulement de la participation d'un sujet	169
Annexe 2 - Performance analytique pour la détermination des biomarqueurs.....	170
(Limites de détection et de quantification des différents biomarqueurs)	
Annexe 3 - Résumé des distributions pour les différents biomarqueurs de l'étude ENNS.....	172
(Adultes 18-74 ans, 2006-2007)	
Annexe 4 - Cadre réglementaire sur les POP.....	173
Annexe 5 - Valeurs de référence et HBM I et HBM II allemandes.....	175

Abréviations

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
Afssa	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaires des produits de santé
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (<i>fusion Afssa (alimentation), Afsset (environnement et travail) depuis le 1^{er} juillet 2010</i>)
CAP	Centre antipoison
CDC	Centers for Disease Control
CES	Centres d'examens de santé de l'Assurance maladie (CnamTS)
Circ	Centre international de recherche sur le cancer
Cnam	Conservatoire national des arts et métiers
CnamTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
DGS	Direction générale de la santé (ministère chargé de la Santé)
DSE	Département santé environnement (InVS)
EFSA	Autorité européenne de sécurité des aliments ((European Food Safety Authority)
FAO	Food and Agriculture Organization (organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture)
GerES	German Environmental Survey
HBM	Human biomonitoring values (HBM-I et HBM II)
IBE	Indice biologique d'exposition (milieu professionnel)
IMC	Indice de masse corporelle (Poids/(Taille) ²)
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS	Institut de veille sanitaire
INRS	Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies prof.
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires)
LOD	Limite de détection (Limit Of Detection)
LOQ	Limite de quantification (Limit Of Quantification)
Med	Médiane
MG	Moyenne géométrique
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NS	Non significatif
OMS	Organisation mondiale de la santé (World Health Organization, WHO)
PCB-NDL	Polychlorobiphényles non "dioxin-like"
pg, ng, µg	pg : picogramme=10 ⁻¹² gramme ; ng : nanogramme=10 ⁻⁹ gramme ; µg : microgramme=10 ⁻⁶ gramme
ppm, ppb, ppt	Partie par million (ppm, 1 µg/g) ; partie par billion (ppb, 1 ng/g) ; partie par trillion (ppt, 1 pg/g)
PNNS	Programme national nutrition santé
POP	Polluants organiques persistants
UP	Unité primaire
UBA	Umweltbundesamt (Agence fédérale allemande de l'environnement)
Usen	Unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle
VCB	Volet clinique et biologique
VLE	Valeur limite d'exposition professionnelle ou VLCT Valeur limite d'exposition à court terme
VME	Valeur limite de moyenne d'exposition professionnelle

Principaux résultats du tome 2

- L'exposition de la population française à divers polluants de l'environnement a été estimée par la mesure de 42 biomarqueurs d'exposition dans le cadre de l'étude nationale nutrition santé (ENNS).
- Cette étude a été réalisée en 2006-2007 auprès d'un échantillon représentatif de la population française résidant en France métropolitaine (adultes âgés de 18 à 74 ans et enfants âgés de 3 à 17 ans).
- La méthodologie générale de ce volet environnemental de l'enquête et les résultats concernant les métaux (estimés à partir d'un échantillon aléatoire d'environ 2000 personnes) ont été publiés dans un premier tome paru en mars 2011.
- Ce tome 2, réalisé auprès d'un sous-échantillon aléatoire d'environ 400 personnes adultes, présente les résultats pour les polychlorobiphényles non dioxin-like (PCB-NDL) et trois familles de pesticides : pesticides organochlorés (HCB, HCH, DDT et son métabolite le DDE, chlorophénols), pesticides organophosphorés et pyréthrinoïdes.

Polychlorobiphényles non dioxin-like, PCB-NDL

- Les PCB sont des produits de synthèse utilisés autrefois pour leurs propriétés lubrifiantes et isolantes, leur stabilité chimique et physique, notamment dans les transformateurs et les condensateurs électriques.
- En France, la concentration sérique moyenne de PCB a été divisée environ par trois en vingt ans (entre 1986 et 2007).
- Environ 13 % des femmes en âge de procréer (18-45 ans) et moins d'1 % des autres adultes avaient en 2007 une concentration de PCB totaux supérieure aux seuils critiques proposés par l'Anses (700 ng/g de lipides pour les femmes en âge de procréer et 1 800 ng/g lip. pour les autres adultes).
- Les concentrations sériques de PCB observées dans la population française étaient du même ordre de grandeur que celles observées dans d'autres pays d'Europe, bien que le plus souvent un peu supérieures. S'ils étaient inférieurs à ceux observés en République tchèque ou chez les pêcheurs des pays d'Europe du Nord, en revanche les niveaux français étaient en moyenne environ cinq fois plus élevés que ceux des populations d'Amérique du Nord. Ceci s'explique probablement en partie par une évolution historique de la réglementation différente par rapport aux pays européens et par des comportements alimentaires différents (consommation de poisson plus faible que celle des Européens).
- Dans l'ENNS, le facteur qui influençait le plus fortement les concentrations sériques de PCB-NDL était l'âge. Les comportements alimentaires, et en particulier la consommation de produits de la pêche, de viande et de produits laitiers, étaient modestement associés à l'augmentation de l'imprégnation par les PCB. Leur influence sur l'imprégnation est vraisemblablement intégrée en partie à la variabilité liée à l'âge, qui traduit une exposition progressive au cours du temps via la source principale qui est l'alimentation.

Pesticides organochlorés

- Les pesticides organochlorés ont été introduits dans les années 1940 et beaucoup de leurs utilisations ont été limitées ou interdites en raison de leur persistance dans l'environnement.
- Globalement, les concentrations observées dans ENNS sont relativement basses, ce qui traduit l'effet positif d'une interdiction déjà ancienne pour la plupart des composés.
- En particulier, les concentrations sériques moyennes de **DDT** (insecticide efficace interdit en France depuis 1971) et de son métabolite le **DDE** dans la population française étaient voisines, voire plus faibles que celles signalées dans d'autres pays, notamment en Europe et en Amérique du Nord, et encore plus nettement inférieures à celles observées dans les pays d'Asie. La faible valeur du rapport DDT/DDE dans ENNS confirme bien que l'exposition au DDT a cessé depuis longtemps en France.
- Une exception notable concerne cependant certains chlorophénols, substances employées comme biocides (pesticides et antiseptiques) ou intermédiaires de synthèse. Si pour la plupart des chlorophénols les concentrations moyennes françaises étaient similaires à celles mesurées dans les études allemandes et américaines, elles étaient bien supérieures pour le **2,5-DCP** et le **2,4-DCP**.

Dans l'ENNS, la moyenne des concentrations urinaires du 2,5-DCP était environ dix fois supérieure à celle observée dans la population allemande adulte en 1998 ou environ deux fois supérieure à celle observée dans la population générale américaine (NHANES 2009-2010). Il est vraisemblable que l'usage du p-DCB comme désodorisant ou antimite (à l'origine du 2,5-DCP) ait été plus important en France en 2007 que dans ces deux pays. Ce produit est désormais interdit (depuis 2009).

Les concentrations urinaires de 2,4-dichlorophénol étaient 2 à 3 fois supérieures à celles observées dans la population générale allemande et un peu supérieures à celles de la population américaine au cours de la période 2003-2010. Le 2,4-DCP peut provenir de l'usage de biocides dont il serait un composant, du métabolisme ou d'une impureté de fabrication de l'herbicide 2,4-D. Il peut également être formé lors du traitement de l'eau potable par le chlore.

- L'hexachlorobenzène (**HCB**) est un fongicide utilisé autrefois essentiellement pour le traitement des semences. Les concentrations sériques moyennes d'HCB en France en 2007 étaient du même ordre que celles observées dans d'autres pays européens comme l'Italie, ou la Pologne, voire plus faibles qu'en Espagne, en République tchèque ou Slovaquie, mais elles étaient plus élevées qu'au Royaume Uni et dans les populations américaines et canadiennes.
- Le lindane (**γ -HCH**), utilisé comme insecticide, a été détecté chez très peu d'individus, en partie du fait de la restriction de son usage (utilisation complètement interdite après l'étude ENNS) et d'une demi-vie biologique courte par comparaison avec le **β -HCH**. Globalement les concentrations sériques de β -HCH observées dans la population française étaient voisines de celles observées en Espagne ou en République tchèque, mais plus élevées que dans les autres pays européens ou américains.

Pesticides organophosphorés

- Les pesticides organophosphorés ont une grande efficacité sur les insectes et les acariens. Aujourd'hui, ils sont beaucoup moins utilisés qu'auparavant (notamment qu'au moment de l'étude ENNS en 2007) et avec des usages très restreints.
- Globalement, les concentrations urinaires de dialkylphosphates (dérivés diméthylés et diéthylés), métabolites des pesticides organophosphorés, dans la population française âgée de 18 à 74 ans étaient en 2007 inférieures à celles de la population allemande (en 1998) mais supérieures à celles des Américains ou des Canadiens et similaires à celles de la population israélienne (pour les métabolites diméthylés).
- Si les facteurs physiologiques tels que l'âge et la corpulence semblaient influencer de façon importante les biomarqueurs urinaires, on note également l'association avec le lieu de résidence et notamment la surface agricole dédiée à la culture de la vigne dans le département pour les dérivés diméthylés, l'alimentation et l'usage d'insecticides dans le logement.

Pesticides pyréthrinoïdes

- Les pesticides pyréthrinoïdes sont aujourd'hui la famille d'insecticides la plus utilisée, tant pour le traitement des cultures que pour les applications domestiques.
- Dans l'ENNS, les concentrations urinaires de tous les métabolites mesurés des pyréthrinoïdes étaient plus élevées que celles observées en Allemagne, au Canada ou aux États-Unis.
- La consommation de certains aliments et l'utilisation domestique de pesticides (pour les traitements antipuces ou le traitement d'un potager) influençaient de façon notable ces concentrations.

En conclusion, l'héritage historique de la pollution par les PCB reste marqué en Europe et en France. Pour les pesticides organochlorés, les mesures d'interdiction et de restriction d'usage semblent montrer leur efficacité ; il conviendra de vérifier leur efficacité, notamment en ce qui concerne certains chlorophénols. Une attention particulière doit être portée aux pesticides organophosphorés et aux pyréthrinoïdes pour lesquels les niveaux français semblent être parmi les plus élevés en référence à des pays comparables.

I. Présentation de l'étude

1. Introduction

Le volet environnemental de l'Étude nationale nutrition santé (ENNS) porte sur la surveillance biologique de l'exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Il apporte entre autres des éléments de réponse à l'action 37 du premier Plan national santé environnement (PNSE) mis en place sous l'égide des ministères chargés de la Santé, de l'Écologie, du Travail et de la Recherche et qui consistait à mieux décrire l'exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Ces substances résultent essentiellement des activités humaines (industries, traitement phytosanitaire, etc.) et sont présentes dans l'environnement (dans l'air, l'eau, le sol, la poussière, l'alimentation ou dans des produits, mélanges ou produits de consommation accessibles à la population générale).

L'étude ENNS fournit une première estimation de l'exposition de la population française à une série de substances chimiques dosées dans l'organisme d'un échantillon aléatoire de la population française. Les participants de l'étude ont été inclus en 2006-2007 selon un plan de sondage permettant d'assurer une représentativité, selon certains critères, de la population habitant en France métropolitaine hors Corse. Les analyses ont porté sur 42 biomarqueurs d'exposition, dosés dans le sang, l'urine ou les cheveux.

Le rapport de cette étude environnementale est publié en deux tomes :

- le tome 1 (déjà publié) comprend la présentation générale de l'étude et les résultats concernant les métaux et métalloïdes ;
- le tome 2 (le présent document) comprend les résultats concernant les pesticides et les PCB non dioxin-like avec 31 biomarqueurs (Tableaux 1, 2, 3).

La France est le plus grand utilisateur de pesticides¹ en Europe, mais nous ne disposons pas jusqu'à présent de données nationales d'imprégnation de la population par ces agents hormis quelques cas limités d'études locales. La contamination des aliments et de l'environnement par des résidus de pesticides peut entraîner une exposition chronique dont les effets suspectés sur la santé sont l'apparition de cancers, la perturbation du développement du fœtus et de l'enfant et la perturbation des systèmes reproducteur, endocrinien, immunitaire et /ou nerveux central.

Pour juger de l'impact sanitaire des pesticides, une meilleure connaissance de l'exposition de la population à ces substances et de ses déterminants s'avère nécessaire dans un premier temps. Cette étude a permis d'évaluer la présence ou non de certaines familles chimiques de pesticides et les niveaux rencontrés au sein de la population française. Elle comprend des pesticides de la famille des organochlorés, dont la plupart sont aujourd'hui interdits, mais rémanents dans l'environnement et dans l'organisme humain (ex. : anciens pesticides, polluants organiques persistants), ainsi que des organophosphorés et des pyréthrinoides, encore utilisés aujourd'hui (ces derniers majoritairement pour leurs propriétés insecticides).

Les polychlorobiphényles (PCB) ont été utilisés par l'industrie, sous forme de mélange, pour leurs propriétés isolantes (transformateurs électriques) ainsi que pour leur stabilité chimique et physique (encres, peintures). Le pic de production a eu lieu au début des années 1970. Ensuite, leur production et leur utilisation ont progressivement été réduites au cours des années 1970 pour être finalement interdite en 1987.

Les PCB dosés dans l'étude sont les PCB non "dioxin-like" (PCB-NDL), qui agissent selon un mécanisme d'action différent de celui des dioxines. Certains d'entre eux étant particulièrement abondants dans l'environnement et les aliments, on les nomme aussi PCB indicateurs (cf. p 22). Les différents biomarqueurs de pesticides et PCB dosés dans cette étude sont présentés dans les tableaux 1, 2 et 3.

Tableau 1 - Liste des pesticides analysés dans le sérum

Substance	Formule chimique	Numéro CAS
Pesticides organochlorés		
Hexachlorobenzène (HCB)	C ₆ Cl ₆	118-74-1
Hexachlorocyclohexane (HCH)	C ₆ H ₆ Cl ₆	
alpha-Hexachlorocyclohexane (α HCH)		319-84-6
bêta-Hexachlorocyclohexane (β HCH)		319-85-7
gamma-Hexachlorocyclohexane (γ HCH)		58-89-9
Dichlorodiphényltrichloroéthane		50-29-3
DDT	C ₁₄ H ₉ Cl ₅	50-29-3 et 789-02-6
DDE*	C ₁₄ H ₈ Cl ₄	72-55-9

* métabolite du DDT ; CAS : Chemical Abstracts Service, numéro pour identifier de manière unique une substance chimique

¹ Substances utilisées pour la prévention, le contrôle ou l'élimination d'organismes jugés indésirables, qu'il s'agisse de plantes, d'animaux, de champignons ou de bactéries : insecticides, fongicides, herbicides, rodenticides, molluscicides, acaricides, etc.

Tableau 2 - Liste des pesticides analysés dans l'urine

Substance	Formule chimique	Numéro CAS
Pesticides organochlorés*		
4-monochlorophénol (4-MCP)	C ₆ H ₄ Cl(OH)	106-48-9
2,4-dichlorophénol (2,4-DCP)	C ₆ H ₃ Cl ₂ (OH)	120-83-2
2,5-dichlorophénol (2,5-DCP)	C ₆ H ₃ Cl ₂ (OH)	583-78-8
2,6-dichlorophénol (2,6-DCP)	C ₆ H ₃ Cl ₂ (OH)	87-65-0
2,3,4- trichlorophénol (2,3,4-TCP)	C ₆ H ₂ Cl ₃ (OH)	15950-66-0
2,4,5- trichlorophénol (2,4,5-TCP)	C ₆ H ₂ Cl ₃ (OH)	95-95-4
2,4,6- trichlorophénol (2,4,6-TCP)	C ₆ H ₂ Cl ₃ (OH)	88-06-2
Pentachlorophénol (PCP)	C ₆ Cl ₅ (OH)	87-86-5
Pesticides organophosphorés (métabolites)		
Diméthylphosphate (DMP)	C ₂ H ₇ O ₄ P	813-78-5
Diméthylthiophosphate (DMTP)	C ₂ H ₇ O ₃ PS	1112-38-5
Diméthylthiophosphate (DMDTP)	C ₂ H ₇ O ₂ PS ₂	756-80-9
Diéthylphosphate (DEP)	C ₄ H ₁₁ O ₄ P	598-02-7
Diéthylthiophosphate (DETP)	C ₄ H ₁₁ O ₃ PS	2465-65-8
Diéthylthiophosphate (DEDTP)	C ₄ H ₁₁ O ₂ PS ₂	298-06-6
Pesticides pyréthrinoïdes (métabolites)		
Acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA)	C ₁₃ H ₁₀ O ₃	3739-38-6
Acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque (F-PBA)	C ₁₃ H ₉ O ₃ F	77279-89-1
Acide cis-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique (Br ₂ CA)	C ₈ H ₁₀ Br ₂ O ₂	63597-73-9
Acide cis-3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique (cis-Cl ₂ CA)	C ₈ H ₁₀ Cl ₂ O ₂	55701-05-8
Acide trans-3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique (trans-Cl ₂ CA)	C ₈ H ₁₀ Cl ₂ O ₂	55701-03-6

* Substance mère ou métabolite

Tableau 3 - Liste des PCB analysés dans le sérum

Substance	Formule chimique	Numéro CAS
Polychlorobiphényles non dioxin-like		
2,4,4'-Trichlorobiphényle (PCB 28)	C ₁₂ H ₇ Cl ₃	7012-37-5
2,2',5,5'-Tétrachlorobiphényle (PCB 52)	C ₁₂ H ₆ Cl ₄	35693-99-3
2,2',4,5,5'-Pentachlorobiphényle (PCB 101)	C ₁₂ H ₅ Cl ₅	37680-73-2
2,2',3,4,4',5'-Hexachlorobiphényle (PCB 138)	C ₁₂ H ₄ Cl ₆	35065-28-2
2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphényle (PCB 153)	C ₁₂ H ₄ Cl ₆	35065-27-1
2,2',3,4,4',5,5'-Heptachlorobiphényle (PCB 180)	C ₁₂ H ₃ Cl ₇	35065-29-3

Avec la somme des 6 PCB-NDL et des PCB totaux ((Somme PCB138, 153, 180) x 1,7)

Utilisation en santé publique des données de ce rapport

La finalité de ce rapport, et en particulier du tome 2, est de fournir des données sur l'imprégnation par les PCB-NDL et des pesticides (familles des organochlorés, des organophosphorés et pyréthrinoides) aux acteurs de santé publique, notamment aux médecins, aux scientifiques et aux décideurs. Il s'agit notamment de :

- déterminer au sein de la population française quelles sont les substances chimiques retrouvées dans l'organisme et à quelles concentrations ;
- établir des distributions de référence qui peuvent être utilisées pour déterminer si une personne ou un groupe de personnes présente une exposition particulièrement élevée ;
- suivre les tendances dans le temps des niveaux d'imprégnation de la population, en particulier pour évaluer l'efficacité des mesures de gestion mises en œuvre pour réduire l'exposition de la population française à des substances chimiques particulières ;
- déterminer si certains groupes de la population (femmes en âge de procréer, ou autres groupes vulnérables) ont des niveaux d'exposition préoccupants ;
- mieux connaître les déterminants de l'exposition ;
- contribuer à établir des priorités de santé publique et de recherche sur les effets sanitaires.

Données présentées pour chaque substance chimique de l'environnement

Après une introduction succincte de l'étude (présentation plus détaillée dans le tome 1), ce rapport se présente sous forme de fiches pour chaque substance (exemple HCB) ou famille chimique (exemple pesticides organophosphorés) ; celles-ci peuvent se lire de manière indépendante, ce qui peut amener parfois une certaine redondance de l'information d'une fiche à l'autre.

Une information générale est fournie pour chaque substance chimique afin de faciliter l'interprétation des niveaux de biomarqueurs.

Pour chaque substance ou famille, une information brève est fournie sur les usages courants, les sources d'exposition humaine, le passage dans l'organisme, les effets sanitaires connus chez l'homme, en se focalisant sur ceux résultant surtout d'expositions chroniques aux niveaux relativement faibles rencontrés dans l'environnement. Des données sont présentées pour aider à l'interprétation des valeurs du biomarqueur (recommandations internationales, valeurs toxicologiques de référence...).

Le texte fournit des informations afin de permettre une vue d'ensemble synthétique pour chaque substance chimique mais il n'a pas pour objectif de constituer une revue complète pour chacune d'elle. Généralement, les informations ont été obtenues à partir de documents de consensus, de revues d'agences nationales, complétés ensuite par des études scientifiques publiées obtenues par recherche sur les bases de données bibliographiques classiques (Pubmed, Toxline...). Une fiche synthétique résume les informations générales.

Chaque fiche comprend des tableaux de statistiques descriptives des distributions des concentrations, niveaux dans le sang ou l'urine pour chaque substance chimique. Les statistiques incluent la moyenne géométrique non ajustée, les percentiles et les intervalles de confiance.

Les distributions pondérées des biomarqueurs sont présentées pour la population globalement, puis par genre et par groupe d'âge (18-39, 40-59, 60-74 ans) (paragraphe "Concentrations du biomarqueur dans la population française"). Le pourcentage de mesures présentant des valeurs quantifiées, c'est-à-dire supérieures à la limite de quantification (>LOQ), est précisé. Pour certains biomarqueurs, les distributions sont présentées également pour des sous-groupes de population selon la présence ou l'absence d'un facteur de risque connu.

Les unités de mesure sont importantes à prendre en compte en particulier lorsqu'on fait des comparaisons avec d'autres données. Pour les substances mesurées dans l'urine, les niveaux sont présentés de deux façons, par volume d'urine et par gramme de créatinine. Toutefois, l'excrétion urinaire de créatinine est associée à la masse musculaire ; ainsi, elle diminue avec l'âge et est plus élevée chez les hommes. Elle peut alors parfois influencer les niveaux de biomarqueurs observés. Les autres biomarqueurs dosés dans le sérum sont exprimés en nanogramme par litre (ng/L) et en nanogramme par gramme de lipides (ng/g lipides).

Les valeurs sans ajustement données ici sont comparées aux valeurs présentées dans diverses publications en France et à l'étranger.

Le rapport présente également les facteurs qui influencent les niveaux de biomarqueurs et les moyennes géométriques ajustées sur divers facteurs (âge, genre, créatinine urinaire...). Ainsi, toutes les moyennes présentées dans le paragraphe "facteurs associés aux niveaux de biomarqueurs", sont ajustées sur divers facteurs.

Interprétation des données d'exposition

La conception de l'étude permet de fournir des estimations des niveaux de biomarqueurs pour la population française, c'est-à-dire résidant sur le territoire français, mais restreint à la métropole hors Corse. L'ENNS a été conçue pour fournir des estimations dans la population générale française métropolitaine ne résidant pas en institution et âgée de 3 à 74 ans ; le volet environnemental sur les PCB et pesticides ne porte que sur la population adulte âgée de 18 à 74 ans (cf. ci-dessous).

Les concentrations mesurées d'une substance chimique dans le sang et l'urine résultent de la quantité de substance qui a pénétré dans l'organisme par les différentes voies d'exposition (orale, respiratoire ou cutanée), et de la façon dont elle s'est distribuée dans les tissus de l'organisme, transformée en métabolites et éliminée de l'organisme.

La présence d'un polluant de l'environnement dans le sang ou l'urine d'une personne ne signifie pas que cette substance va provoquer un symptôme ou une maladie. Pour quelques polluants de l'environnement, la recherche a apporté une bonne compréhension des risques pour la santé associés aux différents niveaux sanguins ou urinaires. Mais pour la plupart des substances, des recherches sont encore nécessaires pour déterminer les concentrations sanguines et/ou urinaires qui peuvent être considérées comme sans effets et celles qui sont associées à des symptômes ou des pathologies. En effet, les valeurs toxicologiques de référence permettant d'évaluer le risque portent le plus souvent sur des expositions externes, par exemple sur l'ingestion et non sur les imprégnations. L'interprétation en termes de risque sanitaire des données concernant les biomarqueurs reste donc encore souvent difficile en raison de lacunes des connaissances scientifiques. Cependant le développement et le recours aux « biomonitoring équivalents (BE) », définis comme la concentration d'un biomarqueur d'exposition qui est en accord avec une valeur guide sanitaire établie, devrait bientôt faciliter leur interprétation sanitaire. Ces BE sont obtenus à partir de modèles pharmacocinétiques où la concentration du biomarqueur (dans le sang, l'urine ou autre matrice biologique) est convertie en dose externe absorbée de la substance chimique (en g/jour par exemple) et comparée avec les valeurs guides sanitaires existantes établies en fonction de l'exposition (dose journalière tolérable par ingestion). Des guides sur l'établissement et la communication des BE ont été publiés récemment [Hays 2007, 2008, 2009 ; Lakind 2008].

2. Le volet environnemental de l'Étude nationale nutrition santé (ENNS)

2.1 Généralités sur l'étude

Le rapport sur la situation nutritionnelle en France en 2006 [Usen 2007] et le Tome 1 du rapport portant sur le volet environnemental de l'ENNS [Fréry 2011] présentent l'étude de façon détaillée. Le volet environnemental de l'ENNS constitue une première étape de la biosurveillance des substances chimiques de l'environnement. En effet, d'autres études sont prévues ultérieurement de façon périodique dans le cadre de la stratégie nationale de biosurveillance (cf. PNSE2).

L'ENNS est une enquête réalisée auprès d'un échantillon représentatif de la population résidant en France métropolitaine en ménage ordinaire (pas en institution) en 2006-2007 [Usen 2007 ; Tome 1 du volet environnemental, Fréry 2011] ; cet échantillon a été obtenu à la suite d'un sondage complexe à trois degrés (commune, ménage, individus) stratifié selon le degré d'urbanisation (5 strates : rural (selon la définition de l'Insee); <20 000 hab. ; 20 000-100 000 hab. ; >100 000 hab.; ville de Paris) et la région (8 zones géographiques). D'abord un tirage au sort des communes (ou des regroupements de communes) a été effectué, ensuite des ménages à l'intérieur de ces communes ont été tirés au sort et enfin un individu par ménage a été sélectionné selon la méthode de la date d'anniversaire.

Cette étude a été conduite par l'InVS et l'Université Paris 13. Elle avait pour objectifs de décrire a) les consommations alimentaires, l'activité physique et l'état nutritionnel, l'activité physique, b) les prévalences de diabète, syndrome métabolique, hypertension artérielle et dyslipidémies et c) l'exposition de la population à certaines substances de l'environnement [Usen 2007]. Elle portait sur un échantillon de 3 115 personnes adultes âgées de 18 à 74 ans et 1 675 enfants âgés de 3 à 17 ans résidant en France métropolitaine, hors Corse. Elle a été réalisée dans le cadre du Programme national nutrition santé (PNNS) et du premier Plan national santé environnement (PNSE).

Cette étude comprenait donc un volet environnemental, dont l'objectif était de décrire l'exposition de la population à certains métaux, PCB-NDL et pesticides et de connaître des déterminants de cette exposition. Les métaux ont été dosés chez les participants du volet biologique répondant aux critères d'inclusion, soit environ 2 000 personnes. Les pesticides et PCB ont été dosés sur un sous-échantillon aléatoire du volet biologique d'environ 400 personnes pour évaluer comme première approche l'exposition aux pesticides et aux PCB-NDL ; cet effectif a été retenu au vu des données publiées et des études réalisées en France [Fréry 2000 ; Fréry 2009]. Les personnes de l'étude étaient invitées à répondre à une enquête alimentaire, à divers questionnaires et à participer à un volet clinique et biologique. Celui-ci a été réalisé soit dans un Centre d'examen de santé (CES) de l'Assurance maladie, soit à domicile lors du passage d'un infirmier mandaté par l'InVS (autorisations n° 2264 du Comité de protection des personnes (Cochin, Paris) et n° 905481 de la Cnil). Des mesures anthropométriques (en particulier poids et taille) et des échantillons de sang (n=386) et d'urine (n=396, avec quelques variations selon les biomarqueurs liées à la quantité d'urine disponible) ont été recueillis suivant des procédures standardisées afin de réaliser les dosages nécessaires. Le schéma récapitulatif du déroulement de la participation d'un sujet est présenté en **annexe 1**. Les dosages concernaient des contaminants chimiques de l'alimentation et de l'environnement : 11 métaux (Tome 1), 6 PCB non dioxin-like (PCB-NDL) et trois familles chimiques de pesticides (organochlorés, organophosphorés et pyréthroides). Les prélèvements biologiques ont été dosés dans le même laboratoire.

Les questionnaires comprenaient des items spécifiques des substances chimiques étudiées (décrits dans "2.3 Description de la population") en plus des items portant sur les caractéristiques sociodémographiques, l'alimentation, l'activité physique et certains facteurs de risque de maladies chroniques (maladies cardiovasculaires, diabète, ostéoporose) et la prise de médicaments. Ils portaient sur l'environnement, l'activité professionnelle, les loisirs et des comportements de vie (consommation tabagique et d'alcool). Ils comportaient notamment des informations sur des usages domestiques des pesticides (potager, verger, plantes d'appartement, animaux domestiques, insectes). Les consommations alimentaires ont été recueillies à l'aide de trois rappels de 24 heures répartis aléatoirement sur deux semaines (deux rappels en semaine, un le week-end) [Usen 2007]. Des données complémentaires sur la fréquence de consommation de certains aliments ou groupes d'aliments ont également été recueillies à l'aide d'un questionnaire.

2.2 Dosages

Les PCB-NDL et les pesticides organochlorés (HCB, HCH, DDT et DDE) ont été dosés dans le sérum. Les chlorophénols, les métabolites des pesticides organophosphorés et pyréthriinoïdes ont été dosés dans l'urine. Les mesures des concentrations dans le sérum et l'urine des biomarqueurs d'exposition présentées dans cette étude ont été effectuées dans le laboratoire de l'université d'Erlangen en Allemagne (sélection par appel d'offres selon un cahier des charges précis). Par ailleurs, celui-ci organise des contrôles externes d'autres laboratoires au niveau international (EQUAS).

Les dosages ont été réalisés sur des échantillons de 8 mL de sérum et de 35 mL d'urine pour l'ensemble des composés. Ce laboratoire a fait l'objet d'un contrôle important d'assurance qualité (contrôle de qualité interne, matériel de référence et certifié quand celui-ci était disponible et participation à des contrôles de qualité externes internationaux) afin d'assurer une bonne performance des analyses en termes d'exactitude et de précision et d'obtenir des limites de quantification très faibles. Les différentes limites de détection et de quantification, ainsi que le pourcentage de mesures au-delà de ces limites pour les divers biomarqueurs sont présentées de façon synthétique en **annexe 2**.

Dosage des polychlorobiphényles (PCB) et des métabolites d'organochlorés spécifiques dans le sérum

Un tube en polypropylène de 8 mL de sérum a été recueilli, aliquoté et stocké à -80°C jusqu'à l'analyse. Après extraction, les PCB-NDL et les métabolites d'organochlorés ont été analysés par chromatographie en phase gazeuse à colonne capillaire avec détecteur à capture d'électrons (GC-ECD). Ainsi, dans un premier temps, l'échantillon a été homogénéisé et agité en présence d'acide formique 98-100 %. Le 2,2', 6,6'-tétrachlorobiphényle et le mirex ont été utilisés comme standards internes. Le mélange a été extrait par du n-heptane et les lipides ont été récupérés par filtration sur une colonne à gel de silice (63-100 µm Merck) activée à 450°C pendant 15 minutes. La phase organique a été concentrée avant l'analyse par chromatographie. Les PCB 28, 52, 101, 138, 153 et 180 dans une solution d'heptane ont été utilisés pour la calibration et pour la correction spécifique. Les calibrations et étalonnages ont été réalisés à partir de solutions standard contenant un mélange de PCB (Promochem) et d'une solution standard contenant 40 µg/L de 2,2', 6,6'-tétrachlorobiphényle et 4 µg/L de mirex dans l'heptane. Les caractéristiques du chromatographe étaient : une colonne capillaire de silice de longueur 60 m et de diamètre 0,245 mm, une phase stationnaire DB 5 d'épaisseur 0,1 µm, une détection par capture d'électrons, une température de colonne de 180 °C avec un pas de 2 C/min jusqu'à 280°C, une température d'injection de 300 °C, une température de détection à 320 °C.

Les limites de détection (LOD) étaient de 0,002 µg/L et les limites de quantification (LOQ) étaient de 0,006 µg/L pour tous les **PCB-NDL** étudiés. Le coefficient de variation (sur plusieurs jours) était compris entre 3 et 8 % avec un taux de récupération compris entre 90 et 100 % pour une concentration entre 0,29 et 0,31 µg/L.

Les limites de détection (LOD) étaient de 2 ng/L pour le **DDE**, le **HCB**, l'**α-HCH**, le **β-HCH**, de 5 ng/L pour le **DDT** et de 10 ng/L pour le **γ-HCH**. Les limites de quantification (LOQ) étaient de 6 ng/L pour le DDE, le HCB, l'α-HCH, le β-HCH, de 15 ng/L pour le DDT et de 30 ng/L pour le γ-HCH. Le coefficient de variation (sur plusieurs jours) était compris entre 5 et 7 % avec un taux de récupération compris entre 88 et 95 % pour une concentration entre 290 et 520 ng/L.

Dosage des métabolites de pyréthriinoïdes dans les urines

Un tube en polypropylène de 20 mL d'urine a été recueilli, aliquoté et stocké à -80°C jusqu'à l'analyse. L'analyse des métabolites de pyréthriinoïdes a été réalisée par chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse sélectif (GC-MSD). Dans un premier temps, l'échantillon a été acidifié avec une solution d'acide sulfurique concentré puis une solution d'acide 2-phénoxybenzoïque (Acros Chimica) a été ajoutée comme standard interne. Après hydrolyse, la solution est passée sur une colonne C18 (3 mL d'acétate d'éthyle, 6 mL de méthanol et 9 mL d'eau ultra pure) pour concentration et la dérivation a été réalisée avec une solution de méthanol/acide sulfurique. Pour la chromatographie en phase gazeuse les caractéristiques du chromatographe étaient : une colonne capillaire en quartz remplie de silice de longueur 60 m et de diamètre 0,25 mm, une phase stationnaire à 5 % de phénylméthyl siloxane d'épaisseur 0,25 µm, une injection à 250 °C, un détecteur quadripôle MSD à 300 °C en mode SIM (Selected Ion Monitoring).

Les limites de détection (LOD) étaient de 0,03 µg/L et les limites de quantification (LOQ) étaient de 0,1 µg/L pour tous les composés étudiés. Le coefficient de variation (sur plusieurs séries) était compris entre 1,7 et 2,8 % avec un taux de récupération compris entre 78 et 103 % pour une concentration entre 0,9 et 1,8 µg/L. Le coefficient de variation (sur plusieurs jours) était compris entre 6,3 et 8,8 % pour les mêmes niveaux de concentration.

Dosage des métabolites d'organophosphorés dans les urines

Un tube en polypropylène de 20 mL d'urine a été recueilli, aliquoté et stocké à -80°C jusqu'à l'analyse. Après extraction liquide-liquide, l'analyse des métabolites d'organophosphorés a été réalisée par chromatographie en phase gazeuse à colonne capillaire couplée à un spectromètre de masse en tandem en mode MRM (Multiple Reaction Monitoring).

L'échantillon a été enrichi de molécules isotopes analogues aux molécules à rechercher puis a été extrait avec un mélange de diéthyléther et d'acétonitrile. La dérivation a été effectuée grâce au bromure de pentafluorobenzène. Après addition d'eau, l'extraction liquide-liquide a été réalisée deux fois avec de l'hexane. La calibration et l'étalonnage ont été réalisés avec des solutions de référence standard.

Les limites de détection (LOD) étaient de 0,1 µg/L pour tous les composés sauf pour le DEDTP (0,01 µg/L). Les limites de quantification (LOQ) étaient de 0,3 µg/L pour tous les composés à l'exception du DEDTP (0,03 µg/L). Le coefficient de variation (sur plusieurs séries) était compris entre 8,8 et 15,5 % avec un taux de récupération compris entre 75 et 100 % pour une concentration entre 18 et 32 µg/L. Le coefficient de variation (sur plusieurs jours) était compris entre 1,8 et 6,9 % pour les mêmes niveaux de concentration.

Dosage des métabolites d'organochlorés dans les urines

Un tube en polypropylène de 20 mL d'urine a été recueilli, aliquoté et stocké à -80°C jusqu'à l'analyse. Après extraction liquide-solide, l'analyse des métabolites d'organochlorés a été réalisée par chromatographie en phase gazeuse à colonne capillaire couplée à un spectromètre de masse.

La solution a été acidifiée avec 6 mL d'acide sulfurique à 96 % puis distillée. Le distillat a été passé sur une colonne C18 en phase solide pour réaliser une extraction liquide-solide (1 mL d'acide acétique 1M et 10 mL d'eau ultra pure puis 30 minutes de vapeur d'azote). Pour terminer l'élution, 2 mL d'une solution de CH₂Cl₂/n-heptane 1:1 ont été utilisés puis 1g de sulfate de sodium anhydre et 30 µL de nonane ont été ajoutés à la solution. 1 mL de diazométhane dans le toluène a été ajouté à la solution pour une réaction à température ambiante pendant la nuit. Finalement, la solution est évaporée sous vapeur d'azote jusqu'à obtention d'un volume de 200 µL. Pour l'analyse par chromatographie en phase gazeuse, les caractéristiques du chromatographe étaient : une colonne capillaire de silice de longueur 60 m et de diamètre 0,22 mm, un détecteur de masse sélectif (MSD), une injection à 260°C, de l'hélium comme gaz vecteur.

Les limites de détection (LOD) étaient de 0,03 µg/L pour tous les composés sauf pour le PCP (0,2 µg/L). Les limites de quantification (LOQ) étaient de 0,1 µg/L pour tous les composés sauf pour le PCP (0,6 µg/L).

Le coefficient de variation (sur plusieurs séries) était compris entre 3,7 et 14,5 % avec un taux de récupération compris entre 92 et 116 % pour une concentration entre 2,59 et 8,7 µg/L. Le coefficient de variation (sur plusieurs jours) était compris entre 5,1 et 17,5 % pour les mêmes niveaux de concentration.

Dosage des lipides sériques

Les lipides sériques ont été dosés par un laboratoire sous-traitant : le laboratoire CHVE en Belgique abrité par la clinique Ste Elisabeth à Heusy au CHC (Centre Hospitalier Chrétien). Le dosage s'est effectué par une méthode colorimétrique enzymatique.

Il a été réalisé à l'aide d'un automate Roche/Hitachi cobas c 501. Sous l'action de la cholestérol-estérase, les esters du cholestérol ont été scindés en cholestérol libre et en acides gras. Le cholestérol, grâce à l'oxygène, a été transformé en cholest-4-en-3-one avec une formation d'eau oxygénée. L'eau oxygénée a réagi à son tour avec le phénol pour donner un dérivé coloré rouge (quinone-imine). L'intensité du dérivé coloré est proportionnelle au taux de cholestérol et a été déterminée en mesurant l'absorbance. La précision et l'erreur systématique des dosages étaient inférieures à 3 %.

Une lipoprotéine-lipase de microorganismes a été utilisée pour hydrolyser les triglycérides en glycérol et acides gras. Le glycérol a été oxydé en dihydroxyacétone-phosphate avec formation d'eau oxygénée. L'eau oxygénée a réagi à son tour avec les composés pour donner un dérivé coloré rouge, quantifiable de la même manière par mesure d'absorbance. Le domaine de mesure était de :

- 3,86 mg/dL à 800 mg/dL pour le cholestérol ;
- 8,85 mg/dL à 885 mg/dL pour les triglycérides ;
- 7 mg/dL à 1 030 mg/dL pour les phospholipides ;
- 0,9 mg/dL à 400 mg/dL pour le cholestérol libre.

La concentration en lipides a été calculée par la formule suivante [Akins 1989] :

Lipides totaux = 1,677*(cholestérol total – cholestérol libre) + cholestérol libre + triglycérides + phospholipides

Dosage de la créatinine urinaire

La détermination de la créatinine urinaire était basée sur la méthode de Jaffé. Le coefficient de variation était compris entre 2 et 3 %. Des contrôles externes de qualité internationaux ont permis de valider la justesse des dosages.

En ce qui concerne les sujets sélectionnés pour l'étude des concentrations de pesticides urinaires, 10 ont été exclus de l'analyse en raison d'une trop grande dilution ou concentration des prélèvements urinaires, mesurées d'après les niveaux de créatinine : 9 sujets avaient en effet une concentration de créatinine <0,3 g/L et un sujet >3 g/L (recommandations OMS [WHO 1996]).

2.3 Analyses statistiques

Pour atteindre les objectifs de l'étude (distribution, comparaison, étude des facteurs d'exposition, de variation), différentes analyses statistiques descriptives et multivariées ont été réalisées. Tous les critères du plan d'échantillonnage complexe d'ENNS (stratification, degrés et poids d'inclusion) ont été pris en compte afin d'obtenir des estimations pour la population des adultes (18-74 ans) résidant en France en 2006-2007.

Pondération

Le poids de sondage initial était défini comme l'inverse de la probabilité d'inclusion. Plus la probabilité d'inclusion d'un individu est grande, moins il aura de poids et inversement. Pour corriger le biais induit par la présence de non-réponse totale, qui survient lorsque l'unité échantillonnée ne répond à aucune des questions posées, la méthode de repondération a été utilisée. Cette technique consiste à faire augmenter le poids des répondants pour compenser la non-réponse.

Pour améliorer la précision des estimateurs et caler l'échantillon sur des variables dont la distribution est connue dans la population française comme l'âge (18-39 ans ; 40-59 ans et 60-74 ans), le genre (homme ; femme) et le diplôme (aucun certificat ; CAP-BEP-BEPC ; Bac Brevet Pro Bac+2 ; Bac+3 &+), un redressement a été effectué en utilisant la méthode de calage sur marge (macro SAS CALMAR) (SAUTORY 1993) et des données issues du recensement de la population. Pour limiter l'impact des poids extrêmes qui pourraient se produire après redressement, les pondérations redressées et tronquées (au 1^{er} percentile et 99^e percentile) ont été utilisées dans les analyses statistiques. Le facteur de correction pour population finie (FPC) a été également pris en compte au moment de la déclaration du plan de sondage.

Analyses statistiques descriptives et multivariées

Dans un premier temps, la population d'étude a été décrite dans sa globalité. L'analyse descriptive s'est intéressée aux caractéristiques sociodémographiques et socio-économiques, alimentaires et aux facteurs d'expositions aux biomarqueurs.

Les distributions des concentrations biologiques des différentes substances chimiques sont décrites sous forme de percentiles (10, 25, 50, 75, 90 et 95) et de moyennes géométriques non ajustées. Pour les substances chimiques mesurées dans l'urine (pesticides urinaires), des tableaux séparés sont présentés pour la concentration chimique exprimée par volume d'urine et la concentration chimique exprimée par gramme de créatinine. Les biomarqueurs mesurés dans les lipides sanguins sont exprimés en nanogrammes par grammes de lipides et par volume de sérum. Les résultats sont présentés pour la population totale, par tranche d'âge, selon le genre et selon certains facteurs de risque connus. Les percentiles 95 et 99 sont indiqués pour les valeurs élevées.

Quand le pourcentage de données censurées était faible (< 5 %), les valeurs non détectées ont été substituées par la moitié de la limite de détection (LOD/2) et les valeurs non quantifiées situées entre la LOD et la LOQ (Limite de quantification) par (LOD+LOQ)/2. Quand la proportion des données censurées était supérieure à 5 %, la méthode d'imputation multiple a été utilisée (cf. Tome 1 [Fréry 2011]).

Pour tester la forme de la relation entre les concentrations des différents biomarqueurs et les variables explicatives continues, nous avons utilisé un modèle linéaire généralisé (GLM) contenant des fonctions splines.

Des facteurs de variation, de confusion et de risque ont été identifiés a priori pour certains biomarqueurs. Par ailleurs plusieurs facteurs de variation, de confusion et d'exposition ont été sélectionnés pour la modélisation. L'identification de ces facteurs a été réalisée en se basant sur une procédure utilisée dans l'étude Michigan (cf. Tome 1 [Fréry 2011]).

Pour les biomarqueurs urinaires, la créatinine étant liée à différents facteurs, les concentrations de biomarqueur et de la créatinine ont été séparées dans le modèle ; la créatinine a été introduite dans le modèle comme variable explicative après transformation logarithmique. Pour des raisons de comparabilité avec d'autres études, les moyennes géométriques ajustées ont été exprimées en µg/g de créatinine. Pour les substances chimiques mesurées dans les lipides du sérum, nous avons opté pour l'utilisation de la concentration du biomarqueur en analyte divisée par la concentration en lipide comme variable dépendante.

Les résultats des analyses multivariées sont présentés sous forme 1) de moyennes géométriques ajustées des concentrations de biomarqueurs avec leur intervalle de confiance à 95 %, pour les variables de risque et pour certains facteurs de variation catégoriels ; 2) de pourcentages d'augmentation des concentrations de biomarqueurs associés à des augmentations des niveaux d'expositions des variables quantitatives, assortis de leurs intervalles de confiance à 95 %. Pour retrouver une distribution résiduelle proche d'une distribution normale, une transformation logarithmique des concentrations mesurées a été utilisée.

Une approximation de la variance expliquée par chaque variable retenue dans le modèle (ou un groupe homogène de variables) a également été calculée, et correspond à la différence entre la variance expliquée par le modèle complet et la variance expliquée par le modèle sans la variable (ou le groupe homogène de variables) en question. Une différence entre la variance expliquée par le modèle final (avec l'ensemble des variables sélectionnées) et la somme des contributions de la variance expliquée par une variable (ou groupe de variables) du modèle final peut être observée. Cette différence est due à l'existence de corrélations entre ces variables explicatives. C'est-à-dire que chaque variable (ou groupes de variables) explique une part de la variation de l'imprégnation (variable dépendante), mais ces fractions se recouvrent plus ou moins. Cette différence est nulle dans un seul cas lorsque toutes les variables explicatives sont non corrélées entre elles.

La colinéarité des facteurs inclus dans le modèle a été examinée. Pour étudier la robustesse des résultats, en particulier l'effet des valeurs extrêmes pour certaines variables de risque et de variation, une analyse de sensibilité a été effectuée en excluant

de l'analyse les individus ayant des valeurs extrêmes (>99^e percentile ou <1^{er} percentile) pour la variable concernée. Pour l'analyse des données les logiciels SAS® (SAS Institute, 2004) et R® version R 2.12 (R Development Core Team, 2008) ont été utilisés. La version R 2.12 (R Development Core Team, 2008) propose un package (survey) permettant d'analyser les données provenant d'échantillons issus d'un sondage complexe.

2.4 Description de la population

Ce paragraphe présente une description de la population d'étude selon les caractéristiques démographiques, physiologiques, socio-économiques, de consommation alimentaire et certaines expositions spécifiques professionnelles et extra-professionnelles. Tous les résultats sont présentés ci-dessous avec l'effectif dans l'échantillon et le pourcentage (ou la moyenne) pour la population d'étude (données pondérées).

Caractéristiques démographiques

Les principales caractéristiques démographiques de la population d'étude pour le dosage des biomarqueurs de PCB-NDL et pesticides sont décrites dans le tableau 4, et notamment le lieu de résidence selon les huit grandes régions (régions regroupées selon des similarités alimentaires) et la taille des communes.

Tableau 4 - Caractéristiques démographiques des adultes 18-74 ans du volet environnemental sur les pesticides et PCB-NDL – ENNS 2006/7			
Facteurs	N échantillon	% population	Ecart-type du %
Genre			
Masculin	139	49,2	3,1
Féminin	257	50,8	3,1
Âge			
18-39 ans	123	41,8	3,3
40-59 ans	191	39,6	3,1
60-74 ans	82	18,6	2,1
Grandes régions			
Ile de France	42	16,0	1,5
Nord, Picardie, Basse Normandie, Haute Normandie	55	17,2	2,7
Bretagne, Pays de la Loire, Poitou-Charentes	52	18,1	3,0
Centre, Bourgogne, Limousin, Auvergne	41	10,8	1,6
Aquitaine, Midi-Pyrénées	59	8,4	2,4
Languedoc-Roussillon, PACA*	53	9,3	0,9
Rhône-Alpes, Franche Comté	53	12,9	1,2
Lorraine, Alsace, Champagne-Ardenne	41	7,4	1,6
Taille des communes			
Communes rurales	95	23,6	2,9
Communes de moins de 20 000 habitants	62	23,3	3,0
Communes de 20.000 à 100 000 habitants	56	10,6	1,2
Commune de plus de 100 000 habitants	147	28,7	2,7
Ville de Paris	36	13,7	1,4
Situation de la résidence			
Centre ville	85	19,6	2,3
Quartier périphérique	118	31,4	2,9
Bourg ou village	142	38,4	3,0
Habitat dispersé	51	10,7	2,0
Lieu de naissance			
France Métropolitaine	343	83,2	2,1
Europe	14	4,6	1,4
Asie, Dom, Afrique, Amériques, Océanie	33	12,2	1,8

* sans la Corse

L'âge moyen de l'ensemble de la population était de 44 ans (min. : 18 ans, max. : 74 ans), les 25^e et 95^e percentiles se situant respectivement à 33 et 70 ans. Il y avait 26,5 % de femmes en âge de procréer (18-45 ans). Près de 47 % de cette population résidait dans des communes rurales ou de moins de 20 000 habitants.

Caractéristiques socio-économiques

La répartition des professions et catégories socioprofessionnelles individuelles (PCS) dans la population d'étude était assez semblable à celle observée au niveau national par l'Insee en 2007 (www.insee.fr). Les catégories les plus représentées étaient les employés (22,7 %), les retraités (19,3 %), les ouvriers (19,9 %) et les professions intermédiaires (18,8 %), qui regroupaient 80,7 % de la population d'étude. Les agriculteurs, artisans, cadres et autres catégories représentaient, quant à eux, près de 19,2 % de la population d'étude.

Tableau 5. - Caractéristiques socio-économiques des adultes 18-74 ans du volet environnemental sur les pesticides et PCB-NDL – ENNS 2006/7			
Facteurs	N échantillon	% population	Ecart-type du %
Diplôme			
Aucun certificat ou certificat d'études primaires	61	30,8	3,0
CAP-BEP-BEPC	129	35,4	2,9
Bac, Brevet pro, Bac+2	119	24,0	2,2
Bac+3 et plus	87	9,8	1,0
Profession et Catégorie Socioprofessionnelle (PCS)			
Exploitants/agriculteurs	4	0,9	0,5
Artisans/commerçants	8	2,0	0,9
Cadres	52	7,9	1,0
Professions intermédiaires	77	18,8	2,4
Employés	109	22,7	2,1
Ouvriers	47	19,9	3,1
Retraités	81	19,3	2,1
Autres	18	8,4	2,0
Situation professionnelle			
Étudiant/actif	255	67,3	2,6
Chômeur/inactif/invalide	38	8,2	1,8
Retraité	81	19,3	2,1
Femme/homme au foyer	22	5,2	1,2
Situation matrimoniale			
Célibataire	54	17,5	2,3
En couple (marié ou non)	288	74,1	2,5
Veuf(ve)/divorcé(e) ou séparé(e)	54	8,4	1,5
Revenu du ménage			
Moins de 11 900 euros par an	35	7,0	1,4
De 11 900 à moins de 19 200 euros par an	60	14,9	2,9
De 19 200 à moins de 26 500 euros par an	68	17,1	2,4
De 26 500 à moins de 37 500 euros par an	100	24,7	2,7
Plus de 37 500 euros par an	105	27,0	3,0
Ne sait pas/refus	28	9,3	2,3
Ressenti sur les finances du foyer			
C'est difficile/C'est très difficile	25	8,1	1,7
C'est juste/Il faut faire attention	137	33,2	3,0
Ça va	160	45,2	3,8
À l'aise	73	13,5	1,9

La proportion de personnes en couple était environ quatre fois plus importante que celle des célibataires et celle des personnes actives professionnellement ou étudiant s'élevait à environ 67 %. La proportion d'individus ayant des revenus nets dans le ménage supérieurs à 26 500 euros par an était d'environ 52 %. Il est à noter que 9,3 % des personnes participant à l'étude ont refusé ou ne savaient pas répondre à cette question et qu'il leur était plus facile de s'exprimer sur le ressenti des finances du foyer. Les caractéristiques socio-économiques de la population d'étude auprès de laquelle les biomarqueurs de pesticides et PCB-NDL ont été mesurés étaient similaires à celles de la population dans laquelle les biomarqueurs de l'exposition à des métaux ont été déterminés.

Corpulence et statut tabagique

Certaines substances comme les pesticides organochlorés et les PCB-NDL ont une forte affinité pour les graisses. La corpulence et la fluctuation de poids peuvent ainsi être des variables à prendre en compte lors de l'étude de ces biomarqueurs. La corpulence a été caractérisée par l'indice de masse corporelle ($IMC = \text{poids}/(\text{taille})^2$) et présentée selon les classes définies au niveau international [WHO 1995]. Si 50 % des personnes avaient une corpulence normale, en revanche près de 45 % étaient en surpoids ou obèses. Chez les hommes comme chez les femmes, la prévalence de l'obésité augmentait avec l'âge [Usen 2007]. Il y avait peu de personnes maigres et 3,5 % indiquaient avoir perdu du poids récemment (au cours des 12 mois ayant précédé l'enquête) et 13,5 % en avoir pris.

Les fumeurs, ex-fumeurs (ne fumant plus actuellement, mais ayant fumé dans le passé) et non fumeurs représentaient respectivement 30,6 %, 25,0 % et 44,4 % de la population d'étude. Près de 54 % des personnes déclaraient être exposées au tabagisme passif.

Tableau 6 - Caractéristiques physiologiques de la population adulte 18-74 ans – ENNS 2006/7

Facteurs	N échantillon	% population	Ecart-type du %
Indice de la masse corporelle classe			
Maigre (IMC <18,5)	17	5,4	1,7
Normal ($18,5 \leq IMC < 25$)	201	50,0	3,4
Surpoids ($25 \leq IMC < 30$)	121	28,9	3,1
Obésité ($IMC \geq 30$)	57	15,7	2,4
Fluctuation du poids au cours les 12 derniers mois			
Stabilité	298	83,0	2,3
Diminution	20	3,5	1,0
Augmentation	54	13,5	2,2
Statut tabagique			
Non Fumeur	182	44,4	3,4
Ancien fumeur	100	25,0	2,4
Fumeur	114	30,6	3,7

Consommations alimentaires

Les aliments d'origine végétale (fruits, légumes, céréales) ou animale (en particulier pour les substances lipophiles) et la consommation d'eau et de boissons alcoolisées peuvent renfermer des contaminants de l'environnement (pesticides, PCB-NDL) et constituer ainsi une source d'exposition de la population à ces substances chimiques. Les associations entre les consommations alimentaires de certains aliments contributeurs et les valeurs d'imprégnation ont été étudiées à partir des rappels de 24 heures ou de questionnaires de fréquence. Les consommations alimentaires au regard des recommandations du Programme national nutrition santé (PNNS) ont été présentées dans le rapport consacré à la situation nutritionnelle [Usen 2007]. Les consommations alimentaires présentées ci-dessous portent sur divers aliments pour la population d'étude adulte. L'inclusion des participants a eu lieu au printemps ou en été pour 61,4 % d'entre eux et pour 38,6 % en automne ou en hiver.

Fruits et légumes

Les consommations en fruits et légumes ont été décrites pour des apports "sous toutes leurs formes" (crus, cuits, frais, en conserve, surgelés), y compris lorsqu'ils étaient issus d'aliments composés. Chez les adultes de 18 à 74 ans inclus dans le volet environnement "pesticides et PCB-NDL", la consommation quotidienne moyenne de fruits et légumes était d'environ 380 g avec des quantités voisines de fruits et de légumes ; cette consommation correspondait au repère de consommation du PNNS (consommer 400 g/j ou cinq portions de fruits ou légumes : environ 43 % de la population). La consommation de certains fruits a été précisée en raison de leur contribution à l'apport en pesticides (Tableau 7).

Par ailleurs, le pourcentage de personnes qui indiquaient consommer des produits "bio" était d'environ 32 %, avec 12 % qui en consommaient tous les jours, 16 % quelques fois par semaine et environ 4 % moins d'une fois par semaine.

Tableau 7 - Consommations quotidiennes de fruits, légumes, pomme de terre et céréales (en grammes par jour) par la population adulte 18-74 ans - ENNS 2006/7

Aliments en quantité (g/jour)	N échantillon	Moyenne	IC 95 % moyenne
Fruits	396	119,9	[102,7 ; 137,2]
Agrumes	396	49,0	[35,4 ; 62,7]
Raisins de cuve et de table	396	18,5	[8,4 ; 28,5]
Autres fruits à pépin	396	5,5	[2,9 ; 8,0]
Fruits à noyau	396	4,9	[3,5 ; 6,4]
Fraises	396	7,6	[6,6 ; 8,7]
Autres fruits (dont exotiques, d'importation)	396	34,4	[28,6 ; 40,3]
Légumes	396	188,8	[176,1 ; 201,5]
Solanacées (tomates, poivrons, aubergines)	396	46,6	[40,1 ; 53,1]
Autres légumes	396	142,2	[130,0 ; 154,5]
Pomme de terre	396	65,2	[56,0 ; 74,4]
Produits céréaliers (pain, biscottes, ou céréales du petit-déjeuner)	396	9,1	[7,3 ; 10,9]

Un peu plus de la moitié des adultes consommaient des aliments du groupe "viandes, volailles, produits de la pêche, œufs" une à deux fois par jour conformément au repère du PNNS.

Produits de la pêche

Les produits de la pêche, connus pour leurs qualités nutritionnelles, peuvent également être vecteurs de PCB-NDL et de pesticides lipophiles comme les substances organochlorées. Consommés moins fréquemment que la viande ou les légumes (et pour lesquels les rappels de 24 heures ne sont pas adaptés), ils sont présentés sous forme de fréquence de consommation (Tableau 8). Ces fréquences rapportées à des portions standard (100 g pour les poissons et 100 g pour les autres produits de la mer) ont permis d'obtenir aussi une quantité moyenne consommée quotidiennement (Tableau 9).

Chez les adultes de 18 à 74 ans, environ 21 %, 1,5 % et 1,4 % des individus consommaient respectivement du poisson (de mer ou d'eau douce), des coquillages et des crustacés au moins deux fois par semaine, de façon comparable chez les hommes et les femmes. Les plus fortes fréquences de consommation de poisson ont été observées chez les femmes de 40-59 ans. En fait, les coquillages et crustacés étaient consommés une fois par mois ou moins respectivement par 84,9 % et 58,2 % de la population d'étude. La consommation moyenne de produits de la pêche d'environ 22 g/jour était un peu inférieure à celle observée en France dans l'enquête INCA2 (environ 28-30 grammes [Afssa 2009]).

Tableau 8 - Fréquence de consommation des produits de la pêche - ENNS 2006/7

Facteurs	N échantillon	% population	Ecart-type du %
Consommation de poisson			
Une fois par mois ou moins	53	20,3	3,5
Une fois par semaine ou moins	225	58,5	3,8
Au moins deux fois par semaine	107	21,2	2,3
Consommation de coquillages			
Une fois par mois ou moins	340	84,9	2,5
Une fois par semaine ou moins	38	13,6	2,5
Au moins deux fois par semaine	7	1,5	0,7
Consommation de crustacés			
Une fois par mois ou moins	199	58,2	2,9
Une fois par semaine ou moins	173	40,4	2,9
Au moins deux fois par semaine	9	1,4	0,4

Tableau 9 - Quantités de produits de la pêche consommées (en grammes par jour) par la population adulte 18-74 ans - ENNS 2006/7

Aliments en quantité (g/jour)	N échantillon	Moyenne	IC 95 % moyenne
Produits de la pêche	385	21,5	[19,7 ; 23,2]
Poissons	385	16,0	[14,3 ; 17,8]
Coquillages	381	3,6	[3,2 ; 4,0]
Crustacés	385	1,8	[1,7 ; 2,0]

Viande, œufs, produits laitiers

Les substances organochlorées lipophiles s'accumulent dans les graisses animales ; ainsi, les aliments comme la viande, les œufs et les produits laitiers peuvent constituer une source importante de ces substances.

Les produits laitiers représentaient une part importante de l'apport de produits d'origine animale avec environ 200 grammes par jour. Les abats étaient en revanche des aliments très peu consommés : 46,2 % des participants n'en consommaient jamais et environ 53 % moins d'une fois par semaine.

Tableau 10 - Consommations quotidiennes (en grammes par jour) de viande, œufs et produits laitiers ENNS 2006/7

Aliments en quantité (g/jour)	N échantillon	Moyenne	IC 95 % moyenne
Viandes (Bœuf, veau, agneau, mouton, porc, sanglier, lapin, lièvre, cheval, biche, bison, cabri, chevreau et chevreuil)	396	33,9	[26,8 ; 41,0]
Volailles	396	26,0	[18,8 ; 33,3]
Charcuterie	396	28,6	[25,6 ; 31,6]
Jambon de porc et de volaille	396	10,7	[8,3 ; 13,1]
Abats	381	2,2	[1,9 ; 2,6]
Œufs	396	12,9	[10,3 ; 15,4]
Produits laitiers	396	196,6	[181,9 ; 211,2]

Fréquence de consommation d'eau et de vin

La consommation de boissons alcoolisées et d'eau a également été étudiée en tant que sources d'exposition possibles à diverses substances chimiques. La population adulte consommait en moyenne 807,2 mL d'eau par jour, ce qui est cohérent avec les données de l'étude nationale de consommation alimentaire Inca1 [Beaudeau 2003].

Dans la population d'étude, 33,4 % consommaient principalement de l'eau du robinet, 33,2 % surtout de l'eau embouteillée, les autres consommant indifféremment les deux types d'eau.

Les boissons alcoolisées peuvent influencer les concentrations de biomarqueurs soit par l'apport direct en pesticides du fait du traitement des fruits, soit par l'interaction avec le métabolisme des substances chimiques au niveau hépatique. La consommation moyenne d'alcool était de 9,6 grammes par jour parmi les consommateurs et environ 83,9 % en consommaient moins de 20 grammes par jour ; dans le PNNS, la recommandation est de ne pas dépasser 20 g/j pour les femmes et 30 g/j pour les hommes. Dans ENNS, 41,2 % des adultes ont été identifiés comme abstinentes.

Les pesticides étant utilisés pour le traitement des vignes, la consommation de vin a été étudiée plus spécifiquement. Environ 49 % des adultes buvaient plus d'un verre de vin par semaine. Dans l'étude, il y avait environ 48 % de non-consommateurs de vin et la consommation moyenne des consommateurs s'élevait à 12,9 cL par jour, soit environ un verre par jour.

Expositions spécifiques à certains pesticides

Parallèlement à l'alimentation, certains usages peuvent constituer une exposition à différents pesticides et ont donc été étudiés dans le cadre de cette étude.

On constate que plus de 38 % des personnes de l'étude utilisent des pesticides comme antipuces sur les animaux domestiques, qu'environ 36 % en utilisent contre les insectes rampants comme les cafards, 35 % par l'usage de diffuseur et 30 % pour un usage antimites.

Par ailleurs pour le traitement des végétaux, si relativement peu de personnes utilisent des pesticides dans leur potager (7,7 %), ou sur les plantes d'appartement (4,7 %), il y en a près de 18 % qui en utilisent dans leur jardin et près de 10 % sur leurs arbres fruitiers. Le pourcentage de personnes qui en utilisent pour des végétaux situés à l'extérieur (jardin ou potager ou arbres fruitiers) est de 25,4 %.

Tableau 11 - Fréquence de certaines activités susceptibles d'exposer aux pesticides - ENNS 2006/7

Facteurs	N échantillon	% population	Ecart-type du %
Usage de pesticides (au moins 1 x/trimestre) pour le traitement	396		
d'un jardin	76	17,6	2,6
d'un potager	24	7,7	2,0
d'arbres fruitiers	39	10,6	2,1
de plantes d'appartement	25	4,7	0,9
Usages de pesticides contre les insectes			
Cafards/rampants	136	36,2	3,8
Diffuseurs	154	35,0	3,6
Antimites	141	30,2	2,3
Usages de produits antipuces	138	38,3	3,2

Expositions professionnelles

La plupart (93,3 %) des personnes estiment ne pas être exposées aux pesticides sur leur lieu de travail.

Parmi celles qui ont déclaré l'être, 6 déclarent être exposées à des pesticides organochlorés et 8 ne précisent pas la nature de l'exposition. Ce sont toutes des personnes qui travaillent dans le milieu agricole, des espaces verts ou comme menuisier et charpentier. Elles ont au moins 55 ans et 2/3 sont des hommes.

3. Bibliographie

Afssa, Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2) (2006-2007). Ed. Afssa : Maisons-Alfort; 2009. 225 p.

Beaudeau P, Zeghnoun A, Ledrans M, Volatier JL. Consommation d'eau du robinet pour la boisson en France métropolitaine : résultats tirés de l'enquête alimentaire Inca1. *Environnement, risques et santé*. 2003;2(3):147-58.

Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 1 Présentation générale de l'étude - Métaux et métalloïdes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; 2011. 151 p. <http://www.invs.sante.fr>

Hays SM, Becker RA, Leung HW, Aylward LL, Pyatt DW. Biomonitoring equivalents : A screening approach for interpreting biomonitoring results from a public health risk perspective. *Regulatory Toxicol Pharmacol* 2007;47:96-109.

Hays SM, Aylward LL, Lakind JS. Introduction to biomonitoring equivalents pilot projects : development of guidelines for the derivation and communication biomonitoring equivalents. *Regulatory Toxicol Pharmacol* 2008;51:S1-S2.

Hays SM, Aylward LL. Using biomonitoring equivalents to interpret human biomonitoring data in a public health risk context. *J Applied Toxicol* 2009;29(4):275-88.

Lakind JS, Aylward LL, Brunk C, DiZio S, Dourson M, Goldstein DA, Kilpatrick ME, Krewski D, Bartels MJ, Barton HA, Boogaard PJ, Lipscomb J, Krishnan K, Nordberg M, Okino M, Tan YM, Viau C, Yager JW, Hays SM. Guidelines for the communication of Biomonitoring Equivalents : Report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop. *Regulatory Toxicol Pharmacol* 2008;51:S16-S26.

R Development Core Team. R : A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2006. ISBN 3-900051-07-0. <http://www.R-project.org>

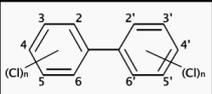
SAS institute. SAS/STAT User's guide version 9. Cary, NC : SAS Institute Inc. 2004.

Usen, Unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle. Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006) – Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS). Institut de veille sanitaire, Université de Paris 13, Conservatoire national des arts et métiers; 2007. 74 p. <http://www.invs.sante.fr>

WHO, World Health Organization. Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace. Geneva, Switzerland. 1996;1.

II. Polychlorobiphényles non dioxin-like

1. Fiche synthétique

<p>Noms PCB IUPAC N° CAS</p> <p>PCB 28 : 2,4,4'-Trichlorobiphényle (7012-37-5)</p> <p>PCB 52 : 2,2',5,5'-Tétrachlorobiphényle (35693-99-3)</p> <p>PCB 101 : 2,2',4,5,5'-Pentachlorobiphényle (37680-73-2)</p> <p>PCB 138 : 2,2',3,4,4',5'-Hexachlorobiphényle (35065-28-2) di-ortho PCB</p> <p>PCB 153 : 2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphényle (35065-27-1) di-ortho PCB</p> <p>PCB 180 : 2,2',3,4,4',5,5'-Heptachlorobiphényle (35065-29-3) di-ortho PCB</p> <p>Noms commerciaux : Pyralène, Aroclor, Phenochlor, Askarel, Clophen, Delor, Kanechlor, Pyranol, Sovol, etc.</p>			
<p>Utilisations</p> <p>Produits de synthèses liquides plus ou moins visqueux fabriqués autrefois industriellement et utilisés pour leurs propriétés lubrifiantes et isolantes ainsi que leur stabilité chimique et physique comme :</p> <p>isolant des transformateurs électriques, condensateurs, fluides caloporteurs, lubrifiant, liquides hydrauliques, huile de coupe, plastifiant, peintures, encres, adhésifs, papiers autocopiants, biocides</p>			
<p>Environnement</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pic de production : années 1970 - Interdits en 1987 - Stables chimiquement, peu biodégradables et donc rémanents dans l'environnement - Réservoirs : sédiments marins ou de rivière → contaminations de poissons d'eau douce (Plan PCB pour la contamination des rivières) 	<p>Alimentation</p> <p>Bioaccumulation et contamination des aliments d'origine animale riches en graisses (surtout poissons, crustacés, mais aussi, lait, œufs, viande)</p>	<p>Eau</p> <p>Faible hydrosolubilité donc faible présence dans les eaux, mais forte dans les sédiments</p>	<p>Air</p> <p>Semi-volatil, transport sur de longues distances</p>
<p>Métabolisme</p> <p><u>Absorbés</u> essentiellement par voie orale (<i>via</i> l'alimentation)</p> <p><u>Accumulation</u> surtout dans le tissu adipeux</p> <p><u>Demi-vie d'élimination chez l'homme</u> : environ 7 ans (variations selon la forme chlorée)</p> <p><u>Passage de la barrière transplacentaire</u> : oui <u>Excrétion dans le lait</u> : oui</p> <p><u>Voies d'élimination</u> : surtout fécale</p>			
<p>Toxicité</p> <p>Essentiellement liée à leur accumulation dans l'organisme au cours du temps (charge corporelle)</p> <p><u>Intoxication aiguë</u> : effets cutanés (chloracnée, pigmentation des ongles et de la peau), oculaires (hypersécrétion) et des troubles hépatiques (altération transitoire de l'activité d'enzymes hépatiques)</p> <p><u>Expositions plus faibles mais chroniques</u> :</p> <p><i>Enfants</i> (exposition pendant la grossesse et l'allaitement) : effets neuro-comportementaux (diminution du quotient intellectuel, des capacités mnésiques et d'apprentissage, des fonctions neuromusculaires, des capacités visuelles), effets sur le système immunitaire et troubles de l'audition.</p> <p><i>Adultes</i> : perturbations métaboliques (métabolisme du glucose notamment), effets sur le système endocrinien (en particulier sur la thyroïde)</p> <p><u>Carcinogénicité</u> : cancérigènes probables chez l'homme (groupe 2A du Circ).</p>			
<p>Commentaires sur les biomarqueurs</p> <ul style="list-style-type: none"> - PCB mesurés dans le sang (sérum, plasma), le lait maternel. - La mesure sérique de PCB reflète essentiellement le cumul des expositions passées, mais aussi l'influence d'expositions récentes éventuelles aux PCB. - Bonne corrélation entre les taux plasmatiques ou sériques (PCB dosés dans la fraction lipidique du sang) et les concentrations en PCB des tissus adipeux. - Comparaison : <ul style="list-style-type: none"> * des 6 PCB sériques pris individuellement, * sous forme de la somme des 6 PCB, * sous la forme des PCB totaux, c'est-à-dire de la (somme des PCB 138, 153, 180) x 1,7 - <u>Valeurs d'imprégnation critique</u> proposées par l'Anses : <ul style="list-style-type: none"> * chez les femmes en âge de procréer et les jeunes enfants : 700 ng PCB totaux/g MG * pour le reste de la population : 1 800 ng PCB totaux/g MG 			

2. Information générale

Les polychlorobiphényles ou PCB sont des produits de synthèse. Ils sont formés d'un noyau biphényle sur lequel un ou plusieurs hydrogènes sont substitués par un atome de chlore. La famille des PCB regroupe 209 composés également appelés congénères variant en fonction de la position et du nombre d'atome de chlore ; il existe 10 types de base de PCB (mono, di, tri, tétra, penta,..., déca-PCB), chacun constitué d'isomères, c'est-à-dire de congénères possédant le même nombre d'atomes de chlore dont la position change d'un isomère à l'autre. On distingue deux types de PCB sur la base de leur mécanisme d'action :

- Les PCB « Dioxin-Like » ou PCB-DL qui sont capables de se lier au même récepteur cellulaire que les dioxines (Récepteur Ah, grâce à la configuration plane de ces congénères non ortho-substitués ou mono-ortho substitués). Avec le même mécanisme d'action que celui des dioxines passant par la liaison au récepteur Ah, leur toxicité (comme celle des dioxines) est exprimée en facteur d'équivalent toxique (TEF) par rapport à la toxicité de la TCDD (2,3,7,8-Tétra-chlorodibenzodioxine) plus communément appelée dioxine de Seveso. Les dioxines et furanes (PCDD/F) ont été réglementés au niveau européen dès 2002 et les substances dioxine-like (PCDD, PCDF et PCB-DL) ont été réglementées en 2006. Or les PCB-DL ne représentent qu'une faible part des PCB totaux (moins de 10 %).

- Les PCB majoritaires dits par contraste « Non Dioxin-Like » ou PCB-NDL car ils agissent via un mécanisme d'action différent de celui des dioxines. Leur potentiel toxique spécifique est dû en particulier à leur conformation non plane dite « globulaire » (congénères ortho-substitués) qui leur donne une spécificité de liaison avec plusieurs récepteurs (CAR, RyR, TTR, ER...).

Les PCB commerciaux contenaient majoritairement des congénères fortement chlorés (40 à 80 % de chlore en poids), orthosubstitués. Dans les processus d'accumulation et de métabolisation, les congénères les moins chlorés (majoritairement non ortho-substitués) avaient tendance à diminuer. Ainsi, les premières études de surveillance aussi bien humaines qu'environnementales ou alimentaires ont porté sur les PCB totaux et se sont attachées à mesurer les congénères les plus présents (c'est-à-dire les plus chlorés), PCB dits indicateurs. De même les premières réglementations nationales ont porté sur les quelques congénères les plus présents (somme des PCB indicateurs (PCBi) ou congénères majoritaires comme le PCB 153). Il a fallu attendre 2011 pour avoir une réglementation européenne portant sur les PCB-NDL et aujourd'hui, dans les études de surveillance, on mesure d'une part les composés DL qui associent PCDD, PCDF et PCB-DL et d'autre part les PCB-NDL. Ces modifications successives des congénères pris en compte dans les études de suivi de la contamination rendent assez difficiles les comparaisons historiques. Des facteurs de conversion ont été établis pour essayer de faciliter ces comparaisons. Les analyses qui portaient sur les PCBi qui étaient au nombre de 7 ont été ramenées aux seuls PCBi-NDL au nombre de 6 (PCB 28, 52, 101, 138, 153, 180). Ce sont les PCB qui ont été étudiés dans l'étude ENNS et sont décrits ci-après.

Les PCB se présentent sous forme de liquides plus ou moins visqueux voire résineux (pour les PCB les plus fortement chlorés), insolubles dans l'eau, incolores ou jaunâtres et parfois plus foncés. Les produits commerciaux à base de PCB qui ont autrefois été commercialisés étaient des mélanges de 60 à 70 congénères. Les formulations les plus utilisées ont été les Pylalène® en France, les Aroclor® en Amérique du nord, les Clophen® en RFA ; Acechlor®, Apirolio®, Askarel®, Kanechlor®, Pyrano® et Pyrochlor® sont d'autres spécialités qui ont été largement distribuées entre le début des années 1930 et celui des années 1980. Les préparations commerciales de PCB peuvent être contaminées par divers types d'agents chimiques, en particulier par des polychlorodibenzofuranes (PCDF) qui peuvent avoir été formés lors de la production des PCB ou lors de leur mise en œuvre (en particulier, comme fluides diélectriques). Les PCDF ont une toxicité élevée.

Sources d'exposition et utilisations

Utilisations

Synthétisés par l'homme en 1881 et commercialisés à partir de 1929, ils ont été utilisés par l'industrie, pour leurs propriétés lubrifiantes et isolantes, ainsi que pour leur stabilité chimique et physique, notamment leur faible inflammabilité et leur liposolubilité, leurs qualités adhésives, plastifiantes et biocides. Leur principale application a été celle de fluide diélectrique (substance isolante, ne conduisant pas l'électricité) dans les transformateurs, les condensateurs (industriels ou ménagers) et les électro-aimants, dans les ballasts des lampes à fluorescence et des systèmes d'éclairage au néon. Ils ont aussi été employés comme fluides hydrauliques, fluides caloporteurs, comme plastifiants de caoutchoucs et de diverses résines, comme solvants d'encres de papiers autocopiants, comme additifs de colles, de cires, d'encres, de fluides de coupe, voire de pesticides, comme plastifiant dans les joints d'étanchéité et les pigments de peintures. Le pic de production a eu lieu au début des années 1970. Leur production et leur utilisation ont progressivement été réduites au cours des années 1970 et finalement interdite en 1987.

Devenir dans l'environnement

Les PCB ont été introduits dans l'environnement de façon involontaire, notamment par les fuites de transformateurs, ou sur les sites de production ou d'élimination. Ils ont aussi parfois été rejetés volontairement dans l'environnement pour ne pas assumer le coût de leur destruction. Plus ces composés sont chlorés et plus ils sont stables chimiquement, lipophiles et peu biodégradables. En raison de leur grande lipophilie et de leur faible biodégradabilité, ces composés sont bioaccumulables : quand ils sont rejetés dans l'environnement, ils s'accumulent dans les chaînes alimentaires et sont principalement retrouvés dans les tissus graisseux des animaux (poissons gras en contact avec les sédiments contaminés, lait et produits laitiers, œufs, viande). Quand les rejets sont atmosphériques, les PCB peuvent également se déposer sur les feuilles des végétaux. Les

caractéristiques semi-volatiles et peu dégradables favorisent le transport de ces substances sur de grandes distances. Les niveaux de PCB sont généralement supérieurs dans l'air intérieur des bâtiments que dans l'air extérieur.

Les PCB entrent dans la catégorie des polluants organiques persistants (POP) définis par le Programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUE) et la convention de Stockholm en vue de protéger la santé humaine et l'environnement contre ces polluants (interdire ou restreindre fortement la production et l'utilisation des POP). Dans le cadre de la convention de Stockholm, un réseau a été mis en place pour favoriser l'élimination des PCB (PCBs Elimination Network (PEN)). La Commission européenne a défini une stratégie communautaire visant à réduire la présence des PCB dans l'environnement, dans les aliments pour animaux et dans les denrées alimentaires. Dans ce cadre, la France a lancé en février 2003 un plan d'élimination des PCB, concernant principalement les transformateurs aux PCB et un inventaire de la contamination par les PCB des cours d'eau français. Tous les équipements en contenant devaient avoir disparu fin 2010. Le plan national PCB (étendu à l'inventaire de la contamination des cours d'eau) a été lancé le 6 février 2008.

Sources d'exposition humaine

L'Homme peut être exposé aux PCB par ingestion principalement et dans une moindre mesure, par contact cutané et inhalation.

L'**alimentation** constitue la principale source d'exposition de la population générale (plus de 90 % de l'exposition totale) et chez l'adulte, plus de 50 % de l'exposition alimentaire aux PCB est apportée par les produits de la pêche (poissons d'eau douce, d'eau de mer et fruits de mer). Leur affinité particulière pour les graisses favorise l'accumulation progressive des PCB le long de la chaîne alimentaire. Ainsi, les aliments les plus riches en PCB sont les aliments d'origine animale riches en graisses ou situés dans des chaînes trophiques favorisant la bioaccumulation, tels que les poissons et les crustacés, mais aussi le lait et les produits laitiers, les œufs ou la viande.

Les poissons constituent en fait un contributeur majeur de l'exposition aux PCB. Les poissons les plus fortement bioaccumulateurs de PCB sont respectivement l'anguille, le barbeau, la brème, la carpe sauvage (carpe d'élevage très peu contaminée) et le silure pour les espèces d'eau douce et le saumon, la sardine, le maquereau, le hareng et la truite fumée pour les espèces d'eau de mer ; les poissons moyennement gras (brochet, rouget, anchois, pilchard, bar, truite, dorade, turbot, éperlan, flétan), les crustacés, les coquillages, les grenouilles ou les huiles animales peuvent aussi constituer une source notable d'exposition quand ils sont consommés en grande quantité. En janvier 2012, au regard du risque PCB, l'Anses recommande de limiter les consommations de poissons d'eau douce fortement bioaccumulateurs de PCB (anguille, barbeau, brème, carpe, silure) à une fois tous les deux mois pour les femmes en âge de procréer, enceintes ou allaitantes ainsi que les enfants de moins de 3 ans, les fillettes et les adolescentes et à deux fois par mois pour le reste de la population.

La deuxième Étude de l'Alimentation Totale française 2006-2010 (EAT2) de l'Anses [Anses 2011] a mis en évidence une réduction importante des expositions par voie alimentaire aux PCB de la population française par rapport aux précédentes évaluations de 2005 et 2007 [Leblanc 2011]. Les PCB ont été rendus célèbres par deux cas d'intoxication de la population via la consommation d'huile de riz contaminée, même si les PCB n'étaient pas seuls en cause : Yusho au Japon en 1968 et Yu-Cheng à Taiwan en 1979. Plus près de chez nous, on connaît également la crise du poulet belge qui a eu lieu en 1999 par la contamination de l'alimentation des animaux par les PCB.

Chez le nourrisson allaité, le lait maternel (source principale de son alimentation) contient des PCB. Les enfants allaités ont ainsi un apport en PCB supérieur à celui des adultes ; néanmoins, l'allaitement maternel reste recommandé (par rapport à des enfants recevant des laits infantiles de substitution) par l'organisation mondiale de la santé au vu des avantages nutritionnels, immunologiques et autres qu'il continue à apporter à l'enfant pendant les premiers mois de la vie.

D'**autres sources** pour la population générale proviennent de sites de stockage ou de traitements de déchets (décharges, station d'épuration, incinérateurs) ou de feux impliquant des transformateurs et des condensateurs. Des expositions accidentelles à des PCB peuvent se produire du fait de la fuite, de l'explosion ou de l'incendie de systèmes clos en contenant. De plus, leur combustion peut produire des furanes (PCDF) et à un moindre degré, des dioxines (PCDD).

Des **expositions professionnelles** aux PCB peuvent encore avoir lieu, notamment lors de la réparation, la destruction ou la décontamination d'appareillages électriques contenant ou ayant contenu des PCB, du fait d'une activité sur un site de stockage ou de traitement des déchets, du dragage ou du traitement de sédiments contaminés.

Bien que les PCB soient persistants dans l'environnement et s'accumulent dans les tissus graisseux, les niveaux de PCB dans les poissons, les aliments et l'organisme humain (sérum, lait maternel) ont diminué et continuent de diminuer.

La France et l'Europe ont développé des **niveaux limites réglementaires** de PCB dans les produits alimentaires (règlement CE 1881/2006, modification 1 259/2011) et sur le lieu de travail (valeur limite d'exposition professionnelle dans l'atmosphère des lieux de travail ; plan national de décontamination et d'élimination des appareils contenant des PCB). Le renforcement des normes sanitaires a parfois conduit localement à des interdictions de pêche et/ou de consommation de poissons.

Devenir dans l'organisme et effets sanitaires

Devenir dans l'organisme

L'exposition de la population générale aux PCB est principalement alimentaire, mais les PCB sont bien absorbés quelle que soit la voie d'exposition. Les PCB absorbés sont majoritairement distribués dans les tissus riches en lipides, en particulier, dans le tissu adipeux où ils s'accumulent préférentiellement, mais on les retrouve également dans le foie, les muscles, le sang, la peau, les poumons, le cerveau et le système nerveux. Le niveau sérique de PCB traduit la charge corporelle de la personne considérée. Les PCB passent la barrière placentaire et se retrouvent aussi dans le lait maternel.

La biotransformation des PCB est principalement hépatique. Elle est catalysée par des monoxygénases à cytochrome P450 qui forment des époxydes puis des dérivés hydroxylés. Les isoenzymes impliquées et la rapidité de la métabolisation sont variables d'un congénère à l'autre. Les PCB-DL induisent le CYP 1A de par leur conformation plane (absence de 2 chlores en ortho) qui leur permet de se lier au récepteur Ah. Les PCB diortho-substitués de conformation « globulaire » induisent le CYP 2B via leur liaison au récepteur CAR. Les congénères les moins chlorés sont bien métabolisés et peuvent être activés et former des adduits sur les protéines et l'ADN. Les PCB induisent leur propre métabolisme. Les métabolites hydroxylés sont éliminés dans les urines tels quels ou après conjugaison (essentiellement glucuro- et sulfoconjuguaisons).

Les principales voies d'élimination sont, chez la plupart des individus, urinaire et biliaire. Cependant, chez les femmes qui allaitent, il existe une importante excrétion lactée : le relargage via le lait maternel est important compte tenu de sa concentration en lipides (lait plus riche en lipides que le plasma) ; une étude a montré une diminution de 57 % de la concentration de PCB dans le lait en 18 mois d'allaitement (témoignant d'une importante diminution de la dose interne maternelle [Rogan 1986]). La demi-vie d'élimination des PCB, tous congénères confondus est de 6-8 ans (en moyenne environ 7 ans pour les PCB totaux, [INSPQ 2006]) avec des variations selon les congénères (élimination plus rapide des congénères peu chlorés). En fait, avec une forte charge corporelle en PCB, la vitesse d'élimination des PCB totaux est probablement plus rapide, tandis qu'elle serait plus lente avec une charge corporelle faible (traduction d'une cinétique d'élimination non linéaire).

Chez l'homme, le profil des PCB (composition du mélange) dans le sérum immédiatement après une exposition reflète les profils de PCB présents dans les sources d'exposition. Cependant, rapidement (période de quatre à 24 heures), le profil des congénères commence à changer sous l'effet du métabolisme, de l'excrétion et du stockage. Par conséquent, dans la plupart des cas, le profil des PCB chez les adultes reflète une charge corporelle d'équilibre.

Effets sanitaires

Les PCB-NDL et leurs métabolites ne peuvent être exprimés en « équivalent TCDD » ou facteurs d'équivalent toxique (TEF) puisqu'ils ne se lient pas au récepteur Ah. Par contre, ils se lient à d'autres récepteurs (CAR, RyR, TTR, ER) ou inhibent la synthèse des connexines des jonctions « gap » entre cellules. Ceci explique en partie leurs nombreux effets toxicologiques (hépatiques, thyroïdiens, neurologiques, promoteurs, endocriniens, immunologiques...) [ATSDR 2011].

Chez l'Homme, la connaissance de la toxicité des PCB a été le plus souvent limitée par l'incapacité de distinguer dans les études les effets des PCB de ceux dus à la co-exposition à d'autres contaminants également présents, en particulier les PCDD et PCDF. Hormis certains cas de fortes intoxications, la toxicité des PCB est essentiellement liée à leur accumulation dans l'organisme au cours du temps (charge corporelle). Ainsi, l'exposition ponctuelle à ces molécules par la consommation d'un aliment contaminé aura peu d'impact sur la santé.

L'exposition aux PCB (rejets accidentels, activités professionnelles) peut provoquer des effets cutanés, oculaires, hépatiques, endocriniens, immunologiques, neurotoxiques et sur la reproduction [ATSDR, 2011; WHO, 2000].

- les principaux effets cutanés rapportés sont une chloracné (comédons et folliculite très persistants prédominant au niveau des joues), une irritation cutanée, une pigmentation des ongles et de la peau ; ils traduisent toujours de fortes contaminations ;
- les principaux effets oculaires sont une blépharite et une conjonctivite ; comme les signes cutanés, ils indiquent toujours une forte contamination ;
- l'hépatotoxicité des PCB est bien documentée expérimentalement et chez l'homme ; les PCB sont de forts inducteurs de plusieurs isoenzymes des monoxygénases à cytochrome P450 ; cet effet peut être à l'origine d'une hépatomégalie et d'une élévation de l'activité des enzymes hépatiques (transaminases et gamma-glutamyltranspeptidase) ; les PCB interfèrent avec le métabolisme hépatique des porphyrines (se traduisant par une augmentation de l'élimination urinaire des uroporphyrines), de la vitamine A (dont le stock hépatique est diminué) et des lipides (conduisant à une stéatose hépatique) ;
- expérimentalement et épidémiologiquement, l'exposition aux PCB a été associée à une dyslipidémie (hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie), à une altération du métabolisme des hormones thyroïdiennes (diminution des concentrations circulantes) ;
- expérimentalement, les PCB ont des effets immunotoxiques et plusieurs études de cohortes contaminées indiquent un excès de risques d'infections à répétition associés à la contamination ;
- plusieurs études chez l'enfant indiquent des effets sur le développement psychomoteur et des troubles neurocomportementaux (diminution du quotient intellectuel, des capacités mnésiques et d'apprentissage, des fonctions neuromusculaires, des capacités visuelles) associés à l'exposition in utero à des PCB ; certaines de ces

études indiquent une disparition progressive de ces altérations pendant l'enfance, mais d'autres indiquent la persistance de signes déficitaires à l'âge de 11 ans ;

- chez l'adulte, des perturbations métaboliques (métabolisme du glucose notamment), des effets sur le système endocrinien (en particulier sur la thyroïde) ont été observés ; des études épidémiologiques ont rapporté des associations entre l'imprégnation par les PCB et l'obésité ou le diabète. Des associations ont parfois été observées (pas de façon constante) entre niveaux de PCB et spermatogénèse altérée ou niveaux d'hormones de la reproduction [CDC, 2009] ;
- des études expérimentales montrent une altération des capacités de reproduction des femelles de plusieurs espèces animales, par l'exposition aux PCB.

Divers mélanges de PCB ont induit des tumeurs hépatiques chez le rat. Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'évaluation des effets cancérigènes. Le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) a classé les PCB dans le groupe 2A des agents probablement cancérigènes pour l'espèce humaine ; une nouvelle réévaluation est prévue prochainement. Dans l'Union européenne, les PCB ne sont pas classés pour leur cancérigénicité. L'effet cancérigène des PCB-NDL serait de type promoteur et pourrait être expliqué en partie par leur pouvoir inhibiteur des jonctions « gap » et par leurs effets endocriniens.

Interprétation des niveaux sériques de PCB non dioxin-like

Dans l'interprétation des résultats du dosage d'une substance chimique, il y a deux niveaux de réponse, celui qui concerne le niveau d'exposition et celui qui concerne le risque sanitaire :

- les concentrations se situent-elles dans les valeurs habituelles de la population générale ("Est-ce beaucoup ?") ? ;
- les résultats indiquent-ils un risque pour la santé ?

C'est dans le tissu adipeux et le lait que les concentrations de PCB sont les plus élevées. On utilise généralement des prélèvements sanguins (plasma ou sérum) pour l'évaluation de la dose interne de PCB ; il existe une bonne corrélation entre les taux plasmatiques ou sériques (PCB dosés dans la fraction lipidique du sang) et les concentrations en PCB des tissus adipeux et les concentrations des PCB sont peu différentes de celles mesurables dans le tissu adipeux, après ajustement sur la concentration de lipides.

La mesure sérique de PCB reflète généralement la dose interne cumulée, même si elle peut être influencée par l'exposition récente aux PCB. Les PCB peuvent persister dans l'organisme pendant des années après l'exposition. La contribution individuelle d'un congénère de PCB à la somme des PCB dans l'organisme peut varier selon la source d'exposition et des différences de toxicocinétique.

Les PCB étudiés dans l'étude ENNS figurent dans le tableau ci-dessous selon les deux principales nomenclatures (IUPAC, CAS).

Tableau 12 – Liste des PCB-NDL étudiés dans ENNS		
PCB	Nomenclature IUPAC	N° CAS
2,4,4'-Trichlorobiphényle	PCB 28	7012-37-5
2,2',5,5'-Tétrachlorobiphényle	PCB 52	35693-99-3
2,2',4,5,5'-Pentachlorobiphényle	PCB 101	37680-73-2
2,2',3,4,4',5'-Hexachlorobiphényle	PCB 138	35065-28-2
2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphényle	PCB 153	35065-27-1
2,2',3,4,4',5,5'-Heptachlorobiphényle	PCB 180	35065-29-3

IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry, système pour nommer les composés chimiques

CAS : Chemical Abstracts Service, numéro pour identifier de manière unique une substance chimique

Niveau d'exposition

Des niveaux de référence obtenus dans la population française peuvent aider à déterminer si les personnes concernées ont été plus exposées que la population générale.

Six des PCB-NDL sont utilisés comme indicateurs de la dose interne. Ils sont identifiés par un numéro (IUPAC) et sont les PCB : 28, 52, 101, 138, 153, 180. Parmi eux, les PCB 138, 153 et 180 sont les plus fréquemment retrouvés dans l'organisme lors de dosages [Patterson 1994 ; Heudorf 2002 ; Fréry 2009] et contribuent de façon importante à la concentration totale de PCB.

À cause de sa prédominance, le PCB 153 a été parfois utilisé comme un indicateur d'exposition à l'ensemble des PCB. Habituellement, on utilise le dosage de la somme des 6 congénères (qui représente plus de la moitié de l'ensemble des PCB) ou la somme des PCB totaux ; cette dernière peut être obtenue en multipliant par 1,7 la somme des concentrations des PCB 138, 153 et 180 (cf. avis de l'Anses). Ce facteur est celui qui a été retenu suite aux études slovaques sur les PCB (PCBRISK²) et à sa vérification par l'Anses en dosant un nombre important de congénères de PCB sur des échantillons sériques [Afssa 2010].

² PCBRISK: http://ec.europa.eu/research/environment/pdf/env_health_projects/chemicals/c-pcbrisk.pdf

La distribution des concentrations sériques de PCB-NDL obtenues dans l'étude ENNS (2006-2007, population française de 18 à 74 ans) permet de définir un seuil (95^e percentile ou son arrondi) au-delà duquel une valeur peut être considérée comme traduisant probablement une surexposition ; une concentration observée de PCB inférieure au 95^e percentile correspond à un résultat du dosage retrouvé pour 95 % de la population française.

Chez un individu donné l'interprétation des résultats du dosage doit, en outre, prendre en compte des facteurs associés à l'augmentation de l'imprégnation par les PCB, indépendamment de toute exposition présente du fait de l'environnement, tels que l'âge, la fluctuation récente de poids, la consommation moyenne de produits d'origine animale et surtout celle de poissons ou de produits de la mer (cf. § Facteurs associés aux concentrations de PCB-NDL).

Seuil sanitaire

La présence d'une quantité mesurable de PCB dans le sérum est un indicateur d'une exposition aux PCB, mais ne signifie pas qu'il en résultera nécessairement des effets nocifs pour la santé. Sur la base de l'ensemble des données bibliographiques internationales disponibles, l'Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses) a proposé des valeurs d'imprégnation critique en dessous desquelles la probabilité d'effets sur la santé est considérée comme négligeable (avis du 5 mars 2010, [Afssa 2010]) :

- chez les femmes en âge de procréer et les jeunes enfants : **700** nanogrammes (ng) de PCB totaux par grammes de lipides plasmatiques ou sériques comme seuil d'imprégnation critique, basé sur les effets psychomoteurs observés chez l'enfant après une exposition pendant la vie fœtale. Les valeurs de référence proposées dans la littérature internationale pour les femmes en âge de procréer, allaitantes et les enfants de moins de 3 ans sont du même niveau : comprises entre 700 et 1 000 ng de PCB totaux/g de lipides plasmatiques maternels. Elles sont établies sur la base des effets observés chez l'enfant exposé pendant la période périnatale.

- pour le reste de la population : **1 800** ng de PCB totaux/g de lipides plasmatiques ou sériques.

En effet, chez l'enfant de plus de trois ans, l'homme adulte et la femme ayant dépassé l'âge habituel de la procréation, l'Anses estime que « les données disponibles sont fragmentaires voire contradictoires et difficiles à interpréter au niveau clinique ». L'Anses propose néanmoins de retenir à titre indicatif la valeur de 1 800 ng de PCB totaux/g de lipides plasmatiques comme valeur d'imprégnation critique pour le reste de la population.

Ces valeurs ont été élaborées pour être utilisées comme des valeurs de gestion et d'intervention à un niveau populationnel et non individuel. Elles ne peuvent être considérées qu'à titre indicatif dans le cadre de dosages individuels, qu'ils soient réalisés à la demande de particuliers ou sur prescription médicale. Il n'y a en effet aucune conduite à tenir particulière définie en termes de prise en charge médicale qui serait à recommander dès lors que ces valeurs seuils seraient dépassées. Pour toutes informations médicales complémentaires, il est souhaitable de contacter son médecin traitant ou un médecin toxicologue (Centres antipoison et de toxicovigilance, <http://www.centres-antipoison.net/>).

En revanche, à titre préventif, le dépassement de ces valeurs doit inciter à réduire l'exposition aux PCB, notamment en réduisant l'exposition présente dans l'environnement et en suivant des recommandations alimentaires, puisque la source principale de l'exposition aux PCB en population générale est la consommation d'aliments gras d'origine animale.

3. Concentrations sériques des PCB dans la population française adulte

3.1 Distribution des concentrations sériques de PCB-NDL

Les concentrations sériques de PCB-NDL sont présentées pour la population française adulte de 18 à 74 ans.

Les concentrations sériques de PCB-NDL ont pu être quantifiées avec des limites de détection et de quantification égales respectivement à 2 et 6 ng/L. Les valeurs obtenues de PCB ont été exprimées en ng/g de lipides et en ng/L de sérum. Les résultats sont présentés pour les congénères pris individuellement, pour la somme des six PCB-NDL et pour la somme calculée des PCB totaux.

3.1.1 2,4,4'-Trichlorobiphényle (PCB 28)

Le PCB 28 a pu être détecté et quantifié chez respectivement 92,2 % et 87,7 % des participants. Comme indiqué dans les tableaux suivants, la concentration sérique moyenne de PCB 28 dans cette étude était de 2,2 ng/g de lipides (ou 14,1 ng/L), avec une médiane égale à 2,7 ng/g de lipides (17,4 ng/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 5,7 ng/g de lipides (41,8 ng/L). Un pour cent de la population présentait des résultats de dosages supérieurs à 9,4 ng/g de lipides (ou 68 ng/L; P99) avec une valeur maximale de 30 ng/g de lipides (520 ng/L).

Tableau 13 - Distribution des concentrations sériques de PCB 28 (ng/g de lipides) dans la population adulte française - ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	2,2	[1,9 ; 2,5]	0,5	1,6	2,7	3,9	4,9	5,7	[5,1 ; 7,4]
Genre										
Femmes	254	2,2	[1,9 ; 2,6]	0,6	1,6	2,8	4,0	5,1	6,9	[5,2 ; 8,9]
Hommes	132	2,1	[1,7 ; 2,7]	0,4	1,6	2,5	3,6	4,9	5,5	[4,5 ; 6,8]
Âge (ans)										
18 à 39	119	2,2	[1,6 ; 2,8]	0,4	1,7	2,4	4,0	5,3	5,6	[4,3 ; 10,3]
40 à 59	190	1,9	[1,6 ; 2,2]	0,3	1,4	2,4	3,5	4,2	4,8	[4,2 ; 6,6]
60 à 74	77	3,1	[2,6 ; 3,8]	1,4	2,1	3,3	4,3	5,4	6,9	[5,2 ; 13,0]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	2,1	[1,8 ; 2,5]	0,5	1,6	2,7	3,6	4,3	5,4	[4,3 ; 8,7]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	2,2	[1,8 ; 2,6]	0,4	1,6	2,7	3,9	5,4	5,7	[4,7 ; 9,2]
Surpoids (25-30)	123	2,0	[1,9 ; 2,5]	0,4	1,6	2,6	3,5	4,7	4,9	[4,8 ; 5,4]
Obésité (≥30)	51	2,7	[2,2 ; 3,2]	1,1	1,8	2,9	4,2	5,1	6,5	[4,2 ; 15,2]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

Tableau 14 - Distribution des concentrations sériques de PCB 28 (ng/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10*	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	14,1	[12,2 ; 16,2]	3,3	10,0	17,4	25,0	34,0	41,8	[35,3 ; 46,2]
Genre										
Femmes	254	14,7	[12,4 ; 17,5]	3,6	10,0	17,5	28,4	35,4	44,3	[35,3 ; 54,9]
Hommes	132	13,4	[10,6 ; 16,9]	1,8	10,5	17,0	23,0	28,6	39,3	[29,0 ; 45,1]
Âge (ans)										
18 à 39	119	12,6	[9,5 ; 16,6]	1,9	10,0	15,9	22,3	28,3	32,5	[28,4 ; 37,8]
40 à 59	190	12,9	[10,7 ; 15,5]	1,8	9,9	16,4	25,0	35,1	41,6	[35,1 ; 46,8]
60 à 74	77	21,5	[17,4 ; 26,6]	9,5	14,7	22,8	32,1	41,6	56,8	[35,3 ; 94,9]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	13,4	[11,1 ; 16,2]	3,5	10,0	16,6	24,8	29,3	34,5	[29,6 ; 44,7]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	13,3	[11,2 ; 15,8]	1,9	9,9	17,4	23,6	32,0	43,1	[33,9 ; 51,7]
Surpoids (25-30)	123	13,3	[10,2 ; 17,2]	1,9	9,2	16,8	23,8	32,1	35,1	[32,3 ; 44,9]
Obésité (≥30)	51	19,1	[15,9 ; 22,9]	9,8	12,4	21,5	29,0	36,4	42,1	[32,1 ; 96,6]

* Valeurs imputées (cf. 2.3 Analyses statistiques) ; LOD = 2 ng/L et LOQ = 6 ng/L

3.1.2 2,2',5,5'-Tétrachlorobiphényle (PCB 52)

Le PCB 52 a pu être détecté et quantifié chez respectivement 45,3 % et 25,4 % des participants. La concentration sérique moyenne de PCB 52 estimée (cf. méthode) était de 0,27 ng/g de lipides (ou 1,77 ng/L) avec une médiane égale à 0,24 ng/g de lipides (1,52 ng/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 1,76 ng/g de lipides (11,42 ng/L). Un pour cent de la population présentait des résultats de dosages supérieurs à 2,3 ng/g de lipides (ou 15,2 ng/L; P99) avec une valeur maximale de 5,5 ng/g de lipides (44 ng/L).

Tableau 15 - Distribution des concentrations sériques de PCB 52 (ng/g de lipides) dans la population adulte ENNS 2006/7										
	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	0,27<LOQ	[0,23 ; 0,33]	0,06	0,12	0,24	0,77	1,35	1,76	[1,40 ; 1,88]
Genre										
Femmes	254	0,28	[0,23 ; 0,352]	0,06	0,13	0,25	0,77	1,28	1,67	[1,38 ; 1,86]
Hommes	132	0,26	[0,19 ; 0,36]	0,06	0,11	0,22	0,70	1,47	1,80	[1,16 ; 2,29]
Âge (ans)										
18 à 39	119	0,23	[0,17 ; 0,33]	0,06	0,10	0,20	0,56	1,47	1,87	[0,73 ; 3,99]
40 à 59	190	0,28	[0,28 ; 0,36]	0,06	0,12	0,25	0,78	1,24	1,44	[1,25 ; 1,62]
60 à 74	77	0,37	[0,23 ; 0,58]	0,08	0,15	0,34	1,01	1,44	1,82	[1,37 ; 3,06]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	0,23	[0,17 ; 0,31]	0,06	0,10	0,20	0,59	1,28	1,61	[1,28 ; 1,86]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	0,27	[0,22 ; 0,34]	0,06	0,12	0,22	0,85	1,52	1,85	[1,21 ; 3,06]
Surpoids (25-30)	123	0,28	[0,20 ; 0,40]	0,06	0,13	0,26	0,77	1,25	1,50	[1,34 ; 1,66]
Obésité (≥30)	51	0,25	[0,18 ; 0,37]	0,05	0,09	0,22	0,73	1,10	1,36	[1,07 ; 1,81]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)
<LOQ signifie inférieure à la limite de quantification pour les niveaux sériques non corrigée par les lipides

Tableau 16 - Distributions des concentrations sériques de PCB 52 (ng/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7										
	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10*	25*	50*	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	1,77	[1,47 ; 2,12]	0,38	0,74	1,52	5,74	9,35	11,42	[9,86 ; 12,80]
Genre										
Femmes	254	1,88	[1,51 ; 2,33]	0,38	0,79	1,72	5,78	9,38	11,59	[9,95 ; 12,95]
Hommes	132	1,65	[1,21 ; 2,25]	0,37	0,71	1,37	4,99	9,19	9,87	[9,02 ; 14,73]
Âge (ans)										
18 à 39	119	1,37	[1,00 ; 1,90]	0,32	0,56	1,17	3,75	8,64	9,65	[8,32 ; 12,10]
40 à 59	190	1,91	[1,47 ; 2,49]	0,429	0,850	1,680	5,816	8,853	11,577	[9,010 ; 13,016]
60 à 74	77	2,51	[1,55 ; 4,07]	0,549	1,034	2,564	6,923	11,229	13,018	[11,026 ; 14,966]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	1,41	[1,04 ; 1,92]	0,34	0,62	1,23	3,79	8,68	11,25	[8,24 ; 15,03]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	1,68	[1,37 ; 2,06]	0,37	0,68	1,37	5,73	9,43	12,35	[9,80 ; 14,89]
Surpoids (25-30)	123	1,90	[1,35 ; 2,67]	0,40	0,88	1,73	5,42	8,87	10,41	[8,51 ; 11,96]
Obésité (≥30)	51	1,82	[1,28 ; 2,59]	0,42	0,72	1,51	6,04	7,31	10,59	[6,58 ; 12,69]

* Valeurs imputées (cf. 2.3 Analyses statistiques) ; LOD= 2 ng/L et LOQ= 6 ng/L

3.1.3 2,2',4,5,5'-Pentachlorobiphényle (PCB 101)

Le PCB 101 a pu être détecté et quantifié chez respectivement 84,2 % et 67,4 % des participants. La concentration sérique moyenne de PCB 101 était de 1,08 ng/g de lipides (ou 7,0 ng/L) avec une médiane égale à 1,30 ng/g de lipides (8,1 ng/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 3,66 ng/g de lipides (25,0 ng/L). Un pour cent de la population présentait des résultats de dosages supérieurs à 5,8 ng/g de lipides (ou 37 ng/L; P99) avec une valeur maximale de 60 ng/g de lipides (300 ng/L).

Tableau 17 - Distribution des concentrations sériques de PCB 101 (ng/g de lipides) dans la population adulte française - ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	1,08	[0,92 ; 1,27]	0,23	0,62	1,30	1,99	3,15	3,66	[3,23 ; 4,16]
Genre										
Femmes	254	1,08	[0,92 ; 1,28]	0,23	0,62	1,30	2,11	3,14	3,64	[3,14 ; 4,16]
Hommes	132	1,07	[0,81 ; 1,41]	0,24	0,60	1,28	1,91	3,19	3,75	[2,76 ; 5,50]
Âge (ans)										
18 à 39	119	0,96	[0,78 ; 1,19]	0,23	0,56	1,10	1,80	2,86	3,54	[2,16 ; 5,18]
40 à 59	190	1,08	[0,92 ; 1,26]	0,23	0,62	1,32	2,05	3,17	3,44	[3,22 ; 4,15]
60 à 74	77	1,37	[0,94 ; 1,99]	0,23	1,04	1,65	2,70	3,59	3,76	[3,61 ; 4,14]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	1,04	[0,86 ; 1,25]	0,23	0,63	1,23	1,83	2,73	3,11	[2,66 ; 4,47]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	1,10	[0,92 ; 1,30]	0,26	0,63	1,24	1,96	3,39	3,80	[3,12 ; 5,41]
Surpoids (25-30)	123	0,99	[0,73 ; 1,34]	0,21	0,52	1,37	1,89	2,98	3,46	[2,90 ; 4,14]
Obésité (≥30)	51	1,21	[0,90 ; 1,62]	0,21	0,65	1,84	2,70	2,82	3,38	[2,82 ; 4,10]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

Tableau 18 - Distribution de la concentration sériques de PCB 101 (ng/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10*	25*	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	7,0	[5,9 ; 8,2]	1,6	3,9	8,1	14,0	20,0	25,0	[22,3 ; 27,7]
Genre										
Femmes	254	7,2	[6,0 ; 8,5]	1,6	4,0	8,6	15,2	21,7	24,9	[21,3 ; 28,0]
Hommes	132	6,8	[5,2 ; 8,9]	1,5	3,8	7,8	14,2	18,9	24,2	[19,1 ; 26,2]
Âge (ans)										
18 à 39	119	5,7	[4,6 ; 6,9]	1,4	3,7	6,1	10,5	15,8	19,9	[15,8 ; 24,3]
40 à 59	190	7,4	[6,3 ; 8,7]	1,7	3,9	9,7	15,2	20,6	27,6	[22,0 ; 29,4]
60 à 74	77	9,4	[6,5 ; 14,0]	1,5	6,8	12,3	18,1	23,3	25,7	[20,5 ; 48,5]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	6,5	[5,3 ; 8,0]	1,5	3,7	7,4	13,0	15,6	19,7	[15,5 ; 24,6]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	6,7	[5,7 ; 7,9]	1,7	4,3	7,3	13,3	21,5	24,5	[22,0 ; 28,8]
Surpoids (25-30)	123	6,6	[4,8 ; 9,0]	1,4	3,2	8,5	13,3	20,0	24,6	[17,2 ; 46,9]
Obésité (≥30)	51	8,7	[6,5 ; 12,0]	1,7	4,3	13,2	18,3	19,1	19,7	[19,2 ; 27,1]

* Valeurs imputées (cf. 2.3 Analyses statistiques) ; LOD= 2 ng/L et LOQ= 6 ng/L

3.1.4 2,2',3,4,4',5'-Hexachlorobiphényle (PCB 138)

La concentration sérique de PCB 138 a pu être quantifiée chez tous les participants, avec des limites de détection et de quantification du PCB 138 égales respectivement à 2 et 6 ng/L. La concentration sérique moyenne de PCB 138 était de 70,8 ng/g de lipides (ou 457,4 ng/L) avec une médiane égale à 73,3 ng/g de lipides (494,3 ng/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 193,9 ng/g de lipides (1370,7 ng/L). Un pour cent de la population présentait des résultats de dosages supérieurs à 280 ng/g de lipides (ou 1790 ng/L; P99) avec une valeur maximale de 360 ng/g de lipides (3560 ng/L).

Tableau 19 - Distribution des concentrations sériques de PCB 138 (ng/g de lipides) dans la population adulte française - ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	70,8	[64,4 ; 77,7]	28,6	48,0	73,3	117,1	151,4	193,9	[163,0 ; 225,0]
Genre										
Femmes	254	77,4	[70,4 ; 85,0]	33,5	57,6	80,3	123,2	151,2	193,9	[158,9 ; 207,7]
Hommes	132	64,2	[54,6 ; 75,4]	20,4	44,0	64,7	110,5	152,9	174,0	[144,1 ; 255,0]
Âge (ans)										
18 à 39	119	41,8	[35,8 ; 48,6]	16,0	28,8	47,4	64,5	90,0	101,6	[89,8 ; 119,3]
40 à 59	190	90,8	[82,6 ; 99,9]	55,2	64,6	92,3	118,3	160,9	197,2	[155,5 ; 255,9]
60 à 74	77	124,7	[110,8 ; 140,4]	69,9	98,9	130,5	155,3	193,2	219,2	[170,9 ; 278,9]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	56,6	[48,6 ; 65,9]	23,5	38,4	61,8	82,3	118,2	127,4	[116,2 ; 138,6]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	60,5	[52,9 ; 69,1]	27,1	39,0	63,2	95,0	128,4	162,9	[127,1 ; 164,9]
Surpoids (25-30)	123	78,3	[62,3 ; 98,3]	23,3	61,9	86,6	135,6	176,3	220,8	[155,8 ; 299,2]
Obésité (≥30)	51	97,5	[87,6 ; 108,5]	55,3	77,0	103,1	134,8	161,6	196,6	[150,3 ; 278,9]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

Tableau 20 - Distribution des concentrations sériques de PCB 138 (ng/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	457,4	[408,9 ; 511,6]	145,0	300,5	494,3	831,4	1089,6	1370,7	[1142,3 ; 1527,6]
Genre										
Femmes	254	510,7	[457,3 ; 570,3]	207,9	357,4	561,5	870,5	1110,2	1416,6	[1111,6 ; 1501,6]
Hommes	132	405,1	[333,0 ; 492,8]	102,1	251,1	408,0	767,2	1074,9	1250,5	[1066,3 ; 1527,8]
Âge (ans)										
18 à 39	119	245,5	[204,5 ; 294,8]	79,8	145,5	278,8	405,2	528,6	674,1	[524,7 ; 685,9]
40 à 59	190	624,5	[564,4 ; 691,1]	297,3	428,2	616,1	914,1	1128,5	1460,2	[1132,0 ; 1546,9]
60 à 74	77	857,5	[742,3 ; 990,6]	485,9	666,7	871,4	1089,3	1407,3	1738,1	[1346,5 ; 2775,2]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	345,1	[295,9 ; 423,8]	148,6	235,9	380,8	618,6	820,6	963,4	[697,1 ; 1229,8]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	371,4	[313,4 ; 440,2]	133,7	240,2	405,0	630,4	963,4	1121,3	[1087,0 ; 1150,7]
Surpoids (25-30)	123	522,5	[412,8 ; 661,5]	178,8	368,6	642,1	875,1	1302,0	1512,4	[1087,5 ; 1712,0]
Obésité (≥30)	51	697,7	[631,1 ; 771,3]	359,4	562,4	779,4	960,8	1238,9	1513,9	[1388,3 ; 1567,9]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

3.1.5 2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphényle (PCB 153)

La concentration sérique de PCB 153 a pu être quantifiée chez tous les participants. La concentration sérique moyenne de PCB 153 était de 113,3 ng/g de lipides (ou 731,8 ng/L) avec une médiane égale à 128,9 ng/g de lipides (818,2 ng/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 286,9 ng/g de lipides (2020,0 ng/L). Un pour cent de la population présentait des résultats de dosages supérieurs à 430 ng/g de lipides (ou 2870 ng/L; P99) avec une valeur maximale de 560 ng/g de lipides (5260 ng/L).

Tableau 21- Distribution des concentrations sériques de PCB 153 (ng/g de lipides) dans la population adulte française ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	113,3	[102,1 ; 125,7]	40,3	82,0	128,9	189,7	251,3	286,9	[263,9 ; 369,3]
Genre										
Femmes	254	121,1	[109,3 ; 134,2]	42,3	89,6	134,1	191,8	244,1	281,0	[251,8 ; 297,4]
Hommes	132	105,2	[87,7 ; 126,3]	34,4	74,3	112,2	179	261,3	286,2	[249,6 ; 403,3]
Âge (ans)										
18 à 39	119	64,6	[54,3 ; 77,0]	24,3	41,4	73,3	105,8	142,3	175,4	[143,0 ; 206,2]
40 à 59	190	149,1	[136,9 ; 162,4]	84,0	108,9	151,0	196,0	264,2	294,3	[265,0 ; 403,5]
60 à 74	77	202,1	[181,1 ; 225,5]	128,8	156,7	208,5	251,6	287,4	341,3	[255,5 ; 432,8]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	87,0	[73,4 ; 103,0]	37,3	59,0	96,2	127,6	186,2	204,5	[169,6 ; 239,4]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	100,3	[86,3 ; 116,5]	40,0	69,7	105,2	164,3	218,6	284,9	[215,1 ; 432,9]
Surpoids (25-30)	123	121,9	[95,3 ; 156,0]	39,3	94,4	143,1	224,2	264,9	342,5	[244,0 ; 442,5]
Obésité (≥30)	51	146,2	[131,0 ; 163,3]	78,5	131,8	154,2	202,1	261,6	273,1	[266,2 ; 403,0]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

Tableau 22- Distribution des concentrations sériques de PCB 153 (ng/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	731,8	[647,8 ; 826,6]	207,6	521,9	818,2	1296,9	1776,5	2020,0	[1902,3 ; 2236,4]
Genre										
Femmes	254	799,2	[711,1 ; 898,1]	265,5	564,9	864,1	1298,4	1750,7	2020,0	[1758,0 ; 2220,6]
Hommes	132	664,1	[534,6 ; 825,1]	168,0	428,8	741,0	1248,9	1820,0	1937,2	[1777,2 ; 2533,3]
Âge (ans)										
18 à 39	119	380,1	[310,1 ; 466,1]	127,8	209,0	437,7	665,4	852,9	1093,3	[815,2 ; 1176,6]
40 à 59	190	1025,1	[937,8 ; 1120,5]	560,2	780,0	1010,3	1468,4	1823,5	2020,0	[1823,5 ; 2506,4]
60 à 74	77	1390,1	[1218,9 ; 1585,2]	816,2	1127,8	1365,2	1804,4	2220,7	2584,7	[2085,0 ; 4284,3]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	544,4	[449,3 ; 659,6]	230,8	366,0	593,2	938,0	1268,4	1299,0	[849,0 ; 1749,0]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	615,9	[511,4 ; 741,7]	193	405	667	1110	1,615	1890	[1604,8 ; 1908,4]
Surpoids (25-30)	123	813,8	[632,1 ; 1047,6]	290	586	1000	1391	1,972	2241	[1776,9 ; 2550,1]
Obésité (≥30)	51	1046,5	[944,9 ; 1159,0]	565	841	1156	1451	1,800	2233	[1968,7 ; 2518,7]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

3.1.6 2,2',3,4,4',5,5'-Heptachlorobiphényle (PCB 180)

La concentration sérique de PCB 180 a pu être quantifiée chez tous les participants. La concentration sérique moyenne de PCB 180 était de 93,7 ng/g de lipides (ou 605,1 ng/L) avec une médiane égale à 111,6 ng/g de lipides (721,6 ng/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 274,4 ng/g de lipides (1951,6 ng/L). Un pour cent de la population présentait des résultats de dosages supérieurs à 330 ng/g de lipides (ou 2690 ng/L; P99) avec une valeur maximale de 490 ng/g de lipides (4120 ng/L).

Tableau 23 - Distribution des concentrations sériques de PCB 180 (ng/g de lipides) dans la population adulte française - ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	93,7	[83,1 ; 105,5]	33,8	64,3	111,6	153,3	218,1	274,4	[225,0 ; 296,4]
Genre										
Femmes	254	90,9	[80,4 ; 102,7]	29,1	64,2	103,1	147,4	176,2	224,1	[198,4 ; 277,7]
Hommes	132	96,8	[77,8 ; 120,4]	33,7	62,0	119,8	173,1	243,1	287,3	[228,4 ; 296,4]
Âge (ans)										
18 à 39	119	50,9	[40,6 ; 63,7]	15,2	34,0	58,4	90,6	119,4	151,8	[118,5 ; 232,5]
40 à 59	190	128,9	[118,5 ; 140,1]	69,4	103,0	126,1	168,5	242,5	280,6	[246,6 ; 382,8]
60 à 74	77	168,5	[148,2 ; 191,5]	109,5	137,3	159,6	212,1	289,7	295,8	[192,0 ; 263,1]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	62,5	[51,0 ; 76,6]	19,7	41,7	71,0	103,0	133,2	152,9	[132,8 ; 173,0]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	86,5	[72,1 ; 103,9]	30,3	58,4	100,0	146,5	199,6	250,2	[197,9 ; 296,2]
Surpoids (25-30)	123	101,4	[75,6 ; 136,1]	29,1	71,5	118,3	184,2	236,9	282,4	[228,3 ; 382,8]
Obésité (≥30)	51	103,8	[90,4 ; 119,3]	44,8	84,1	119,6	147,6	206,6	245,6	[192,0 ; 263,1]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

Tableau 24 - Distribution des concentrations sériques de PCB 180 (ng/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	605,1	[527,9 ; 693,5]	155,0	410,0	721,6	1049,9	1469,9	1951,6	[1518,5 ; 2566,5]
Genre										
Femmes	254	599,8	[524,8 ; 685,5]	183,7	415,0	721,7	1014,4	1291,5	1484,5	[1343,0 ; 1733,7]
Hommes	132	610,9	[473,7 ; 787,9]	145,4	389,8	712,0	1173,2	1692,3	2058,6	[1622,6 ; 2234,4]
Âge (ans)										
18 à 39	119	299,9	[233,1 ; 383,5]	81,8	158,0	379,0	574,5	731,7	866,4	[737,8 ; 1008,9]
40 à 59	190	886,4	[814,0 ; 965,2]	468,9	658,8	869,0	1169,8	1634,1	2078,2	[1703,2 ; 2589,7]
60 à 74	77	1158,9	[1020,1 ; 1316,4]	767,7	922,1	1047,0	1324,9	1959,5	2075,7	[1462,3 ; 3057,1]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	391,4	[313,3 ; 488,8]	118,1	262,3	440,2	745,8	856,8	899,4	[757,7 ; 1041,0]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	531,4	[427,7 ; 660,2]	141,9	330,1	620,2	978,6	1437,7	1876,2	[1436,8 ; 1964,6]
Surpoids (25-30)	123	676,9	[502,4 ; 912,2]	200,3	414,6	838,2	1174,4	1496,6	2044,0	[1518,8 ; 2589,3]
Obésité (≥30)	51	742,9	[648,1 ; 851,8]	307,6	566,0	820,2	1007,4	1441,4	2014,0	[1259,4 ; 2071,0]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

3.1.7 Somme des 6 PCB indicateurs (28, 52, 101, 138, 153, 180)

La moyenne géométrique de la somme des concentrations sériques des 6 PCB (28, 52, 101, 138, 153, 180) était de 287,7 ng/g de lipides (ou 1858,7 ng/L) avec une médiane égale à 321,7 ng/g de lipides (2098,4 ng/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 721,6 ng/g de lipides (4977,2 ng/L). Un pour cent de la population présentait des résultats de dosages supérieurs à 1000 ng/g de lipides (ou 7200 ng/L; P99) avec une valeur maximale de 1340 ng/g de lipides (12380 ng/L). Tous les individus de ce groupe avaient plus de 55 ans et étaient des hommes. Ils étaient tous en surpoids, avec une consommation de produits d'origine animale plus élevée que la moyenne (produits laitiers et volailles notamment) ; certains d'entre eux ont, en outre, pu être exposés au niveau professionnel (domaines électrique, mécanique, agricole).

Tableau 25 - Distribution des concentrations sériques des 6 PCB indicateurs (ng/g de lipides) dans la population adulte française- ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	287,7	[260,1 ; 318,4]	109,6	206,6	321,7	467,7	627,9	721,6	[643,7 ; 969,9]
Genre										
Femmes	254	299,1	[270,4 ; 330,8]	122,7	219,1	329,2	475,1	611,0	690,3	[627,5 ; 727,0]
Hommes	132	275,8	[229,9 ; 330,8]	106,1	192,2	314,7	453,2	640,6	735,3	[628,1 ; 990,1]
Âge (ans)										
18 à 39	119	165,2	[138,0 ; 197,4]	64,4	110,5	185,2	257,8	357,2	424,2	[362,1 ; 484,9]
40 à 59	190	379,2	[350,1 ; 410,7]	220,5	282,9	380,9	479,1	645,5	724,7	[639,5 ; 990,8]
60 à 74	77	505,6	[453,9 ; 563,2]	325,1	373,4	509,7	612,0	752,5	804,5	[644,5 ; 1008,7]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	213,9	[181,1 ; 252,5]	94,2	150,8	234,3	313,2	431,2	484,9	[309,1 ; 660,7]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	257,0	[221,4 ; 298,3]	98,3	172,6	269,7	411,5	547,0	702,6	[543,1 ; 1008,8]
Surpoids (25-30)	123	312,1	[242,7 ; 401,4]	110,6	245,4	354,7	556,3	649,2	805,9	[628,8 ; 1037,0]
Obésité (≥30)	51	355,2	[316,8 ; 398,3]	182,0	316,8	379,8	485,8	642,8	717,9	[673,8 ; 953,8]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

Tableau 26 - Distribution des concentrations sériques des 6 PCB indicateurs (ng/L) dans la population adulte française- ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	1858,7	[1649,9 ; 2093,8]	569,8	1336,2	2098,4	3179,5	4445,2	4977,2	[4672,5 ; 6127,9]
Genre										
Femmes	254	1973,2	[1759,9 ; 2212,4]	796,8	1383,3	2194,4	3163,8	4197,1	4887,9	[4254,1 ; 5202,8]
Hommes	132	1740,2	[1399,9 ; 2163,2]	433,5	1196,7	1936,8	3223,8	4537,4	4984,8	[4454,0 ; 6186,7]
Âge (ans)										
18 à 39	119	971,2	[790,9 ; 1192,5]	307,1	571,4	1193,5	1673,8	2150,6	2657,6	[2105,4 ; 2766,0]
40 à 59	190	2607,6	[2397,0 ; 2836,7]	1530,3	1870,5	2686,3	3578,2	4666,4	4958,1	[4672,6 ; 6187,5]
60 à 74	77	3476,9	[3071,4 ; 3936,0]	2240,5	2742,4	3345,9	4376,6	5184,1	6232,3	4884,4 ; 10203,2]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	1338,7	[1108,3 ; 1616,8]	578,7	868,9	1435,3	2265,0	3125,6	3165,1	[2126,3 ; 4206,9]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	1578,1	[1311,7 ; 1898,6]	505,8	1085,2	1712,1	2755,8	4147,3	4824,0	[4137,6 ; 4986,1]
Surpoids (25-30)	123	2083,2	[1611,0 ; 2693,9]	718,8	1387,9	2475,4	3520,4	4729,2	5236,9	[4672,2 ; 6669,0]
Obésité (≥30)	51	2541,9	[2279,5 ; 2834,5]	1281,4	1976,9	2828,2	3705,5	4353,2	5245,4	[4925,2 ; 6187,8]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

3.1.8 PCB totaux, (somme PCB 138, 153, 180) x 1,7

La concentration sérique moyenne des PCB totaux, estimée à partir de la somme des trois PCB (138, 153, 180) x 1,7, était de 478,7 ng/g de lipides (ou 3091,8 ng/L) avec une médiane égale à 540,1 ng/g de lipides (3528,0 ng/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 1219,4 ng/g de lipides (8416,8 ng/L). Si on considère les seuils sanitaires proposés par l'Anses (Agence française de sécurité sanitaire) le 5 mars 2010 [Afssa 2010] :

- 13,3 % des femmes en âge de procréer (18-45 ans) avaient une concentration de PCB totaux supérieure au seuil de **700 ng/g** de lipides (ce qui représente 3,6 % sur l'ensemble de la population hommes et femmes compris).
- et moins d'1 % des autres adultes (hommes âgés d'au moins 18 ans et femmes de plus de 45 ans) avaient une concentration supérieure au seuil de **1 800 ng/g** de lipides.

Tableau 27 - Distribution des concentrations sériques des PCB totaux (ng/g de lipides) dans la population adulte française - ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	478,7	[431,6 ; 530,8]	178,2	344,5	540,1	786,4	1052,3	1219,4	[1080,1 ; 1635,4]
Genre										
Femmes	254	497,5	[449,0 ; 551,3]	197,5	363,8	543,4	790,2	1025,1	1168,5	[1081,7 ; 1255,3]
Hommes	132	458,7	[380,5 ; 553,1]	173,2	315,0	533,1	762,2	1072,1	1243,6	[934,3 ; 1552,9]
Âge (ans)										
18 à 39	119	271,3	[226,2 ; 325,4]	90,8	178,7	303,0	431,0	601,4	711,1	[609,0 ; 813,2]
40 à 59	190	636,3	[587,0 ; 689,7]	365,9	480,5	638,8	805,1	1089,7	1222,3	[918,3 ; 1526,3]
60 à 74	77	848,6	[760,9 ; 946,5]	528,1	626,6	861,8	1027,6	1268,8	1358,7	[1043,3 ; 1674,1]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	353,2	[298,2 ; 418,2]	147,8	253,2	392,7	525,4	726,7	814,3	[513,1 ; 1115,4]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	426,8	[365,9 ; 497,9]	161,0	282,3	451,9	690,0	922,1	1180,2	[1001,5 ; 1359,0]
Surpoids (25-30)	123	519,2	[402,8 ; 669,2]	178,8	410,9	594,6	932,5	1093,5	1360,3	[1011,7 ; 1708,9]
Obésité (≥30)	51	594,3	[529,8 ; 666,7]	303,1	520,5	636,4	819,2	1075,8	1211,5	[980,7 ; 1442,3]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

Tableau 28 - Distribution des concentrations sériques des PCB totaux (ng/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	3091,8	[2737,8 ; 3491,6]	897,4	2222,7	3528,0	5356,2	7419,4	8416,8	[7891,8 ; 10478,8]
Genre										
Femmes	254	3282,4	[2921,8 ; 3687,5]	1325,1	2337,3	3675,8	5303,8	7089,9	8235,3	[7431,1 ; 9033,5]
Hommes	132	2894,9	[2316,3 ; 3617,9]	710,0	2056,4	3211,3	5404,0	7663,1	8431,1	[6933,0 ; 9929,3]
Âge (ans)										
18 à 39	119	1594,5	[1292,4 ; 1967,2]	497,7	899,6	1936,6	2784,1	3607,2	4465,2	[3907,5 ; 5022,8]
40 à 59	190	4375,3	[4019,1 ; 4763,0]	2566,1	3105,2	4508,0	6023,6	7855,3	8354,9	[7064,0 ; 9645,8]
60 à 74	77	5835,8	[5149,6 ; 6613,5]	3755,4	4586,5	5596,9	7300,7	8714,6	10500,3	[6011,1 ; 14989,6]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	2210,4	[1824,1 ; 2678,7]	896,7	1439,9	2378,2	3811,8	5249,1	5308,3	[3521,2 ; 7095,3]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	2620,7	[2166,9 ; 3163,6]	809,9	1791,3	2844,4	4638,8	7000,7	8104,6	[7375,2 ; 8833,9]
Surpoids (25-30)	123	3465,2	[2672,7 ; 4492,6]	1196,5	2292,9	4154,0	5936,9	7989,6	8825,7	[7128,4 ; 10523,0]
Obésité (≥30)	51	4252,7	[3811,3 ; 4745,3]	2321,9	3250,1	4702,0	6215,6	7315,7	9205,6	[8111,9 ; 10299,2]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

3.2 Comparaisons nationales et internationales

La comparaison porte essentiellement sur la population générale des pays pour lesquels des données sont disponibles et sur des populations particulièrement exposées (régions historiquement contaminées, consommateurs de poissons). Quand l'information existe, la comparaison prend également en compte le type de population (générale ou particulière / l'âge moyen) et l'année de collecte (en raison de la diminution de l'imprégnation au cours de la dernière décennie).

Les niveaux d'imprégnation sériques par les PCB-NDL de la population adulte française sont peu différents de ceux de deux études françaises récentes. Ils sont également **du même ordre de grandeur** que ceux observés dans d'autres **populations générales européennes**, mais **supérieurs à ceux observés en Amérique du Nord**.

Les congénères intégrés dans le calcul des PCB totaux pouvant être très variables d'une étude à l'autre, l'information les concernant est fournie dans le tableau ci-dessous. Pour pallier cette difficulté, le congénère PCB 153, généralement le plus abondant, facile à mesurer, et ayant une demi-vie très longue dans l'organisme, est souvent retenu pour les comparaisons entre les études.

France

Dans l'étude ENNS, les PCB-NDL 138, 153 et 180 étaient les substances dont les concentrations sériques étaient les plus élevées, comme c'est le cas en général dans la plupart des études. Ils correspondent aux congénères les plus chlorés (et position du chlore en 4, 4') et donc les plus persistants dans l'environnement. Le profil des six congénères se présentait avec des concentrations moyennes croissantes dans l'ordre des PCB 52<101<28<138<180<153, avec une contribution inférieure à 2 % des PCB 28, 52 et 101 à la somme des concentrations des six congénères. Les concentrations sériques moyennes des adultes de la population française étaient estimées à **2,2**, à **0,27** et à **1,08 ng/g** de lipides pour les **PCB 28, 52 et 101** respectivement et **70,8 ng/g** de lipides pour le **PCB 138**, **113,3 ng/g** pour le **PCB 153** et **93,7 ng/g** pour le **PCB 180**, la moyenne de la **somme des 6 PCB** étant égale à **287,7 ng/g** de lipides et celle des **PCB totaux** à **478,7 ng/g** de lipides. La contribution du PCB 153 aux PCB totaux était d'environ 24 %.

Pour les femmes en âge de procréer (18-45 ans), qui constituent la population la plus sensible aux risques associés à l'exposition aux PCB, les concentrations sériques des PCB étaient en moyenne plus faibles que pour l'ensemble de la population avec **213,9 ng/g** de lipides pour la somme des 6 PCB et **353,2 ng/g** de lipides pour les PCB totaux. Cette différence d'imprégnation traduit notamment le fait que ces femmes jeunes (moyenne d'âge de 35 ans) ont accumulé moins de PCB dans l'organisme que l'ensemble de la population, en moyenne plus âgée (Age moyen de 44 ans).

Les niveaux observés dans ENNS étaient peu différents de ceux observés en France dans l'étude d'imprégnation au voisinage des incinérateurs réalisée en **2005** et dans l'étude d'imprégnation par les PCB des pêcheurs de rivière réalisée en **2009-2010**, et plus particulièrement pour le PCB 153. La concentration sérique moyenne de PCB 138 trouvée dans ENNS est un peu plus élevée que celles rapportées dans les deux autres études françaises. Le niveau moyen de PCB 180 est proche de celui de l'étude "PCB des pêcheurs de rivière", mais inférieur à celui observé dans l'étude "Dioxines et incinérateurs".

L'étude de l'imprégnation par les dioxines des populations vivant à proximité d'usines d'incinération d'ordures ménagères (UIOM) a été réalisée en 2005 par l'InVS en collaboration avec l'Afssa (aujourd'hui intégrée à l'Anses) auprès de 1030 personnes âgées de 30 à 65 ans [Fréry 2009]. La France possédant un parc important d'incinérateurs, l'étude a évalué l'impact des rejets des **incinérateurs** (notamment via la consommation de produits locaux) sur les concentrations sériques de dioxines et PCB de personnes résidant à proximité ou à distance (plus de 20 km) de huit sites d'incinération français : Bessières (31), Cluny (71), Dijon (21), Senneville-sur-Fécamp (76), Gilly-sur-Isère (73), Maubeuge (59), Pluzunet (22), Vaux-le-Pénil (77). La population d'étude était âgée en moyenne de 52 ans et comprenait environ 55 % de femmes. Il n'a pas été mis en évidence de différence globale d'imprégnation par les dioxines et les PCB entre les deux groupes exposés ou non aux émissions d'un incinérateur. Néanmoins, les consommateurs de produits animaux élevés sous le panache, (notamment produits laitiers et œufs) avaient une imprégnation plus élevée que les consommateurs de produits végétaux d'origine locale et que les non consommateurs, particulièrement chez les riverains d'anciens incinérateurs. Par ailleurs, l'imprégnation des agriculteurs, même non exposés à un incinérateur, était plus élevée que celle du reste de la population. Les niveaux observés de PCB sériques étaient du même ordre que ceux de l'étude ENNS (PCB 138 : 54,8 *versus* 70,8 ng/g lip. pour ENNS ; PCB 153 : 119,8 *vs* 113,3 ng/g lip. ; PCB 180 : 153,7 *vs* 93,7 ng/g lip.).

L'autre étude française a été lancée en 2009 par l'Anses en collaboration avec l'InVS pour connaître et comparer l'imprégnation par les **PCB des pêcheurs de rivière** [Anses-InVS 2011]. À la suite d'une étude environnementale sur la contamination des rivières (900 kilomètres de rivières), l'étude a porté sur 606 pêcheurs ou membres de leur foyer recrutés dans six zones de pêche en France (4 contaminées et 2 non contaminées par les PCB). Les résultats d'imprégnation de l'échantillon de cette étude réalisée auprès des pêcheurs étaient très proches de ceux de la population générale française, probablement en raison du faible effectif de consommateurs de poissons accumulant fortement les PCB (PCB 153 : 118,6 *versus* 113,3 ng/g lip. dans ENNS ; PCB 138 : 53,7 *vs* 70,8 ng/g lip. ; PCB 180 : 113,0 *vs* 93,7 ng/g lip. ; PCB totaux : 491,9 *vs* 478,7 ng/g lip.). Les consommateurs de poissons d'eau douce fortement bioaccumulateurs avaient toutefois un niveau d'imprégnation médian supérieur à celui de l'échantillon total (PCB 153 : 157,3 ng/g lip. *vs* 126,1 ng/g lip.).

Entre 1986 et 2006-2007, l'imprégnation des Français par les PCB semble indiquer une **baisse importante**. On dispose d'une étude réalisée en 1986 auprès de 569 personnes âgées en moyenne de 38 ans recrutées dans 20 centres d'examen de santé répartis sur le territoire français [Dewailly 1988 ; dosages des PCB 20, 28, 52, 101, 138, 153, 180]. Pour la somme des PCB, la concentration plasmatique moyenne (géométrique) était environ trois fois supérieure en 1986 à celle observée en 2007 dans l'étude ENNS (somme PCB : 4920 ng/L *vs* 1859 ng/L dans ENNS). Cette baisse est évidente et importante, bien que les techniques analytiques aient changé depuis cette première étude et que l'âge moyen de la population étudiée diffère d'une étude à l'autre (population plus jeune dans l'étude menée en 1986 qui est un argument supplémentaire en faveur de la baisse de l'imprégnation).

Dans une étude pilote récente réalisée en France en 2007 (Seine St-Denis, Ardèche, Isère, Loire et Savoie) où les PCB ont été dosés dans le lait maternel (femmes en moyenne âgées de 32 ans), la concentration moyenne des 6 PCB-NDL était un peu plus faible (176,3 ng/g lipides *vs* 213,9 ng/g lipides pour les femmes en âge de procréer d'ENNS). Dans cette même étude, la comparaison des niveaux de dioxines (souvent associées aux PCB) dans des laits maternels obtenus en 1998 et 2007 a montré une baisse d'environ 40 % [Vandentorren 2011].

Comme cela a été montré, l'exposition humaine aux PCB provient essentiellement de l'alimentation. La baisse constatée traduit probablement la réduction de l'exposition des populations dues à la diminution des concentrations dans l'environnement (et donc dans les graisses animales) suite aux mesures drastiques de gestion édictées à partir des années 1970. D'ailleurs, ces résultats sont cohérents avec la baisse constatée en France des concentrations de PCB dans l'alimentation [Tard 2007].

Cette baisse de l'imprégnation au cours du temps a été signalée dans de nombreux pays européens et américains. Ainsi, les niveaux sériques de PCB 153 ont diminué en moyenne de 34 % de 1991 à 2001 dans un petit groupe d'hommes suédois [Hagmar 2006]. En Allemagne, environ 400 enfants de 10 ans (école primaire) ont été prélevés tous les 2 ans de 1996 à 2003 (1996/1997, 1998/1999, 2000/2001, 2002/2003); une diminution de plus de la moitié des concentrations sanguines moyennes de PCB 138, 153, et 180 a été observée [Link 2005]. De même aux États-Unis, les niveaux de PCB-NDL observés dans l'étude NHANES en 2003-2004 étaient inférieurs à ceux de 2001-2002, eux-mêmes généralement inférieurs à ceux des populations étudiées dans les années 80 ou 90 [CDC 2009, 2005 ; Longnecker 2000 ; Patterson 1994]. Par ailleurs, une baisse de l'imprégnation de 3,5 % par an a été constatée aux États-Unis dans une population de pêcheurs des grands lacs suivie de 1994-1995 à 2004-2005 [Knobeloch 2009].

Étranger

En Europe, peu de données récentes sur des échantillons représentatifs de la population sont disponibles en population générale. **Les concentrations sériques de PCB observées dans la population française semblent du même ordre de grandeur** bien que le plus souvent un peu supérieures, à celles observées en Allemagne [Becker 2002], en Belgique [Schoeters 2011], au Royaume-Uni [Thomas 2006], en Espagne [Ibarluzea 2011 ; Agudo 2009], en Italie [Apostoli 2005 ; Turrio-Baldassarri 2008], et dans certains pays d'Europe du Nord aujourd'hui. En revanche, elles sont **inférieures à celles observées en République tchèque** [Cerna 2008, NIPH 2005, 2010, 2011] ou chez les pêcheurs des pays d'Europe du Nord. Les niveaux français sont également environ cinq fois **plus élevés que ceux des populations américaines** [CDC 2009], **canadienne** [Santé Canada 2010] **et néo-zélandaise** [Bates 2004]. Ces observations doivent inciter à une analyse des spécificités des différents pays afin de mieux comprendre l'origine des différences d'exposition observées.

La comparaison porte d'une part sur les pays européens avec une distinction pour les pays d'Europe du Nord, notamment ceux situés autour de la mer Baltique et d'autre part sur les pays d'Amérique du Nord ; une mention particulière concerne la Nouvelle-Zélande. Les principaux pays producteurs de PCB ont été l'Allemagne, l'Autriche, la Chine, l'Espagne, les États-Unis, la France, l'Italie, le Japon, le Royaume-Uni, la Tchécoslovaquie et l'ex-URSS. Les PCB ont été produits principalement de 1930 à la fin des années 70 aux États-Unis, jusqu'en 1974 en Chine (Agence nationale chinoise de protection de l'environnement 2002), jusqu'au début des années 80 en Europe, jusqu'en 1993 en Russie (Programme de surveillance et d'évaluation pour l'Arctique 2000) et de 1954 à 1972 au Japon.

Les dernières valeurs de références **allemandes** pour les PCB chez les adultes ont été obtenues en 1998 à partir de l'étude allemande GerES III (German Environmental Survey [Becker 2002]). Elles avaient été mesurées dans un échantillon représentatif de 2823 personnes résidant en Allemagne âgées de 18 à 69 ans. L'imprégnation par les PCB de la population allemande 10 ans avant ENNS était comparable à celle de la population française en 2007, avec des niveaux sériques moyens pour les PCB 138, 153, et 180 semblables, voire même inférieurs à ceux de l'étude ENNS (PCB 138 : 420 *versus* 457,4 ng/L dans ENNS ; PCB 153 : 680 *vs* 731,8 ng/L ; PCB 180 : 440 *vs* 605,1 ng/L ; cf. Tableau). Plus récemment dans l'étude GerES IV réalisée en 2003-2006 auprès d'enfants allemands âgés de 7 à 14 ans, les concentrations moyennes (géométriques) des PCB sériques se sont avérées bien plus faibles (PCB 138 : 89 ng/L ; PCB 153 : 129 ng/L ; PCB 180 : 65 ng/L ; Becker 2008); même si l'âge peut expliquer en partie la différence, il est vraisemblable que les niveaux de PCB chez les adultes à la même période aient été inférieurs à ceux de la population française et que l'imprégnation par les PCB en Allemagne ait diminué depuis 1998.

Dans la partie flamande de la **Belgique**, la somme des concentrations sériques des PCB 138, 153 et 180 mesurée chez 1530 femmes âgées de 50 à 65 ans dans le cadre de l'étude FLESH, Flemish Human Environmental Survey (2007-2011), était en moyenne de 333 ng/g de lipides [Schoeters 2011], ce qui était peu différent des résultats observés dans ENNS (somme des 6 PCB chez les personnes de 40-59 ans : 379,2 ng/g de lipides).

Au **Royaume Uni**, une étude a été réalisée en 2003 auprès de 154 personnes âgées de 22 à 80 ans (âge médian : 40,5 ans) issues de 13 villes, afin de connaître l'imprégnation de la population à différentes substances organochlorées. Les concentrations sériques médianes de PCB 138, 153 et 180 étaient respectivement de 27, 41 et 33 ng/g de lipides, valeurs plus basses que celles rapportées dans ENNS [Thomas 2006]. La concentration des PCB totaux (définis comme la somme des congénères détectés) variait de 14 à 670 ng/g de lipides avec une valeur médiane de 170 ng/g de lipides. Cette différence entre la France et le Royaume-Uni provient peut-être d'habitudes alimentaires ou agricoles différentes ou des caractéristiques des deux populations (au niveau sociodémographique, socio-économique...).

En **Espagne** en 2004-2008, dans une cohorte de 1 259 femmes enceintes (de Gipuzkoa au pays basque et Sabadell en Catalogne), les moyennes géométriques des PCB sériques 138, 153 et 180 étaient égales à 21,8, 38,9 et 26,9 ng/g de lipides respectivement [Ibarluzea 2011] ; ces imprégnations par les PCB étaient plus faibles que celles observées en France. De manière générale, les niveaux plus faibles observés chez les femmes en âge de procréer par rapport à l'ensemble de la population générale, reflètent une moindre accumulation des PCB dans l'organisme au cours du temps chez ces femmes en moyenne plus jeunes.

En revanche, les concentrations sériques de PCB 118, 138, 153 et 180 mesurées sur des prélèvements recueillis entre 1992-1996 chez 953 Espagnols âgés de 35 à 64 ans et résidant dans cinq régions (trois au nord et deux au sud), inclus au sein de la cohorte EPIC, s'avéraient plus élevées (PCB totaux, PCB 138, 153 et 180 respectivement 459, 106,7, 186 et 123,3 ng/g lipides) [Agudo 2009]). Il est vraisemblable que les niveaux de PCB observés à cette époque aient diminué depuis.

Les études d'imprégnation par les PCB conduites en **Italie** ont concerné des populations localisées dans des zones particulières. Ainsi, deux études italiennes ont été réalisées dans la région de Brescia en Italie du Nord où une production importante de PCB a conduit à une contamination de l'environnement. L'une d'elle, en 2003, a porté sur une population dite de référence régionale, résidant soi-disant dans une zone non polluée (311 personnes de 20-70 ans, [Apostoli 2005]) et l'autre en 2004 sur la population locale, les résidents de trois zones polluées et les travailleurs de l'usine polluante [Turrio-Baldassarri 2008]. Les concentrations moyennes des PCB totaux (calculées sur 24 congénères) étaient similaires dans les deux études pour la population dite générale (897 ng/g lip. pour Apostoli et 866 ng/g lip. pour Turrio-Baldassarri), mais environ deux fois supérieures à celles observées dans ENNS. Par ailleurs, elles étaient également supérieures aux concentrations observées chez 162 personnes résidant à Novafeltria dans une zone non industrialisée du centre de l'Italie [Turci 2004].

En Europe, des niveaux élevés de PCB ont été signalés dans l'ancienne Tchécoslovaquie et dans les pays du Nord.

Dans l'ancienne **Tchécoslovaquie**, une forte production de PCB entre les années 1959 et 1984 a conduit à une importante contamination de l'environnement et de la population. Depuis la séparation de la République tchèque et de la Slovaquie, une surveillance des populations dans chacun des pays a montré des niveaux de PCB sériques plus importants que ceux observés dans la population française, mais avec une diminution constatée au cours du temps.

Ainsi en 2006 en **République tchèque**, les concentrations sériques de sept PCB (PCB 28, 52, 101, 118, 138, 153, et 180) ont été mesurées chez 202 donneurs de sang résidant depuis plus de 2 ans dans cinq zones urbaines incluses dans le programme de biosurveillance tchèque [Cerna 2008]. La moyenne géométrique, la médiane et le 95^e percentile du congénère 153, le plus abondant, étaient égales respectivement à 423 ng/g de lipides, 438 ng/g de lipides et 1079 ng/g de lipides, soit 3-4 fois supérieurs à ceux observés en France : 113,3 ng/g de lipides (moyenne géométrique), 128,9 ng/g lipides (médiane) et 286,9 ng/g de lipides (95^e percentile). Les niveaux médians les plus élevés ont été trouvés dans les villes d'Uherské Hradiste (669 ng/g de lipides) et Ostrava (672 ng/g de lipides chez les hommes et 341 ng/g de lipides chez les femmes). Néanmoins, le dosage des PCB dans le lait maternel mesuré chaque année indique une baisse de l'imprégnation par les PCB dans la population tchèque depuis 2005, avec une valeur en 2009 de PCB 153 égale à 135 ng/g lipides [NIPH, 2010]. Il est donc vraisemblable que les niveaux sériques de PCB aient également diminué depuis l'obtention des données en 2006.

En **Slovaquie**, des échantillons de sang provenant de la population générale (196 hommes et 119 femmes) vivant dans les villes et villages de deux régions (zone polluée de Michalovce et zone non polluée de Stropkov/Svidnik) ont été collectés entre août 2001 et février 2002 dans le cadre du projet PCB-RISK. Les médianes des PCB 153 et 180 étaient à l'époque bien plus élevées que celles observées dans l'étude ENNS (respectivement de 340 et 332 ng/g de lipides ; [Jursa 2006]).

En **Europe du Nord**, des niveaux de PCB beaucoup plus élevés qu'en France ont été observés dans les populations de pêcheurs ou consommateurs de poissons, notamment dans les pays autour de la mer Baltique connue pour être particulièrement polluée par les PCB.

Ainsi, le projet collaboratif européen Inuendo en 2001-2002 a montré que les concentrations de PCB 153 étaient bien supérieures chez les **Inuits du Groenland** et les **pêcheurs suédois** que dans les **populations d'Europe de l'Est**. Les concentrations sériques de PCB 153 avaient été mesurées chez 3161 adultes, comportant des Inuits du Groenland, des pêcheurs suédois et leurs épouses, et des habitants de **Varsovie** en Pologne et de **Kharkiv** en Ukraine [Jönsson 2005 ; Tiido 2006]. Les concentrations médianes de PCB 153 dans le sérum étaient de 200 et 110 ng/g de lipides pour les hommes et les femmes Inuits, de 190 et 84 ng/g lipides pour les pêcheurs suédois et leurs épouses, de 44 et 27 pour les hommes et les femmes de Kharkiv, et de 17 et 11 ng/g pour les hommes et les femmes de Varsovie, respectivement. La forte imprégnation des Inuits résulte de la consommation de viande et de graisse de mammifères marins contaminés par les PCB. Elle était d'ailleurs encore plus importante dans le passé.

En **Suède** dès 1966, on a découvert la contamination par les PCB de poissons et d'oiseaux piscivores et finalement de la chaîne alimentaire, si bien qu'à la fin des années 90, les concentrations sériques de PCB au sein des populations étaient assez élevées. C'était le cas notamment d'hommes suédois (40-74 ans, n=120) issus de la population générale dans le comté d'Uppsala (médianes, PCB 138 : 134,0 à ng/g lip. ; PCB 153 : 295,5 ng/g lip. ; PCB 180 : 206,5 ng/g lip., [Glynn 2000]); ces concentrations étaient voisines de celles mesurées en Norvège dans des groupes de populations analogues, mais plus faibles que celles observées chez des pêcheurs suédois. En 1996-1997, dans un échantillon de 205 femmes âgées de 50 à 74 ans résidant sur la côte de la mer baltique ou près d'un grand lac des résultats voisins à ceux des hommes ont été observés [Glynn 2003 ; Médianes (Min-Max), PCB 138 : 101 ng/g lipides (18-264) ; PCB 153 : 223 ng/g lipides (60-607) ; PCB 180 : 152 ng/g lipides (56-397)]. La surveillance de la chaîne alimentaire et les recommandations alimentaires ont permis la diminution de ces imprégnations au sein de la population. Ainsi, une étude conduite auprès d'un échantillon représentatif de jeunes hommes dans le cadre de leur service militaire (âgés de 18 à 21 ans, [Axmon 2008]), a montré que la concentration médiane du PCB 153 dans le sérum a diminué de 26 % par an entre 2000 et 2004 en passant de 66 à 19 ng/g de lipides.

En **Finlande**, la concentration moyenne du PCB 153 dosée dans des échantillons de tissus adipeux de 420 personnes opérées pour appendicite (médiane : 78,1 ng/g de lipides pour les moins de 46 ans et 165 ng/g lipides pour les plus de 46 ans ; Kirivanta 2005) était du même niveau que celle de la population française. Cependant, une étude finlandaise publiée en 2002 indiquait que la valeur médiane pour la somme de 36 congénères de PCB sériques était de 1400 ng/g de lipides [Kirivanta 2002], bien supérieure à celle observée en France. L'exposition des pêcheurs professionnels en Finlande, particulièrement ceux de la mer Baltique, était environ quatre fois plus élevée que celle de la population générale [Kirivanta 2002]. Les concentrations sériques de PCB mesurées chez les pêcheurs en Lettonie et en Suède étaient également plus élevées que dans la population générale finlandaise [Sjodin 2000], mais légèrement inférieures à celles des pêcheurs finlandais de la mer baltique.

Les niveaux français étaient plus élevés que ceux des pays nord-américains, ce qui s'explique probablement en partie par une réglementation différente au cours du temps par rapport aux pays européens et par des comportements alimentaires différents. La consommation de poisson dans ces populations (qui constitue l'apport majeur de PCB) est plus faible que celle des Européens [Tard 2007]. Les différences en teneurs moyennes en PCB entre l'Europe et les États-Unis s'expliquent probablement aussi en partie par une répartition différente des populations par rapport aux « hot spots », c'est-à-dire les sites contaminés par les PCB. En Europe les populations sont très concentrées autour des sources de contamination (en particulier le long des fleuves les plus pollués comme le Rhin, la Seine et le Rhône, alors qu'aux États-Unis on retrouve les mêmes teneurs qu'en Europe mais autour des centres de pollution comme Aniston par exemple ou les grands lacs.

Ainsi, les concentrations sériques moyennes des PCB en France sont environ cinq fois supérieures à celles de la **population générale américaine** ; celles-ci ont été estimées à partir de l'étude NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey, réalisée en 2003-2004 auprès d'un échantillon représentatif de 1 300 Américains adultes [CDC 2009] : PCB 153 : 113,3 ng/g de lipides dans ENNS contre 23,7 ng/g lipides dans NHANES 2003-2004 ; PCB 180 : 93,7 ng/g lip. dans ENNS contre 19 ng/g lipides dans NHANES. La concentration médiane de PCB 153 chez les femmes en âge de procréer (16-39 ans) en 2001-2002 était environ de 14 ng/g de lipides avec une valeur au 95^e percentile de 41 ng/g de lipides [Axelrad 2009].

Dans les années 1994-1995, les populations de **pêcheurs des grands lacs américains** se sont avérées fortement imprégnées du fait de leur consommation de poisson contaminé par les PCB [moyenne géom. PCB totaux : 806 ng/g lipides, Turyk 2006]. Depuis, une forte diminution a été constatée sur des échantillons recueillis en 2001-2005, suite aux recommandations de non-consommation de certaines espèces de poissons, avec une décroissance annuelle de l'imprégnation par les PCB de 3,5 % [Knobeloch 2009]). Cette imprégnation était même inférieure à celle de l'étude ENNS (Médiane du PCB 180 : 560 ng/L). Les **Indiens Mohawks**, qui sont traditionnellement de forts consommateurs de poisson, ont vu également décliner leur imprégnation par les PCB suite à la prise en compte de recommandations alimentaires [De Caprio 2005 ; Fitzgerald 2007].

Au **Canada**, l'imprégnation de la population est connue grâce à l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS), conduite entre 2007 et 2009 par Santé Canada sur un échantillon représentatif de 1 666 Canadiens âgés de 20 à 79 ans. Les concentrations moyennes de PCB étaient aussi environ cinq fois plus basses que dans ENNS : PCB138 : 10,1 ng/g lip.; PCB 153 : 18,3 ng/g lip.; PCB 180 : 15,2 ng/g lipides [Santé Canada 2010].

En **Nouvelle Zélande**, les concentrations sériques de PCB sont parmi les plus basses au monde. En 1996-1997, les niveaux des Néo-Zélandais obtenus en dosant des prélèvements poolés sur un échantillon représentatif de résidents s'étaient déjà avérés plus bas que ceux des Américains à la même époque (médianes des PCB 153 et 180 : 24,6 et 20 ng/g lipides [Bates 2004]). Sachant que la présence de PCB est liée à l'activité humaine, il est utile de rappeler la faible densité de population dans ce pays (environ 16 habitants/km² en 2010 contre 118 en France).

La plupart de ces comparaisons sont résumées dans les trois tableaux suivants. Ils présentent la comparaison des résultats observés pour la somme des PCB et pour chacun des congénères en France et à l'étranger.

Tableau 29 – Comparaison des concentrations sériques de PCB-NDL totaux en France et à l'étranger

	Pays	Année	Population	N	Moyenne ou médiane	P95
Somme des PCB	France ENNS (présente étude)	2006-2007	18-74 ans	386 Somme 6 PCB-NDL	MG= 287,7 ng/g lip. MG= 1858,7 ng/L	721,6 4977,2
				PCB totaux (138, 153, 180)x1,7	MG= 478,7 ng/g lip. MG= 3091,8 ng/L	1219,4 8416,8
	Étude UIOM [Fréry 2009] Étude PCB poissons [Anses-InVS 2011]	2005	30-65 ans	1030 (6 PCB-NDL)	MG= 347,7 ng/g lip.	713,8
		2009-2010	18-75 ans	606 (138, 153, 180)x1,7	MG= 491,9 ng/g lip.	1461,8
	Allemagne [Becker 2002]	1998	18-69 ans	2815 (138, 153, 180)	MG= 1570 ng/L	5000
	Royaume-Uni [Thomas 2006]	2003	22-80 ans M : 40,5 ans	151 Somme de 43 PCB	Med= 170 ng/g lip.	
	Belgique flamande [Schoeters 2011]	2007-2011 FLESH	50-65 ans	1530 femmes (138, 153, 180)	MG= 333 ng/g lip.	
	Italie [Apostoli 2005] [Turrio-Baldassarri 2008] [Turci 2004]	2003 (Brescia)	20-79ans	311 (24 congénères)	MG= 897 ng/g lip.	
		2004 (Brescia)	M : 51 ans	94	MG= 866 ng/g lip.	
		2001-2003		162	MG= 2480 ng/L	5240
Rep. tchèque [Cerna 2008]	2006	>18 ans	202 (138, 153, 180)	MG= 992 ng/g lip.	2683	
Nle Zélande [Bates 2004]	1996-1997	≥15 ans	60 pools (1834 individus)	Med= 192 ng/g lip.		

N : effectif dans l'échantillon ; MG : moyenne géométrique ; Med : médiane, M : moyenne arithmétique ; lip. : lipides ; P95 : 95^e percentile

Tableau 30 – Comparaison des concentrations sériques de PCB 28, 52, 101 en France et à l'étranger

	Pays	Année	Population	N	Moyenne ou médiane	P95
PCB 28	France ENNS (présente étude)	2006-2007	18-74 ans	386	MG= 2,2 ng/g lip. MG= 14,1 ng/L	5,7 41,8
	États-Unis NHANES [CDC 2009]	2003-2004	≥20 ans	1276	MG= 4,88 ng/g lip.	11,1
	Rep. Tchèque [Cerna 2008]	2006	>18 ans	202	MG= 14 ng/g lip.	
PCB 52	France ENNS	2006-2007	18-74 ans	386	MG= 0,27 ng/g lip. MG= 1,77 ng/L	1,76 11,42
	États-Unis NHANES [CDC 2009]	2003-2004	≥20 ans	1 300	MG= 2,59 ng/g lip.	7,15
	Rep. tchèque [Cerna 2008]	2006	>18 ans	202	MG= 5 ng/g lip.	
PCB 101	France ENNS	2006-2007	18-74 ans	386	MG= 1,08 ng/g lip. MG= 7,0 ng/L	3,66 25,0
	États-Unis NHANES [CDC 2009]	2003-2004	≥20 ans	1299	MG= 1,62 ng/g lip.	5,51

N : effectif dans l'échantillon ; MG : moyenne géométrique ; ; Med : médiane ; lip. : lipides ; P95 : 95^e percentile
Les PCB 28, 52 et 101 représentent moins de 2 % des PCB indicateurs.

Tableau 31 – Comparaison des concentrations sériques de PCB 138, 153, 180 en France et à l'étranger

	Pays	Année	Population	N	Moyenne ou médiane	P95
PCB 138	France ENNS (Présente étude) Étude UIOM Étude PCB poissons	2006-2007	18-74 ans M : 44 ans	386	MG= 70,8 ng/g lip. MG= 457,4 ng/L	193,9 1370,7
		2005	30-65 ans	1030	MG= 54,8 ng/g lip.	136
		2009-2010	18-75 ans	606	MG= 53,7 ng/g lip.	177,9
	Allemagne GerES III [Becker 2002]	1998	18-69 ans	2823	MG= 420 ng/L	1400
	Royaume-Uni [Thomas 2006]	2003	22-80 ans M : 40,5 ans	149	Med= 27 ng/g lip.	
	Rep. tchèque [Cerna 2008]	2006	>18 ans	202	MG= 186 ng/g lip.	520
	Canada ECMS [Santé Canada 2010]	2007-2009	20-79 ans	1 666 1 668	MG= 10,1 ng/g lip. MG= 60 ng/L	44,8 280
	États-Unis NHANES [CDC 2009]	2003-2004	≥20 ans	1298	MG= 17,7 ng/g lip. (PCB 138 et 158)	77,4
	Nle Zélande [Bates 2004]	1996-1997	≥15 ans	60 pools (1834 individus)	Med= 15,6 ng/g lip. (PCB 138 et 158)	
PCB 153	France ENNS (Présente étude) Étude UIOM Étude PCB poissons	2006-2007	18-74 ans	386	MG= 113,3 ng/g lip. Med= 128,9 ng/g lip. MG= 731,8 ng/L	286,9 2020,0
		2005	30-65 ans	1030	MG= 119,8 ng/g lip.	265
		2009-2010	18-75 ans	606	MG= 118,6 ng/g lip.	352,5
	Allemagne GerES [Becker 2002]	1998	18-69 ans	2818	MG= 680 ng/L	2200
	Royaume-Uni [Thomas 2006]	2003	22-80 ans M : 40,5 ans	152	Med= 41 ng/g lip.	
	Espagne [Ibarluzea 2011]	2004-2008	M : 31,1 ans	1 259 femmes enceintes	MG= 38,9 ng/g lip.	
	Italie [Apostoli 2005] [Turrio-Baldassarri 2008]	2003 (Brescia)	20-79 ans	311	Med= 1130 ng/L	3790
		2004 (Brescia)	M : 51 ans	94	MG= 242 ng/g lip.	
	Suède [Axmon 2008]	2000	18-21 ans	274 hommes	Med= 66 ng/g lip.	
		2004	18-21 ans	200 hommes	Med= 19 ng/g lip.	
	Europe du Nord et de l'Est [Jónsson 2005]	2001-2002	M : 30 ans M : 48 ans M : 30 ans M : 25 ans	439 hommes Inuits 189 pêcheurs suédois 257 hommes Varsovie 287 hommes Karkiv	Med= 200 ng/g lip. Med= 190 ng/g lip. Med= 17 ng/g lip. Med= 44 ng/g lip.	
	Rep. tchèque [Cerna 2008]	2006	>18 ans	202	MG= 423 ng/g lip.	1079
	Canada ECMS	2007-2009	20-79 ans	1 666 1 668	MG= 18,3 ng/g lip. MG= 110 ng/L	85,6 540
		États-Unis NHANES [Axelrad 2009]	2003-2004	≥20 ans	1 300	MG= 23,7 ng/g lip.
2001-2002	16-39 ans		496 femmes	Med= 14 ng/g lip.	41	
Nle Zélande	1996-1997	≥15 ans	60 pools	Med= 24,6 ng/g lip.	(1834 indiv.)	
PCB 180	France ENNS (Présente étude) Étude UIOM Étude PCB poissons	2006-2007	18-74 ans	386	MG= 93,7 ng/g lip. MG= 605,1 ng/L	274,4 1951,6
		2005	30-65 ans	1030	MG= 153,7 ng/g lip.	325,4
		2009-2010	18-75 ans	606	MG= 113,0 ng/g lip.	335,6
	Allemagne [Becker 2002]	1998	18-69 ans	2822	MG= 440 ng/L	1500
	Royaume-Uni [Thomas 2006]	2003	22-80 ans M : 40,5 ans	152	Med= 33 ng/g lip.	
	Rep. tchèque	2006	>18 ans	202	MG= 374 ng/g lip.	1134
	Canada ECMS	2007-2009	20-79 ans	1 666 1 668	MG= 15,2 ng/g lip. MG= 90 ng/L	77,3 490
		États-Unis NHANES	2003-2004	≥20 ans	1298	MG= 19,0 ng/g lip.
	Nle Zélande	1996-1997	≥15 ans	60 pools	Med= 20,0 ng/g lip.	(1834 indiv.)

N : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; Med : médiane, M : moyenne arithmétique ; lip. : lipides ; P95 : 95^e percentile

3.3 Facteurs associés aux concentrations sériques de PCB

Dans l'étude ENNS, les facteurs qui influençaient le plus la somme des concentrations sériques des 6 PCB-NDL étaient : les facteurs physiologiques (âge et la fluctuation récente du poids), géographiques (région) et alimentaires (consommation d'aliments d'origine animale). Les facteurs inclus dans le modèle ont permis d'expliquer **73 % de la variabilité** de la concentration sérique des PCB.

Tableau 32 - Facteurs associés à l'imprégnation par les PCB-NDL (Modèle final pour la somme des 6 PCB-NDL)			
Groupes de facteurs	Facteurs	p ¹	Contribution ²
Facteurs physiologiques	Âge	<0,0001	44,3 %
	Fluctuation du poids au cours des 12 derniers mois ³	<0,001	
Viande, produits laitiers	Produits laitiers (quantité en g/jour)	<0,01	1,8 %
	Volailles (en g/jour)	0,06	
	Charcuterie dont jambon (en g/jour)	<0,0001	
Produits de la pêche	Poisson	0,04	1,5 %
	Coquillages	<0,001	
Approximation de la variabilité expliquée par le modèle : 73 %			

Le modèle est aussi ajusté sur les facteurs socio-économiques (diplôme (aucun, CAP-BEP-BEPC, Bac-Brevet Pro-Bac+2, Bac+3 & +), ressenti sur les finances du foyer (à l'aise, ça va, c'est juste/ il faut faire attention, c'est difficile / très difficile) ; 1,4 % de la variabilité du modèle) et sur les facteurs géographiques (8 grandes régions de résidence : 2,1 % de la variabilité du modèle) ; ¹ Degré de signification de la variable dans le modèle ;

² Une approximation de la variance expliquée (en pourcentage) de la concentration sérique de PCBNDL ; ³ : stabilité, diminution, augmentation de poids

Âge

L'âge est le facteur qui influence le plus fortement la concentration sérique de PCB : il explique 42 % de la variabilité.

La **concentration sérique de PCB augmente avec l'âge** (de **4 % par an** ou de 21,8 % tous les 5 ans, $p < 0,00001$). L'influence de l'âge sur l'imprégnation par les PCB est bien connue et observée dans la plupart des études publiées [Ibarluzea 2011 ; Knobloch 2009 ; Agudo 2009 ; Fitzgerald 2007 ; Glynn 2007 ; Nichols 2007 ; Turyk 2006 ; Apostoli 2005]. Du fait de leur lente élimination après absorption **les PCB s'accumulent progressivement dans l'organisme** au cours du temps. Leur demi-vie moyenne est d'environ 7-8 ans pour les PCB totaux, avec des variations de 0,5 an à 26 ans selon les congénères [Ritter 2011 ; Carrier 2006 ; Efsa 2005 ; Sjödin 2004]. De plus, peut s'ajouter **l'effet de génération**, les classes d'âge plus anciennes ayant pu être davantage exposées que les classes d'âge jeune, car elles ont vécu à des périodes d'usage intensif des PCB [Glynn 2007; Ibarluzea 2011].

L'augmentation de l'imprégnation par les PCB avec l'âge dans ENNS est semblable à celle observée en France dans l'étude sur l'imprégnation par les PCB des pêcheurs de rivière (21,8 % dans ENNS versus 22 % [Anses-InVS 2011] tous les 5 ans après prise en compte des autres facteurs).

Différences hommes femmes

Les concentrations de PCB ajustées sur les facteurs cités ci-dessus **ne différaient pas** significativement **selon le genre**. Ces imprégnations similaires chez les hommes et les femmes pour les PCB-NDL ont déjà été observées dans l'étude française réalisée en 2005 sur les incinérateurs et les dioxines [Fréry 2009] ou en Italie [Apostoli 2005]. Cependant, plusieurs études ont indiqué que les hommes présentaient des niveaux d'imprégnation plus élevés que les femmes [Anses-InVS 2011 ; Agudo 2009 ; Thomas 2006 ; Pavuk 2004]. C'est le cas notamment de l'étude française de 2009 chez les pêcheurs de rivière [Anses-InVS 2011], ou des études au Royaume-Uni [Thomas 2006], en Espagne [Agudo 2009], ou en Slovaquie [Pavuk 2004]. L'hypothèse proposée par Thomas *et al.* est que cette différence pourrait résulter des grossesses et/ou allaitements passés qui favorisent l'élimination de PCB chez les femmes.

Influence du poids

L'influence des fluctuations du poids sur l'imprégnation par les PCB a été mise en évidence avec l'observation de **concentrations sériques plus faibles lors d'une prise de poids** ($p < 0,001$) et inversement dans une moindre mesure une **augmentation de l'imprégnation lors d'une perte récente de poids**. Ce résultat est en accord avec les observations précédentes des études françaises sur les incinérateurs et les dioxines [Fréry 2009] et sur les pêcheurs de rivière [Anses-InVS 2011]. Il s'expliquerait par une dilution des PCB dans le tissu adipeux lors d'une prise de poids et de la libération des PCB présents dans les tissus adipeux vers la circulation sanguine lors d'une perte de poids.

En revanche, nous n'avons pas retrouvé de relation avec la corpulence, contrairement à ce que nous avons observé dans l'étude sur les incinérateurs [Fréry 2009]. Les relations entre les imprégnations par les PCB et la corpulence varient selon les études ; si cette absence de relation a été également observée dans certaines études suédoises [Hardell 2010], une faible corpulence a été retrouvée associée à des imprégnations en PCB plus élevées chez des femmes New-Yorkaises [Wolff 2005], des femmes enceintes en Espagne [Ibarluzea 2011] et dans l'étude française sur les pêcheurs de rivière [Anses-InVS 2011].

Cette relation entre les PCB et la masse grasseuse est complexe et dépend de nombreux facteurs comme l'âge, la durée d'exposition, l'apport alimentaire via la consommation d'aliments gras d'origine animale, la cinétique des PCB dans l'organisme et les taux de lipides sanguins [Hardell 2010 ; Fitzgerald 2007 ; Glynn 2007 ; Wolff 2005].

Fluctuation de poids au cours des 12 derniers mois	Moyenne en ng/g de lipides	IC 95 %
Diminution	350	[280 ; 440]
Stabilité	320	[310 ; 340]
Augmentation	270	[240 ; 290]

Consommation alimentaire

L'imprégnation en PCB-NDL était associée positivement à la consommation de certains aliments d'origine animale : les produits de la mer (poisson et coquillages), les produits laitiers, la viande de volaille et la charcuterie, jambon compris, mais ces facteurs semblaient expliquer une faible part de la variabilité des concentrations de PCB sériques (cf. tableau 34).

Aliments	Augmentation de la consommation de l'aliment en g/j (P75-P25)	% de variation des PCB-NDL	IC95 %	p
Produits laitiers	200,35	9,63	[2,35 ; 17,42]	<0,01
Volailles	34,44	4,02	[-0,07 ; 8,27]	0,06
Charcuterie dont jambon	45,00	9,78	[2,98 ; 17,02]	<0,0001
Poisson	6,00	1,50	[0,02 ; 3,00]	0,04
Coquillages	4,11	7,46	[3,57 ; 11,49]	<0,001

L'association positive entre les PCB sériques et la consommation de certains aliments repose non seulement sur leur contamination en PCB mais également sur l'importance de ces aliments dans l'alimentation totale. Ces résultats sont cohérents avec ce qu'on sait de la contamination par les PCB des aliments en France [Leblanc 2011 ; Arnich 2009] et en Europe. Ainsi, en 2010, l'Autorité Européenne de Sécurité Sanitaire des Aliments a publié les données de contamination des aliments en PCB-NDL [Efsa 2010]. Dans l'alimentation, les niveaux de contamination les plus élevés sont observés dans les poissons et produits dérivés, suivis par les œufs, le lait et les produits laitiers, puis la viande et les produits dérivés. Les contaminations les plus faibles sont celles des végétaux. Par ailleurs, la consommation de poisson, de viande, de produits laitiers, de graisses animales contribue pour 80-90 % à l'exposition aux PCB.

En France, l'étude alimentaire EAT2 de l'Anses [Leblanc 2011] a montré que l'exposition moyenne de la population aux 6 PCB-NDL s'élevait à 1,83 ng/kg pc/jour chez les adultes [1,40 ; 2,04] et que les concentrations des 6 PCB-NDL avaient baissé dans les aliments par rapport aux niveaux mesurés dans le cadre de contrôles réglementaires en 2002-2006 d'un facteur 4 (lait), 5 (œufs, viandes), voire 9 (volailles).

Produits de la pêche

La relation avec les produits de la pêche est cohérente quand on sait par l'étude alimentaire de l'Anses (EAT2) que les plus fortes teneurs moyennes pour les 6 PCB-NDL (PCB 28, 52, 101, 138, 153, 180) ont été retrouvées dans les poissons (5263 pg/g poids frais) et les mollusques et crustacés (2192 pg/g poids frais).

Dans ENNS, la relation entre l'imprégnation par les PCB et la consommation de **coquillages** semblait plus forte (7,5 % d'augmentation des PCB pour une augmentation quotidienne de consommation d'environ 4 grammes de coquillages) que pour la consommation de poisson (1,5 % d'augmentation des PCB pour une augmentation quotidienne de consommation d'environ 6 grammes) ou d'autres produits animaux d'origine terrestre, mais la consommation de coquillages dans l'alimentation courante en France reste peu importante.

Dans l'étude d'Agudo en Espagne, l'imprégnation par les PCB des personnes adultes issues de cinq régions n'était pas associée à la consommation de produits de la mer (crustacés et coquillages) alors qu'elle l'était avec la consommation de poisson [Agudo 2009].

L'augmentation d'imprégnation avec la consommation de **poisson** a été retrouvée dans ENNS sans distinguer cependant les parts respectives des poissons de mer et d'eau douce. Les poissons d'eau de mer sont généralement plus fréquemment consommés que les poissons d'eau douce (entre 1 à 2 fois par semaine pour les poissons de mer et environ 1 fois par mois pour les poissons d'eau douce, cf. étude PCB dans les poissons, Anses-InVS 2011) et généralement moins contaminés. En

Europe, les premières études se sont focalisées sur l'impact sanitaire de la consommation de poissons d'eau de mer en raison de la contamination particulièrement élevée en PCB de la mer Baltique [Glynn 2007 ; Kirivanta 2002] ; depuis de nombreuses questions ont été soulevées dans la plupart des pays européens par les teneurs en PCB des poissons d'eau douce (de même aux États-Unis dans la région des grands lacs [Bloom 2005 ; Knobeloch 2009]), qui ont d'ailleurs conduit à une réglementation et parfois une restriction de consommation de certains poissons d'eau douce.

De nombreuses études en population générale ont montré une association positive entre l'imprégnation par les PCB et la consommation de poisson [Ibarluzea 2011 ; Anses-InVS 2011 ; Agudo 2009 ; Halldorsson 2008 ; Glynn 2007 ; Wolff 2005 ; Kiviranta 2002].

En **Espagne**, une étude a été réalisée dans cinq régions auprès de 953 adultes issus de la cohorte EPIC (European Prospective into Cancer and Nutrition : recrutement entre 1992 et 1996) [Agudo 2009]. La consommation de poisson était le facteur alimentaire qui influençait le plus les concentrations sériques de PCB, avec une augmentation d'environ 26 % entre les 25 % des plus faibles consommateurs de poisson (médiane de 17 g/jour) et les 25 % des plus forts consommateurs de poissons (médiane de 97 g/jour). Précisons que la consommation de poisson en Espagne dans le cadre du projet EPIC s'avérait être la plus élevée des dix pays européens participants ; la consommation moyenne de poisson était de 55 à 72 g/jour chez les femmes et de 65 à 100 g/j chez les hommes, alors que la moyenne dans les pays européens variait de 10 à 50 g/jour. En l'occurrence, dans ENNS, elle était environ de 16 g/jour. La relation avec la consommation de poisson a été également observée dans une autre étude espagnole dans une population de femmes enceintes [Ibarluzea 2011].

Une étude **danoise** dans une cohorte de 100 femmes enceintes a montré également un accroissement de l'imprégnation par les PCB avec la quantité de poisson gras consommée quotidiennement, qui variait de 0 à environ 30 g de poisson par jour soit environ deux repas par semaine [Halldorsson 2008]. De nombreuses études en **Europe du Nord** (Finlande [Kiviranta 2002], Suède [Glynn 2007], Norvège) ont montré l'impact de la consommation de poisson sur l'imprégnation en PCB, aussi bien en population générale que chez les pêcheurs.

Si l'étude **française** sur les PCB et les pêcheurs de rivière a mis en évidence une augmentation de la concentration sérique des PCB avec la consommation de poissons d'eau douce, elle n'a pas mis en évidence d'association avec la consommation de poissons d'eau de mer (protocole non conçu pour appréhender finement la consommation des poissons de mer [Anses-InVS 2011]).

En **France**, dans le cadre du Plan national nutrition santé, il est recommandé de consommer du poisson au moins deux fois par semaine. L'Anses recommande à l'ensemble de la population, dans le cadre d'une alimentation diversifiée, la consommation de deux portions de poissons par semaine, dont une à forte teneur en oméga 3 (poissons gras), en variant les espèces et les lieux d'approvisionnement. S'agissant du risque lié aux PCB, il est conseillé aux femmes en âge de procréer, enceintes ou allaitantes d'éviter, à titre de précaution, la consommation de poissons dits bio-accumulateurs de PCB, notamment l'anguille, le barbeau, la brème, la carpe sauvage (carpe d'élevage très peu contaminée) et le silure pour les espèces d'eau douce et le saumon, la sardine, le maquereau, le hareng et la truite fumée pour les espèces d'eau de mer. Pour le reste de la population, il est recommandé de limiter la consommation de ces espèces.

Produits laitiers

Comme dans l'étude d'Agudo en Espagne [Agudo 2009], nous avons observé une augmentation de l'imprégnation par les PCB avec la consommation de produits laitiers, mais avec une augmentation moins marquée (9,6 % d'augmentation des PCB pour une augmentation quotidienne de consommation d'environ 200 grammes de produits laitiers) que celle observée avec les produits de la pêche. L'augmentation était du même ordre de grandeur que celle observée dans l'étude espagnole (environ 5 % d'augmentation des PCB pour une augmentation quotidienne de consommation supérieure à 100 grammes de produits laitiers : différence entre les personnes consommant moins de 16,5 g de produits laitiers par jour et celles en consommant plus de 104,4 g/j). Cette relation avec les produits laitiers a également été retrouvée dans l'étude française sur les pêcheurs de rivière [Anses-InVS 2011]. Il est vrai que les produits laitiers représentent une part importante de l'alimentation et contribuent ainsi à un apport substantiel en PCB.

Viande

Une augmentation de l'imprégnation par les PCB a été observée en association avec la consommation de **volailles** (mais à la limite de la signification statistique), et celle de **charcuterie** dont le jambon. En revanche, la consommation d'œufs n'apparaît pas être un facteur déterminant ; la part des œufs dans l'alimentation totale est bien moindre que celle des volailles. Pour ces aliments d'origine terrestre, la contribution des PCB à la contamination est plus faible que pour les poissons. Ces aliments sont davantage contaminés par les dioxines et furanes par l'intermédiaire des émissions aériennes et des retombées terrestres. La présence d'une relation entre la consommation de viande et l'imprégnation n'est pas constante d'une étude à l'autre et varie parfois selon le type de viande considéré. Certaines études portent également sur la quantité de graisses animale consommée, sans différencier un type d'aliment particulier.

Dans l'étude d'Agudo, la consommation de volaille étudiée simultanément avec celle de viande rouge n'était pas associée à l'imprégnation par les PCB après la prise en compte de divers facteurs, alors qu'elle l'était avant ajustement sur ces facteurs [Agudo 2009]. Certains auteurs ont observé une augmentation de l'imprégnation avec la consommation d'œufs [Devoto 1998]. En Italie, Apostoli n'avait pas retrouvé de relation entre l'imprégnation et la consommation de viande ou de poisson [Apostoli 2005].

ENNS a porté sur l'étude de l'imprégnation en fonction de la consommation habituelle. Rappelons par ailleurs, que dans le cas de pollutions locales, la consommation d'aliments produits localement sur un sol contaminé (en particulier d'aliments d'origine animale) par les PCB peut parfois être associée à une augmentation de l'imprégnation par les PCB des résidents ; c'est le cas par exemple à Anniston aux États-Unis [Orloff 2003], à Brescia en Italie [Donato 2006], ou à Michalovce en Slovaquie [Pavuk 2004], où le sol a été contaminé par une industrie produisant des PCB. En Belgique, en 1999 une augmentation de la charge corporelle avec la consommation de volailles avait été observée à l'occasion d'une contamination particulière de volailles par les dioxines et PCB [Focant 2002 ; Van Larebeke 2001]. En revanche, l'auto-consommation des volailles ou des oeufs dans l'étude française sur les pêcheurs de rivière n'était pas un facteur déterminant de l'imprégnation [Anses-InVS 2011].

Végétaux

Dans ENNS, la consommation de végétaux n'augmente pas la concentration sérique des PCB. C'est également le cas dans les autres études publiées, car les végétaux qui ont une durée de vie courte et sont peu gras n'accumulent pas de PCB contrairement aux aliments d'origine animale. De plus, ils sont généralement lavés et épluchés, si bien que leur contribution à la contamination est considérée comme habituellement négligeable.

Même dans le cas de pollutions locales, aucune relation n'est généralement observée entre la consommation de végétaux produits localement et les niveaux sériques de PCB des résidents. Ainsi, dans l'étude française sur les incinérateurs et les dioxines et PCB [Fréry 2009], la consommation de végétaux produits localement n'influçait pas les niveaux de PCB sériques des résidents. Néanmoins, à Brescia en Italie où le sol était très contaminé, l'imprégnation s'est avérée plus élevée chez les consommateurs de fruits et légumes produits localement [Donato 2006].

Facteurs géographiques et socio-économiques

Ces facteurs n'ont pas été étudiés en tant que tels puisqu'ils ont servi pour l'ajustement de l'étude des facteurs d'exposition ; ils contribuaient à expliquer environ 2,1 % de la variabilité du modèle pour les facteurs géographiques et environ 1,4 % pour les facteurs socio-économiques.

Des variations géographiques et socio-économiques de l'imprégnation ont été observées dans plusieurs études réalisées à l'étranger [Ibarluzea 2011 ; Cerna 2011 ; Wolff 2005]. Le niveau socio-économique représente vraisemblablement un indicateur (proxy) de diverses sources d'expositions environnementales et professionnelles, de l'alimentation et des modes de vie. Dans la littérature, les niveaux élevés de PCB sont le plus souvent associés à des classes sociales plus favorisées [Ibarluzea 2011 ; Wolff 2005] ; dans les pays industrialisés, l'accès à un aliment tel que le poisson, souvent plus coûteux que la viande (cf. Credoc), pourrait être une des explications possibles.

En Espagne, des imprégnations plus élevées de PCB ont été observées i) dans des zones géographiques marquées par l'implantation d'industries lourdes (fonderies, aciéries,...) dans le cadre de cohortes de femmes enceintes [Ibarluzea 2011], et ii) dans le nord de l'Espagne dans une étude (issue de la cohorte EPIC) menée dans cinq régions auprès d'adultes de 35 à 64 ans [Agudo 2009]. Des variations d'imprégnation selon le lieu de résidence de la population ont été observées notamment dans des sites particulièrement pollués en République tchèque [Cerna 2011] et en Italie [Apostoli 2005].

En conclusion, dans ENNS, le facteur qui influence le plus fortement les concentrations sériques de PCB-NDL est l'âge. La fluctuation du poids au cours des 12 derniers mois fait varier l'imprégnation dans une moindre mesure. Les comportements alimentaires, et en particulier la consommation de produits de la pêche, de viande et de produits laitiers, sont modestement associés à l'augmentation de l'imprégnation par les PCB. L'influence des comportements alimentaires sur l'imprégnation est modérée (elle n'explique qu'une faible part de la variabilité des concentrations sériques de PCB) ; en fait, elle est vraisemblablement intégrée en partie à la variabilité liée à l'âge, qui traduit une exposition progressive au cours du temps via la source principale qui est l'alimentation.

4. Bibliographie

Afssa, Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Avis de l'Afssa du 23 octobre 2007 relatif à l'établissement de teneurs maximales pertinentes en polychlorobiphényles qui ne sont pas de type dioxine (PCB « non dioxin-like », PCB-NDL) dans divers aliments. Afssa, Maisons-Alfort, France.

Afssa, Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'interprétation sanitaire des niveaux d'imprégnation de la population française en PCB. Afssa, Maisons-Alfort, France. 5 mars 2010.

Agudo A, Goñi F, Etxeandia A, Vives A, Millán E, López R, Amiano P, Ardanaz E, Barricarte A, Chirlaque D, Dorronsoro M, Jakszyn P, Larrañaga N, Martínez C, Navarro C, Rodríguez L, Sánchez J, Tormo J, González C. Polychlorinated biphenyls in Spanish adults : Determinants of serum concentrations. *Environ Res* 2009; 109(5):620-628.

Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire-InVS, Institut de veille sanitaire. M. Merlo (coordinatrice). Étude nationale d'imprégnation aux polychlorobiphényles des consommateurs de poissons d'eau douce. Rapport d'étude scientifique. Anses Ed. 2011. 169 p.

Apostoli P, Magoni M, Bergonzi R, Carasi S, Indelicato A, Scarcella C, Donato F. Assessment of reference values for polychlorinated biphenyl concentration in human blood. *Chemosphere* 2005;61(3):413-21.

Arnich N, Tard A, Leblanc JC, Le Bizec B, Narbonne JF, Maximilien R. Dietary intake of non-dioxin-like PCBs (NDL-PCBs) in France, impact of maximum levels in some foodstuffs. *Regulatory Toxicol Pharmacology* 2009 ;54:287-293.

Assemblée nationale. Rapport n° 998 sur le Rhône et les PCB : une pollution au long cours. 25 juin 2008. www.assemblee-nationale.fr/13/rap-info/i0998.asp

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profiles, Public health implications of exposure to PCBs. <http://www.atsdr.cdc.gov/DT/pcb007.html>. Dernière mise à jour : 8 août 2011.

Axelrad DA, Goodman S, Woodruff TJ. PCB body burdens in US women of childbearing age 2001-2002 : An evaluation of alternate summary metrics of NHANES data. *Environ Res* 2009;109: 368-378.

Barr DB, Weihe P, Davis MD, Needham LL, Grandjean P. Serum polychlorinated biphenyl and organochlorine insecticide concentrations in a Faroese birth cohort. *Chemosphere* 2006; 62:1167-1182.

Bates MN, Buckland SJ, Garrett N, Ellis H, Needham LL, Patterson DG, Turner WE., Russell DG. Persistent organochlorines in the serum of the non-occupationally exposed New Zealand population. *Chemosphere* 2004;54:1431-1443.

Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schulz C, Seiwert M, Seifert B. German environmental survey 1998 (GerESIII) : environmental pollutants in blood of the German population. *Int J Hyg Environ Health* 2002;205:297-308.

Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, Lüdecke A, Schultz C, Seiwert M, Kolossa-Gehring M. German Environmental survey for children 2003/2006 – GerES IV. Human biomonitoring. Levels of selected substances in blood and urine of children in Germany. Berlin : UBA; rapport 2008. 85 p.

CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta (GA). 2005. 467 p.

CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta. 2009. 520 p.

Cerna M, Maly M, Grabic R, Batariova A, Šmid J, Beneš B. Serum concentrations of indicator PCB congeners in the Czech adult population. *Chemosphere* 2008;72(8):1124–1131.

Cerna M, Krsková A, Cejchanová M, Speváčková V. Human biomonitoring in the Czech Republic : An overview. *Int J Hyg Environ Health*-2011;12520:11.

De Caprio AP, Johnson GW, Tarbell AM, Carpenter DL, Chiarenzelli JR, Morse GS, Santiago-Rivera AL, Schymura MJ, Akwesasne Task Force on the Environment. Polychlorinated biphenyl (PCB) exposure assessment by multivariate statistical analysis of serum congener profiles in an adult Native American population. *Environ Res* 2005;98(3):284-302.

Devoto, E., Kohlmeier, K., Heesch, W. Some dietary predictors of plasma organochlorine concentrations in an elderly German population. *Arch Environ Health* 1998;53:147-155.

Dewailly E, Flaugnatti R, Haguenoer JM, Cordier S, Dubois G, Hemon D (1988) National study of polychlorinated biphenyls (PCBs) residues in human plasma, France. *Hazardous Waste : Detection, Control, Treatment*. Ed. (by R. Abbou), Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1988:1133-1142.

Donato F, Magoni M, Bergonzi R, Scarcella C, Indelicato A, Carasi S, Apostoli P. Exposure to polychlorinated biphenyls in residents near a chemical factory in Italy : The food chain as main source of contamination. *Chemosphere* 2006;64:1562-1572.

- EHESP, Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique. Les polychlorobiphényles. Un problème nouveau pour une pollution ancienne. 2010. 64 p.
- Fernandez MF, Kiviranta H, Molina-Molina JM, Laine O, Lopez-Espinosa MJ, Vartiainen T, Olea N. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and hydroxy-PCBs in adipose tissue of women in Southeast Spain. *Chemosphere* 2008;71:1196–1205.
- Fitzgerald EF, Hwang SA, Langguth K, Cayo M, Yang BZ, Bush B, Worswick P, Lauzon T. Fish consumption and other environmental exposures and their associations with serum PCB concentrations among Mohawk women at Akwesasne. *Environ Res* 2004;94:160-170.
- Fréry N, Volatier JL, Zeghnoun A, Sarter H, Falq G, Thébault A, Pascal M, Bérat B, De Crouy-Chanel P. Étude d'imprégnation par les dioxines des populations vivant à proximité d'usines d'incinération d'ordures ménagères. Rapport d'étude. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, février 2009. 228 p. www.invs.sante.fr/surveillance/incinerateurs/default.htm.
- Glynn A, Aune M, Darnerud PO, Cnattingius S, Bjerselius R, Becker W, Lignell S. Determinants of serum concentrations of organochlorine compounds in Swedish pregnant women : a cross-sectional study. *Environ Health* 2007;6:2.
- Glynn AW, Wolk A, Aune M, Atuma S, Zettermark S, Maehle-Schmid M, Darnerud PO, Becker W, Vessby B, Adami HO. Serum concentrations of organochlorines in men : a search for markers of exposure. *Sci Total Environ* 2000;263(1-3):197-208.
- Hagmar L, Wallin E, Vessby B, Jonsson BA, Bergman A, Rylander L. Intra-individual variations and time trends 1991–2001 in human serum levels of PCB, DDE and hexachlorobenzene. *Chemosphere* 2006;64 (9):1507-1513.
- Hardell E, Carlberg M, Nordström M, Van Bavel B. Time trends of persistent organic pollutants in Sweden during 1993-2007 and relation to age, gender, body mass index, breast-feeding and parity. *Sci Total Environ* 2010;408:4412-4419.
- Heudorf U, Angerer J, Drexler H. Polychlorinated biphenyls in the blood plasma : current exposure of the population in Germany. *Rev Environ Health* 2002;17(2):123-134.
- Ibarluzea J, Alvarez-Pedrerol M. Sociodemographic, reproductive and dietary predictors of organochlorine compounds levels in pregnant women in Spain. *Chemosphere* 2011;82:114-120.
- INRS, Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. Fiche toxicologique. Les biphényles chlorés. FT 194. Ed. Inrs. 2007. 6 p.
- INSPQ, Institut national de santé publique du Québec. Réévaluation des risques toxicologiques des biphényles polychlorés. Direction des risques biologiques, environnementaux et professionnels. Octobre 2006. 668 p.
- Jönsson BA, Rylander L, Lindh C, Rignell-Hydbom A, Giwercman A, Toft G, Pedersen HS, Ludwicki JK, Góralczyk K, Zvezday V, Spano M, Bonefeld-Jørgensen EC, Bizzaro D, Manicardi GC, Bonde JP, Hagmar L and INUENDO. Inter-population variations in concentrations, determinants of and correlations between 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) and 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)-ethylene (p,p'-DDE): a cross-sectional study of 3161 men and women from Inuit and European populations. *Environ Health* 2005;4: 27.
- Jursa S, Chovancova J, Petrik J, Loksa J. Dioxin-like and non-dioxin-like PCBs in human serum of Slovak population. *Chemosphere* 2006;64(4):686-691.
- Kiviranta H, Vartiainen T, Tuomisto J. Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins, Dibenzofurans, and Biphenyls in Fishermen in Finland. *Environ Health Persp* 2002;110(4):355-361.
- Kiviranta H, Tuomisto JT, Tuomisto J, Tukiainen E, Vartianen T. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls in the general population in Finland. *Chemosphere* 2005;60:854-869.
- Knobeloch L, Turyk M, Imm P, Schrank C, Anderson H. Temporal changes in PCB and DDE levels among a cohort of frequent and infrequent consumers of Great Lakes sportfish. *Environ Res* 2009;109:66-72.
- Koppen G, Covaci A, Van Cleuvenbergen R, Schepens P, Winneke G, Nelen V, van Larebeke N, Vlietinck R, Schoeters G. Persistent organochlorine pollutants in human serum of 50–65 years old women in the Flanders Environmental and Health Study (FLEHS). Part 1. Concentrations and regional differences. *Chemosphere* 2002;48:811-825.
- Link B, Gabrio T, Zoellner I, Piechotowski I, Paepke O, Herrmann T, Felder-Kennel A, Maisner V, Schick KH, Schimpf M, Schwenk M, Wuthe J. Biomonitoring of persistent organochlorine pesticides, PCDD/PCDFs and dioxin-like PCBs in blood of children from South West Germany (Baden-Wuerttemberg) from 1993 to 2003. *Chemosphere* 2005;58(9):1185-1201.
- Longnecker MP, Ryan JJ, Gladen BC, Schecter AJ. Correlations among human plasma levels of dioxin-like compounds and polychlorinated biphenyls (PCBs) and implications for epidemiologic studies. *Arch Environ Health* 2000;55(3):195-200.
- Ministère de l'écologie et du développement durable - Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie. Plan national de décontamination et d'élimination des appareils contenant des PCB ET PCT. Approuvé par arrêté du 26 février 2003. 151 p. <http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/plan-national-pcb.pdf>
- Nichols BR, Hentz KL, Aylward L, Hays SM, Lamb JC. Age-specific reference ranges for polychlorinated biphenyls (PCB) based on the NHANES 2001-2002 survey. *J Toxicol Environ Health* 2007;70:1873-1877.

- NIPH, National Institute of Public Health. Summary report – 2005. Environmental health monitoring system in the Czech Republic. Prague, November 2006. 126 p. www.szu.cz/chzpa/sumrep.htm.
- NIPH, National Institute of Public Health. Summary report – 2009. Environmental health monitoring system in the Czech Republic. Prague, August 2010. 94 p. www.szu.cz/uploads/documents/chzp/souhrnna_zprava/Szu_10.pdf
- NIPH, National Institute of Public Health. Summary report – 2010. Environmental health monitoring system in the Czech Republic. Prague, August 2011. 90 p. www.szu.cz/uploads/documents/chzp/souhrnna_zprava/Szu_11.pdf
- Orloff KG, Dearwent S, Metcalf S, Kathman S, Turner W. Human exposure to polychlorinated biphenyls in a residential community. *Arch Environ Contam Toxicol* 2003;44:125–131.
- Pavuk M, Cerhan JR, Lynch CF, Schecter A, Petrik J, Chovancova J, Kocan A. Environmental exposure to PCBs and cancer incidence in eastern Slovakia. *Chemosphere* 2004;54:1509–1520.
- Patterson DG Jr, Todd GD, Turner WE, Maggio V, Alexander LR, Needham LL. Levels of non-orthosubstituted (coplanar), mono- and di-ortho-substituted polychlorinated biphenyls, dibenzo-p-dioxins, and dibenzofurans in human serum and adipose tissue. *Environ Health Perspect* 1994;102(Suppl 1):195-204.
- Prince MM, Ruder AM, Hein MJ, Waters MA, Whelan EA, Nilsen N, Whelan EA, Nilsen N, Ward EM, Schnorr TM, Laber PA, Davis-King KE. Mortality and exposure response among 14,458 electrical capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs). *Environ Health Perspect* 2006;114(10):1508-1514.
- Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J, Tingel Stad J, Tully M. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyl dichloroethene (DDE) in human milk : effects on growth, morbidity and duration of lactation. *Am J public Health* 1986;77:1294-1297.
- Sandanger T.M., Odland J.O., Tkachev A., Burkow I.C. Persistent organic pollutants in plasma of delivering women from Arkhangelsk. *Sci Total Environ* 2003;306:171–178.
- Santé Canada. Rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 1 (2007 à 2009). Santé Canada : Ottawa, Canada. 2010. 300 p.
- Schoeters G, Colles A, Den Hond E, Croes K, Vrijens J, Baeyens W, Nelen V, Van De Mierop E, Covaci A, Bruckers L, Van Larebeke N, Sioen I, Morrens B, Loots I. The Flemish Environment and Health Study (FLEHS) – second survey (2007-2011) : establishing reference values for biomarkers of exposure in the Flemish population. Flemish Institute for Technological Research (VITO), Belgique. Rapport 2011 (en cours de publication).
- Sjödín A, Hagmar L, Klasson-Wehler E, Björk J, Bergman A. Influence of the consumption of fatty Baltic Sea fish on plasma levels of halogenated environmental contaminants in Latvian and Swedish men. *Environ Health Perspect* 2000;108:1035-1041.
- Tard A, Gallotti S, Leblanc JC, Volatier JL. Dioxins, furans and dioxin-like PCBs : occurrence in food and dietary intake in France. *Food Addit Contam* 2007;24:1007-1017.
- Thomas GO, Wilkinson M, Hodson S, Jones KC. Organohalogen chemicals in human blood from the United Kingdom. *Environ Pollut* 2006;141:30-41.
- Tiido T, Rignell-Hydbom A, Jönsson BA, Lundberg Giwercman Y, Pedersen HS, Wojtyniak B, Jan Ludwicki JK, VLesovoy V, Zvezday V, Spano M, Manicardi GC, Bizzaro D, Eva Bonefeld-Jørgensen EC, Toft G, Bonde JP, Rylander L, Hagmar L, Giwercman A and INUENDO. Impact of PCB and p,p'-DDE Contaminants on Human Sperm Y :X Chromosome Ratio : Studies in Three European Populations and the Inuit Population in Greenland. *Environ Health Persp* 2006;114(5):718-724.
- Turci R, Mariani G, Marinaccio A, Balducci C, Bettinelli M, Fanelli R, Nichetti S, Minoia C. Critical evaluation of a highthroughput analytical method for polychlorinated biphenyls in human serum : which detector for the establishment of the reference values? *Rapid Commun. Mass Spectrom* 2004;18:421-434.
- Van Larebeke N, Hens I, Schepens P, Covaci A, Baeyens J, Everaert K, Bernheim JL, Vlietinck R, De Poorter G. The Belgian PCB and dioxin incident of January–June 1999: exposure data and potential impact on health. *Environ Health Perspect* 2001;109:265-273
- WHO, World Health Organization. Air quality guidelines, chapter 5.10 polychlorinated biphenyls. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2000. 22 p. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0016/123064/AQG2ndEd_5_10PCBs.PDF
- Wilhelm M, Ewers U, Schulz C. Revised and new reference values for some persistent organic pollutants (POPs) in blood for human biomonitoring in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health* 2003;206 (3):223–229.
- Wolff MS, Deych E, Ojo F, Berkowitz GS. Predictors of organochlorines in New York City pregnant women, 1998-2001. *Environ Res* 2005;97:170-177.

III. Pesticides

Introduction générale

Le terme "**pesticides**"³ est une appellation générique couvrant toutes les substances (molécules) ou produits (formulations) qui éliminent des organismes considérés comme nuisibles, qu'ils soient utilisés dans le secteur agricole ou dans d'autres applications et les produits apparentés (notamment les régulateurs de croissance) (cf. INRA-Cemagref). Un pesticide est composé d'une matière active, d'un diluant solide (argile, talc) ou liquide (solvant) et d'adjuvants pour faciliter son utilisation ou améliorer son efficacité. D'un point de vue réglementaire, on distingue principalement :

- **les produits phytopharmaceutiques** (PPP) (Règlement européen (CE) n° 1107/2009), plus communément désignés en France par le terme "**produits phytosanitaires**" : ils sont utilisés principalement pour la protection des végétaux en agriculture ou dans d'autres secteurs (sylviculture, aménagement des paysages et entretien des abords d'axes de transport, jardinage amateur).

- **les biocides** (définis dans la directive dite "biocides" 98/8/CE) : ce sont des substances actives et des préparations contenant une ou plusieurs substances actives utilisées, par exemple dans des applications comme la conservation du bois, la désinfection ou la lutte anti-parasitaire, pour détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, en prévenir l'action ou les combattre de toute autre manière par une action chimique ou biologique.

On peut citer également les médicaments à usage vétérinaire (Directive 2004/28/CE) et humain (Directive 2004/27/CE), en particulier pour lutter contre les ectoparasites.

Les pesticides regroupent ainsi de nombreuses substances utilisées pour la prévention, le contrôle ou l'élimination d'organismes jugés indésirables, qu'il s'agisse de plantes, d'animaux, de champignons ou de bactéries : insecticides, fongicides, herbicides, rodenticides, molluscicides, acaricides, etc. Ils sont utilisés en agriculture mais ont également de nombreux autres usages, tels que l'entretien des voiries, des parcs communaux ou encore la lutte contre les insectes indésirables au domicile. Leur large utilisation conduit à retrouver de faibles quantités de ces produits, appelés résidus, dans l'environnement et dans l'alimentation. Environ 90 % de la consommation de pesticides sont consacrés à des applications agricoles [OPECST, 2010]⁴, le reste se partage équitablement entre les usages domestiques et les usages collectifs (voirie, SNCF...).

La France est en 2012 le troisième utilisateur mondial de pesticides à usage agricole, après les États-Unis et le Japon et le premier utilisateur de pesticides en Europe (www.senat.fr, nov 2012). Selon l'Union des industries de la protection des plantes (UIPP), regroupant les principaux industriels du secteur agro-pharmaceutique, les quantités utilisées s'élevaient à 77 300 tonnes en 2007 (date de l'étude ENNS). Cette quantité est notamment liée à l'étendue de la surface agricole utile (SAU) qui est la première de l'Union européenne. En termes de densité d'utilisation, en Europe, la France se situe dans une position moyenne avec une consommation de pesticides de 4,4 kg/ha, comparée à des valeurs allant de 1,9 kg/ha au Portugal à 17,5 kg/ha aux Pays-Bas. À la suite du Grenelle de l'environnement en 2007, le Gouvernement a fixé comme objectif une réduction de 50 % de l'usage des pesticides, si possible dans un délai de dix ans (Plan Ecophyto 2018).

En 2012, 321 substances actives étaient autorisées pour l'usage phytopharmaceutique (Règlement 1107/2009/CE). Les substances actives utilisées en agriculture et les spécialités commerciales qui en contiennent sont répertoriées dans le catalogue e-phy du ministère chargé de l'Agriculture, et l'index phytosanitaire de l'Acta (réseau des Instituts des filières végétales et animales) présente la plupart d'entre elles. Parmi les substances actives actuellement sur le marché 29 % d'entre elles ont une activité fongicide (en incluant soufre et cuivre), 36 % une activité herbicide, 21 % une activité insecticide et le reste regroupant des produits d'applications diverses (nématocides, rodenticides, taupicides, corvifuges-corcicides, molluscicides, répulsifs, substances de croissance, etc.). Du fait de leur sensibilité particulière à un ou plusieurs pathogènes ou de leur surface importante, certaines cultures concentrent la majorité des traitements. En considérant le nombre de traitements annuels et les quantités appliquées à l'hectare, la viticulture et l'arboriculture se distinguent. Les grandes cultures sont traitées dans une moindre mesure, mais elles recouvrent de très grandes surfaces (céréales, maïs, colza...).

À côté des applications agricoles, les pesticides sont utilisés en milieu urbain, que ce soit pour l'entretien des voies de chemin de fer, des voiries et des parcs communaux, ou par les particuliers pour des usages multiples (6 à 10 % de la consommation totale selon l'ORP, Observatoire des Résidus de Pesticides). Les préparations utilisables par le grand public concernent des situations diverses : lutte contre les insectes (diffuseur électrique, sprays ou pièges), traitement du bois (fongicides et insecticides), rodenticides, produits antimoisissures, etc. D'après une étude française portant sur les utilisations domestiques des pesticides dans près de 2 300 foyers en 2003 [Lecomte et Auburtin 2006]⁵, 80 % d'entre eux ont déclaré stocker un ou plusieurs pesticides à leur domicile. Les pesticides inorganiques comme le sulfate de cuivre, les pyréthrinoides et les insecticides organophosphorés sont notamment très utilisés.

³ Le Code de la santé publique précise que, par « pesticide », on entend les insecticides, herbicides, fongicides, nématocides, acaricides, algicides, rodenticides et les produits antimoisissures organiques ainsi que les produits apparentés (notamment les régulateurs de croissance), leurs métabolites, produits de dégradation et de réaction pertinents.⁴ OPECST. Rapport sur pesticides et santé. Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, Assemblée nationale, Sénat, 2010, 262 p. ; ⁵ Lecomte J, Auburtin G. Residential exposure assessment to household pesticides based on usage analysis. Conférence internationale d'épidémiologie et d'exposition environnementale, Paris, 2006.

Il existe enfin des traitements à visée thérapeutique contenant des pesticides (shampoings anti-poux, etc.) ainsi que des traitements antiparasitaires des animaux domestiques (anti-tiques, antipuces, etc.).

Chez les individus qui ne sont pas professionnellement exposés à des pesticides, l'alimentation (y compris dans une moindre mesure, l'eau de boisson) est aujourd'hui considérée comme la principale source de contamination. Cependant, d'autres modes d'expositions, encore mal évalués sont possibles. Ainsi, l'air extérieur et intérieur, les sols contaminés ou les poussières des logements sont des sources potentielles d'exposition aux pesticides encore insuffisamment documentées.

En France, la surveillance des résidus de pesticides dans les denrées animales et d'origine animale, est gérée par la Direction Générale de l'alimentation (DGAL) du Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt. Pour les productions végétales, ce sont la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) et encore la DGAL grâce, notamment, aux services régionaux de la protection des végétaux (SRPV), qui sont en charge de cette tâche. Cette démarche de surveillance et de contrôle contribue également à un objectif général d'évaluation de l'exposition du consommateur aux résidus de pesticides centralisée au niveau européen. Dans ce cadre, l'Anses fournit chaque année un avis sur l'évaluation des expositions et des risques alimentaires *a posteriori* liés aux résidus de pesticides, permettant d'orienter les programmes de surveillance nationaux à venir des directions ministérielles [Anses 2012]. Le règlement (CE) n°396/2005 fixe les limites maximales de résidus de pesticides (LMR) dans les aliments, selon la nomenclature « denrée-LMR » définie par le règlement (CE) n°600/2010.

Parmi les résidus des pesticides, il est habituel de distinguer ceux qui sont issus d'usages historiques, tels que les « POP » (Polluants Organiques Persistants) ; ce sont des substances lipophiles, c'est-à-dire qui ont une forte affinité pour les graisses, sont bioaccumulables et faiblement biodégradables, et dont la demi-vie dans l'environnement et les organismes vivants est longue. Le DDT et ses métabolites, l'hexachlorobenzène (HCB), l'hexachlorocyclohexane (HCH) et ses isomères, regroupés sous le nom générique d'organochlorés (OC) sont des exemples de POP ; en raison de leur lipophilie, c'est dans les aliments d'origine animale (viande, poisson, produits laitiers) qu'ils sont retrouvés le plus fréquemment et aux concentrations les plus élevées.

La convention de Stockholm (22-23 mai 2001) a fixé une première liste de 12 POP auxquels il faut s'intéresser prioritairement. Ce sont des substances produites de façon intentionnelle dont la production est désormais réglementée, voire interdite pour certains : aldrine, chlordane, DDT, dieldrine, endrine, heptachlore, Mirex, toxaphène, hexachlorobenzène, PCB et des substances produites de façon non intentionnelle par les activités anthropiques : polychlorodibenzodioxines, polychlorodibenzofuranes. Récemment, le lindane et le chlordécone ont été ajoutés à la liste.

D'autres résidus de pesticides moins persistants que les OC sont fréquemment retrouvés dans de nombreux aliments d'origine végétale en raison de leur usage courant ; il s'agit en particulier des insecticides organophosphorés et pyréthrinoides.

L'évaluation des effets toxiques des pesticides est complexe car de nombreux paramètres sont à considérer tels que la nature du composé, la durée et la période d'exposition, l'effet des mélanges, la nature libre ou liée des résidus, son devenir dans l'organisme (métabolisme). Si l'expression de la toxicité aiguë est relativement bien connue, en revanche les liens entre certaines pathologies et des expositions anciennes, longues et à faibles doses sont mal connus et rendent difficile l'établissement d'une causalité.

En dépit de ces difficultés pour étudier les effets à long terme, la contamination par des résidus de pesticides peut entraîner une exposition chronique dont les effets suspectés sur la santé sont l'apparition de cancers, la perturbation du développement du fœtus et de l'enfant, des troubles de la reproduction, des systèmes endocrinien, immunitaire et/ou nerveux central.

Pour juger de l'impact sanitaire des pesticides, une meilleure connaissance de l'exposition de la population à ces substances et de leurs déterminants s'avère nécessaire dans un premier temps. L'étude ENNS a permis d'évaluer la présence ou non de certaines familles chimiques et les concentrations rencontrées au sein de la population générale. Elle porte en particulier sur trois familles de pesticides : les organochlorés, les organophosphorés et les pyréthrinoides.

Informations disponibles sur Internet

Quelques liens Internet sur les pesticides, leur toxicologie et les risques pour la santé sont fournis ci-dessous. L'InVS n'est pas responsable du contenu des pages Web d'une organisation particulière trouvée dans ces liens.

France

- InVS, Institut de veille sanitaire, dossier thématique sur les pesticides :
<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Pesticides>
<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Biosurveillance>
- Acta : réseau des instituts de filières animales et végétales : <http://www.acta.asso.fr/>
- Anses, Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail : <http://www.anses.fr/>
- Agritox : base de données toxicologiques sur les matières actives phytosanitaires.
<http://www.inra.fr/internet/Directions/DIC/presinra/SAQfiches/agritox.htm>

- e-phy : catalogue des produits phytopharmaceutiques et de leurs usages en France : <http://e-phy.agriculture.gouv.fr/>
- Inra : Institut national de la recherche agronomique : <http://www.inra.fr>
- ORP, Observatoire des résidus de pesticides : <http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr>
- SANDRE : portail eaufrance sur la normalisation et les données de références sur l'eau : <http://www.sandre.eaufrance.fr>

Étranger

- Agri-life – Agence texane de sécurité en agriculture : <http://agensafety.tamu.edu/>
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxfaq.html>
- Australian pesticides and veterinary medicines authority: <http://www.apvma.gov.au/>
- CDC - Pesticide information system : <http://www.cdc.gov/niosh/topics/pesticides/>
- Convention de Stockholm sur les POP : <http://chm.pops.int/>
- EPA – Pesticide registration status : <http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/status.htm>
- Extoxnet – Pesticide information profiles : <http://extoxnet.orst.edu/pips/ghindex.html>
- FAO : Food And Agriculture Organization of the United Nations : <http://www.fao.org>
- FOOTPRINT : outil d'évaluation et de gestion des pesticides en Europe : <http://www.herts.ac.uk/aeru/footprint>
- Health and safety executive – Pesticide regulation authority: <http://www.pesticides.gov.uk/>
- National agriculture safety data base: <http://www.nasdonline.org/>
- National pesticide information center : <http://npic.orst.edu/>
- Organisation Mondiale de la santé (OMS/WHO), pesticides : <http://www.who.int/ipcs/assessment/en/>
- Toxnet HSDB (Hazardous Substances DataBank) : regroupement de bases de données toxicologiques : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>

Corrélations des concentrations sériques et urinaires de pesticides

Plusieurs pesticides peuvent être retrouvés simultanément dans l'organisme humain, notamment parce que les sources d'exposition peuvent être communes. C'est pourquoi une étude des corrélations des divers biomarqueurs de pesticides mesurés dans ENNS a été réalisée. Les corrélations (coefficient de Spearman) entre les biomarqueurs de pesticides sont indiquées dans les tableaux ci-dessous.

Le tableau 35 présente les corrélations entre les substances organochlorées dosées dans le sérum ; on y observe de fortes corrélations ($r \geq 0,50$) entre les concentrations sériques :

- des PCB-NDL fortement chlorés (PCB138, 153, 180 et de leur somme (PCB totaux ou somme des 6 PCB)),
- de DDT et DDE,
- d'HCB, de β -HCH et de DDE,
- et de ces trois biomarqueurs (HCB, β -HCH et DDE) avec chacun des 3 PCB-NDL fortement chlorés (PCB138, 153, 180) ou leur somme.

En revanche, l' α -HCH et le DDT sont assez faiblement corrélés aux autres biomarqueurs des substances organochlorées dosées dans ENNS (hormis la corrélation du DDT avec son métabolite le DDE).

Le tableau 36 montre que les substances organochlorées dosées dans le sérum (HCB, HCH, DDT et DDE, PCB) sont assez peu corrélées aux substances organochlorées dosées dans l'urine (chlorophénols). Les corrélations les plus élevées ($r \geq 0,20$) présentées en gras sont observées pour les concentrations urinaires de PCP, le 2,4,6-TCP et le MCP avec les concentrations sériques de PCB-NDL fortement chlorés ou leur somme, le β -HCH et l'HCH, les corrélations des concentrations urinaires du 2,4,6-TCP et du MCP avec la concentration sérique du PCB 180 étant cependant plus faibles. La concentration urinaire du 2,4,5-TCP est corrélée avec les mêmes biomarqueurs que celle du 2,4,6-TCP, mais les coefficients de corrélation sont plus faibles.

Quant au 2,4-DCP et au 2,5-DCP, ils sont peu ou pas corrélés aux autres biomarqueurs organochlorés sériques.

Le tableau 37 montre que les biomarqueurs urinaires de pesticides dosés dans ENNS (organochlorés, organophosphorés et pyréthrinoides) sont globalement assez peu corrélés entre eux. On observe néanmoins des corrélations fortes entre :

- deux biomarqueurs de l'exposition aux pesticides organochlorés (2,4-DCP et 2,5-DCP),
- trois biomarqueurs de l'exposition aux pyréthrinoides (cis-Cl₂CA, trans- Cl₂CA et 3-PBA),
- et entre des biomarqueurs de pesticides organophosphorés (DMTP et DMTDP d'une part et DEP et DETP d'autre part).

Tableau 35 - Coefficients de corrélation (Spearman) entre les substances organochlorées dosées dans le sérum - ENNS 2006/7

	HCB	α -HCH	β -HCH	DDT	DDE	PCB Totaux	Somme 6 PCB	PCB138	PCB153	PCB180	PCB28	PCB52	PCB101
HCB	1	0,15 <0,0001	0,84 <0,0001	0,34 <0,0001	0,59 <0,0001	0,67 <0,0001	0,67 <0,0001	0,73 <0,0001	0,71 <0,0001	0,54 <0,0001	0,12 0,015	0,03 NS	0,26 <0,0001
α -HCH		1	0,18 0,001	0,01 0,92	0,12 0,02	0,13 0,008	0,13 0,008	0,13 0,013	0,14 0,005	0,12 0,023	-0,08 0,097	0,08 0,12	0,08 0,11
β -HCH			1	0,35 <0,0001	0,62 <0,0001	0,75 <0,0001	0,75 <0,0001	0,79 <0,0001	0,77 <0,0001	0,63 <0,0001	0,10 0,04	0,04 NS	0,29 <0,0001
DDT				1	0,52 <0,0001	0,29 <0,0001	0,30 <0,0001	0,34 <0,0001	0,31 <0,0001	0,22 <0,0001	0,014 0,005	0,05 NS	0,27 <0,0001
DDE					1	0,56 <0,0001	0,56 <0,0001	0,64 <0,0001	0,61 <0,0001	0,39 <0,0001	0,12 0,015	0,03 NS	0,30 <0,0001
PCB Totaux						1	0,99	0,96 <0,0001	0,99 <0,0001	0,95 <0,0001	0,10 0,05	0,05 0,37	0,33 <0,0001
Somme PCB							1	0,96 <0,0001	0,99 <0,0001	0,95 <0,0001	0,11 0,03	0,05 0,30	0,34 <0,0001
PCB138								1	0,98 <0,0001	0,83 <0,0001	0,12 0,02	0,05 0,33	0,34 <0,0001
PCB153									1	0,90 <0,0001	0,10 0,05	0,04 0,47	0,34 <0,0001
PCB180										1	0,08 0,13	0,04 0,38	0,28 <0,0001
PCB28											1	0,31 <0,0001	0,11 0,03
PCB52												1	-0,01 0,89
PCB101													1

Coefficient de corrélation et degré de significativité ; NS : non significatif ; en gras : coefficients de corrélation >0,50

Tableau 36 - Coefficients de corrélation (Spearman) entre les substances organochlorées dosées dans le sérum et l'urine

	HCB	α -HCH	β -HCH	DDT	DDE	PCB Totaux	Somme 6 PCB	PCB138	PCB153	PCB180	PCB28	PCB52	PCB101
4-MCP	0,29 <0,0001	-0,02 0,77	0,26 <0,0001	0,10 0,06	0,15 0,01	0,22 <0,0001	0,22 <0,0001	0,21 <0,0001	0,22 <0,0001	0,19 <0,01	-0,01 0,81	-0,08 0,15	0,06 0,28
2,4-DCP	0,11 0,04	0,0015 0,98	0,06 0,24	0,07 0,18	0,08 0,15	0,10 0,07	0,10 0,07	0,09 0,09	0,09 0,09	0,10 0,06	-0,03 0,59	-0,05 0,33	0,02 0,74
2,5-DCP	0,16 0,01	-0,03 0,55	0,11 0,05	0,10 0,07	0,11 0,04	0,10 0,06	0,10 0,06	0,11 0,04	0,10 0,06	0,08 0,16	0,01 0,84	-0,03 0,57	0,08 0,13
2,4,5-TCP	0,18 0,01	0,11 0,04	0,24 <0,0001	0,12 0,03	0,12 0,03	0,19 <0,01	0,19 <0,01	0,18 <0,01	0,19 <0,01	0,18 <0,01	0,19 <0,01	0,10 0,08	0,10 0,06
2,4,6-TCP	0,25 <0,0001	0,02 0,77	0,22 <0,0001	0,12 0,04	0,12 0,03	0,20 <0,01	0,20 <0,01	0,22 <0,0001	0,21 <0,0001	0,17 <0,01	0,15 0,01	-0,03 0,62	0,10 0,06
PCP	0,21 0,01	0,05 0,36	0,27 <0,0001	0,11 0,04	0,15 0,01	0,33 <0,0001	0,34 <0,0001	0,31 <0,0001	0,32 <0,0001	0,33 <0,0001	0,12 0,04	-0,01 0,85	0,18 <0,01

Coefficient de corrélation et degré de significativité ; en gras : coefficients de corrélation >0,20

Tableau 37 - Coefficients de corrélation (r de Spearman et p) entre les biomarqueurs de pesticides ou leur métabolites dosées dans l'urine - ENNS 2006/7

	4-MCP	2,4-DCP	2,5-DCP	2,4,5-TCP	2,4,6-TCP	PCP	3-PBA	Br ₂ CA	dis-Cl ₂ CA	trans-Cl ₂ CA	DMP	DMTP	DMDTP	DEP	DETP	DEDTP
MCP	1,00 *	0,21 <0,0001	0,13 0,01	0,25 <0,0001	0,21 <0,0001	0,15 0,003	0,06 0,24	0,02 0,73	0,04 0,42	0,04 0,44	0,08 0,10	0,15 0,002	0,15 0,002	0,05 0,36	0,19 0,001	0,14 0,005
2,4-DCP		1,00	0,61 <,0001	0,13 0,01	0,16 0,00	0,07 0,17	0,10 0,05	0,08 0,12	0,06 0,23	0,04 0,43	-0,05 0,34	0,01 0,83	0,04 0,39	0,00 0,97	0,04 0,38	0,04 0,45
2,5-DCP			1,00	0,12 0,02	0,10 0,05	0,07 0,15	0,07 0,14	0,11 0,04	0,05 0,34	0,02 0,73	-0,10 0,05	-0,10 0,06	-0,02 0,67	0,02 0,72	0,01 0,91	0,00 0,93
2,4,5-TCP				1,00	0,38 <0,0001	0,29 <0,0001	-0,03 0,51	-0,08 0,11	-0,01 0,80	-0,04 0,47	0,04 0,43	0,03 0,62	0,06 0,21	0,06 0,22	0,13 0,01	0,17 0,00
2,4,6-TCP					1,00	0,32 <0,0001	0,02 0,73	-0,02 0,70	0,05 0,30	-0,02 0,70	0,04 0,39	0,06 0,23	0,12 0,02	0,11 0,03	0,10 0,05	0,09 0,07
PCP						1,00	0,01 0,79	-0,06 0,24	0,07 0,17	-0,02 0,68	0,06 0,27	0,03 0,60	0,12 0,02	0,06 0,24	0,13 0,01	0,10 0,05
3-PBA							1,00	0,40 <0,0001	0,68 <0,0001	0,72 <0,0001	0,05 0,34	0,16 0,00	0,18 0,00	0,12 0,01	0,16 0,001	0,14 0,01
Br ₂ CA								1,00	0,18 0,00	0,14 0,00	0,19 0,00	0,19 0,00	0,18 0,00	0,004 0,94	0,06 0,24	0,06 0,27
dis-Cl ₂ CA									1,00	0,79 <0,0001	0,10 0,06	0,10 0,04	0,12 0,01	0,12 0,02	0,12 0,02	0,13 0,01
trans-Cl ₂ CA										1,00	0,05 0,29	0,07 0,15	0,05 0,36	0,11 0,03	0,11 0,03	0,11 0,03
DMP											1,00	0,57 <0,0001	0,46 <0,0001	0,31 <0,0001	0,29 0,01	0,14 0,01
DMTP												1,00	0,79 <0,0001	0,49 <0,0001	0,30 <0,0001	
DMDTP													1,00	0,36 <0,0001	0,31 <0,0001	
DEP														1,00	0,61 <0,0001	0,24 <0,0001
DETP															1,00	0,30 <0,0001
DEDTP																1,00

III.1 Pesticides organochlorés

Information générale

Sources d'exposition et utilisations

Les insecticides organochlorés, dont le DDT, sont efficaces contre de nombreux insectes. Un certain nombre d'organochlorés, dont l'hexachlorobenzène et le pentachlorophénol, ont été utilisés principalement comme fongicides et antimicrobiens. Ces produits chimiques ont été introduits dans les années 1940 et beaucoup de leurs utilisations ont été limitées en raison de leur persistance dans l'environnement. Bien que beaucoup de ces produits chimiques ne soient plus utilisés en France, d'autres pays continuent à les employer.

Devenir dans l'environnement

Les pesticides organochlorés entrent dans l'environnement du fait de leur emploi, des émissions des installations industrielles qui les produisent ou par le dépôt de déchets contaminés dans des décharges. Ces pesticides sont habituellement des composés semi-volatils, une propriété qui favorise le transport de ces substances sur de longues distances dans l'atmosphère. La volatilisation peut se produire à partir des végétaux et du sol sur lesquels on a appliqué ces pesticides [UNEP 1996] ; en effet, adsorbés sur des particules dans le sol, ils peuvent être mis en suspension dans l'air. Dans les systèmes aquatiques, les pesticides organochlorés sont adsorbés sur les sédiments dans l'eau. Du fait de leur lipophilie, ils ont la capacité de s'accumuler dans les graisses animales, tant chez les animaux terrestres que chez les animaux aquatiques.

Plusieurs pesticides organochlorés font l'objet d'interdictions via le règlement européen CE n° 850/2004 sur les POP, la convention de Stockholm et/ou le protocole d'Aarhus (Annexe 4). Ainsi, l'hexachlorobenzène ou le DDT, comptent parmi les douze polluants organiques persistants (POP) de la Convention de Stockholm (2001) qui vise à réduire et/ou éliminer les rejets de ces substances dans l'environnement. À ce titre, ils font l'objet de contrôles internationaux.

Sources d'exposition de la population

Parce que ces produits chimiques sont solubles dans les graisses, ils sont retrouvés à de plus fortes concentrations dans les aliments gras et en particulier, dans les graisses animales. Dans la population générale, l'alimentation est la source principale d'exposition aux pesticides organochlorés, principalement par l'ingestion d'aliments riches en graisses animales (comme le lait, les produits laitiers et certains poissons). L'eau potable et l'air sont des sources mineures d'exposition aux organochlorés. Les enfants en bas âge peuvent être exposés à ces produits chimiques par le lait maternel et le fœtus peut être exposé in utero via le placenta.

Les travailleurs peuvent, en principe, être exposés aux pesticides organochlorés lors de leur production, leur formulation et leur conditionnement, ou du fait de leur application. Cependant, ces expositions professionnelles ont à peu près toutes disparues avec le retrait du marché des pesticides organochlorés. Les expositions professionnelles résiduelles résultent de la manipulation ou de l'usinage de matériaux traités par ces pesticides (charpentes ou meubles anciens traités par du pentachlorophénol), du travail sur des sols pollués par ces pesticides, de l'intervention sur des déchets contaminés...

Devenir dans l'organisme et effets sanitaires

Tous les pesticides organochlorés sont des composés aryles, cycloalkyles ou hétérocycliques chlorés ; ils ont en commun une forte stabilité et une grande lipophilie, mais ils sont assez divers chimiquement et varient dans leurs mécanismes d'action. Les molécules qui ont été les plus utilisées peuvent être classées en quatre catégories : dichlorodiphénylétanes (par exemple, DDT), cyclodiènes (par exemple, heptachlore, dieldrine), benzènes chlorés (par exemple, hexachlorobenzène (HCB)) et les chlorocyclohexanes (par exemple, hexachlorocyclohexane (HCH)).

Tous les pesticides organochlorés sont absorbés par voies respiratoire, cutanée ou digestive. L'ingestion est généralement la voie d'entrée dominante dans l'organisme. Cependant, le passage transcutané est assez variable d'une molécule à l'autre : par exemple, l'absorption de la dieldrine à travers la peau est excellente, celle du DDT est faible. À cause de leur faible volatilité, les pesticides organochlorés ne sont généralement présents qu'en faible concentration dans l'atmosphère ; cependant, comme indiqué plus haut, ils peuvent s'y trouver absorbés sur des poussières (de sol, de bois traité, etc.). Le passage de la barrière digestive peut être important ; en raison, de la lipophilie des pesticides organochlorés, il est très influencé par la nature des aliments présents dans le tube digestif.

La lipophilie de ces substances détermine aussi leur distribution dans l'organisme. C'est dans le tissu adipeux que les concentrations les plus élevées sont observées. En raison de leur lente métabolisation, tous les organochlorés sont susceptibles de s'accumuler. Toutefois, l'efficacité du processus de métabolisation reste très variable d'un composé à l'autre : le DDT et son principal métabolite le dichlorodiphényldichloréthylène (DDE) sont très lentement transformés et éliminés, alors que le méthoxychlore, chimiquement proche, est bien plus rapidement métabolisé : les deux premiers s'accumulent et sont très persistants, le troisième beaucoup moins. De même, les capacités d'accumulation de l'hexachlorocyclohexane sont très variables d'un isomère à l'autre et la dieldrine est beaucoup plus lentement métabolisée que son isomère l'endrine. Le principal système enzymatique impliqué dans le métabolisme des pesticides organochlorés

est celui des monooxygénases à cytochrome P450. Plusieurs isoenzymes sont impliqués ; ils catalysent la déchloration et parfois la désalkylation des organochlorés. Les autres voies métaboliques concernées sont des conjugaisons (glucuroconjugaison et/ou conjugaison au glutathion avec production de mercapturates).

Les pesticides organochlorés inchangés sont faiblement excrétés dans la bile ou à travers la paroi intestinale. Les métabolites plus hydrosolubles sont éliminés dans les urines. Du fait de leur lipophilie, les pesticides organochlorés ont aussi une importante excrétion lactée, suffisante pour être une source importante de contamination des consommateurs de lait.

Les pesticides organochlorés sont considérés comme potentiellement cancérogènes et susceptibles d'engendrer des perturbations endocriniennes.

Interprétation des niveaux de pesticides organochlorés

L'indicateur biologique de l'exposition à un pesticide organochloré peut être la molécule parente ou son métabolite dans la matrice biologique appropriée ; par exemple, le DDT se métabolise en DDE. Les concentrations de ces produits chimiques peuvent refléter des expositions récentes, anciennes ou les deux. Certains métabolites peuvent être produits par la biotransformation de plusieurs pesticides. En plus de refléter l'exposition au pesticide parent, le niveau du métabolite dans le sang ou dans l'urine peut aussi résulter au moins partiellement de l'exposition au métabolite lui-même s'il était présent dans l'environnement de la personne. Les effets d'une exposition aux pesticides organochlorés sur la santé de la population générale aux niveaux actuels d'exposition sont mal connus.

Les tableaux suivants présentent les distributions de pesticides organochlorés parents et leurs métabolites mesurés dans cette étude au niveau sérique pour l'hexachlorobenzène (HCB), l'hexachlorocyclohexane (HCH, isomères α , β et γ), le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) et son métabolite, le dichlorodiphényldichloréthylène (DDE), et dans l'urine pour divers chlorophénols (4-MCP, 2,4-DCP, 2,5-DCP, 2,6-DCP, 2,3,4-TCP, 2,4,5-TCP, 2,4,6-TCP et PCP).

Plusieurs de ces substances ont été considérées prioritaires dans le cadre de cette étude, en tant que substances inscrites au protocole d'Aarhus relatif à la pollution atmosphérique transfrontière par les POP et/ou de la convention de Stockholm dans le cadre du programme des Nations unies pour l'environnement.

III.1.1 Hexachlorobenzène (HCB)

I. Fiche synthétique

Nom(s) Hexachlorobenzène (HCB) Perchlorobenzene	Formule : C_6Cl_6 	CAS 118-74-1	Famille Organochlorés	Convention de Stockholm : OUI Circ : 2B UE : 2
Utilisations / Production <u>Utilisations</u> : Fongicide : traitement des graines (enrobage des semences et traitement des sols), préservation du bois Procédés de fabrication (aluminium, électrodes en graphite, caoutchouc, produits militaires pyrotechniques, composés aromatiques chlorés) <u>Production</u> : Production d'HCB interdite en 1988 Sources involontaires de production : Procédés de fabrication (industrie du chlore et des solvants chlorés) <u>Forme</u> : solide cristallin blanc				
Environnement Persistant dans l'environnement, très peu biodégradable. Concentration dans les sols (~0,1-1 µg/kg) dans les sédiments (~10-100 µg/kg).	Alimentation <u>Apport alimentaire</u> : ~ 0,1 ng/kg pc/j <u>Contributeurs</u> : aliments riches en graisse, poissons, coquillages et crustacés	Eau <u>Solubilité</u> : Insoluble dans l'eau, liaison aux sédiments et particules en suspension <u>Concentration</u> : <input type="checkbox"/> eaux de surface et eau de mer <1 ng/L à quelques ng/L <input type="checkbox"/> Norme française dans l'eau potable : 0,1 µg/L Vmax= 0,05 µg/L	Air <u>Volatilité</u> : faible <u>Concentration</u> : <1 ng/m ³ dans l'air extérieur	Exposition professionnelle BAT Allemagne et VRef Suisse : 150 µg/L (plasma ou sérum)
Métabolisme <u>Accumulation</u> : tissu adipeux, moelle osseuse, glandes surrénales, foie, reins <u>Excrétion dans le lait</u> : Oui <u>Demi-vie d'élimination chez l'homme</u> : environ 3 ans <u>Voies d'élimination et métabolites</u> selles : HCB urines : Chlorophénols (tri, tétra, penta-chlorophénols), pentachlorothiophénol, tétrachlorohydroquinone, penta et tétrachlorobenzène <u>Passage de la barrière transplacentaire</u> : Oui				
Toxicité <u>Cutanée</u> : porphyrie cutanée tardive, lésions avec décoloration <u>Neurologique</u> : asthénie, paresthésies, neuropathies périphériques, myotonie <u>Hépatique</u> : hépatomégalie, hyperplasie hépatocytaire, cytolyse hépatique, augmentation de l'activité des enzymes hépatiques, porphyrie cutanée tardive <u>Fœtotoxicité / tératogénicité</u> : mortalité, troubles immunitaires chez le nouveau né, malformations <u>Carcinogénicité</u> : classé 2B par le Circ (cancérogène possible pour l'homme) et catégorie 2 (agents probablement cancérogènes pour l'espèce humaine) par l'UE : foie, rein, thyroïde <u>Autres</u> : hypothyroïdie, hypertrichose, arthropathies, ulcération, photosensibilité, effets osseux, perte de cheveux, altération de la synthèse des hormones sexuelles				
Commentaires sur le/les biomarqueur(s) associés HCB sérique : représentatif de la charge corporelle Métabolites urinaires : PCP, 2,4,5-TCP, 2,4,6-TCP : - Autres sources de PCP urinaire : exposition au PCP ou à d'autres hydrocarbures chlorés (pentachlorobenzène, l'hexachlorocyclohexane, ou le pentachloronitrobenzène) - Autres sources de 2,4,5-TCP et 2,4,6-TCP urinaires : exposition à d'autres hydrocarbures chlorés (HCH)				

2. Information générale

Sources d'exposition et utilisations

Utilisations

L'hexachlorobenzène (HCB, C_6Cl_6) est un pesticide organochloré introduit en 1933 et qui a principalement été utilisé dans le passé, en France, comme fongicide pour le traitement des semences (blé, orge, avoine, seigle, oignon), notamment contre la carie du blé et pour le traitement des sols.

L'HCB a également pu être employé, en France ou à l'étranger, dans plusieurs procédés industriels : préservation du bois, production de certains caoutchoucs synthétiques (notamment pneus), de produits pyrotechniques (notamment balles traçantes), fusion de l'aluminium (agent fondant). Il peut (ou a pu) aussi être généré lors de l'incinération de déchets ou comme impureté lors de procédés de fabrication de divers composés organiques chlorés comme certains hydrocarbures chlorés (par exemple le tétrachlorure de carbone, le perchloroéthylène, le trichloroéthylène) et certains pesticides (chlorothalonil, piclorame, pentachlorophénol). C'est également un sous-produit possible de la production de chlore et de soude par électrolyse. Il est présent à titre d'impureté dans plusieurs formulations de pesticides, notamment le pentachlorophénol et le diclorane. Pour éviter ses effets nocifs sur l'environnement et la santé humaine, sa production et sa commercialisation ont été interdites en France en 1988 et en 1993 en Europe.

Devenir dans l'environnement

Les principales sources d'HCB dans l'environnement sont les sous-produits de la fabrication et de l'utilisation de solvants chlorés, l'application de pesticides contaminés par de l'HCB, l'incinération de déchets organiques, en présence de source de chlore. Les incinérateurs peuvent rejeter du HCB suite à une décomposition thermique incomplète de produits chlorés (comme les chlorobenzènes, les PCB, le pentachlorophénol, le chlorure de polyvinyle). L'HCB a été détecté dans les rejets de certaines industries comme les fabricants de peinture, les producteurs de charbon et d'acier, les usines de pâte et papier, les industries textiles, les producteurs de pièces pyrotechniques, les fonderies d'aluminium, les producteurs de savon et les entreprises de préservation du bois.

L'hexachlorobenzène est un composé relativement persistant dans l'environnement. Ses propriétés chimiques (faible solubilité dans l'eau, stabilité élevée et semi-volatilité) favorisent son transport sur de longues distances ; l'HCB a été détecté dans l'air, l'eau et les organismes de l'Arctique. Il s'est accumulé dans les sédiments des fonds des lacs et des cours d'eau.

Les eaux brutes souterraines ou superficielles utilisées pour la production d'eau potable doivent respecter les limites de qualité fixées par les annexes II et III de l'arrêté du 11 janvier 2007, à savoir 2 $\mu\text{g/L}$ par substance individuelle et 5 $\mu\text{g/L}$ pour le total des pesticides. L'annexe 1 de cet arrêté retient, pour les eaux de consommation, les limites de qualité suivantes : a) 0,10 $\mu\text{g/L}$ pour chaque substance de pesticide, à l'exception de l'aldrine, la dieldrine, l'heptachlore et l'heptachloroépoxyde : 0,03 $\mu\text{g/L}$ et b) 0,50 $\mu\text{g/L}$ pour le total des pesticides quantifiés. Pour l'HCB, la limite de qualité est donc de 0,1 $\mu\text{g/L}$ dans l'eau destinée à la consommation humaine ; cependant, cette valeur est supérieure à la valeur sanitaire maximale ($V_{\text{max}} = 0,05 \mu\text{g/L}$, DGS/EA4/2010/424 du 9 décembre 2010), si bien que des restrictions d'usages pourront être proposées, même en l'absence de non-conformité, sur la base de l'article R. 1321-29 du CSP.

L'HCB reste fixé fortement dans les sols ; il y est très peu biodégradable. Sa demi-vie dans le sol à partir d'études de dégradation aérobie et anaérobie a été estimée entre 2,7 et 22,9 années. Dans les sols considérés comme non contaminés, en Europe, la concentration d'HCB est habituellement de quelques dixièmes de microgrammes à quelques microgrammes par kilogramme de poids sec. Elle peut atteindre plusieurs dizaines ou plusieurs centaines de $\mu\text{g/kg}$ dans les sédiments. Sa grande résistance à la dégradation et sa forte affinité pour les graisses lui permettent de se concentrer dans les graisses des organismes vivants.

Sources d'exposition de la population

Dans la population générale, l'**alimentation**, notamment les aliments riches en graisses (comme la viande), peut être une source significative d'exposition à l'HCB. La limite maximale de résidus varie de 0,01 mg/kg de matière grasse (MG) pour le lait à 0,2 mg/kg MG pour les autres denrées d'origine animale. Dans l'étude de l'alimentation totale (EAT2, [Anses 2011]) de l'Anses, aucun résidu d'HCB n'a été détecté dans 99,7 % des échantillons alimentaires analysés ($n=1223$) ; il a été détecté dans 3 échantillons de viande (dinde, merguez). Les teneurs moyennes dans les aliments sont généralement de l'ordre du centième de $\mu\text{g/kg}$ mais certains aliments peuvent en apporter des quantités importantes (poissons de lacs, coquillages et crustacés dans certaines régions...). Dans EAT2, les teneurs moyennes en HCB estimées étaient comprises entre 0,1 $\mu\text{g/kg}$ et 1,85 $\mu\text{g/kg}$ pour la charcuterie et entre 0,03 $\mu\text{g/kg}$ et 2 $\mu\text{g/kg}$ pour la volaille et le gibier. Sous l'hypothèse haute, l'exposition moyenne de la population a été estimée à 0,1 $\mu\text{g/kg}$ pc/j. Les principaux contributeurs aux apports en HCB sont la charcuterie (67 % des apports totaux), les volailles et le gibier (33 % des apports) [Nougadère 2012]. Aucun dépassement de la dose journalière tolérable provisoire (DJTP) n'a été observé chez les adultes ou chez les enfants si bien que l'Anses conclut que le risque lié à l'exposition au HCB via l'alimentation ne constitue pas un problème de santé publique en France.

Comme il ne se dissout pas facilement dans l'eau, il n'est pas habituellement retrouvé en concentration élevée dans l'eau potable. Sa concentration dans les eaux de surface et l'eau de mer est habituellement inférieure à 1 ng/L ou de quelques ng/L. Ainsi, à l'occasion de mesures en 1995-1996 dans les eaux côtières de la Manche, les concentrations d'HCB étaient comprises entre 1 et 10 ng/L. Néanmoins, dans le Rhin, l'hexachlorobenzène est un polluant historique et a été considéré comme substance prioritaire à partir de 1987 et suivi régulièrement ; en 1997 et 1998 ses concentrations avaient sensiblement diminué [Ineris 2004].

Dans l'**air extérieur**, de faibles concentrations d'HCB (généralement inférieures à 1 ng/m³) ont aussi été mesurées. Des concentrations plus élevées ont été rapportées dans des sites de production de solvants chlorés et/ou à leur proximité. Les concentrations d'HCB dans l'**air intérieur** sont, en règle générale, un peu plus élevées que celles mesurées dans l'air extérieur sur le même site. L'exposition professionnelle ou la résidence près d'une zone industrielle peuvent être des sources d'HCB [Barber 2005; Sunyer 2002 ; Herrero 1999]. Des **travailleurs** dans des industries chimiques peuvent être exposés à l'HCB par voie respiratoire ou cutanée. Par ailleurs, des impuretés d'hepta- et d'octachlorodibenzodioxines et dibenzofuranes sont généralement détectables dans l'HCB technique.

Devenir dans l'organisme et effets sanitaires

Devenir dans l'organisme

Chez l'homme, l'HCB peut être absorbé par ingestion (majoritairement), par contact cutané et faiblement par inhalation (du fait de sa faible volatilité). L'absorption digestive est très variable (comprise entre 6 et 82 %) et fortement dépendante des agents associés (6 % dans l'eau ; 82 % dans des squalènes). Du fait de sa lipophilie, l'HCB absorbé s'accumule dans le tissu adipeux. De fortes concentrations ont été également mesurées dans le foie, la moelle osseuse, les glandes surrénales, les reins. Il peut rester stocké dans les graisses de l'organisme pendant de nombreuses années. L'HCB traverse librement la barrière placentaire dans toutes les espèces animales et chez l'homme. Du fait de sa lipophilie, son excrétion dans le lait maternel est importante et peut être une source de contamination majeure des nourrissons.

L'HCB est métabolisé très lentement dans le foie. Son métabolisme consiste principalement en une ou plusieurs déchloration suivies d'une oxydation ou d'une conjugaison au glutathion. Les déchloration et les oxydations sont principalement catalysées par des monooxygénases à cytochrome P450 (en particulier, les CYP3A1, CYP3A2 et CYP3A4). Il produit principalement du pentachlorophénol (PCP) libre et conjugué. Les autres métabolites notables sont la tétrachlorohydroquinone et le pentachlorothiophénol, le pentachlorobenzène, le tétrachlorobenzène, les 2,4,5- et 2,4,6-trichlorophénols (TCP), les 2,3,4,6- et 2,3,5,6-tétrachlorophénols et le tétrachloro-1,4-benzènedithiol. Le 2,3,4-trichlorophénol et les autres tétrachlorophénols ne sont présents que sous forme de traces.

Chez l'homme, l'excrétion est principalement urinaire, sous forme de chlorophénols libres et conjugués. Elle est lente, avec des demi-vies d'élimination cependant très variables d'une étude à l'autre, comprises en moyenne entre 4 et 8 ans [Ineris 2011] ; chez le singe elle est environ de 3 ans.

Effets sanitaires

L'exposition à l'hexachlorobenzène est associée à des **effets cutanés, hépatiques et neurotoxiques**. Une exposition répétée et de courte durée au HCB a des effets essentiellement hépatotoxiques et neurologiques. Les effets d'une exposition subchronique au HCB ressemblent à ceux observés au cours d'études sur l'exposition de courte durée, mais ils se manifestent généralement à des doses plus faibles.

L'épisode le plus connu associé à des effets de l'HCB chez l'être humain concerne l'ingestion de semences de céréales traitées à l'HCB dans l'est de la Turquie entre 1954 et 1959. Plus de 600 cas de porphyrie cutanée tardive (trouble du métabolisme des porphyrines entraînant la survenue d'éruptions cutanées bulleuses sur les parties exposées à la lumière) ont été rapportés, principalement chez les enfants. Les lésions cutanées laissent fréquemment des cicatrices pigmentées. Chez certains de ces malades des troubles neurologiques persistants ont également été observés : asthénie, paresthésies, tremblements, encéphalopathie convulsivante, neuropathies périphériques, myotonie. L'apparition des lésions cutanées, de signes neurologiques et de perturbations du métabolisme des porphyrines a été observée pour des prises estimées de 50 à 200 mg/jour pendant plusieurs mois. La mortalité a atteint jusqu'à 14 %. Les mères qui ont ingéré les semences ont transmis l'HCB à leurs enfants par passage placentaire et par leur lait.

L'HCB est un inducteur de la synthétase de l'acide delta-aminolévulinique et un inhibiteur de l'uroporphyrine décarboxylase. Biologiquement, le trouble du métabolisme des porphyrines induit par l'HCB se caractérise par une augmentation des concentrations d'acide delta-aminolévulinique et d'uroporphyrines dans les urines, de celles d'uroporphyrines et de coproporphyrine dans les selles.

L'épidémie turque de porphyrie cutanée tardive induite par l'exposition à l'HCB a permis de mettre en évidence des effets **reprotoxiques**. L'exposition à l'HCB a augmenté le risque d'avortement chez les femmes exposées. Une fœtotoxicité a été observée chez les enfants exposés *in utero* et/ou du fait de l'allaitement, avec une mortalité très élevée. Les nouveau-nés de mères atteintes de porphyrie cutanée tardive ou qui avaient consommé du pain contaminé par de l'HCB présentaient un ensemble de symptômes appelés pembe yara («lésion rose»), comportant des lésions cutanées (association d'une épidermolyse bulleuse et d'un érythème annulaire) et des troubles neurologiques et cardio-respiratoires. Environ 95 % de ces enfants sont morts moins d'un an après la naissance. Des suivis de 20 à 30 ans effectués auprès d'individus exposés ont révélé la persistance d'anomalies neurologiques (polyneuropathies), morphologiques (petite taille, malformations des mains) et osseuses (ostéoporose et ostéosclérose).

Des études ont montré aussi de discrets troubles immunitaires chez les enfants exposés *in utero*, mais en présence de co-expositions à d'autres substances organochlorés [ATSDR p 108].

Des excès de risque d'hypertrichose, d'hirsutisme, d'arthropathies, de pathologie thyroïdienne et hépatique (hépatomégalie et augmentation de l'activité des enzymes hépatiques) sont également rapportés dans des populations exposées à l'HCB.

Expérimentalement chez les animaux de laboratoire, les effets associés à l'HCB sont avant tout hépatotoxiques et neurologiques. Des troubles du métabolisme des porphyrines, des effets cutanés, une hypothyroïdie et des effets immunosupresseurs ont aussi été observés.

On a également signalé que l'HCB est responsable d'effets nocifs sur la reproduction et les tissus de l'appareil génital. L'HCB a une toxicité ovarienne et il a altéré la synthèse des hormones sexuelles dans plusieurs espèces animales. Des effets sur le développement fœtal ont également été rapportés chez l'animal : l'HCB est fœtotoxique ; un excès de risque de malformations est également rapporté dans une étude chez la souris, mais l'HCB utilisé pouvait contenir des impuretés de polychlorodibenzodioxines (PCDD) et de polychlorodibenzofuranes (PCDF) et les malformations observées étaient semblables à celles induites par les PCDD/F. La mortalité était élevée chez les petits de rates dont le régime alimentaire renfermait de l'HCB.

Actuellement, l'HCB n'est classé dans aucune des 6 catégories d'agents toxiques pour la reproduction dans l'Union européenne.

La cancérogénicité de l'HCB a fait l'objet de 4 études par voie orale chez le rat, 1 chez la souris et 1 chez le hamster. L'HCB a induit des tumeurs hépatiques dans les 3 espèces et des tumeurs rénales dans les deux sexes pour seulement une des 4 études conduites chez le rat. Il a aussi induit des hémagio-endothéliomes chez le hamster. Il a eu un effet promoteur de l'induction de tumeurs hépatiques par d'autres substances, chez le rat et la souris.

Chez l'Homme, une dizaine d'études cas-témoin ont recherché un excès de risque de cancer du sein associé à l'exposition à l'HCB (évaluée par la concentration de cette substance dans des tissus ou dans le sang). La plupart d'entre elles sont négatives. Une seule montre un excès de risque significatif quand les femmes dont la concentration d'HCB est située dans les 3 quartiles supérieurs sont comparées à celles dont la concentration d'HCB est située dans le quartile inférieur, mais l'examen détaillé des résultats n'est pas en faveur d'une relation dose-effet.

À partir des données chez l'animal, le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) a considéré dans sa dernière évaluation, qu'il y avait des preuves suffisantes de la cancérogénicité de l'HCB chez l'animal et que les données épidémiologiques ne permettaient pas d'évaluation. Il a classé l'HCB dans le groupe 2B des agents **cancérogènes possibles pour l'homme**. Dans l'Union européenne, l'HCB appartient à la catégorie 2 (1B CLP) des agents probablement cancérogènes pour l'espèce humaine.

Interprétation des concentrations sériques d'hexachlorobenzène

La concentration sérique d'HCB reflète sa charge corporelle.

Le pentachlorophénol (PCP), le 2,4,5-trichlorophénol (2,4,5-TCP) et le 2,4,6-trichlorophénol (2,4,6-TCP) sont des métabolites urinaires de l'HCB. Toutefois, le PCP urinaire peut aussi résulter de l'exposition au PCP lui-même ou à d'autres hydrocarbures chlorés, comme le pentachlorobenzène, l'hexachlorocyclohexane, ou le pentachloronitrobenzène. De même, le 2,4,5-TCP et le 2,4,6-TCP urinaires peuvent résulter de l'exposition à d'autres hydrocarbures chlorés comme l'hexachlorocyclohexane.

Parce que le PCP urinaire, le 2,4,5-TCP et le 2,4,6-TCP peuvent provenir d'expositions à d'autres produits chimiques que l'HCB, la concentration sérique de l'HCB est un indicateur plus spécifique d'exposition à l'HCB.

Dans le milieu professionnel, en Allemagne le BAT pour l'HCB plasmatique ou sérique a été fixé à 150 µg/L. La même valeur de référence est proposée en Suisse pour les expositions professionnelles à l'HCB.

La présence d'une quantité mesurable d'isomères HCB dans le sérum est un indicateur d'exposition à l'hexachlorobenzène, mais ne signifie pas qu'il en résultera nécessairement des effets nocifs pour la santé. Les données ci-dessous fournissent aux acteurs de santé publique, notamment aux médecins, une distribution de référence pour qu'ils puissent déterminer si des personnes ont été exposées à des niveaux d'HCB plus élevés que ceux observés dans la population générale.

3. Concentrations sériques d'HCB dans la population française adulte

3.1 Description des concentrations sériques d'HCB dans l'étude ENNS

Les distributions des concentrations sériques d'hexachlorobenzène sont présentées dans les tableaux 38 et 39, pour la population adulte de 18 à 74 ans. Les concentrations sériques d'HCB ont été quantifiées chez tous les participants, avec des limites de détection et de quantification d'HCB qui étaient égales respectivement à 2 et 6 ng/L.

La concentration sérique moyenne d'HCB était de 24 ng/g de lipides (ou 160 ng/L) avec une médiane égale à 23 ng/g de lipides (150 ng/L). L'imprégnation moyenne des femmes en âge de procréer était de 23 ng/g de lipides (ou 146 ng/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 73 ng/g de lipides (530 ng/L). Un pour cent de la population présentait des résultats de dosages supérieurs à 120 ng/g de lipides (ou 810 ng/L; P99) avec une valeur maximale de 170 ng/g de lipides (1110 ng/L). Parmi les personnes présentant les valeurs les plus élevées (supérieures au 99^e percentile), on observait une majorité de femmes, de plus de 50 ans, en surpoids ou obèses.

Tableau 38 - Distribution des concentrations sériques d'HCB (ng/g de lipides) dans la population adulte française - ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	24	[23 ; 26]	12	16	23	33	57	73	[60 ; 117]
Genre										
Femmes	254	30	[26 ; 33]	14	19	27	44	73	92	[69 ; 95]
Hommes	132	20	[18 ; 21]	12	14	20	24	32	40	[33 ; 61]
Âge (ans)										
18 à 39	119	18	[16 ; 20]	11	13	17	22	32	34	[31 ; 45]
40 à 59	190	28	[24 ; 32]	15	19	25	35	61	81	[48 ; 119]
60 à 74	77	36	[30 ; 43]	20	23	31	54	77	84	[68 ; 141]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	23	[19 ; 29]	13	16	23	33	58	73	[34 ; 95]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	20	[19 ; 22]	12	15	21	26	35	44	[39 ; 48]
Surpoids (25-30)	123	26	[22 ; 29]	13	17	23	33	62	71	[49 ; 119]
Obèse (≥30)	51	40	[35 ; 46]	17	23	34	70	92	95	[74 ; 115]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

Tableau 39 - Distribution des concentrations sériques d'HCB (ng/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	160	[140 ; 170]	71	100	150	210	380	530	[395 ; 803]
Genre										
Femmes	254	200	[170 ; 220]	84	119	178	291	522	652	[459 ; 789]
Hommes	132	120	[110 ; 140]	58	88	125	166	219	298	[227 ; 358]
Âge (ans)										
18 à 39	119	110	[90 ; 120]	56	78	104	144	186	202	[183 ; 300]
40 à 59	190	190	[160 ; 220]	97	124	177	266	394	611	[301 ; 808]
60 à 74	77	240	[200 ; 300]	121	151	209	385	522	578	[352 ; 804]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	146	[114 ; 187]	74	95	137	196	300	570	[174 ; 788]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	120	[110 ; 140]	57	89	122	170	235	291	[276 ; 310]
Surpoids (25-30)	123	170	[150 ; 200]	86	104	161	220	446	547	[384 ; 808]
Obèse (≥30)	51	280	[260 ; 320]	141	159	286	440	623	751	[691 ; 810]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

3.2 Comparaisons nationales et internationales

Les niveaux français d'HCB étaient du même ordre que ceux observés dans d'autres pays européens comme l'Italie, ou la Pologne, voire plus faibles qu'en Espagne, en République tchèque ou Slovaquie, mais ils étaient plus élevés qu'au Royaume Uni et dans les populations américaines et canadiennes.

La production industrielle d'HCB a débuté aux États-Unis dans les années 1940, puis s'est développée au Canada, au Mexique, en Europe (ancienne Tchécoslovaquie, Allemagne, Espagne), en Inde et dans l'ancienne Union Soviétique, avec un pic de production dans les années 1970 et au début des années 1980, suivi d'une diminution jusqu'à son interdiction (1988 en France et en 1993 en Europe) [IPCS 1997]. Largement répandu pour lutter contre la carie du blé en France, en Allemagne, en Italie, aux Pays Bas, en Espagne et en Turquie, et également dans quelques pays d'Europe de l'Est, il aurait été moins utilisé au Canada, aux États-Unis, au Royaume-Uni et dans d'autres pays européens (FAO-OMS, 1970). Il a été brièvement utilisé en petites quantités en Nouvelle-Zélande dans les années 1960 et 1970. Interdit en France depuis 1988 et en Europe depuis 1993, il peut encore être produit de façon involontaire au cours de certaines fabrications, principalement dans l'industrie du chlore et des solvants ou de l'incinération des déchets.

Ainsi, le tableau 40 montre que les niveaux d'HCB sérique observés en France en 2006-2007 chez les adultes âgés de 18 à 74 ans (MG : 24 ng/g lipides) étaient à peu près les mêmes qu'en Italie [Bergonzi 2011], environ un tiers plus faibles qu'en Espagne [Ibarluzea 2011], en Belgique flamande (chez des personnes âgées de 50 à 65 ans), ou en République tchèque [NIPH, 2010] et 2 à 3 fois plus faibles qu'en Allemagne en 1998 (Becker 2002 ; Wilhelm 2003). En revanche, ils étaient de 1,5 à 2 fois plus élevés qu'au Royaume-Uni, aux États-Unis en 2003-2004 [CDC 2009] et environ 2,6 fois plus élevés qu'au Canada [Santé Canada 2010].

En **Italie** du nord en 2006, c'est-à-dire au cours de la même période que l'étude ENNS, des femmes parturientes résidant dans une ville industrielle (Brescia) présentaient une imprégnation similaire à celle des femmes françaises [Bergonzi 2011]. En revanche, dans les années 2004-2006, des niveaux plus élevés ont été retrouvés dans des échantillons poolés de sérum de populations issues de zones contaminées [Turrio 2009].

Au **Royaume Uni**, une étude a été réalisée en 2003 auprès de 154 personnes âgées de 22 à 80 ans (âge médian : 40,5 ans) issues de 13 villes, afin de connaître l'imprégnation de la population à différentes substances organochlorées. La concentration sérique médiane d'HCB était de 14 ng/g de lipides, valeur plus basse que celle rapportée dans ENNS [Thomas 2006].

En **Espagne** en 2004-2008, dans le cadre d'une cohorte de 1 259 femmes enceintes (de Gipuzkoa au Pays Basque et Sabadell en Catalogne), la moyenne géométrique de la concentration sérique d'HCB était égale à 33,5 ng/g de lipides [Ibarluzea 2011], c'est-à-dire un peu plus élevée que celle observée en France (23 ng/g de lipides chez les femmes en âge de procréer). Cette imprégnation était similaire à celles rapportées en 2006 chez des femmes du même âge de la région de Bilbao (Pays Basque), mais les niveaux observés dans l'ensemble de la population d'étude restaient élevés (moyenne : 78,6 ng/g lipides [Zubero 2009]) comparativement aux niveaux français. Ils étaient néanmoins bien plus faibles que ceux observés chez les Espagnols de la population générale dans les années 1992-1996 [Jakszyn 2009] ou en 2002 en Catalogne [Porta 2010].

Dans la partie flamande de la **Belgique**, l'imprégnation de la population générale diminue (comme en Espagne). La concentration sérique d'HCB a été mesurée auprès de 1530 femmes âgées de 50 à 65 ans et de 1642 adolescents de 14-15 ans dans le cadre de l'étude FLESH, Flemish Human Environmental Survey (2007-2011). Elle était en moyenne de 56,9 ng/g de lipides chez les adultes et de 20 ng/g de lipides chez les adolescents [Schoeters 2011]. Les concentrations d'HCB en 1999 chez des femmes de la même tranche d'âge étaient environ le double [Koppen 2002]. La différence observée entre adultes et adolescents est probablement due à un effet de l'âge (durée d'exposition plus courte) et/ou de génération, avec une exposition moins intense (diminution de la contamination).

En **Pologne**, la concentration sérique médiane mesurée dans un petit échantillon de femmes parturientes en 2004 était de 15,1 ng/g de lipides [Jaraczewska 2006].

En **République tchèque**, après une exposition importante, une baisse significative de la concentration d'HCB a été observée dans le lait des femmes de 1994 à 2009, avec des niveaux d'HCB dans le lait semblables à ceux des Espagnoles en 2009 (médiane 37 ng/g lipides) [NIPH 2010]. Ainsi, dans les années 1999-2000, les concentrations dosées dans le lait de 90 femmes s'étaient avérées particulièrement fortes, avec une médiane variant selon les régions de 92 ng/g de lipides à 357 ng/g de lipides [Cerna 2010].

L'exposition la plus forte en Europe a été observée en **Slovaquie** où des rejets industriels importants ont eu lieu dans l'environnement. Ainsi, dans une étude réalisée en 2001 auprès d'environ 2000 personnes de la population générale, les niveaux médians d'HCB dans le sérum se situaient entre 600 et 700 ng/g de lipides [Petrik 2006].

En **Allemagne**, les données disponibles chez les adultes sont anciennes. Dans l'étude allemande GerES (German Environmental Survey) réalisée en 1998 auprès d'un échantillon représentatif de la population adulte (18-69 ans), la moyenne géométrique des concentrations d'HCB dans le sang total était de 440 ng/L [Becker 2002], c'est-à-dire approximativement trois fois plus élevée que celle observée en France, en 2006-2007. Une étude réalisée auprès de 226 femmes de 19 à 41 ans entre 2000 et 2002 dans une région industrialisée, indiquait des niveaux similaires à ceux des Françaises (médiane : 150 ng/L [Wiettsiepe 2008]). On peut supposer vu les interdictions d'usage en Europe que les concentrations dans la population allemande ont baissé depuis.

Ainsi, l'étude GerES IV réalisée de 2003 à 2006 chez 1079 enfants allemands âgés de 7 à 14 ans [Becker 2008] indiquait une concentration moyenne d'HCB de 98 ng/L (MG), bien plus faible que dans l'étude de 1998 chez les adultes. Il est attendu d'observer des niveaux plus faibles chez les enfants que chez les adultes en raison de l'accumulation de cette substance dans l'organisme au cours du temps ; cependant la forte différence observée entre adultes et enfants dans ces deux études successives traduit probablement aussi une baisse des niveaux des adultes depuis 1998.

Sur une période de 8 ans (1999-2006), plusieurs substances organochlorées ont été dosées dans 4314 échantillons de lait de mères résidant en Basse-Saxe (Allemagne) [Zietz 2008]. La concentration médiane d'HCB en 2006 était de 22,9 ng/g de lipides et inférieure de plus de 40 % à celle de 1999.

En **Suède**, les études disponibles sont également assez anciennes ; les niveaux sériques d'HCB constatés dans les années 1990 étaient bien supérieurs à ceux de la population française d'ENNS, mais dans les études des années 2000, ils sont assez proches de ce qui est observé dans ENNS.

L'évolution des concentrations sériques d'HCB au sein de la population suédoise a été étudiée notamment dans deux études [Hardell 2010 ; Hagmar 2006]. Ainsi, 39 hommes âgés de 23 à 69 ans ont donné des échantillons de sérum en 1991 et en 2001 [Hagmar : 2006]. Une diminution de la concentration d'HCB a été constatée ; elle était en moyenne de 53 % en 10 ans (médiane de 67 ng/g lipides en 1991 et de 27 ng/g lipides en 2001). Cette diminution était associée à une baisse de la forte consommation de poisson observée en 1991, expliquant 12 % de la variation. Une autre étude réalisée auprès de 392 personnes (19-83 ans) incluses comme témoins dans diverses études menées entre 1993 et 1999 a montré une concentration sérique médiane de 26 ng/g de lipides [Hardell 2010].

Dans les années 1990, les concentrations observées au sein de la population suédoise étaient bien plus importantes comme en Espagne, en Belgique ou en République tchèque. Ainsi, dans une étude conduite auprès de 120 hommes (40 à 74 ans ; moyenne : 63 ans) du comté d'Upssala, dans le centre du pays, la teneur sérique moyenne (arithmétique) d'HCB était de 83,1 ng/g de lipides, avec une valeur médiane de 61,7 ng/g de lipides [Glynn 2000]. Une étude réalisée aussi dans les années 1990, chez 198 femmes (54-75 ans) des régions côtières ou des grands lacs, indiquait des résultats du même ordre de grandeur, avec une concentration moyenne (géométrique) de 60 ng/g de lipides [58-63 ng/g] après ajustement sur divers facteurs (l'âge, l'IMC, la fluctuation récente de poids et la région) [Glynn 2003]. Dans la même période, une étude chez des femmes enceintes a indiqué des niveaux beaucoup plus faibles (moyenne géométrique : 23 ng/g lipides) [Glynn 2005].

La concentration sérique moyenne d'HCB dans la population française était supérieure à celle des pays nord-américains, ce qui s'explique probablement en partie par des usages et des comportements alimentaires différents.

Ainsi, elle était environ 33 % supérieure à celle des Américains estimée à partir de l'étude NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey, réalisée en 2003-2004, auprès d'un échantillon de 1961 personnes représentatif des Américains adultes selon l'âge, le genre et la communauté ethnique (MG Américains : 15,2 versus 24 ng/g lipides chez les Français, [CDC 2009]). Les comportements alimentaires des Américains et notamment la consommation de poisson diffèrent notablement de celle des Français. De plus, l'utilisation d'HCB aux États-Unis comme fongicide et dans le traitement des graines a été arrêté en 1984, soit un peu plus tôt qu'en France, même s'il peut encore être produit en tant qu'impuretés dans divers process industriels.

Dans une étude américaine plus ancienne, l'HCB a été mesuré chez environ 200 personnes résidant dans la région des grands lacs (donc a priori grands consommateurs de poissons). Il a été détecté chez environ 97 % des personnes, avec une concentration médiane sérique d'environ 20 ng/g de lipides [Bloom 2005], c'est-à-dire proche de celle observée en France dans ENNS.

Au **Canada**, l'imprégnation de la population est connue grâce à l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS), conduite entre 2007 et 2009 par Santé Canada sur un échantillon de 1 666 personnes représentatif des Canadiens âgés de 20 à 79 ans. La concentration moyenne (géométrique) d'HCB était aussi environ 2,7 fois plus basse que dans ENNS (9,1 ng/g lipides [Santé Canada 2010]).

En **Nouvelle Zélande** en 1996-97, l'HCB n'a été détecté que dans un faible pourcentage des sérums d'un échantillon de la population néo-zélandaise de plus de 15 ans, sachant que la limite de détection de la méthode de dosage utilisée était élevée, égale à 20 ng/g de lipides ; l'HCB n'a été détecté que dans 4 des 60 pools (échantillons de sérum représentant plusieurs personnes) qui représentent au total environ 1 800 personnes [Bates 2004].

Au **Bangladesh**, où l'HCB a été employé comme pesticide dans le passé mais de façon très limitée, les niveaux observés en 2005 sur quelques donneurs de sang adultes (médiane= 7,7 ng/g de lipides) étaient environ 3 fois plus faibles que ceux observés en France [Mamun 2007], probablement essentiellement du fait des faibles apports de poissons et de graisses animales dans l'alimentation de la plus grande partie de la population de ce pays (environ 3 % de calories d'origine animale) conjuguée avec une contamination probablement moindre des aliments également.

Tableau 40 – Comparaison des concentrations sériques d’HCB en France et à l’étranger

Pays (Étude)	Année	Population	N	Moyenne ou médiane	P95
France ENNS [Présente étude]	2006-2007	18-74 ans M : 44 ans	386	MG= 24 ng/g lip. MG= 160 ng/L	73 530
Italie [Bergonzi 2011]	2006	26-42 ans M : 33,2 ans Parturientes	70	MG= 20 ng/g lip.	
Royaume-Uni [Thomas 2006]	2003	22-80 ans M : 40,5 ans	154	Med= 14 ng/g lip.	
Espagne [Ibarluzea 2011]	2004-2008	M : 31,1 ans Femmes enceintes	1 259	MG= 33,5 ng/g lip.	
[Porta 2010] Catalogne	2002	18-74 ans	919	MG= 140 ng/g lip.	894
Belgique Flandres FLESH	2001-2004	50-65 ans 14-15 ans	1530 1642	MG= 56,9 ng/g lip. MG= 20 ng/g lip.	
Pologne [Jaraczewska 2006]	2004	22-38 ans Parturientes	18	Med= 15,1 ng/g lip.	
République tchèque [NIPH 2010, Cerna 2008]	2005 2009	>18 ans Sérum <i>Lait maternel</i>	199 190	Med= 97 ng/g lip. <i>Med= 37 ng/g lip.</i>	630
Slovaquie Petrik 2006	2001	>18 ans	1009 1038	Med= 690 ng/g lip. (pollué) Med= 639 ng/g lip.	
Allemagne GerES III [Becker 2002, 2008] GerES iv	1998	18-69 ans	2823	MG= 440 ng/L	2460
[Wiettsiepe 2008]	2003-2006	7-14 ans	1079	MG= 98 ng/L	210
[Zietz 2008]	2000-2002	19-41 ans	226	Med= 150 ng/L	
	2006	<i>lait maternel</i>		<i>Med= 22,9 ng/g lip.</i>	
Suède [Hardell 2010]	1993-2007	19-83 ans	392	Med= 26 ng/g lip.	
[Hagmar 2006]	1991 et 2001	Hommes 23-69 ans Moy ₁₉₉₁ : 42 ans	39	Med ₂₀₀₁ = 27 ng/g lip. Med ₁₉₉₁ = 67 ng/g lip.	
[Glynn 2007]	1996-1999	Femmes enceintes 18-41 ans	323	MG= 23 ng/g lip.	38
[Glynn 2003]	1996-1997	Femmes 54-75 ans	198	MG= 60 ng/g lip.	
[Glynn 2000]	fin années 1990	Hommes 40-74 ans Moy : 63 ans	120	Med= 61,7 ng/g lip. M= 83,1 ng/g lip.	
États-Unis NHANES IV [CDC 2009]	2003-2004	>20 ans	1373	MG= 15,2 ng/g lip. MG= 0,092 ng/g sérum (~92 ng/L)	29
Canada ECMS [Santé Canada 2011]	2007-2009	20-79 ans	1 666 1 668	MG= 9,1 ng/g lip. 50 ng/L	26,6 170
Bangladesh [Mamun 2007]	2005	donneurs de sang adultes (Dhaka)	24	Med= 7,7 ng/g lip.	

N : effectif dans l'échantillon ; MG : moyenne géométrique ; Med : médiane ; M, M : moyenne arithmétique ; lip. : lipides ; Italique : dans le lait maternel

3.3 Facteurs associés aux concentrations sériques d’HCB

Le tableau 41 présente les différents facteurs associés aux concentrations d’HCB, retenus dans le modèle d’analyse multivariée.

Tableau 41 – Facteurs associés à l’imprégnation par l’HCB (Modèle final)			
Groupes de facteurs	Facteurs	P ¹	Contribution ²
Facteurs physiologiques	Genre (Femmes <i>vs</i> Hommes)	<10 ⁻⁴	32,02 %
	Âge (années)	<10 ⁻⁴	
	Indice de masse corporelle (kg/m ²)	<10 ⁻⁴	
	Fluctuation du poids au cours les 12 derniers mois (kg)	<10 ⁻⁴	
Aliments d’origine animale	Consommation de volailles (quantité g/j)	<10 ⁻⁴	5,25 %
Aliments d’origine végétale	Consommation de fraises (quantité g/j)	0,0127	
	Consommation de certaines solanacées (tomates, poivrons, aubergines en g/j)	0,0870	
Usages de pesticides à l’extérieur du logement	Usage de pesticides pour le traitement d’un potager (aucun ou quelques fois/an versus au moins une fois par trimestre)	0,043	1,85 %
Approximation de la variabilité expliquée par le modèle : 61,3 %			

Le modèle est ajusté aussi sur les facteurs socio-économiques (diplôme (aucun, CAP-BEP-BEPC, Bac-Brevet Pro-Bac+2, Bac+3 & +) ; environ 1,4 % de la variabilité expliquée par le modèle)

¹ Degré de signification de la variable dans le modèle ; ² approximation du pourcentage de la variance expliquée de la concentration d’HCB

Dans le modèle, les caractéristiques physiologiques (âge, genre, corpulence, variations récentes de poids) expliquaient environ 1/3 de la variabilité des concentrations sériques d’HCB. Les autres facteurs contribuaient plus modestement, de l’ordre de 5 % pour l’alimentation avec notamment les consommations de volaille, de fraises et solanacées (tomates, poivrons et aubergines). Enfin, l’utilisation domestique de pesticides pour le traitement d’un potager expliquait près de 2 % de cette variabilité.

Dans diverses études réalisées en population générale [Ibarluzea 2011 ; Thomas 2006 ; Glynn 2003, 2007 ; Becker 2002], il a été montré que les concentrations sériques d’HCB, comme celles de nombreuses autres substances organochlorées, sont influencées par l’âge, le genre, la corpulence et la fluctuation récente de poids.

Différences hommes femmes

L’imprégnation par l’HCB était en moyenne **plus élevée chez les femmes que chez les hommes** (MG ajustée chez les femmes de 28 ng/g lipides et de 20 ng/g lipides chez les hommes). On a également rapporté des niveaux d’HCB plus élevés chez les femmes, dans des études nationales étrangères, en Allemagne (GerES, German Environmental Survey, [Becker 2002]) et aux États-Unis [NHANES, CDC 2009]. L’une des hypothèses avancée pour tenter d’expliquer la différence entre les hommes et les femmes est l’existence de variations du métabolisme entre les deux sexes. La différence de masse grasseuse pourrait aussi en être à l’origine, mais elle ne semble pas en être la cause unique, puisque dans ENNS, les analyses étaient ajustées sur la corpulence (IMC) et les modifications récentes de poids.

Âge

La concentration d’HCB **augmentait avec l’âge** de façon linéaire ($p < 10^{-4}$) avec une hausse d’environ **1,6 % par an** (8 % tous les 5 ans). L’augmentation d’HCB avec l’âge est connue et on observe en effet dans l’étude ENNS, que les jeunes adultes français étaient moins imprégnés par l’HCB que les adultes plus âgés. Ceci est cohérent avec les caractéristiques communes à de nombreux polluants organochlorés, qui ont une demi-vie chez l’homme généralement longue. L’HCB est lui aussi un toxique qui s’accumule dans l’organisme au cours du temps, en raison de sa longue demi-vie biologique et de la poursuite de l’exposition. Par ailleurs, il est possible que les sujets nés au cours de la période où l’utilisation d’HCB était encore autorisée (avant 1988) aient été plus exposés (effet âge-période-cohorte).

En Suède au cours des années 1996-1999, une augmentation des concentrations sériques d’HCB de 3,6 % par année d’âge avait été observée chez des femmes âgées de 18 à 41 ans [Glynn 2007]. Cette augmentation avec l’âge est habituellement retrouvée dans les diverses études publiées [Ibarluzea 2011 ; Thomas 2006 ; Becker 2002].

Corpulence et changement récent de poids

Dans ENNS, la concentration sérique d’HCB **augmentait avec la corpulence** (3,1 % par point d’IMC, $p < 0,0001$), ce qui est en cohérence avec le caractère lipophile des substances organochlorées, ayant tendance à se stocker dans les graisses. Cette augmentation est assez classiquement retrouvée dans les autres études disponibles [Ibarluzea 2011 ; Hardell 2010 ; Glynn 2003].

Une relation statistiquement significative a été mise en évidence entre les fluctuations du poids et l'imprégnation en HCB ($p < 0,0001$). Les concentrations sériques d'HCB étaient **plus faibles en cas de prise de poids récente**, et inversement plus élevées en cas de perte récente de poids (tableau 42). En effet, tandis que l'augmentation récente de la masse grasseuse, et donc des réservoirs de stockage de l'HCB, tend à faire diminuer sa concentration dans le sang, la perte de poids peut favoriser au contraire la remobilisation des quantités qui y étaient stockées.

Par ailleurs, il a été évoqué que la pharmacocinétique des organochlorés pouvait être altérée chez les sujets en surpoids, la demi-vie de ces composés étant plus longue chez les sujets obèses [Wolff 2005 ; Jacksyn 2009].

Cette association négative entre la prise de poids et la concentration d'HCB a été rapportée dans d'autres études notamment en Suède [Hardell 2011 ; Glynn 2007] et en Italie [Bergonzi 2011].

Tableau 42 - Concentration moyenne d'HCB sérique en fonction des fluctuations du poids - ENNS 2006-2007		
Fluctuation de poids au cours des 12 derniers mois	Moyenne en ng/g de lipides	IC 95 %
Diminution	35	[28 ; 44]
Stabilité	24	[23 ; 26]
Augmentation	18	[15 ; 20]

D'autres caractéristiques individuelles, comme la durée d'allaitement ont été parfois retrouvées associées aux concentrations d'HCB dans la littérature scientifique. Dans l'étude ENNS, cette caractéristique n'a pas été étudiée.

Alimentation

Les concentrations sériques d'HCB **augmentaient avec la consommation de certains aliments** d'origine animale, mais aussi d'origine végétale.

Une relation non linéaire et positive entre l'imprégnation par l'HCB et la **consommation de volailles** a été mise en évidence ($p < 0,00001$), mais aucune relation statistiquement significative n'a été observée avec la consommation de viande rouge, d'œufs ou de produits laitiers. La consommation de volailles expliquait 4,9 % de la variabilité d'HCB. Plusieurs études ont mis en évidence une association entre la concentration sérique d'HCB et la consommation de viandes (notamment de boeuf, d'agneau et de volailles ; [De Voto 1998]). En Suède, une relation avec la consommation de poisson a également été observée dans la population du comté d'Uppsala consommatrice ou non de poissons de la mer baltique [Glynn 2007]. En Bolivie, l'association entre l'imprégnation par l'HCB et la consommation de poulet et de lait avait été observée chez les hommes, alors que chez les femmes, seules l'association avec le lait avait été décrite [Gasull 2011 ; Arrebola 2009].

Par ailleurs, les concentrations sériques d'HCB augmentaient linéairement avec la consommation de divers **fruits et légumes**, comme les fraises ou des solanacées (comprenant les tomates, les poivrons ou les aubergines). La consommation de ces aliments expliquait environ 1 % de la variabilité de l'HCB dans le sérum. Ces résultats sont cohérents avec les calculs d'exposition alimentaire réalisés par l'Anses entre 2006 et 2010 à partir de données de contamination (plans nationaux de surveillance et de contrôle des administrations) et des données de consommations alimentaires (étude Inca 2 [Afssa 2009], EAT2 [Anses 2011]). Les consommations des autres aliments inclus dans cette analyse n'ont pas été retrouvées associées de manière statistiquement significative avec l'imprégnation à l'HCB.

Usages domestiques de pesticides

L'usage de pesticides pour le traitement d'un potager était associé à une augmentation des concentrations sériques d'HCB. L'imprégnation moyenne des **personnes utilisatrices de pesticides dans leur potager** au moins une fois par trimestre était statistiquement supérieure à celle des non-utilisateurs (MG : 28 ng/g de lipides [23 ; 34] versus 23 ng/g de lipides [22 ; 24] chez les non exposés).

L'HCB n'étant plus autorisé, cette surimprégnation des personnes utilisant des pesticides pour un potager ne peut être liée à un usage actuel du pesticide. De nos jours, la production non intentionnelle d'HCB est limitée ; par exemple, la fabrication de solvants chlorés ne produit que des traces d'HCB. Il peut cependant être lié à des utilisations plus anciennes, ou à une exposition alimentaire via la consommation de fruits ou légumes cultivés sur un sol qui peut encore être contaminé par l'HCB.

En conclusion, si les facteurs physiologiques comme l'âge, le genre, la corpulence, sont les déterminants majeurs des variations sériques d'HCB, l'influence de l'alimentation et de certains usages sont aussi à prendre en compte pour mieux comprendre l'imprégnation dans la population française.

4. Bibliographie

- Afssa, Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2) (2006-2007). Maisons-Alfort, France. 2009. 225 p.
- Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail Avis de l'Anses relatif au programme 2013 de surveillance des résidus de pesticides dans les aliments, Saisine n°2012-SA-0178, Avis du 7 décembre 2012. 26 pages et annexes.
- Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) Tome 2 Résidus de pesticides, additifs, acrylamide, hydrocarbures aromatiques polycycliques. Maisons-Alfort, France. 2011. 362 p.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for hexachlorobenzene <http://www.atsdr.cdc.gov/substances/toxsubstance.asp?toxid=115>; <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp90.pdf>
- Barber JL, Sweetman AJ, van Wijk D, Jones KC. Hexachlorobenzene in the global environment : emissions, levels, distribution, trends and processes. *Sci Tot Environ* 2005;349:1-44.
- Bates MN, Buckland SJ, Garrett N, Ellis H, Needham LL, Patterson DG, Turner WE, Russell DG. Persistent organochlorines in the serum of the non-occupationally exposed New Zealand population. *Chemosphere* 2004;54:1431-1443.
- Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schulz C, Seiwert M, Seifert B. German environmental survey 1998 (GerESIII) : environmental pollutants in blood of the German population. *Int J Hyg Environ Health* 2002;205:297-308.
- Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, Lüdecke A, Schultz C, Seiwert M, Kolossa-Gehring M. German Environmental survey for children 2003/2006 – GerES IV. Human biomonitoring. Levels of selected substances in blood and urine of children in Germany. Berlin : UBA; rapport 2008. 85 p.
- Bradman A, Schwartz JM, Fenster L, Barr DB, Holland NT, Eskenazi B. Factors predicting organochlorine pesticide levels in pregnant Latina women living in a United States agricultural area. *J Exp Sci Environ Epidemiol* 2007;17:388-399.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta (GA). 2005. 467 p.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta. 2009. 520 p.
- Cerna M, Bencko V, Brabec M, Šmid J, Krskova A, Jech L. Exposure assessment of breast-fed infants in the Czech Republic to indicator PCBs and selected chlorinated pesticides : Area-related differences. *Chemosphere* 2010;78:160-168.
- Černá M, Grabic R, Malý M, Batáříová A, Tomšejová S, Kasalová V, Šmid J, Švandová E. The levels of indicator PCB congeners, DDT, DDE and HCB in the serum samples of the CZECH population archived from 1970 to 1990; comparison with recent status. *Organohalogen Compounds* 2008;70:18-25.
- Citépa, centre interprofessionnel technique d'Études de la pollution atmosphérique. http://www.citepa.org/emissions/nationale/Pop/pop_hcb.htm
- De Voto E, Kohlmeier L, Heeschen W. Some dietary predictors of plasma organochlorine concentrations in an elderly German population. *Arch Environ Health* 1998;53:147-155.
- Glynn AW, Granath F, Aune M, Atuma S, Darnerud PO, Bjerselius R, Vainio H, Weiderpass E. Organochlorines in Swedish women : determinants of serum concentrations. *Environ Health Perspect* 2003;111:349- 355.
- Hagmar L, Wallin E, Vessby B, Jonsson BA, Bergman A, Rylander L. Intra-individual variations and time trends 1991–2001 in human serum levels of PCB, DDE and hexachlorobenzene. *Chemosphere* 2006;64 (9):1507-1513.
- Hardell E, Carlberg M, Nordström M, Van Bavel B. Time trends of persistent organic pollutants in Sweden during 1993–2007 and relation to age, gender, body mass index, breast-feeding and parity. *Sci Total Environ* 2010;408:4412-4419.
- Herrero C, Ozalla D, Sala M, Otero R, Santiago-Silva M, Lecha M, To-Figueras J, Deulofeu R, Mascaró JM, Grimalt J, Sunyer J. Urinary porphyrin excretion in a human population highly exposed to hexachlorobenzene. *Arch Dermatol* 1999;135(4):400-4.
- IARC, International agency for research on cancer. Hexachlorobenzene in Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemicals to humans. IARC, Lyon, 2001;79:494-568.
- Ibarluzea J, Alvarez-Pedrerol M. Sociodemographic, reproductive and dietary predictors of organochlorine compounds levels in pregnant women in Spain. *Chemosphere* 2011;82:114-120.
- Ineris, Institut national de l'environnement industriel et des risques. Fiche Hexachlorobenzène. DRC-07-83451-05602B, Version N°2 septembre 2011. 113 p. www.ineris.fr/substances/fr/substance/getDocument/2792
- Ineris. Les substances dangereuses prioritaires de la directive cadre sur l'eau. Fiches de données technicoéconomiques. DRC/MECO – 2004. 107 p. http://www.ineris.fr/centredoc/Rapport_substances_projet.pdf

IPCS, International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 195. Hexachlorobenzene. World Health Organization, Geneva. 1997. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc195.htm>

Jakszyn P, Goñi F, Etxeandia A, Vives A, Millán E, López R, Amiano P, Ardanaz E, Barricarte A, Chirlaque MD, Dorronsoro M, Larrañaga N, Martínez C, Navarro C, Rodríguez L, Sánchez MJ, Tormo MJ, González CA, Agudo A. Serum levels of organochlorine pesticides in healthy adults from five regions of Spain. *Chemosphere* 2009;76: 1518-1524.

Jaraczewska K, Lulek J, Covaci A, Voorspoels S, Skotarczak AK, Drews K, Schepens P. Distribution of polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides and polybrominated diphenyl ethers in human umbilical cord serum, maternal serum and milk from Wielkopolska region, Poland. *Sci Total Environ* 2006;372:20-31.

Koppen G, Covaci A, Van Cleuvenbergen R, Schepens P, Winneke G, Nelen V, Van Larebeke N, Vlietinck R, Schoeters G. Persistent organochlorine pollutants in human serum of 50-65 years old women in the Flanders Environmental and Health Study (FLEHS). Part 1 : concentrations and regional differences. *Chemosphere* 2002;48(8):811-825.

Mamun MIR, Zamir R, Nahar N, Mosihuzzaman M, Linderholm L, Athanasiadou M, Bergman Å. Traditional organochlorine pollutants in blood from humans living in the Bangladesh capital area. *Organohalogen Compounds* 2007;69:2026-2030.

NIPH, National Institute of Public Health. Summary report, 2005. Environmental health monitoring system in the Czech Republic. Prague, November 2006. 126 p. <http://www.szu.cz/topics/environmental-health/environmental-health-monitoring>

NIPH, National Institute of Public Health. Environmental Health Monitoring System in the Czech Republic Summary Report, 2009. Prague 2010. 94 p.

Nougadère A, Sirot V, Kadar A, Fastier A, Truchot E, Vergnet C, Hommet F, Bayle J, Gros P, Leblanc JC. Total diet study on pesticide residues in France : levels in food as consumed and chronic dietary risk to consumers. *Environ Int* 2012;45:135-150.

Petrik J, Drobna B, Pavuk M, Jursa S, Wimmerova S, Chovancova J. Serum PCBs and organochlorine pesticides in Slovakia : Age, gender, and residence as determinants of organochlorine concentrations. *Chemosphere* 2006;65:410-418.

Porta M, Gasull M, Puigdomènech E, Garí M, Bosch de Basea M, Guillén M, López T, Bigas E, Pumarega J, Llebaria X, Grimalt JO, Tresserras R. Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Catalonia. *Environ Intern* 2010;36:655–664.

Santé Canada. Rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 1 (2007 à 2009). Santé Canada : Ottawa, Canada. 2010. 300 p.

Schoeters G, Colles A, Den Hond E, Croes K, Vrijens J, Baeyens W, Nelen V, Van De Mierop E, Covaci A, Bruckers L, Van Larebeke N, Sioen I, Morrens B, Loots I. The Flemish Environment and Health Study (FLEHS) – second survey (2007-2011) : establishing reference values for biomarkers of exposure in the Flemish population. Flemish Institute for Technological Research (VITO), Belgique. Rapport 2011 (en cours de publication).

Sunyer J, Herrero C, Ozalla D, Sala M, Ribas-Fitó N, Joan Grimalt J, Basagaña X. Serum organochlorines and urinary porphyrin pattern in a population highly exposed to hexachlorobenzene. *Environmental Health : A Global Access Science Source* 2002;1(1):8 p. <http://www.ehjournal.net/content/1/1/1>

Thomas GO, Wilkinson M, Hodson S, Jones KC. Organohalogen chemicals in human blood from the United Kingdom. *Environ Pollut* 2006;141:30-41.

To-Figueras J, Sala M, Otero R, Barrot C, Santiago-Silva M, Rodamilans M, Herrero C, Grimalt J, Sunyer J. Metabolism of hexachlorobenzene in humans : association between serum levels and urinary metabolites in a highly exposed population. *Environ Health Perspect* 1997;105(1):78-83.

Turrio-Baldassarri L, Abate V, Battistelli CL, Carasi S, Casella M, Iacovella N, Indelicato A, La Rocca C, Scarcella C, Alivernini S. PCDD/F and PCB in human serum of differently exposed population groups of an Italian city. *Chemosphere* 2008;73:S228-S234.

UNEP. Joint FAO/UNEP Programme. Operation of the prior informed consent procedure for banned or severely restricted chemicals in international trade. Hexachlorobenzene. 1996. 38p. <http://www.pic.int/en/DGDs/HexachlEN.doc>

WHO. International program on chemical safety, hexachlorobenzene. http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/hexachlorobenzenesum.pdf

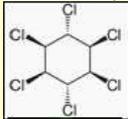
Wilhelm M, Ewers U, Schulz C. Revised and new reference values for some persistent organic pollutants (POPs) in blood for human biomonitoring in environmental medicine. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2003;206:223-229

Zietz BP, Hoopmann M, Funcke M, Huppmann R, Suchenwirth R, Gierden E. Long-term biomonitoring of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in human milk from mothers living in northern Germany. *Int J Hyg Environ Health* 2008;211(5-6):624-38.

Zubero MB, Aurrekoetxea MJ, Ibarluzea JM, Goñi F, López R, Etxeandia A, Rodríguez C, Sáenz JR, Sanit G. Organochlorine pesticides in the general adult population of Biscay (Spain). 2010. Pubmed

III.1.2 Hexachlorocyclohexane (HCH)

1. Fiche synthétique

Nom(s) Hexachlorocyclohexane (HCH) Lindane : γ -HCH, HCH technique : HCH commercialisé	Formule : $C_6H_6Cl_6$ 	CAS 608-73-1 : mélange 319-84-6 : α -HCH 319-85-7 : β -HCH 58-89-9 : γ -HCH, lindane	Famille Organochlorés	Convention de Stockholm : OUI (α , β , γ -HCH) Circ : 2B UE : 3 (2 CLP)
Utilisations <ul style="list-style-type: none"> • Lindane (γ-HCH), seul isomère avec une activité insecticide <ul style="list-style-type: none"> - en agriculture comme pesticide, insecticide à large spectre pour le traitement : <ul style="list-style-type: none"> ▪ des semences (céréales, colza, lin), ▪ des sols (par exemple dans la culture de maïs, de betteraves), ▪ et des applications foliaires (arboriculture, cultures maraîchères, ornementales et fourragères), - pour la protection du bois (grumes, charpentes, meubles), - et en médecine vétérinaire et en santé publique pour le traitement d'ectoparasites humains et animaux par exemple contre la gale humaine, les poux, les tiques et les puces. • L'HCH commercialisé (dit HCH technique) contient les quatre isomères (et des traces d'autres isomères), mais surtout l'isomère alpha. Les autres isomères ont été utilisés pour la synthèse d'autres produits chimiques et peuvent aussi être formés pendant la synthèse du lindane. Production Sources uniquement d'origine anthropique. Depuis 2008, HCH ni utilisé ni produit en France et en Europe. En France, l'utilisation d'HCH technique interdite depuis 1988, pour le lindane interdit depuis 1998 pour les usages agricoles et assimilés sauf pour le traitement du bois et la formulation de produits antiparasitaires jusqu'en 2008 Forme : solide blanc cristallin				
Environnement <u>Persistant</u> dans l'environnement : peu biodégradable et peu mobile dans les sols, car fortement adsorbé par les sols riches en matière organique β -HCH, principal isomère retrouvé dans les sols car le plus persistant. <u>Toxique</u> pour les abeilles et les poissons	Alimentation <u>Apport alimentaire moyen</u> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lindane : entre 1 et 180 ng/kg pc/j pour les adultes ▪ HCH (hors lindane) : 0,21 μg/kg pc/j <u>Contributeurs</u> : produits riches en graisse, poissons, produits de la mer, viande, lait	Eau <u>Solubilité</u> : peu soluble dans l'eau, liaison aux sédiments Valeur limite dans l'eau de distribution : 0,1 μ g/L	Air <u>Volatilité</u> : tous les isomères d'HCH sont volatils avec α et γ -HCH les plus volatils. Vapeurs incolores avec une légère odeur de moisissures	Exposition professionnelle Lindane <u>Allemagne</u> : valeur de tolérance biologique : 20 μ g/L (plasma ou sérum) <u>Finlande (BAL)</u> : chlorophénols urinaires inférieurs à 0,5 mg/L en fin de poste et fin de semaine.
Métabolisme <u>Accumulation</u> : tissu adipeux <u>Passage de la barrière transplacentaire</u> : Oui <u>Excrétion dans le lait</u> : Oui <u>Demi-vie d'élimination chez l'homme</u> : β -HCH : demi-vie d'élimination dans l'organisme d'environ 7 ans γ -HCH : demi-vie d'élimination dans le sang courte, d'environ 1 jour. <u>Voies d'élimination et métabolites</u> selles et urines : formes libres ou sous forme de glucuro ou sulfo-conjugués HCH, dichloro, trichloro, tétrachlorophénols				
Toxicité Principalement sur le système nerveux, la peau et les muqueuses, le foie, les reins et au niveau sanguin, et peut-être un agent cancérigène et/ou perturbateur endocrinien <u>Peau et muqueuses</u> : irritant pour la peau et les muqueuses oculaires et respiratoires ; dermates irritatives, des conjonctivites, une toux, voire un œdème pulmonaire. <u>Neurologique</u> (système nerveux central) : céphalées, vertiges, troubles de l'équilibre puis agitation, désorientation voire crises convulsives précédant un coma <u>Hépatique</u> : troubles hépatiques (enzymes), cirrhoses et hépatites chroniques chez les travailleurs exposés chroniquement <u>Rénaux et hématologiques</u> : diminution du nombre de leucocytes, érythrocytes et de la concentration en hémoglobine <u>Endocriniens</u> : des altérations des niveaux d'hormones sexuelles <u>Fœtotoxicité</u> : pas d'effet mutagène, tératogène ni d'effets sur la reproduction <u>Carcinogénicité</u> : classé 2B par le Circ (cancérogène possible pour l'homme) et catégorie 2 CLP (agent cancérogène possible pour l'espèce humaine) par l'UE : foie, lymphomes non hodgkiniens, prostate, sein, (thyroïde)				
Commentaires sur le/les biomarqueur(s) associés HCH sérique : représentatif de la charge corporelle Métabolites urinaires : dichloro, trichloro, tétrachlorophénols				

2. Information générale

L'hexachlorocyclohexane ou HCH (C₆H₆Cl₆) est une substance de synthèse de la famille des organochlorés qui comprend huit isomères. Les seuls qui sont à l'origine d'une exposition significative de la population générale sont les isomères gamma (γ, lindane), alpha (α), bêta (β) et delta (δ). L'HCH commercialisé, dit HCH technique, contenait surtout quatre isomères, 60-70 % d'isomère α, 10-15 % de lindane, 5-12 % d'isomère β, 6-10 % d'isomère δ et d'autres isomères en faible quantité. Le Lindane^R désigne le produit pur à 99,5 % en gamma-HCH, les 0,5 % restant sont constitués d'autres isomères du HCH, en quantités variables selon le procédé utilisé. Les isomères sont des substances chimiques avec la même formule chimique (C₆H₆Cl₆ pour l'HCH), mais avec une structure tridimensionnelle différente. Le lindane se présente sous l'aspect d'un solide blanc cristallin avec une légère odeur de moisissure. Le tableau 43 présente les isomères d'HCH avec la proportion de chacun d'eux retrouvée lors de la synthèse.

Principaux isomères	% d'isomères lors de la synthèse d'HCH	N° CAS
α-HCH*	60-70 %	319-84-6
γ-HCH, lindane*	10-15 %	58-89-9
β-HCH*	~5-12 %	319-85-7
δ-HCH	~6-10 %	319-86-8
autres isomères	~1-5 %	
HCH technique (mélange d'isomères)		640-19-7

Synthèse d'HCH par chloration du benzène [cf. Inéris 2007 ; Juc 2007 ; Fabre 2005] ; * : isomères étudiés dans l'étude ENNS

Sources d'exposition et utilisations

Utilisations

L'HCH technique (mélange des divers isomères dont γ) et l'isomère gamma (γ-HCH), généralement connu sous le nom de lindane, ont été commercialisés depuis 1938 ; seul l'isomère γ a une activité insecticide et les autres isomères sont des dérivés de la fabrication du lindane produits de façon non intentionnelle. Le lindane a eu de nombreuses applications en agriculture comme pesticide, et a été utilisé comme insecticide à large spectre pour le traitement des semences (céréales, colza, lin), des sols (par exemple dans la culture de maïs, de betteraves) et des applications foliaires (arboriculture, cultures maraîchères, ornementales et fourragères), pour la protection du bois (grumes, charpentes, meubles) et en médecine vétérinaire et en santé publique pour le traitement d'ectoparasites humains et animaux par exemple contre la gale humaine, les poux, les tiques et les puces. Ainsi, en France, il a été utilisé dans de nombreux produits pour traiter la gale, les poux (pubiens, de tête et de corps).

Les usages de l'hexachlorocyclohexane étaient limités au titre du protocole international sur les polluants organiques persistants (POP) depuis le protocole d'Aarhus relatif à la pollution atmosphérique transfrontière (signé le 24 juin 1998, approuvé par la France en 2002 et entré en vigueur en 2003). En 2009, l'alpha, le bêta-HCH et le gamma-HCH ont été ajoutés à la liste des POP de la convention de Stockholm dans le cadre du Programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUE).

En France, l'utilisation d'HCH technique est interdite depuis 1988, et l'utilisation du lindane est interdite sous forme d'aérosol depuis 1972 et en agriculture depuis le 1^{er} juillet 1998 ; il était encore employé pour le traitement du bois et la formulation de produits antiparasitaires. Depuis 2008, l'HCH n'est plus utilisé ni produit en France et en Europe. Dans l'Union européenne, le règlement n° 850/2004 du 29/04/04 concernant les polluants organiques persistants et modifiant la directive 79/117/CEE a interdit toute production et utilisation de l'HCH, y compris le lindane, depuis le 31 décembre 2007 du fait de ses propriétés nocives pour l'environnement. Les dernières dérogations à cette interdiction d'utilisation et de production de l'hexachlorocyclohexane concernaient :

- jusqu'au 1^{er} septembre 2006, le traitement curatif et industriel professionnel des bois de charpente et de construction et grumes ainsi que les applications industrielles et résidentielles intérieures ;
- jusqu'au 31/12/2007, l'HCH technique utilisé en tant qu'intermédiaire dans la fabrication de substances chimiques ainsi que l'utilisation des produits comportant au moins 99 % d'isomère gamma de HCH (lindane) limité à des applications de santé publique (traitement de la gale et des poux) et à des utilisations en tant qu'insecticide vétérinaire topique (anti-puces, anti-tiques).

Devenir dans l'environnement

La présence du HCH dans l'environnement est uniquement d'origine anthropique. Certains sites industriels répertoriés par la base de données française sur les sites et sols pollués, BASOL, sont identifiés comme présentant des résidus d'HCH. Le lindane a une faible mobilité **dans les sols** car il est fortement adsorbé par les sols riches en matière organique et en raison de son caractère lipophile. Il n'est lessivé qu'en cas de fortes précipitations. Il est en revanche plus mobile dans les sols pauvres en matière organique.

Les différents isomères de l'HCH sont dégradés dans le sol, les sédiments et l'eau et transformés en substances moins nocives par des algues, des champignons et des bactéries, mais le processus est relativement lent et sa durée est influencée par de nombreux paramètres physico-chimiques et biologiques. Le bêta-HCH est l'isomère le plus persistant dans l'environnement, en particulier dans les sols et organismes vivants et l'alpha-HCH est le principal isomère détecté dans l'air ambiant et dans l'eau de mer. Le lindane est un produit très toxique pour les abeilles et les poissons [Ademe 2005].

En France, l'HCH n'est plus utilisé comme pesticide en agriculture, mais les nombreuses années d'utilisation avant son interdiction ont une importance non négligeable sur sa présence dans les sols. La désorption du lindane du sol est sujet à controverse. La demi-vie du lindane dans un sol semble varier de quelques jours à quelques mois, mais la demi-vie du HCH peut atteindre parfois plusieurs années ; les niveaux de contaminations des sols agricoles sont de l'ordre de 1 à 100 µg/kg en HCH total [Fabre 2005]. Le bêta-HCH est le principal isomère de l'hexachlorocyclohexane trouvé dans les sols et dans les tissus d'animaux parce que sa configuration chimique favorise son accumulation dans les milieux biologiques et lui confère une plus grande résistance à l'hydrolyse ou à une dégradation enzymatique.

D'une manière générale, les isomères de l'hexachlorocyclohexane résistent à une dégradation abiotique telle que la photolyse ou l'hydrolyse (sauf dans un milieu à pH élevé), et la substance chimique se décompose très lentement sous l'effet de l'action microbienne. Dans les sols, le lindane est très peu mobile. Après application sur le sol, le lindane est faiblement volatilisé, mais il peut aussi être dispersé par voie aérienne, adsorbé sur des poussières.

Dans l'eau, les isomères du HCH sont peu solubles. Ils peuvent disparaître par adsorption sur les sédiments, mais la dégradation notamment du lindane est essentiellement due à l'activité bactérienne en condition anaérobie. Les temps de demi-vie du lindane sont de l'ordre de 3 à 30 jours dans les eaux de rivières, de 30 à 300 jours dans les eaux de lacs et supérieurs à 300 jours dans les eaux souterraines. Selon l'Inéris (Institut national des risques industriels), vu sa demi-vie supérieure à 300 jours, la présence de lindane est probable dans les eaux souterraines après 2015. Le lindane est très toxique pour les organismes aquatiques et peut causer des effets à long terme sur l'environnement aquatique. En raison de sa lipophilie et de sa faible biodégradabilité, il est susceptible de se bioaccumuler. En France, la limite maximale de concentration de pesticides (dont le lindane) est de 0,1 µg/L (pris individuellement) et de 0,5 µg/L pour l'ensemble des pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine (Décret n° 2001-1220 du 20 décembre 2001, JO du 22 décembre 2001). La directive 2008/105/CE fixe la norme de qualité environnementale (NQE) d'HCH dans les eaux de surface à 0,02 µg/L pour les cours d'eau et lacs et à 0,002 µg/L pour les eaux de transition, eaux côtières et eaux territoriales.

Dans l'air, l'isomère β-HCH est peu volatil, mais les isomères α-HCH et γ-HCH sont considérés volatils (pression de vapeur >10⁻³ Pa). Le lindane est relativement stable dans l'atmosphère (sous forme gazeuse, temps de séjour de 2 à 4 mois dans l'atmosphère et sous forme particulaire, une trentaine de jours), ce qui favorise son transport sur de longues distances dans l'atmosphère). L'α-HCH possède un temps de séjour de 30 % supérieur à celui du lindane. Ainsi, on retrouve des isomères du HCH en Alaska où ils ne sont ni utilisés, ni produits.

Sources d'exposition de la population

Jusqu'en 2007, l'Homme a pu être exposé au lindane par l'application de produits antiparasitaires pour **traiter** les pédiculoses corporelles et des maladies parasitaires du cuir chevelu (gale et poux) ou à l'occasion de traitements topiques (anti-puces, anti-tiques) d'animaux de rapport ou de compagnie ou encore lors de traitement de protection du bois, en particulier des charpentes. Le lindane a été notamment utilisé pour lutter contre les termites. Le lindane a aussi été employé par le passé pour le traitement insecticide de cultures et des ouvriers agricoles peuvent avoir été exposés par voie cutanée, inhalation, ou par ingestion avant 1998, date d'interdiction pour l'usage agricole.

En Ile-de-France, le projet EXPOPE conduit en 2006 par l'Inéris et l'Université Paris V [Bouvier 2005a et b], a étudié l'exposition d'enfants aux pesticides présents dans l'environnement intérieur et a révélé que le lindane et l'α-HCH étaient les pesticides rencontrés le plus fréquemment dans **l'air intérieur** (dans respectivement 88 % et 49 % des logements). Le type de logement et l'année de construction influençaient les concentrations aériennes des deux isomères.

Les différents isomères de l'HCH, dont le lindane, peuvent s'accumuler dans la **chaîne alimentaire**. Ils ont parfois été détectés à des concentrations importantes dans des denrées d'origine animale (viande, lait, produits de la pêche). Dans l'étude de l'alimentation totale de l'Anses [Anses 2011], le risque pour la santé des Français dû à l'apport alimentaire d'HCH était considéré comme faible. Dans 99,8 % des échantillons analysés, aucun résidu n'a été détecté. Le lindane a été détecté dans des échantillons de poulet (0,04 mg/kg) et à l'état de traces dans des œufs durs et du rôti de porc tels que consommés. Les volailles et gibiers contribuent à 97 % des apports totaux en lindane suivis des œufs (2 %) et de la viande (1 %) [Nougadère 2012]. Pour le HCH (hors lindane), sous l'hypothèse haute, l'exposition moyenne de la population adulte a été estimée à 0,21 µg/kg pc/j et celle des enfants à 0,24 µg/kg pc/j. Pour le lindane, l'exposition moyenne de la population a été estimée entre 0,001 et 0,18 µg/kg pc/j pour les adultes et entre 0,002 et 0,24 µg/kg pc/j pour les enfants. Aucun dépassement de la dose journalière tolérable provisoire n'a été observé chez les adultes ou chez les enfants si bien que l'Anses conclut que le risque lié à l'exposition au lindane via l'alimentation ne constituait pas un problème de santé publique en France.

Les Règlements (CE) n° 396/2005 et EU 600/2010 fixent la teneur maximale en résidus de pesticides (LMR) dans les aliments. La LMR varie de <0,01 à 0,02 mg/kg pour la somme des isomères du HCH (hors γ-HCH) dans les denrées d'origine végétale. Dans la viande, la teneur maximale est de 0,1 mg/kg en isomère β-HCH, de 0,2 mg/kg en isomère α-HCH et de 0,02 mg/kg en isomère γ-HCH.

Devenir dans l'organisme et effets sanitaires

Toxicocinétique

L'HCH et notamment son isomère γ (lindane), sont bien absorbés par les voies cutanée, pulmonaire et digestive. L'absorption respiratoire n'est pas précisément quantifiée, mais à présent que les différents isomères de l'HCH n'ont plus d'applications commerciales, l'inhalation est une voie d'exposition improbable et peu importante. La principale source d'exposition actuelle est alimentaire et l'absorption digestive des différents isomères de l'HCH est excellente (>90 %, chez le rat). Le passage transcutané est également important ; il est fortement influencé par le diluant (plus faible dans l'eau que dans les solvants organiques). Il a été évalué à 3-56 % en 24 heures, selon les conditions d'exposition.

Leur lipophilie détermine la distribution des isomères de l'HCH dans l'organisme. Ils s'accumulent principalement dans le tissu adipeux (il existe une bonne corrélation entre la concentration plasmatique et la concentration dans les cellules graisseuses). Des concentrations élevées ont également été mesurées dans les reins, la thyroïde et le cerveau. Lors d'expositions répétées, les concentrations de lindane dans le sang atteignent un état d'équilibre en un à deux mois. L'HCH franchit librement la barrière placentaire et s'accumule dans les tissus riches en lipides du fœtus, en particulier dans son système nerveux. Il est excrété dans le lait maternel.

La dégradation métabolique est surtout hépatique (perte de chlores, déshydrogénation, hydroxylation, suivies de conjugaisons). L'isomère α -HCH, sous produit de la synthèse du lindane est également un métabolite issu de la dégradation du β -HCH, mais dans un très faible pourcentage. Le β -HCH est le moins biodégradable des isomères. De nombreux métabolites sont formés : mono, dichloro, trichloro, tétrachlorophénols. Le lindane est principalement métabolisé en trichlorophénols (2,3,5-trichlorophénol, 2,4,5-trichlorophénol et 2,4,6-trichlorophénol), mais aussi en mono- et dichlorophénols (2,4-DCP). Ces dérivés sont éliminés comme tels ou après conjugaisons (sulfoconjugaison, glucuroconjugaison ou conjugaison au glutathion). Les premières étapes du métabolisme (avant les conjugaisons) sont catalysées par des monooxygénases à cytochrome P450 et l'HCH induit son propre métabolisme.

L'élimination est principalement urinaire sous formes de métabolites hydroxylés libres ou conjugués. La demi-vie d'élimination du lindane chez l'homme est comprise entre 20 et 100 heures, selon les études. L'élimination du β -HCH est beaucoup plus lente ; dans une étude conduite chez des travailleurs exposés, il a été observé une demi-vie d'élimination d'environ 7 ans.

Effets sanitaires

Chez l'homme, l'HCH peut être à l'origine d'effets cutanés, hépatiques, neurologiques, hématologiques et immunologiques. Sa cancérogénicité est suspectée et expérimentalement, il est perturbateur endocrinien ; des investigations complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces effets chez l'homme. La toxicité neurologique chronique des isomères de l'HCH décroît dans l'ordre suivant : β > α > γ > δ . Elle est directement liée à la rétention tissulaire et inversement à la rapidité du métabolisme des différents isomères. Ce résultat contraste avec la toxicité aiguë qui décroît dans l'ordre suivant : γ > α > δ > β .

L'intoxication aiguë par les différents isomères de l'HCH se manifeste principalement par une encéphalopathie : céphalées, paresthésies faciales, vertiges, troubles de l'équilibre puis tremblements, agitation, vomissements, désorientation voire crises convulsives et dépression du système nerveux central qui se traduit par un coma et des convulsions. Des intoxications humaines mortelles sont rapportées, en particulier, chez des enfants après l'application cutanée de lotions à 1 % de lindane ou l'ingestion accidentelle de tablettes de vaporisateur au lindane. Après ingestion, des effets neurotoxiques aigus n'ont été observés que pour des prises au moins égales à 5 mg/kg de poids corporel. À fortes doses, le lindane bloque des neurotransmetteurs au niveau du système nerveux central (GABA). Chez l'homme, les modes d'action des isomères du HCH sur le système nerveux central, qui est leur principal organe cible, diffèrent quantitativement et qualitativement. Le β -HCH agit essentiellement comme dépresseur ; l'effet des mélanges d'isomères dépend de leurs compositions.

Le lindane est irritant pour la peau et les muqueuses oculaires et respiratoires et peut entraîner des dermites irritatives, des conjonctivites, une toux, voire un œdème pulmonaire.

Outre ces signes d'irritation, les principaux effets rapportés après des expositions répétées au lindane sont neurotoxiques, semblables à ceux décrits pour l'intoxication aiguë et résultant d'une accumulation progressive de l'insecticide dans l'organisme et en particulier, au niveau du système nerveux central. Lors de traitement de la gale par le lindane, il s'est avéré que les enfants étaient plus sensibles que les adultes. Les effets indésirables graves, comme les crises d'épilepsie, ont presque toujours été consécutifs à une ingestion ou à un mauvais usage des médicaments (par exemple, des traitements par applications répétés ou prolongés).

Des effets indésirables du lindane sur la santé humaine ont été signalés lors d'un usage agricole avec une exposition chronique. Outre les effets neurotoxiques déjà décrits, les manifestations associées à l'exposition au lindane qui ont été rapportées sont :

- hématologiques : leucopénie, anémie, thrombopénie, pancytopenie, dont d'assez nombreux cas sont rapportés chez des travailleurs exposés, mais qui ne sont pas des effets confirmés par des études épidémiologiques ; expérimentalement, chez le rat, l'administration orale répétée d'HCH technique ou de l'isomère β a induit une leucopénie et une anémie ; ce type d'effet n'a pas été observé chez le chien et le rat avec le lindane ; en revanche, l'administration répétée de ce dernier a induit une dépression médullaire chez la souris. Des effets

immunosuppresseurs de l'administration répétée de lindane sont documentés chez le rat et la souris, mais pas dans l'espèce humaine ;

- hépatiques : le HCH est un fort inducteur du cytochrome P450 ; son effet peut se traduire par une élévation modérée de l'activité des enzymes hépatiques et par une hépatomégalie.

Expérimentalement, l'administration de lindane a eu des effets anti-oestrogéniques, s'accompagnant d'une diminution de la fertilité des femelles dans diverses espèces d'animaux de laboratoire. Chez les rats mâles, l'administration répétée de lindane a induit des altérations du tissu testiculaire et de la spermatogenèse. De même, l'exposition, *in utero*, au lindane a induit des altérations testiculaires histologiques et fonctionnelles chez des souriceaux. Plusieurs études indiquent des concentrations sériques plus élevées de plusieurs isomères du HCH chez les mères de fœtus ou de nouveaux-nés hypotrophiques, mais dans toutes, la présence de divers facteurs de confusion ne permet pas d'évaluer la relation causale entre la dose interne des composés organochlorés et le risque d'hypotrophie. Expérimentalement et épidémiologiquement, il n'a pas été rapporté d'association entre l'exposition à des isomères de l'HCH pendant la gestation ou la grossesse et un risque de malformation dans la descendance.

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'évaluation de la cancérogénicité des isomères de l'HCH. L'HCH technique, les isomères α , β et γ (lindane) ont induit des tumeurs hépatiques, après administration orale répétée chez le rat et la souris. Le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) a classé l'ensemble des isomères de l'HCH dans le groupe des cancérogènes possibles pour l'homme (groupe 2B). Leur classement dans l'Union européenne est équivalent (catégorie 3 ; catégorie 2 CLP, nouvelle classification prévue⁶ (classification, labeling, packaging)).

Interprétation des niveaux sériques d' α -HCH, de β -HCH et γ -HCH ajustés sur les lipides sériques

L'évaluation de l'exposition à l'HCH peut se faire par le **dosage des différents isomères dans le sérum**.

La concentration sérique de γ -HCH reflète l'exposition récente. Il y a peu de données qui montrent une corrélation entre les niveaux sériques de γ -HCH et les effets sur la santé.

À cause de sa demi-vie plus longue, le β -HCH est habituellement l'isomère dont la concentration sérique est la plus élevée, dans la population générale. La concentration sérique de β -HCH reflète, à la fois, l'intensité et la durée de l'exposition et peut être utilisée pour évaluer l'exposition passée et récente. C'est un moyen fiable de surveillance biologique. Il existe une bonne corrélation entre les concentrations d'HCH dans le plasma (ou le sérum) et dans le tissu adipeux. Les niveaux observés dans le tissu adipeux sont environ 300 fois plus élevés que les niveaux sanguins. La concentration de β -HCH dans le tissu adipeux a parfois été utilisée pour évaluer l'exposition à l'HCH.

L'évaluation de l'exposition au lindane peut également se faire par le **dosage dans l'urine des métabolites phénoliques** du γ -HCH, dont le pentachlorophénol. Toutefois, le dosage des métabolites urinaires (chlorophénols) pour évaluer l'exposition au lindane, n'est pas recommandé, en raison du manque de spécificité de ces indicateurs, qui peuvent provenir non seulement des différents isomères d'HCH, mais également d'autres pesticides.

En population générale, après l'arrêt de son utilisation, le lindane ne devrait être détecté que dans une petite fraction de la population générale.

En milieu professionnel, les valeurs limites biologiques ne sont définies que pour le lindane (concentrations sériques de lindane). Le dosage du lindane plasmatique ou sérique en fin de poste et fin de semaine de travail reflète l'exposition récente. Le dosage du lindane plasmatique ou sérique a été plus souvent utilisé que celui du lindane dans le sang total. Au Royaume-Uni, le HSE (Health and Safety Executive) recommande une valeur guide (Biological monitoring guidance value, BMGV) égale à 10 $\mu\text{g/L}$ (35 nmol/L) pour le lindane dans le sang total, équivalente à 20 $\mu\text{g/L}$ (70 nmol/L) pour le lindane plasmatique ou sérique. En Allemagne, la valeur limite biologique (BAT) pour des ouvriers en fin de poste est fixée à 25 $\mu\text{g/L}$ dans le sérum et à 20 $\mu\text{g/L}$ dans le sang total par le DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft). La valeur de référence en Finlande (BAL) vis-à-vis du lindane porte sur les chlorophénols urinaires qui doivent être inférieurs à 0,5 mg/L en fin de poste et fin de semaine.

La présence d'une quantité mesurable d'isomères HCH dans le sérum est un indicateur d'exposition à l'hexachlorocyclohexane, mais ne signifie pas qu'il en résultera nécessairement des effets nocifs pour la santé. Les données ci-dessous fournissent aux acteurs de santé publique, et notamment aux médecins, une distribution de référence pour qu'ils puissent déterminer si des personnes ont été exposées à des niveaux d'HCH plus élevés que ceux observés dans la population générale.

3. Concentrations sériques d'HCH dans la population française adulte

Les concentrations sériques d' α -, de β - et de γ -HCH ont été mesurées dans un échantillon aléatoire de la population adulte française de 18 à 74 ans. Les teneurs les plus élevées concernent, comme attendu, le β -HCH (30 ng/g de lipides en moyenne). Celles de l' α -HCH sont bien plus faibles (en moyenne égal à 0,6 ng/g de lipides) et l'isomère gamma-HCH, le lindane, a été rarement détecté. La prédominance chez l'homme du β -HCH a également été constatée dans plusieurs études (dont une étude suédoise [Glynn 2000] et une autre en République tchèque [Cerna 2010]) et elle est attendue, car l'isomère β est le plus stable et le plus persistant dans le tissu adipeux.

⁶ Les classements CLP et UE 1^{ère} version coexistent actuellement : tous deux sont réglementaires dans l'UE ; à terme (après 2015), il ne subsistera que le classement CLP. Ils sont équivalents : à des catégories 1, 2 et 3 première version, correspondent des catégories 1A, 1B et 2 CLP

3.1 Description des concentrations sériques d'HCH dans l'étude ENNS

3.1.1 α -HCH

Les concentrations sériques d' α -HCH ont pu être détectées et quantifiées respectivement dans 80,1 % et 40,1 % des cas, avec des limites de détection et de quantification égales respectivement à 2 ng/L et 6 ng/L. Comme indiqué dans les tableaux suivants, la concentration moyenne d' α -HCH sérique était de 0,66 ng/g de lipides (ou 4,3 ng/L), avec une médiane égale à 0,74 ng/g de lipides (5,0 ng/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 1,77 ng/g de lipides (10,2 ng/L). Un pour cent de la population avait des résultats de dosages supérieurs à 5,8 ng/g de lipides (ou 37 ng/L; P99) avec une valeur maximale de 10,8 ng/g de lipides (72 ng/L). C'était plus souvent des hommes, qui par ailleurs traitaient parfois leur jardin par des pesticides.

Tableau 44 - Distribution des concentrations sériques d' α -HCH (ng/g de lipides) dans la population adulte française ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10*	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	0,66	[0,60 ; 0,75]	0,23	0,44	0,74	1,09	1,42	1,77	[1,44; 2,27]
Genre										
Femmes	254	0,67	[0,59 ; 0,75]	0,21	0,45	0,81	1,1	1,33	1,48	[1,37 ; 1,68]
Hommes	132	0,66	[0,56 ; 0,78]	0,25	0,41	0,64	0,99	1,53	2,14	[1,36 ; 8,98]
Âge (ans)										
18 à 39	119	0,61	[0,52 ; 0,73]	0,22	0,33	0,61	1,1	1,45	2,06	[1,29 ; 6,10]
40 à 59	190	0,69	[0,60 ; 0,80]	0,24	0,48	0,81	1,04	1,40	1,74	[1,24 ; 2,14]
60 à 74	77	0,73	[0,55 ; 0,95]	0,23	0,47	0,88	1,15	1,37	1,78	[1,33 ; 9,06]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	0,61	[0,50 ; 0,76]	0,19	0,33	0,73	1,15	1,33	1,46	[1,31 ; 1,59]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	0,69	[0,59 ; 0,80]	0,26	0,44	0,73	1,11	1,47	2,07	[1,32 ; 4,04]
Surpoids (25-30)	123	0,65	[0,55 ; 0,77]	0,22	0,47	0,81	1,04	1,37	1,49	[1,29 ; 1,92]
Obèse (\geq 30)	51	0,64	[0,55 ; 0,74]	0,19	0,36	0,68	0,94	1,38	1,70	[1,54 ; 4,35]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

* : valeurs estimées après imputation des valeurs non quantifiées (cf. 2.3 Analyses statistiques)

Tableau 45- Distribution des concentrations sériques d' α -HCH (ng/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	4,3	[3,9 ; 4,8]	1,6	2,8	5,0	7,1	9,1	10,2	[9,2; 11,2]
Genre										
Femmes	254	4,4	[4,0 ; 4,9]	1,6	3,0	5,5	7,0	8,6	9,9	[9,1 ; 10,5]
Hommes	132	4,2	[3,5 ; 5,0]	1,5	2,8	4,0	7,1	9,2	10,4	[8,6 ; 44,6]
Âge (ans)										
18 à 39	119	3,6	[2,5 ; 4,4]	1,4	1,9	3,7	6,4	8,3	9,3	[9,1 ; 11,2]
40 à 59	190	4,8	[4,2 ; 5,4]	1,7	3,5	5,4	7,1	8,7	10,3	[7,9 ; 13,5]
60 à 74	77	5,0	[3,8 ; 6,7]	1,6	3,0	6,1	7,5	9,2	12,0	[8,4 ; 60,1]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	3,8	[3,2 ; 4,6]	1,5	1,9	4,3	7,0	7,8	9,1	[7,9 ; 9,9]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	4,2	[3,5 ; 5,0]	1,6	2,7	4,6	6,9	9,2	10,9	[9,2 ; 12,4]
Surpoids (25-30)	123	4,3	[3,7 ; 5,1]	1,6	2,8	5,2	7,4	8,8	9,2	[8,2 ; 10,4]
Obèse (\geq 30)	51	4,6	[4,0 ; 5,3]	1,5	2,8	5,1	6,7	9,2	10,6	[9,9 ; 30,1]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

3.1.2 β -HCH

La concentration sérique de β -HCH a pu être quantifiée, chez tous les participants, avec des limites de détection et de quantification du β -HCH qui étaient égales respectivement à 2 et 6 ng/L.

La concentration sérique moyenne de β -HCH était de 30 ng/g de lipides (ou 210 ng/L) avec une médiane égale à 27 ng/g de lipides (180 ng/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 190 ng/g de lipides (1500 ng/L). Un pour cent de la population avait des résultats de dosages supérieurs à 330 ng/g de lipides (ou 2200 ng/L; P99) avec une valeur maximale de 434 ng/g de lipides (valeur max en ng/L : 3343 ng/L). Ces personnes avaient toutes au moins 59 ans.

Tableau 46 - Distribution des concentrations sériques de β -HCH (ng/g de lipides) dans la population adulte française - ENNS 2006/7

		Percentiles								
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	30	[28 ; 38]	8	14	27	71	160	190	[160; 260]
Genre										
- Femmes	254	38	[31 ; 45]	10	15	32	91	174	221	[177 ; 278]
- Hommes	132	27	[21 ; 36]	8	13	24	51	158	190	[105 ; 259]
Âge (ans)										
- 18 à 39	119	15	[12 ; 18]	6	8	15	21	43	53	[27 ; 113]
- 40 à 59	190	40	[33 ; 48]	13	19	39	71	118	168	[105 ; 353]
- 60 à 74	77	104	[75 ; 144]	34	61	129	187	245	0,271	[190 ; 282]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	22	[16 ; 30]	8	12	18	42	80	109	[23 ; 153]
Corpulence (IMC)										
- IMC <25	212	21	[17 ; 26]	7	11	18	39	85	113	[62 ; 213]
- Surpoids (25-30)	123	47	[35 ; 65]	13	20	44	126	191	262	[182 ; 394]
- Obèse (\geq 30)	51	60	[46 ; 80]	14	27	69	127	201	253	[196 ; 260]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

Tableau 47 - Distribution des concentrations sériques de β -HCH (ng/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7

		Percentiles								
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	210	[180 ; 250]	46	88	180	500	1060	1500	[1088; 1942]
Genre										
Femmes	254	250	[200 ; 300]	55	107	196	619	1203	1595	[1197 ; 2008]
Hommes	132	170	[130 ; 230]	40	81	144	337	985	1291	[714 ; 1860]
Âge (ans)										
18 à 39	119	90	[69 ; 110]	32	49	86	134	236	338	[172 ; 646]
40 à 59	190	270	[220 ; 330]	88	145	269	522	872	1316	[757 ; 1860]
60 à 74	77	710	[510 ; 990]	235	377	895	1295	1903	2007	[1394 ; 2569]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	139	[101 ; 193]	47	74	125	272	513	927	[169 ; 940]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	130	[100 ; 160]	40	69	116	231	603	719	[576 ; 1065]
Surpoids (25-30)	123	320	[230 ; 430]	83	140	281	735	1386	1979	[1222 ; 2386]
Obèse (\geq 30)	51	430	[340 ; 550]	109	246	400	918	1483	1621	[1530 ; 1730]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

3.1.3 γ -HCH ou Lindane

Le pourcentage d'individus chez lesquels la concentration sérique de lindane était détectable et quantifiable est très faible (respectivement 7,0 % et 3,1 %). Les limites de détection et de quantification du lindane dans cette étude étaient égales respectivement à 10 et 30 ng/L, c'est-à-dire cinq fois plus élevées que pour les deux autres isomères dosés. Ainsi, en dépit d'une limite de quantification plus élevée que pour les autres isomères, les niveaux de lindane observés chez les adultes en France étaient assez bas si on les compare à ceux de l'isomère β et étaient du même ordre de grandeur que ceux de l'isomère alpha.

Dans la population d'étude, la valeur médiane de la concentration sérique de lindane était en dessous de la limite de quantification et le 95^e percentile était égal à 3,6 ng/g de lipides [2,4-5,7] (20,1 ng/L). La valeur maximale était égale à 89,7 ng/g lipides (717 ng/L).

La faible proportion de concentrations quantifiées d' γ -HCH retrouvées dans la population française adulte résulte de la LOQ plus élevée, mais aussi vraisemblablement, du fait de la restriction de l'usage du lindane en France (utilisation complètement interdite après l'étude ENNS) et d'une demi-vie biologique courte par comparaison avec le β -HCH.

Tableau 48- Distribution des concentrations sériques de γ -HCH (ng/g de lipides) dans la population adulte française - ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						IC P95
				10	25	50	75	90	95*	
Total (18-74 ans)	386	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ (3,6)	-
Genre										
Femmes	254	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ (2,7)	-
Hommes	132	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ (4,3)	-
Âge (ans)										
18 à 39	119	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ (4,4)	-
40 à 59	190	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ (2,7)	-
60 à 74	77	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ (1,5)	-
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ (3,1)	-
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ (3,9)	-
Surpoids (25-30)	123	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ (3,8)	-
Obèse (≥ 30)	51	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ (2,5)	-

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²) <LOQ signifie que les niveaux urinaires non corrigés par les lipides (de la moyenne géométrique ou des percentiles) sont inférieurs à la limite de quantification ; * : valeurs entre parenthèses, valeurs entre LOD et LOQ fournies par le laboratoire

Tableau 49 - Distribution des concentrations sériques de γ -HCH (ng/L) dans la population adulte française - ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						IC P95
				10	25	50	75	90	95*	
Total (18-74 ans)	386	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ (20,1)	-
Genre										
Femmes	254	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ (18,5)	-
Hommes	132	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ (20,1)	-
Âge (ans)										
18 à 39	119	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ (22,2)	-
40 à 59	190	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ (18,7)	-
60 à 74	77	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ (10,0)	-
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ (25,5)	-
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ (19,4)	-
Surpoids (25-30)	123	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ (21,7)	-
Obèse (≥ 30)	51	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ (19,6)	-

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²) <LOQ signifie que les niveaux urinaires (de la moyenne géométrique ou des percentiles) sont inférieurs à la limite de quantification * : valeur inférieure à la limite de quantification (LOQ) et entre parenthèses, valeurs entre LOD et LOQ fournies par le laboratoire

3.2 Comparaisons nationales et internationales

Comme dans les autres pays, les concentrations sériques françaises de l'isomère β de l'HCH étaient les plus élevées (30 ng/g de lipides en moyenne (ou 210 ng/L)), suivies par l' α -HCH qui était bien plus faibles (en moyenne égal à 0,66 ng/g de lipides) et par l'isomère γ -HCH, le lindane, qui était peu détecté. Dans la plupart des études, seules les valeurs de β -HCH sont décrites, car les valeurs d' α -HCH, et de γ -HCH se situent souvent en dessous de la limite de détection de la méthode de dosage utilisée. Les concentrations sériques de lindane dans la population générale d'autres pays pourraient être plus élevées que celles observées dans la population française, du fait de variations dans l'utilisation de ce pesticide.

Globalement les concentrations sériques de β -HCH observées dans la population française étaient voisines de celles observées en Espagne ou en République tchèque, mais plus élevées que dans les autres pays européens ou américains.

Les dix pays les plus gros utilisateurs de HCH-technique entre 1948 et 1997 sont les suivants [Fabre 2005] : Chine, Inde, Ex-union soviétique, France, Egypte, Japon, Etats-Unis, Allemagne, Espagne, Mexique. En Europe, les niveaux d'utilisation ont diminué notablement avec le temps suite au bannissement de l'usage du HCH-technique, mais avec une utilisation de manière plus intensive en Europe de l'Est. La France a été le plus gros consommateur de lindane en Europe. Le lindane a été produit aux États-Unis jusqu'en 1988 puis importé de France, d'Espagne, d'Allemagne, du Japon et de Chine où il était encore produit. En 2006, l'Agence américaine pour la protection de l'environnement (EPA) a demandé l'abandon de tous les usages agricoles du lindane, restreints dans les années récentes au pré-traitement des semences avant plantation. Depuis 2008, l'HCH n'est plus utilisé ni produit en France et en Europe. Il était cependant encore produit récemment (en 2007) en Roumanie, en Inde, en Chine et en Russie (cf. UNEP).

En **Espagne** en 2004-2008, dans une cohorte de 1 259 femmes enceintes (de Gipuzkoa au Pays Basque et Sabadell en Catalogne), la moyenne géométrique de β -HCH sérique était égale à 19,1 ng/g de lipides [Ibarluzea 2011], c'est-à-dire d'un niveau proche de celui observé en France chez des femmes de la même tranche d'âge (MG_{F18-45} : 22 ng/g lip.). Cette imprégnation était inférieure à celle rapportée en 2006 chez des femmes de la région de Bilbao (Pays Basque : β -HCH quantifié dans 90,4 %, avec une moyenne de 42,8 ng/g lipides [Zubero 2009]) et bien plus faible que celle observée chez les Espagnols de la population générale dans les années 1992-1996 (MG : 167,4 ng/g lipides [Jakszyn 2009]).

En **République tchèque**, le lindane a été largement utilisé. De 1994 à 2009, les concentrations d'HCH ont été dosées dans le sérum, le lait maternel et le tissu adipeux de la population, et elles ont diminué au cours du temps. Ainsi, dans la population, des concentrations sériques médianes de β -HCH sont passées de 38,6 ng/g de lipides en 1996 à 13 ng/g lipides en 2009 [NIPH, 2011 ; Cerna 2012]. En 1999-2000, dans une étude réalisée auprès de 90 mères, les valeurs médianes dans le lait maternel variaient de 19,9 à 27,4 ng/g lipides selon les régions, [NIPH 2010 ; Cerna 2010]). Dans la même étude, plus de 50 % des concentrations d' α et γ -HCH étaient inférieures à la limite de quantification [Cerna 2008].

En **Slovaquie**, dans une étude réalisée en 2001 auprès d'environ 2000 personnes de la population générale dans une zone non polluée et dans une zone polluée, les niveaux médians de β -HCH dans le sérum étaient respectivement de 44 et 48,6 ng/g de lipides [Petrik 2006].

Au **Royaume Uni** en 2003, dans une étude réalisée auprès de 154 personnes âgées de 22 à 80 ans (âge médian : 40,5 ans) issues de 13 villes, la concentration sérique médiane de β -HCH était de 12 ng/g de lipides et celles d' α - et γ -HCH étaient inférieures respectivement à 0,46 et à 1,7 ng/g de lipides [Thomas 2006]. Ces concentrations de β -HCH étaient bien plus basses que celles rapportées dans une étude plus ancienne de 1997 et que celles observées chez les participants à ENNS.

En **Suède**, les études disponibles sont assez anciennes ; cependant, les niveaux observés à la fin des années 90 étaient proches de ceux relevés dans la population française en 2006-2007 pour des âges équivalents. Ainsi, une étude a été réalisée à la fin des années 1990 auprès de 120 hommes (40 à 74 ans ; moyenne 63 ans) du comté d'Uppsala dans le centre du pays. Les concentrations sériques moyennes des isomères α et γ -HCH étaient respectivement de 1,2 et 1,8 ng/g de lipides, et pour le β -HCH de 48,6 ng/g de lipides (médiane : 41,5 ng/g de lipides) [Glynn 2000]. Les concentrations d' α et γ -HCH étaient, la plupart du temps, en dessous de la limite de quantification (2-4 ng/g lipides, variation liée aux lipides sanguins). Elles étaient du même niveau que celles observées en Suède ou en Norvège, dans des groupes d'hommes de la population générale, mais elles étaient inférieures à celles observées chez les hommes ayant des expositions professionnelles récentes ou avec de fortes expositions environnementales.

Dans la même région, à la même période, l'imprégnation de jeunes femmes a également été étudiée. Entre 1996 et 1999, des femmes enceintes (âge moyen : 28 ans) du comté d'Uppsala avaient des concentrations sériques de β -HCH bien plus faibles (MG : 9 ng/g lipides, [Glynn 2007]). Une autre étude réalisée en 1996-1997 chez des femmes un peu plus âgées, issues de 12 comtés des régions côtières ou des grands lacs indiquaient des niveaux plus élevés [Glynn 2003]. Les 205 femmes âgées de 54 à 75 ans avaient une concentration médiane de β -HCH de 51 ng/g de lipides 7 à 744 ng/g de lipides. Ces fortes différences observées des concentrations sériques médianes chez les jeunes femmes et les femmes plus âgées traduisent probablement l'accumulation de β -HCH dans l'organisme avec l'âge.

En **Pologne**, en 2004, la concentration sérique médiane de β -HCH, mesurée dans un échantillon de taille réduite de femmes parturientes était inférieure à la limite de quantification (4 ng/g lipides [Jaraczewska 2006]). Toutes les concentrations sériques d' α - et γ -HCH étaient inférieures à 4 ng/g de lipides.

En **Allemagne**, il n'y a pas de données récentes concernant les concentrations sériques des différents isomères d'HCH chez les adultes. Chez 66 % des participants à l'étude GerES de 1998 [Becker 2002], la concentration sérique de β -HCH n'avait pas pu être quantifiée (limite de quantification : 100 ng/L). Les auteurs indiquent qu'en raison des incertitudes analytiques dans cette étude, pour les concentrations inférieures à 300 ng/L, la valeur de référence allemande du β -HCH pour le groupe d'âge 18-49 ans avait été fixée à 300 ng/L [Wilhelm 2003] ; en fait les 95^{es} percentiles dans cette tranche d'âge (18-19, 20-29, 30-39, 40-49 ans) variaient de 0,1 à 0,3 μ g/L. Dans cette même étude, l' α -HCH et le γ -HCH n'avaient pu être mesurés que dans 1,7 % et 5,2 % des échantillons sanguins. Le pourcentage d'individus chez lesquels l'isomère β était quantifiable augmentait avec l'âge : de 6 % (18-19 ans) jusqu'à 66 % (60-69 ans). En Allemagne de l'Ouest, l'HCH-technique a été interdit en 1978, alors qu'en Allemagne de l'Est (ancienne République démocratique allemande, RDA), il a été employé en quantité élevée jusqu'à la réunification en 1989, en sylviculture et dans les produits de protection des bois d'intérieur. En 2002, le lindane a été interdit pour le traitement des cultures en Allemagne et dans l'Union européenne. La différence d'usage entre les deux régions de l'Allemagne réunifiée se reflétait par le fait que la concentration sérique de β -HCH était quantifiable chez 31 % des individus en Allemagne de l'Ouest et chez 47 % d'entre eux, en Allemagne de l'Est.

Une étude réalisée entre 2000 et 2002 auprès de 226 femmes âgées de 19 à 41 ans résidant dans une région industrialisée, indiquait des concentrations sériques de β -HCH déjà bien inférieures à celles observées en France dans l'étude ENNS (médiane : 67 ng/L [Wiettsiepe 2008]).

Sur une période 8 ans (1999-2006), des échantillons de lait de mères⁷ résidant en Basse-Saxe ont été collectés. Les échantillons recueillis en 2006, contenaient du β -HCH en concentration bien moindre que celles observées en France au niveau sérique (médiane de 11,6 ng/g de lipides [Zietz 2008]) et inférieure de plus de 40 % à celles mesurées en 1999.

L'étude GerES IV réalisée de 2003 à 2006 sur un échantillon représentatif de 1063 enfants allemands âgés de 7 à 14 ans [Becker 2008] indiquait une concentration sérique moyenne de β -HCH de 11 ng/L (MG, avec LOQ de 4 ng/L), alors que la concentration de γ -HCH était quantifiable chez moins d'1 % des participants (LOQ : 76 ng/L, max : 1,75 μ g/L).

Les concentrations sériques de β -HCH mesurées chez les participants d'ENNS sont bien supérieures à celles observées dans les pays nord-américains et en Nouvelle-Zélande.

Dans l'étude **américaine** NHANES réalisée sur un échantillon représentatif de la population au cours des périodes 1999-2000, 2001-2002 et 2003-2004, les niveaux sériques de lindane (ou γ -HCH) étaient généralement en dessous de la limite de détection ($LOD_{France} = 10$ ng/L et $LODE-U = 7,8$ ng/g lipides). Les niveaux de β -HCH ont diminué au cours du temps chez les adultes avec des concentrations moyennes de 10,9 ng/g de lipides en 1999-2000, de 9,9 en 2001-2002 et 7,9 en 2003-2004 [CDC 2009], c'est-à-dire trois à quatre fois plus faibles que celle mesurée dans ENNS.

Au **Canada**, l'imprégnation de la population est connue grâce à l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS), conduite entre 2007 et 2009 par Santé Canada sur un échantillon représentatif de 1 666 Canadiens âgés de 20 à 79 ans. La concentration moyenne de β -HCH était du même ordre de grandeur, voire plus basse que celle observée aux États-Unis, mais les échantillons biologiques ont été recueillis plus récemment. Cette concentration était environ quatre à cinq fois plus basse que dans ENNS (6,4 ng/g lipides versus 30 ng/g lipides [Santé Canada 2010]).

En **Nouvelle Zélande**, en 1996-1997, les niveaux sériques de bêta-HCH des Néo-Zélandais ont été obtenus par des dosages sur des prélèvements poolés d'un échantillon représentatif d'environ 1 800 personnes. La médiane de la concentration sérique de β -HCH observée dix ans avant l'étude française ENNS était environ trois fois plus faible que dans la population française (10,7 ng/g lipides [Bates 2004]).

⁷ On peut comparer des concentrations sériques de produits lipophiles à des concentrations des mêmes substances dans le lait quand les unes et les autres sont exprimées par unités de masse de lipides.

Tableau 50 – Comparaison des concentrations sériques d'HCH en France et à l'étranger

	Pays (Étude)	Année	Population	N	Moyenne ou médiane	P95	
α-HCH	France ENNS (Présente étude)	2006-2007	18-74 ans M : 44 ans	386	MG= 0,66 ng/g lip. MG= 4,3 ng/L	1,77 10,2	
	Royaume-Uni [Thomas 2006]	2003	22-80 ans M : 40,5 ans	154	Med < 0,48 ng/g de lip.		
	Suède [Glynn 2000]	fin années 1990	H 40-74 ans M : 63 ans	120	Med <2 ng/g lip. (LOQ) M= 1,2 ng/g lip.		
	Allemagne GerES III [Becker 2002]	1998	18-69 ans	2811	Med <LOQ (100 ng/L)	<100	
β-HCH	France ENNS (Présente étude)	2006-2007	18-74 ans M : 44 ans (F18-45 ans)	386	MG= 30 ng/g lip. MG= 210 ng/L (MG _{F18-45} = 22 ng/g lip.)	190 1500	
	Espagne [Ibarluzea 2011]	2004-2008	M : 31,1 ans F enceintes	1 259	MG= 19,1 ng/g lip.		
	Rép. tchèque [Cerna 2012]	1996 à 2009	<i>Lait maternel/ selon régions</i>	190	<i>Med₁₉₉₆= 38,6 ng/g lip. Med₂₀₀₉= 13 ng/g lip.</i>		
	Royaume-Uni [Thomas 2006]	2003	22-80 ans M : 40,5 ans	154	Med= 12 ng/g lip.		
	Slovaquie [Petrik 2006]	2001	>18 ans	1009 zone polluée 1038 zone non polluée	Med= 48,6 ng/g lip. Med= 44 ng/g lip.		
	Pologne [Jaraczewska 2006]	2004	22-38 ans	18	Med < 4 ng/g lip. (LOQ)		
	Suède C. d'Upssala [Glynn 2000]	fin années 1990	H 40-74 ans M : 63 ans	120	MG= 48,6 ng/g lip.		
		[Glynn 2003] Régions côtières ou de lacs	1996-1997	F 50-74 ans M : 62,8 ans	198	MG= 49 ng/g lip.	
		[Glynn 2007] Comté d'Upssala	1996-1999	F enceintes M : 28 ans	307	MG= 9 ng/g lip.	22
	Allemagne GerES III [Becker 2002]	1998	18-69 ans	2749	Med <LOQ (100 ng/L) 34 % >LOQ	500	
	[Wiettsiepe 2008]	2000-2002	19-41 ans	226	Med= 67 ng/L		
	[Zietz 2008]	2006	<i>lait maternel</i>		<i>Med= 11,6 ng/g lip.</i>		
	Canada ECMS [Santé Canada 2010]	2007-2009	20-79 ans	1 666 1 668	MG= 6,4 ng/g lip. MG= 40 ng/L	90 540	
États-Unis NHANES IV [CDC 2009]	2003-2004	>20 ans	1370	MG= 7,9 ng/g lip.	62,2		
	2001-2002		1533	MG= 9,9 ng/g lip.	71,7		
	1999-2000		1240	MG= 10,9 ng/g lip.	73,4		
Nie Zélande [Bates 2004]	2004	≥15 ans	60 pools (1834 individus)	Med= 10,7 ng/g lip. M= 19,7 ng/g lip.			
γ-HCH	France ENNS	2006-2007	18-74 ans	386	MG <LOD (10 ng/L)	<LOQ	
	Royaume-Uni [Thomas 2006]	2003	22-80 ans M : 40,5 ans	154	Med < 1,7 ng/g de lip.		
	Suède	fin années 1990	H 40-74 ans M : 63 ans	120	Med <LOQ (2 ng/g lip.) M= 1,8 ng/g lip.		
	Allemagne GerES III [Becker 2002]	1998	18-69 ans	2806	Med <100 ng/L	<100	
	États-Unis NHANES IV [CDC 2009]	2003-2004	>20 ans	1139	<LOD= 7,8 ng/g lip.	<LOD	

N : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; Med : médiane, M : moyenne arithmétique ; lip. : lipides ; IC : intervalle de confiance ; LOD : limite de détection ; LOQ : limite de quantification ; F : femmes ; H : hommes ; en italique : dosages dans le lait maternel

3.3 Facteurs associés aux concentrations sériques de bêta-HCH

L'étude des facteurs pouvant influencer les concentrations sériques d'HCH a porté sur le β -HCH, l'isomère le plus abondant et rémanent. Les facteurs associés à des concentrations plus élevées de β -HCH et retenus dans le modèle d'analyse multivariée sont présentés dans le tableau 51. La concentration sérique de β -HCH augmentait significativement avec l'âge et l'indice de masse corporelle ; elle était plus élevée chez les femmes, en cas de perte récente de poids, chez celles qui avaient une alimentation riche en produits laitiers et chez les individus employant des pesticides pour le traitement d'arbres fruitiers. Tous ces facteurs expliquaient 65 % de la variabilité de la concentration sérique du β -HCH, et les caractéristiques individuelles (l'âge, le genre, la fluctuation du poids et la corpulence) expliquaient à elles-seules 38 % de cette variabilité.

Tableau 51 - Facteurs associés à l'imprégnation par le bêta-HCH (Modèle final)			
Groupes de facteurs	Facteurs	p ¹	Contribution ²
Facteurs physiologiques	Âge (années)	<10 ⁻⁴	38 %
	Genre (Femmes vs Hommes)	0,021	
	Indice de masse corporelle (IMC en kg/m ²)	<10 ⁻⁴	
	Fluctuation du poids au cours des 12 derniers mois (kg)	0,02	
Aliments d'origine animale	Produits laitiers (quantité en g/jour)	0,006	1 %
Usage de pesticides à l'extérieur du logement	Usage de pesticides pour le traitement d'arbres fruitiers (aucun ou quelques fois/an versus au moins une fois par trimestre)	0,01	2 %
Approximation de la variabilité expliquée par le modèle : 65 %			

Le modèle est aussi ajusté sur les facteurs socio-économiques (diplôme (aucun, CAP-BEP-BEPC, Bac-Brevet Pro-Bac+2, Bac+3 & +) : 1 % de la variabilité du modèle) et sur les facteurs géographiques (degré d'urbanisation (Communes rurales, <20.000 hbts, 20.000-100.000 hbts, >100.000 hbts, Paris) : 1 % de la variabilité du modèle)

¹ p, degré de signification de la variable dans le modèle ; ² approximation du pourcentage de la variance expliquée de la concentration sérique de bêta-HCH

Âge

L'âge est le facteur qui influençait le plus fortement la concentration sérique du β -HCH. Celle-ci **augmentait avec l'âge** de façon linéaire. (**4,7 % par an**, $p < 0,0001$). Ce résultat est similaire à celui observé chez des femmes suédoises en 1996-97 ; dans cette étude, une augmentation annuelle de β -HCH de 4,3 % avait été rapportée [Glynn 2003]. Cette augmentation avec l'âge de la concentration sérique de β -HCH a également été rapportée en Allemagne par la Commission allemande de biosurveillance et dans l'étude German Environmental Survey (GerES, [Becker 1998]). Elle a aussi été signalée aux États-Unis dans l'étude sur la santé et l'alimentation des Américains, NHANES [CDC 2009], dans les deux sous-échantillons de NHANES II (1976-1980). L'augmentation de la concentration de β -HCH avec l'âge est également observable au niveau du tissu adipeux [Stehr-Green 1989 ; Kutz 1991].

L'influence de l'âge sur la dose interne de β -HCH est bien connue et observée dans la plupart des études publiées [Ibarluzea 2011 ; Thomas 2006 ; Glynn 2003] ; en effet l'élimination de cette substance est lente et quand l'exposition est répétée une accumulation est observée. Ce n'est pas ce qui est observé avec le γ -HCH (lindane), qui s'élimine rapidement de l'organisme.

Une explication complémentaire de l'élévation avec l'âge des concentrations de β -HCH dans le sang et les tissus est un **effet de génération** : les classes d'âge plus anciennes ont pu être davantage exposées que les classes d'âge les plus jeunes, car elles ont vécu à des périodes de production de l'HCH. Du fait de diverses interdictions d'usage, l'exposition environnementale au β -HCH a baissé au cours du temps. Cela a été observé en particulier dans la population américaine depuis 1970 [Stehr-Green 1989 ; Kutz 1991 ; CDC 2009]. En 1970, presque 100 % des individus de la population américaine avaient des concentrations quantifiables de β -HCH dans les tissus adipeux, 80 % avaient des concentrations quantifiables en 1980, avec un niveau moyen qui est passé de 370 ng/g de lipides en 1971 à 100 ng/g de lipides en 1983 et à environ 8 ng/g de lipides en 2003-2004.

Différences hommes femmes

L'imprégnation par le β -HCH s'est avérée différente chez les hommes et les femmes ($p=0,021$). Elle était en moyenne **plus élevée chez les femmes** (35 ng/g lipides [31 ; 40]) que chez les hommes (28 ng/g lipides [23 ; 33]). L'imprégnation des femmes supérieure à celle des hommes avait déjà été observée dans diverses études comme au Royaume-Uni [Thomas 2006] et en Suède [Glynn 2003].

Influence du poids

Dans l'étude ENNS, la concentration sérique de **β -HCH augmente avec la corpulence** des individus, en moyenne de 4,7 % [2,9 ; 6,6] par point d'IMC (indice de masse corporelle) ; c'est un peu supérieur (mais néanmoins du même ordre de grandeur) à ce qui avait été constaté dans une étude suédoise, auprès de femmes de 54 à 75 ans [Glynn 2003], chez lesquelles cette augmentation était de 3,8 % [2,1 ; 5,6]. Cette augmentation de l'imprégnation avec la corpulence a été également signalée dans une étude réalisée dans la population espagnole [Ibarluzea 2011]. Cette relation avec la corpulence peut s'expliquer par une augmentation de la dose interne du β -HCH avec la masse corporelle et singulièrement avec celle du tissu adipeux qui est le principal site de stockage de cette substance lipophile [Wolff 2005].

De plus, une relation statistiquement significative a été mise en évidence entre les fluctuations récentes du poids et l'imprégnation en β -HCH ($p=0,02$). Les concentrations sériques moyennes étaient **plus faibles lors d'une prise de poids** (MG : 25 ng/g lipides) et plus élevées **lors d'une perte récente de poids** (MG : 49 ng/g lipides, voir tableau 52). Ce résultat est en accord avec les observations de la littérature : l'amaigrissement entraîne une libération et une remise en circulation des substances stockées dans le tissu adipeux. Cette observation a également été signalée dans des études menées à l'étranger [Hoyer 2000], mais elle n'est pas systématiquement retrouvée [Glynn 2003].

Tableau 52 - Concentration moyenne de β -HCH en fonction des fluctuations du poids - ENNS 2006-2007

Fluctuation de poids au cours des 12 derniers mois	Moyenne* en ng/g de lipides	IC 95 %
Diminution	49	[36 ; 67]
Stabilité	32	[28 ; 37]
Augmentation	25	[19 ; 32]

*: MG, moyenne géométrique

Alimentation

L'imprégnation par le β -HCH peut être influencée par notre alimentation, notamment la consommation d'aliments d'origine animale [CDC 2009]. C'est ce qui est retrouvé dans ENNS, puisque la consommation de **produits laitiers** explique environ 1 % de la variabilité de la concentration sérique de β -HCH. Celle-ci augmentait d'environ 17,5 % [4,6 ; 31,9] lorsque la consommation moyenne journalière de produits laitiers augmentait de 200 grammes.

ENNS n'a pas mis en évidence de relations entre la concentration sérique de β -HCH et la consommation d'autres aliments d'origine animale (viande rouge, œufs et volailles) ou d'origine végétale. En particulier, il n'a pas été observé de relation avec la consommation de poisson, qui avait été signalée chez des consommateurs de poisson des Grands Lacs en Amérique contaminés par le HCH [Hanrahan 1999].

Usage de pesticides

Les personnes qui utilisaient des pesticides pour le **traitement des arbres fruitiers** (au moins 1 fois par trimestre) avaient une concentration sérique moyenne de β -HCH supérieure à celle des non-utilisateurs (40 ng/g lipides [32 ; 50] versus 30 ng/g lipides [27-35], $p<0,01$). Vu l'interdiction ancienne du β -HCH en agriculture, cette observation résulte plus vraisemblablement d'usages passés. Le lindane, qui contient des traces de β -HCH, a été utilisé pour des usages limités jusqu'à récemment en France, notamment pour le traitement du bois et la lutte contre les termites.

Facteurs socio-économiques et géographiques

Ces facteurs n'ont pas été étudiés en tant que tels puisqu'ils ont servi pour l'ajustement de l'étude des facteurs d'exposition ; ils contribuaient à expliquer environ 1 % de la variabilité du modèle pour les facteurs géographiques et 1 % pour les facteurs socio-économiques.

Des variations géographiques et socio-économiques de l'imprégnation ont été observées dans plusieurs études réalisées à l'étranger [CDC 2009], notamment en Belgique [Koppen 2002] et au Royaume Uni [Thomas 2006]. Une étude dans les Flandres belges [Koppen 2002] a, en effet, montré chez des femmes âgées de 50 à 65 ans que les concentrations de l'isomère β -HCH étaient plus élevées chez celles qui résidaient en zone rurale (Brabant-Wallon) en comparaison à celles qui résidaient en zone urbaine (Bruxelles et Liège). Au Royaume Uni, les concentrations sériques mesurées chez des résidents de Belfast et de Newcastle se sont avérées bien différentes de celles des résidents des autres 11 villes de l'étude [Thomas 2006].

En Espagne, il a été rapporté que l'imprégnation était supérieure chez les personnes ayant les niveaux de diplôme les plus élevés [Ibarluzea 2011]. Cette exposition plus forte associée à un niveau socio-économique plus élevé traduit peut-être en partie un apport alimentaire plus riche en produits d'origine animale, plus coûteux.

En conclusion, si les facteurs physiologiques tels que l'âge, le genre et la corpulence, sont les déterminants majeurs des variations sériques de β -HCH, l'influence de l'alimentation et de certains usages est aussi à prendre en compte pour mieux comprendre l'imprégnation de la population française. L'influence de l'alimentation sur l'imprégnation semble modérée, mais en fait, elle est vraisemblablement intégrée en partie à la variabilité liée à l'âge, qui traduit une exposition progressive au cours du temps.

4. Bibliographie

Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) Tome 2 Résidus de pesticides, additifs, acrylamide, hydrocarbures aromatiques polycycliques. Maisons-Alfort, France. 2011. 362 p.

Anses, Avis de l'Anses relatif au programme 2013 de surveillance des résidus de pesticides dans les aliments, Saisine n°2012-SA-0178, Avis du 7 décembre 2012. 26 pages et annexes.

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for hexachlorocyclohexanes. 2005. 377 p. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp43.pdf>

Bates MN, Buckland SJ, Garrett N, Ellis H, Needham LL, Patterson DG, Turner WE, Russell DG. Persistent organochlorines in the serum of the non-occupationally exposed New Zealand population. *Chemosphere* 2004;54:1431-1443.

Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schulz C, Seiwert M, Seifert B. German environmental survey 1998 (GerESIII) : environmental pollutants in blood of the German population. *Int J Hyg Environ Health* 2002;205:297-308.

Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, Lüdecke A, Schultz C, Seiwert M, Kolossa-Gehring M. German Environmental survey for children 2003/2006 – GerES IV. Human biomonitoring. Levels of selected substances in blood and urine of children in Germany. Berlin : UBA; rapport 2008. 85 p.

Brevik K, Pacyna JM, Munch J. Use of α -, β - and γ -hexachlorocyclohexane in Europe, 1970-1996. *Sci Total Environ* 1999; 239 : 151-163.

CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta. 2009. 520 p.

Cerna M, Bencko V, Brabec M, Šmid J, Krskova A, Jech L. Exposure assessment of breast-fed infants in the Czech Republic to indicator PCBs and selected chlorinated pesticides : Area-related differences. *Chemosphere* 2010;78:160–168.

Černá M, Grabic R, Malý M, Batáriová A, Tomšejová S, Kasalová V, Šmid J, Švandová E. The levels of indicator PCB congeners, DDT, DDE and HCB in the serum samples of the CZECH population archived from 1970 to 1990; comparison with recent status. *Organohalogen Compounds* 2008;70:18-25.

Cerná M, Krsková A, Cejchanová M, Spevácková V. Human biomonitoring in the Czech Republic : An overview. *Int J Hyg Environ Health* 2012;215:109-119.

CE, Commission européenne. Règlement (CE) n° 396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005 concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil.

http://europa.eu/legislation_summaries/food_safety/plant_health_checks/l21289_fr.htm

http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm (MRLs updated on 05/10/2011)

EPA, Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov/pesticides>

http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/factsheets/lindane_isomers_fs.htm

Fabre B, Roth E, Heintz V. Les isomères de l'hexachlorocyclohexane. Ademe, Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie. 2005. 126 p. http://www.ademe.fr/alsace/pdf/PDF_LINDANE.pdf

Hoyer AP, Jorgensen T, Grandjean P, Hartvig HB. Repeated measurements of organochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark). *Cancer Causes Control* 2000;11:177-184.

Ibarluzea J, Alvarez-Pedrerol M. Sociodemographic, reproductive and dietary predictors of organochlorine compounds levels in pregnant women in Spain. *Chemosphere* 2011;82:114-120.

Inéris, Institut national de l'évaluation des risques industriels. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Hexachlorocyclohexane. Inéris 2007. 22p. http://rsde.ineris.fr/fiches/fiche_hch_V3.pdf

Inéris, Institut national de l'évaluation des risques industriels. Pichard A, Bisson M, Bureau J, Hulot C, Lacroix G, Lefèvre JP, Mandin C, Strub MP. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Lindane. Inéris 2005:58 p. www.ineris.fr/substances/fr/substance/getDocument/2794

INRS (1992). Lindane. Fiche toxicologique n°81, 6p. <http://www.inrs.fr/htm/lindane.html>

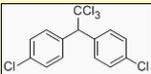
IRIS. Hexachlorocyclohexane. Washington DC. 2003; <http://www.epa.gov/iris>. EPA. <http://www.epa.gov/iris> <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0244.htm>

Jakszyn P, Goñi F, Etxeandia A, Vives A, Millán E, López R, Amiano P, Ardanaz E, Barricarte A, Chirlaque MD, Dorronsoro M, Larrañaga N, Martínez C, Navarro C, Rodríguez L, Sánchez MJ, Tormo MJ, González CA, Agudo A. Serum levels of organochlorine pesticides in healthy adults from five regions of Spain. *Chemosphere* 2009;76:1518–1524.

- Jaraczewska K, Lulek J, Covaci A, Voorspoels S, Kaluba-Skotarczak A, Drews K, Schepens P. Distribution of polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides and polybrominated diphenyl ethers in human umbilical cord serum, maternal serum and milk from Wielkopolska region, Poland. *Sci Total Environ* 2006;372:20-31.
- Juc L. Étude des risques liés à l'utilisation des pesticides organochlorés et impact sur l'environnement et la santé humaine. Thèse n°226-2007 soutenue le 22 novembre 2007 à l'université Claude Bernard, Lyon I, France. 227 p.
- Glynn AW, Wolk A, Aune M, Atuma S, Zettermark S, Maehle-Schmidt M, Darnerud PA, Becker W, Vessby B, Adami HO. Serum concentrations of organochlorines in men : a search of markers of exposure. *Sci Total Environ* 2000;263:197-208.
- Glynn AW, Granath F, Aune M, Atuma S, Darnerud PA, Bjerselius R, Vainio H, Weiderpass E. Organochlorines in Swedish Women : Determinants of Serum Concentrations. *Environ Health Persp* 2003;111(3):349-355.
- Hanrahan LP, Falk C, Anderson HA, Draheim L, Kanarek MS, Olson J. The Great Lakes Consortium, (). Serum PCB and DDE Levels of Frequent Great Lakes Sport Fish Consumers - A First Look. *Environ Res* 1999;80(2):S26-37.
- Koppen G, Covaci A, Van Cleuvenbergen R, Schepens P, Winneke G, Nelen V, Van Larebeke N, Vlietinck R, Schoeters G. Persistent organochlorine pollutants in human serum of 50-65 years old women in the Flanders Environmental and Health Study (FLEHS). Part 1 : concentrations and regional differences. *Chemosphere* 2002;48 (8):811-825.
- Kutz FW, Wood PH, Bottimore DP. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human adipose tissue. *Rev Environ Contam Toxicol* 1991;120:1-82.
- Maroni M, Colosio C, Ferioli A, Fait A. Biological monitoring of pesticide exposure : a review. *Toxicology* 2000; 143:1-118.
- Nougadère A, Sirot V, Kadar A, Fastier A, Truchot E, Vergnet C, Hommet F, Bayle J, Gros P, Leblanc JC. Total diet study on pesticide residues in France : levels in food as consumed and chronic dietary risk to consumers. *Environ Int* 2012;45:135-150.
- OMS, Organisation mondiale de la santé. Environmental Health Criteria 124 Lindane : World Health Organization, Genève 199. 208 p.
- Petrik J, Drobná B, Pavuk M, Jursa S, Wimmerova S, Chovancova J. Serum PCBs and organochlorine pesticides in Slovakia : Age, gender, and residence as determinants of organochlorine concentrations. *Chemosphere* 2006;65:410-418.
- Santé Canada. Rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 1 (2007 à 2009). Santé Canada : Ottawa, Canada. 2010. 300 p.
- Stehr-Green PA. Demographic and seasonal influences on human serum pesticide residue levels. *J Toxicol Environ Health* 1989;27: 405-421.
- Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants Persistent Organic Pollutants Review Committee. Draft risk management evaluation for Lindane. May, 2007. 22 p.
http://www.pops.int/documents/meetings/poprc/drprofile/drme/DraftRME_Lindane.pdf
- Thomas GO, Wilkinson M, Hodson S, Jones KC. Organohalogen chemicals in human blood from the United Kingdom. *Environ Pollut* 2006;141:30-41.
- Wang, RY, Jain RB, Wolkin AF, Rubin CH, Needham LL. Serum concentrations of selected persistent organic pollutants in a sample of pregnant females and changes in their concentrations during gestation. *Environ Health Perspect* 2009;117 :1244-1249.
- Wilhelm M, Ewers U, Schulz C. Revised and new reference values for some persistent organic pollutants (POPs) in blood for human biomonitoring in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health* 2003;206: 223-229.

III.1.3 Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT)

1. Fiche synthétique

<p>Nom(s) DDT Dichlorodiphényltrichloroéthane</p> <p>DDT technique : 3 isomères de DDT : <i>pp'</i>-DDT (65-80 %), <i>op'</i>-DDT et traces de <i>o,o'</i>-DDT</p> <p>DDE dichlorodiphényldichloroéthylène DDD : dichlorodiphényldichloroéthane</p>	<p>Formule DDT : C₁₄H₉Cl₅</p>  <p>1,1,1-trichloro-2,2-di-(4-chlorophényl)éthane</p> <p>DDE : C₁₄H₈Cl₄</p>	<p>CAS DDT : 50-29-3</p> <p>DDE : 72-55-9</p>	<p>Famille Organochlorés</p>	<p>Convention de Stockholm : Oui Circ : 2B UE : 3 (2 CLP)</p>
<p>Utilisations / Production</p> <p><u>Utilisations</u> : Insecticide utilisé contre les insectes ravageurs de cultures et insectes vecteurs de maladies (par exemple, le paludisme) : moustiques, mites, mouches, cafards, punaises, puces, poux, doryphore,...</p> <p><u>Production</u> : En France, tout usage agricole du DDT est interdit depuis le 19 février 1971</p> <p><u>Forme</u> : Cristalline incolore avec une légère odeur</p>				
<p>Environnement</p> <p><u>Persistant</u> dans l'environnement : très peu biodégradable et très peu mobile dans les sols, car fortement adsorbé par les sols riches en matière organique DDT se dégrade en DDE Rapport DDE/DDT traduit l'ancienneté de l'exposition <u>Toxique</u> pour les oiseaux et les poissons</p>	<p>Alimentation</p> <p><u>Apport alimentaire moyen</u> : 0,29 µg/kg pc/j (Adultes)</p> <p><u>Contributeurs</u> : produits riches en graisse, produits laitiers, poissons, produits de la mer, viande ; végétaux</p>	<p>Eau</p> <p><u>Solubilité</u> : peu soluble dans l'eau, liaison aux sédiments Valeur limite du DDT dans l'eau de distribution : 0,1 µg/L</p>	<p>Air</p> <p><u>Volatilité</u> : semi volatil Transport sur de longues distances</p>	
<p>Métabolisme</p> <p><u>Accumulation</u> : tissu adipeux, moelle osseuse, glandes surrénales, foie, reins</p> <p><u>Excrétion dans le lait</u> : Oui</p> <p><u>Demi-vie d'élimination chez l'homme</u> : plusieurs années ; demi-vie du p,p' DDE estimée à plus de 7 ans</p> <p><u>Voies d'élimination et métabolites</u> : surtout urine et dans une moindre mesure féces (sauf quand forte exposition, surtout dans féces) DDE, DDD, DDA</p> <p style="text-align: right;"><u>Passage de la barrière transplacentaire</u> : OUI</p>				
<p>Toxicité</p> <p><u>Neurologique</u> Fortes expositions : asthénie, céphalées, tremblements, perturbation de la marche Développement psychomoteur de l'enfant</p> <p><u>Hépatique</u> Modifications histopathologiques et perturbation des systèmes enzymatiques</p> <p><u>Perturbateur endocrinien</u> peut entraîner des effets toxiques sur la reproduction ou le développement chez l'Homme</p> <p><u>Système immunitaire</u></p> <p><u>Carcinogénicité</u> : classé 2B par le Circ en 1991 (cancérogène possible pour l'Homme)</p>				
<p>Commentaires sur le/les biomarqueur(s) associés</p> <p>DDT et DDE sérique : représentatif de la charge corporelle Métabolites sériques : DDE et DDD Métabolite urinaire : DDA</p>				

2. Information générale

Synthétisé pour la première fois en 1874, le dichlorodiphényltrichloroéthane, couramment appelé DDT, se présente sous forme d'une poudre cristalline incolore, extrêmement hydrophobe, avec une légère odeur aromatique. Ses propriétés insecticides n'ont été découvertes qu'en 1939. La plus grande partie du DDT qui a été utilisée avant le retrait du marché de cet insecticide était du DDT technique. Dans le DDT technique, la matière active (insecticide) est le *p,p'*-DDT (ou 4,4'-DDT) qui ne représente que 65-80 % de la masse totale ; le reste est un mélange d'une quinzaine d'impuretés dont les principales sont le *o,p'*-DDT (2,4'-DDT) (15-20 %), le *p,p'*-DDD ou 4,4'-dichlorodiphényldichloroéthane (<4 %) et le 1-(*p*-chlorophényl)-2,2,2-trichloroéthanol (>1,5 %). Le tableau 53 présente les principaux isomères du DDT et de ses métabolites.

DDT et métabolites	Nomenclature IUPAC	N° CAS
1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-chlorophényl)éthane	<i>p, p'</i> -DDT	50-29-3
1,1,1-trichloro-2-(2-chlorophényl)-2-(4-chlorophényl)éthane	<i>o, p'</i> -DDT	789-02-6
1,1-dichloro-2,2-bis(4-chlorophényl)éthylène	<i>p, p'</i> -DDE	72-55-9
1,1-dichloro-2-(2-chlorophényl)-2-(4-chlorophényl) éthylène	<i>o, p'</i> -DDE	3424-82-6

IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry, système pour nommer les composés chimiques

CAS : Chemical Abstracts Service, numéro pour identifier une substance chimique précisément

Sources d'exposition et utilisations

Utilisations

Ses propriétés neurotoxiques sur les insectes ont été découvertes en 1939 et en ont fait un insecticide très efficace (Prix Nobel en 1948), notamment sur les moustiques, les mouches, les punaises, les poux, les puces, les mites ou les doryphores, en traitement domestique ou pour celui des cultures. Ainsi, il a été utilisé massivement à partir des années 1940 contre les insectes ravageurs de cultures et contre les vecteurs de maladies, pour lutter contre le typhus pendant la Seconde Guerre mondiale, pour éradiquer le paludisme en Europe et notamment dans le sud de la France et comme insecticide dans l'agriculture aux États-Unis (sur le coton) et en Afrique. Par ailleurs, le DDT a été utilisé comme intermédiaire dans la fabrication du dicofol, acaricide organochloré. Le dicofol peut contenir du DDT en tant qu'impureté, mais son utilisation est interdite depuis mars 2010.

L'usage du DDT a été interdit dans de nombreux pays développés, en 1972 aux États-Unis et en 1979 en Europe, du fait de son accumulation dans l'environnement et de son impact écologique, notamment sur les oiseaux et les poissons. En Europe, les premiers pays à interdire le DDT ont été la Norvège et la Suède en 1970, alors que le Royaume-Uni l'a interdit en 1984. En France, tout usage agricole du DDT est interdit depuis le 19 février 1971. Le DDT est toujours utilisé dans plusieurs pays affectés par le paludisme, mais à des niveaux beaucoup plus faibles qu'auparavant, comme moyen de lutte contre les moustiques. Le risque/bénéfice de cette utilisation est toujours un sujet de controverses au niveau international. Il appartient à la catégorie des polluants organiques persistants (POP) et fait partie des substances réglementées par la convention de Stockholm (entrée en vigueur le 17 mai 2004) dans le cadre du Programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUE).

Devenir dans l'environnement

La contamination actuelle de l'environnement et des individus par le DDT résulte principalement de sa production et de ses utilisations au cours de la deuxième partie du XX^e siècle. En effet, le DDT est un composé peu biodégradable et persistant dans l'environnement (sols, air, eau, sédiments). Ses propriétés chimiques (faible solubilité dans l'eau, stabilité élevée et faible volatilité) favorisent son transport sur de longues distances. Malgré sa restriction depuis plus de 40 ans, on le retrouve partout dans l'environnement ; on en a même détecté dans l'air, l'eau et les organismes de l'Arctique. Jusqu'à 50 % de DDT, ses impuretés et ses produits de transformation dans l'environnement peuvent être encore mesurés dans le sol 10 à 15 ans après l'application. Dans certains pays (comme le Canada) où son usage est interdit depuis plusieurs dizaines d'années, on peut encore observer une émission de DDT vers l'atmosphère à partir de sols contaminés.

Le DDT déposé sur ou dans les sols peut être mobilisé par volatilisation ou plus probablement par érosion, adsorbé sur les poussières du sol. La persistance du DDT dans les sols est très variable (Temps nécessaire pour obtenir 95 % de disparition : 4 à 30 ans). Le DDT est transformé dans l'environnement en d'autres formes chimiques plus stables, dont le DDE (dichlorodiphényldichloroéthylène) et le DDD (dichlorodiphényldichloroéthane), sous l'effet du soleil et des microorganismes. Ces produits de dégradation se retrouvent presque partout dans l'environnement et sont encore plus persistants que le composé parent. Le rapport DDE/DDT (ou DDT/DDE) est couramment utilisé pour indiquer si des apports sont récents ou anciens. Un rapport supérieur à 3 indique un apport ancien [De Mora 2004].

Dans l'air, environ 50 % du DDT se trouve sous forme gazeuse et 50 % adsorbé sur des poussières ; les fractions du DDD et du DDE adsorbées sur les poussières sont un peu plus faibles.

Dans l'eau, le DDT est principalement adsorbé sur des particules et précipite dans les sédiments.

Le DDT et le DDE sont des composés lipophiles qui se distribuent rapidement dans les graisses de tous les organismes vivants et s'avèrent bioaccumulables et toxiques pour de nombreux organismes. Ils se concentrent ainsi dans la chaîne alimentaire et se retrouvent dans les tissus adipeux chez les mammifères, les oiseaux et les poissons. La mise en évidence des effets toxiques importants du DDT et de ses dérivés sur l'environnement – et plus particulièrement sur les espèces aquatiques dont les poissons (mortalité, troubles de l'équilibre), sur les populations d'oiseaux (effets nocifs sur la reproduction (embryon), amincissement des coquilles d'œufs) et son action de perturbateur endocrinien chez des rongeurs et des oiseaux (féminisation et altération du rapport des sexes) – a conduit à son interdiction dans de nombreux pays.

Pour les pesticides, des limites de qualité sont fixées dans les eaux brutes et dans l'eau au robinet du consommateur. Pour le DDT, elles sont de 2 µg/L pour les ressources en eau et 0,1 µg/L dans l'eau de distribution (directives européennes 98/83/CE et 75/440/CEE).

Dans tous les pays développés, les concentrations du DDT et de ses produits de transformation diminuent progressivement dans tous les compartiments de l'environnement depuis le retrait de l'insecticide du marché.

Sources d'exposition humaine

Dans la population générale, l'alimentation est la source principale d'exposition au DDT. Beaucoup de produits alimentaires et matières premières contiennent des résidus détectables de DDT ou ses produits de dégradation, en particulier les aliments gras d'origine animale (viande, poisson, produits laitiers, œufs). La consommation alimentaire de DDT estimée en France est faible.

Cependant, les aliments importés en France d'autres pays qui utilisent toujours le DDT peuvent contenir du DDT ou des résidus de DDE. La limite maximale de résidus (LMR) varie de 0,04 mg/kg (lait) à 1 mg/kg (viande, café) pour la somme de *p,p'*-DDT, *o,p'*-DDT, *p,p'*-DDE et *p,p'*-DDD.

Dans l'étude de l'alimentation totale française (EAT2) de l'Anses [Anses 2011], les plus fortes teneurs moyennes estimées de DDT concernaient le lait, le groupe ultra-frais laitier, les œufs et dérivés et les produits de la mer (0,007 mg/kg). Sous l'hypothèse haute, l'exposition moyenne de la population adulte a été estimée à 0,29 µg/kg pc/j (0,27-0,31). Au 95^e percentile, l'exposition a été estimée à 0,51 µg/kg pc/j (0,47-0,56). Aucun dépassement de la DJTP (dose journalière tolérable provisoire : 10 µg/kg) n'a été observé et le 95^e percentile d'exposition correspondait à 5 % de la DJTP. Au vu de ces résultats, l'Anses a conclu que le risque lié à l'exposition alimentaire au DDT ne constituait pas un problème de santé publique.

Il n'y a plus d'exposition directe au DDT en France depuis de nombreuses années. Dans le passé, la pulvérisation locale avec le DDT pouvait contribuer de façon importante à l'exposition de l'organisme. Par exemple, après une seule application de DDT pour lutter contre le paludisme, il a été possible d'observer des niveaux de DDT sept fois plus élevés chez les hommes un an après l'application que dans une population de référence.

Hormis l'apport alimentaire, une possible (mais vraisemblablement assez faible) contamination par le DDT pourrait résulter de l'utilisation relativement récente de dicofol dans le domaine agricole.

Devenir dans l'organisme et effets sanitaires

Devenir dans l'organisme

Actuellement, la principale voie d'exposition au DDT et à ses produits de transformation dans l'environnement (DDE et DDD) est digestive ; les voies pulmonaire et cutanée sont considérées comme mineures. L'absorption digestive n'est pas précisément quantifiée chez l'homme. Chez le rat, celle du DDT a été évaluée à 70-90 %. Du fait de leur lipophilie, le DDT, le DDD et le DDE absorbés sont principalement distribués dans les tissus riches en lipides et en particulier, dans les graisses de stockage. Ils franchissent la barrière placentaire et se concentrent aussi dans les tissus riches en lipides du fœtus. Ils sont excrétés dans le lait maternel. L'exposition par l'allaitement semble être plus importante que celle pendant la gestation. Le stockage dans les tissus adipeux augmente en fonction du caractère lipophile de la substance et se situe dans l'ordre suivant : *p,p'*-DDE > *p,p'*-DDT > *o,p'*-DDT ≥ *p,p'*-DDD.

Au niveau hépatique, le DDT est métabolisé principalement en :

- DDE [1,1-dichloro-2-(2-chlorophényl)-2-(4-chlorophényl)éthylène (*o,p'*-DDE) et 1,1-dichloro-2,2-bis(4-chlorophényl)éthylène (*p,p'*-DDE)],
- DDD [(1,1-dichloro-2-(2-chlorophényl)-2-(4-chlorophényl)éthane (*o,p'*-DDD), 1,1-dichloro-2,2-bis(4-chlorophényl)éthane (*p,p'*-DDD)],
- et quelques autres métabolites intermédiaires, dont le DDMU (1-chloro-2,2-bis(p-chlorophényl)éthène), DDMS (1-chloro-2,2-bis(p-chlorophényl)éthane), DDNU (1,1-bis(p-chlorophényl)éthène), DDOH (2,2-bis(p-chlorophényl)éthanol), DDCHO (2,2-bis(p-chlorophényl)éthanal) et DDA (acide 2,2-bis(p-chlorophényl)acétique). Ce dernier est le principal métabolite urinaire.

Contrairement au DDT et DDE, le DDD ne persiste pas dans les tissus car il est rapidement métabolisé et excrété dans les urines sous forme de DDA. Le DDT et ses métabolites semblent être excrétés essentiellement dans l'urine et dans une moindre mesure dans les fèces (via la voie biliaire). En cas de forte exposition au DDT, l'élimination peut se faire majoritairement dans les fèces. Le DDE est plus persistant que le DDT. La demi-vie du DDT a été estimée entre 4,2 et 5,6 ans et celle du *p,p'*-DDE entre 7 et 8,6 ans [Kirman 2011]

Effets sanitaires

Le DDT est un stimulant du système nerveux agissant principalement sur le cervelet et le cortex moteur. Le DDT et ses métabolites ont des effets neurotoxiques et ce sont des perturbateurs endocriniens.

Les effets neurotoxiques du DDT ont fait l'objet de nombreuses études cliniques, épidémiologiques et expérimentales. Le DDT perturbe la conduction de l'influx nerveux. Cliniquement, cet effet se traduit par des céphalées, des paresthésies péri-buccales, une hyperexcitabilité neuromusculaire, des troubles de l'équilibre, des tremblements, des fasciculations, des myoclonies et des convulsions.

Par ailleurs, le DDT, le DDE et le DDD sont des inducteurs du cytochrome P450 ; cet effet peut se traduire par une élévation modérée de l'activité des enzymes hépatiques et être à l'origine d'effets nocifs, du fait d'interférences avec des traitements médicamenteux ou des co-expositions à d'autres agents chimiques présents dans l'environnement, des effets hépatiques (modifications histopathologiques et perturbation des systèmes enzymatiques), rénaux, sur le système immunitaire, sur la reproduction et le développement (infertilité, diminution du nombre d'ovules implantées, retard de croissance intra-utérin, mort fœtale) et le cancer.

Les relations entre les concentrations sériques de pesticides organochlorés et la prévalence du diabète ont été étudiées dans diverses populations, notamment mexico-américaines, coréennes et suédoises. Les concentrations sériques de *p,p'*-DDE ont été associées à l'incidence ou la prévalence du diabète, notamment dans une cohorte de consommateurs de poissons de la région des grands lacs de 1994 à 2005 et chez des femmes suédoises [Kang 2010 ; ATSDR 2008].

Certaines données indiquent que le DDT pourrait interférer avec le système immunitaire. Plusieurs études ont rapporté une association entre l'asthme et les concentrations sériques.

Le DDT et ses métabolites ont des effets œstrogéniques et antiandrogéniques, ce qui pourrait entraîner des modifications du développement du fœtus, semblables notamment à celles produites par les œstrogènes. Le 2,4'-DDT, qui est une impureté des DDT techniques, a des effets œstrogéniques marqués et une toxicité pour la reproduction bien documentée chez l'animal. De même, le DDE, métabolite du DDT et produit de sa transformation dans l'environnement, a des effets antiandrogéniques démontrés dans plusieurs espèces de petits rongeurs. Plusieurs études ont montré une association entre la contamination des femmes par le DDT et des excès de risque d'avortement ou d'accouchement prématuré, d'hypotrophie fœtale et de diminution de la durée de la lactation [Kang 2010]. Des études récentes montrent également des diminutions de la durée des cycles menstruels, de l'âge de la puberté et de celui de la ménopause, associées à la contamination des femmes par le DDT ou le DDE. Une altération de la qualité du sperme a également été associée à l'exposition au DDT, mais seulement chez les individus fortement contaminés [ATSDR 2008].

Les résultats des études épidémiologiques des effets chez l'enfant de l'exposition au DDT pendant la vie fœtale (en particulier, de celles recherchant des anomalies du développement sexuel des garçons ou des anomalies des performances intellectuelles) sont contradictoires. Des associations avec le niveau d'hormones thyroïdiennes ont été signalées.

Expérimentalement, l'administration répétée de DDT a induit des tumeurs hépatiques chez le rat, le hamster et la souris et en 1991, le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) a estimé qu'il y avait des preuves suffisantes de la cancérrogénicité de cette substance chez l'animal. À la même époque, il avait estimé que les preuves épidémiologiques de la cancérrogénicité du DDT chez l'homme étaient insuffisantes et avait classé l'insecticide dans le groupe 2B des agents possiblement cancérigènes pour l'espèce humaine. Le classement dans l'Union européenne, pour les effets cancérigènes est équivalent (catégorie 3 ; catégorie 2 CLP). Depuis ces évaluations, d'assez nombreuses nouvelles études épidémiologiques de la cancérrogénicité du DDT ont été publiées : toutes ont recherché une association entre le risque de divers cancers et la concentration du DDT et/ou de ses métabolites dans des liquides biologiques ou des tissus des malades au moment du diagnostic. Certaines montrent des excès de risque de cancers du sein, mais d'autres, aussi nombreuses, sont négatives. Compte tenu du délai de survenue des cancers et de la persistance relativement limitée du DDT et de ses métabolites dans les liquides et tissus biologiques, les indicateurs d'exposition choisis dans toutes ces études ne sont pas nécessairement appropriés.

Interprétation des niveaux sériques de DDT et de DDE ajustés sur les lipides sériques

Le DDT, la substance d'origine, est présente dans l'organisme sous forme d'un mélange de *p,p'*-DDT (4,4'-DDT), *o,p'*-DDT (2,4'-DDT, principale impureté des DDT techniques) et de leurs métabolites persistants, les DDE (surtout le *p,p'*-DDE, principal métabolite du *p,p'*-DDT). À distance de l'arrêt de l'exposition, les DDD, plus rapidement éliminés, ne sont plus détectables, c'est la raison pour laquelle, le DDD n'est pas dosé. Le DDE est plus longtemps persistant dans l'organisme que le DDT, c'est pourquoi il est généralement présent en plus forte concentration que le second. Très lipophiles, le DDT et le DDE se concentrent dans le tissu adipeux et dans la fraction lipidique des autres tissus. En conséquence, la concentration de DDT et de DDE dans le sérum, le plasma, le lait ou les tissus est généralement ajustée sur la concentration de lipides dans le même milieu. Avec cet ajustement, la concentration du DDT est semblable dans tous les milieux.

Le rapport *p,p'*-DDT sur *p,p'*-DDE (DDT/DDE (ou DDE/DDT)) permet d'évaluer l'ancienneté de l'arrêt de l'exposition : il n'est élevé que quand l'exposition se poursuit ou qu'elle n'a été interrompue que récemment.

La présence d'une quantité mesurable de DDT et de DDE dans le sérum est un indicateur d'exposition au DDT, mais ne signifie pas qu'il en résultera nécessairement des effets nocifs pour la santé. Les données ci-dessous fournissent aux médecins et autres acteurs de santé publique une distribution de référence pour qu'ils puissent déterminer si des personnes ont été exposées à des niveaux de DDT ou DDE plus élevés que ceux observés dans la population générale.

Néanmoins, des valeurs limites de biomonitoring équivalents (BE) basées sur l'évaluation des risques non cancérigènes ont été proposées en 2011 : de 5000 à 40000 ng/g de lipides pour la somme de DDT, DDE et DDD (correspondant soit à la dose journalière tolérable de 10 µg/kg/j proposée par le JECFA ou à la référence dose de 0,5 µg/kg/j proposée par l'US-EPA) [Kirman 2011]. Les valeurs de BE pour un niveau de risque de cancer de 10^{-5} (correspondant à un apport de 29 ng/kg/j, tel que calculé par l'US-EPA) correspondent à des concentrations de 300 ng/g de lipides pour le DDT et de 500 ng/g de lipides pour le DDE. Ces valeurs considérées par les auteurs comme plutôt protectrices, donnent une indication d'une faible, moyenne ou forte priorité dans le cadre de l'évaluation du risque.

3. Concentrations sériques de DDT et DDE dans la population française

Les concentrations sériques de DDT et DDE ont été mesurées, dans l'étude ENNS, à partir d'un sous-échantillon représentatif de la population française adulte de 18 à 74 ans. Les formes de DDT et de métabolites étudiés dans l'étude ENNS figurent dans le tableau ci-dessous selon les deux principales nomenclatures (IUPAC, CAS). Les teneurs les plus élevées concernaient la forme principale du DDT technique, le *p,p'*-DDT (4 ng/g de lipides, en moyenne) et son métabolite principal, le *p,p'*-DDE (118 ng/g de lipides, en moyenne) ; les autres formes n'ont pas été détectées, chez la plupart des participants.

La médiane du rapport DDT/DDE était de 3,7 %.

3.1 Description des niveaux sériques de DDT et DDE dans ENNS

3.1.1 *p,p'*-DDT

Les concentrations sériques de DDT ont pu être détectées et quantifiées respectivement dans 95,1 % et 71,5 % des cas, avec des limites de détection et de quantification égales respectivement à 5 ng/L et 15 ng/L. Comme indiqué dans les tableaux suivants, la concentration moyenne de DDT dans le sérum était de 4,0 ng/g de lipides (ou 25,8 ng/L), avec une médiane égale à 3,8 ng/g de lipides (26,2 ng/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 33,2 ng/g de lipides (160,0 ng/L). Un pour cent de la population avait une concentration sérique de DDT supérieure à 49 ng/g de lipides (ou 300 ng/L; P99) avec une valeur maximale de 75 ng/g de lipides (480 ng/L). Il correspondait à des femmes qui, pour la plupart, avaient plus de 45 ans.

Tableau 54 - Distribution des concentrations sériques de DDT (ng/g de lipides) dans la population adulte française ENNS 2006/7

		Percentiles								
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	4,0	[3,3 ; 4,8]	1,2	2,2	3,8	6,9	10,9	33,2	[10,7;47,8]
Genre										
Femmes	254	4,4	[3,9 ; 4,9]	1,5	2,7	3,9	6,9	12,7	26,2	[10,7 ; 45,5]
Hommes	132	3,6	[2,6 ; 5,1]	1,0	1,9	3,4	6,3	10,6	33,3	[7,8 ; 52,5]
Âge (ans)										
18 à 39	119	3,5	[2,7 ; 4,6]	1,1	2,0	3,3	5,3	9,1	45,6	[5,3 ; 58,9]
40 à 59	190	4,1	[3,4 ; 4,9]	1,3	2,7	3,7	6,9	10,2	18,9	[8,8 ; 34,1]
60 à 74	77	5,0	[3,0 ; 8,2]	1,3	3,0	4,5	9,0	30,4	43,6	[7,5 ; 49,2]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	3,6	[2,8 ; 4,5]	1,2	2,2	3,8	5,3	9,1	10,0	[7,9 ; 32,8]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	3,5	[3,1 ; 4,1]	1,2	2,0	3,3	5,6	10,2	12,9	[10,1 ; 42,2]
Surpoids (25-30)	123	3,9	[2,5 ; 6,0]	0,8	2,1	4,2	7,1	11,2	38,2	[6,3 ; 61,1]
Obèse (≥30)	51	6,2	[5,3 ; 7,3]	3,4	3,6	4,4	8,7	19,0	33,5	[14,9 ; 46,4]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

Tableau 55 - Distribution des concentrations sériques de DDT (ng/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7

		Percentiles								
	n	MG	IC MG	10*	25*	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	25,8	[21,6 ; 30,9]	7,2	13,5	26,2	44,9	71,7	160,0	[71,0; 289,5]
Genre										
Femmes	254	28,8	[25,4 ; 32,6]	8,6	16,3	30,0	47,5	85,5	166,2	[76,1 ; 287,3]
Hommes	132	22,9	[16,3 ; 32,1]	6,6	11,1	24,0	42,2	70,6	155,5	[50,3 ; 295,6]
Âge (ans)										
18 à 39	119	20,6	[15,3 ; 27,7]	6,0	10,0	21,0	33,0	61,1	270,4	[36,3 ; 299,8]
40 à 59	190	28,1	[23,6 ; 33,6]	9,1	16,2	29,8	47,7	60,0	115,4	[59,6 ; 161,2]
60 à 74	77	34,3	[20,7 ; 56,9]	9,4	20,7	32,2	68,5	237,8	276,9	[115,8 ; 321,4]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	22,3	[19,6 ; 25,4]	7,2	14,4	23,4	38,0	51,2	62,4	[57,1 ; 86,3]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	21,7	[18,6 ; 25,4]	7,1	11,8	22,6	37,4	60,8	80,7	[70,7 ; 218,1]
Surpoids (25-30)	123	26,1	[17,0 ; 40,0]	4,9	12,3	30,0	46,9	83,8	277,6	[41,3 ; 298,1]
Obèse (≥30)	51	44,4	[37,8 ; 52,3]	23,9	28,3	32,6	59,3	118,7	214,5	[108,8 ; 334,5]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

* : valeurs estimées après imputation des valeurs non quantifiées (cf. 2.3 Analyses statistiques)

3.1.2 *p,p'*-DDE

Toutes les concentrations de DDE ont pu être quantifiées, avec des limites de détection et de quantification égales respectivement à 2 et 6 ng/L. La concentration moyenne de DDE dans le sérum était de 118 ng/g de lipides (ou de 760 ng/L), avec une médiane égale à 104 ng/g de lipides (699 ng/L). La médiane du rapport *p,p'*-DDT/DDE était de 3,7 % ce qui indique une exposition ancienne du DDT en France (plus d'usage depuis de nombreuses années).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 729 ng/g de lipides (4932 ng/L). Un pour cent de la population avait des résultats de dosages supérieurs à 1520 ng/g de lipides (ou 9090 ng/L; P99) avec une valeur maximale de 3400 ng/g de lipides (14550 ng/L). Les personnes concernées étaient presque toutes des femmes de plus de 45 ans. Ces individus consommaient des quantités journalières des produits laitiers supérieures à la moyenne et certains individus étaient des forts consommateurs de volailles.

Tableau 56 - Distribution des concentrations sériques de DDE (ng/g de lipides) dans la population adulte française - ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	118	[102 ; 136]	38	61	104	214	457	729	[604 ; 934]
Genre										
Femmes	254	152	[131 ; 176]	49	76	146	281	645	790	[650 ; 1092]
Hommes	132	89	[73 ; 109]	33	44	86	144	254	657	[258 ; 898]
Âge (ans)										
18 à 39	119	78	[64 ; 95]	28	43	80	122	179	603	[168 ; 809]
40 à 59	190	143	[114 ; 180]	44	72	125	270	647	922	[396 ; 1739]
60 à 74	77	182	[137 ; 242]	61	119	181	280	419	790	[402 ; 925]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	115	[92 ; 144]	39	62	94	171	615	702	[234 ; 2166]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	101	[82 ; 123]	38	51	94	166	281	585	[278 ; 1010]
Surpoids (25-30)	123	119	[91 ; 155]	37	59	96	217	695	872	[642 ; 1501]
Obèse (≥30)	51	195	[157 ; 241]	73	94	208	281	533	743	[534 ; 849]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

Tableau 57 - Distribution des concentrations sériques de DDE (ng/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	386	760	[649 ; 889]	216	396	699	1411	3362	4932	[3434 ; 6680]
Genre										
Femmes	254	1003	[861 ; 1169]	309	491	899	2066	4318	5564	[4373 ; 7989]
Hommes	132	560	[445 ; 705]	170	282	558	924	1672	3825	[1672 ; 5223]
Âge (ans)										
18 à 39	119	458	[361 ; 580]	156	246	479	703	1284	3547	[1067 ; 4626]
40 à 59	190	985	[790 ; 1228]	300	448	888	1791	3864	5676	[2761 ; 9749]
60 à 74	77	1254	[917 ; 1714]	448	715	1177	1987	3717	5317	[2656 ; 12394]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	127	719	[577 ; 896]	226	364	684	959	3773	4643	[2185 ; 6859]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	212	617	[492 ; 775]	164	316	638	1049	1889	3471	[2044 ; 5550]
Surpoids (25-30)	123	792	[600 ; 1044]	235	408	651	1488	4900	6334	[2700 ; 9710]
Obèse (≥30)	51	1393	[1155 ; 1680]	590	743	1370	2247	3458	4723	[3796 ; 5724]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

3.2 Comparaisons nationales et internationales

Les concentrations sériques moyennes de DDT et de DDE dans la population française (de 4 et 118 ng/g de lipides en moyenne respectivement) étaient voisines, voire plus faibles que celles signalées dans d'autres pays, notamment en Europe et en Amérique du Nord, mais nettement inférieures à celles observées dans les pays d'Asie. En 2003, une revue de la littérature sur les concentrations de DDT et DDE dans les tissus humains au cours des années 1990 a montré que les niveaux étaient plus importants dans les pays d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine où l'usage du DDT persistait ou avait été abandonné plus récemment qu'en Europe ou en Amérique du Nord [Jaga 2003]. **La faible valeur du rapport DDT/DDE dans l'ENNS confirme bien que l'exposition au DDT a cessé depuis longtemps en France.** Dans les études publiées, les concentrations moyennes de DDT ne sont souvent pas disponibles car trop peu de dosages ont pu être quantifiés, les niveaux étant trop bas en raison de l'interdiction ancienne de l'utilisation de l'insecticide.

Les concentrations sériques de *p,p'*-DDE dans ENNS en 2006-2007 étaient du même ordre de grandeur que celles mesurées, en 2005-2007, chez des **femmes françaises** (médiane de 84,8 ng/g lipides) d'Ille-et-Vilaine et de Côte d'Or, incluses afin de servir de témoins dans une étude sur le cancer du sein [Bachelet 2011].

Les concentrations sériques de DDT et DDE dans ENNS étaient un peu plus élevées que celles mesurées au Royaume-Uni, mais **voisines**, voire un peu plus faibles, que celles observées en Belgique, en Espagne, en Suède, en Allemagne, en République tchèque, plus faible que dans les pays d'Amérique du Nord, comme les États-Unis et le Canada. Elles étaient **très inférieures** à celles rapportées dans certains pays (ou régions) où de fortes expositions ont été constatées ; c'est le cas notamment en Slovaquie, dans certaines régions agricoles du sud de l'Espagne, dans des pays asiatiques comme la Corée du Sud et surtout, le Bangladesh, l'Inde et la Chine et dans des pays d'Amérique latine comme la Bolivie.

Europe

Au **Royaume Uni**, une étude a été conduite en 2003 auprès de 154 personnes âgées de 22 à 80 ans (âge médian : 40,5 ans), issues de 13 villes, afin de connaître l'imprégnation de la population à différentes substances organochlorées. Les concentrations sériques médianes de DDE et de DDT étaient respectivement de 100 et 2,9 ng/g de lipides, valeurs un peu plus basses que celles rapportées dans ENNS [Thomas 2006].

En Belgique, une étude, la Flemish Environment and Health Study (FLESH), a été conduite de 2002 à 2006 auprès de nouveau-nés, d'adolescents de 14-15 ans et d'adultes de 50 à 65 ans. En 2003-2004, environ 1600 adolescents représentatifs de la région flamande ont été inclus afin d'étudier notamment l'association entre la maturité sexuelle des participants et leur exposition à des polluants de l'environnement. Dans le cadre de cette étude, les concentrations sériques de *p,p'*-DDE chez les garçons et les filles étaient respectivement de 104 et 84 ng/g de lipides, ce qui est proche de ce qui a été observé dans ENNS (voire un peu plus élevé, compte tenu de l'âge) [Den Hond 2011, 2009]. Dans cette étude, chez les adultes de 50-65 ans, la concentration sérique de DDE était environ 4,5 fois supérieure à celle mesurée chez les adolescents.

Une revue de la littérature présente toutes les études menées **en Espagne** sur les polluants organiques persistants (dont le DDT) notamment en lien avec l'alimentation [Gasull 2011]. Parmi les études récentes, une étude de cohorte (INMA) a été conduite entre 2004 et 2008, auprès de 2150 femmes enceintes de trois régions (Valence, Gipuzkoa au Pays Basque et Sabadell en Catalogne) pour étudier notamment l'effet sur l'immunité de certaines substances organochlorées dont le DDT et le DDE [Gascon 2011 ; Ibarluzea 2011]. Les niveaux de DDE se situaient autour de 115 ng/g de lipides, c'est-à-dire proches de ce qui a été observé dans ENNS. Ils étaient inférieurs aux concentrations moyennes de DDT et DDE mesurées, au début des années 2000, dans le sérum et le tissu adipeux de femmes plus âgées (M : 53 ans) résidant dans le sud de l'Espagne, dans une région agricole (Almeria, Grenade [Botella 2004]). En revanche, ils étaient voisins de ceux rapportés dans une autre étude conduite en 2006, au Pays Basque, auprès de 286 personnes issues du recensement donc en moyenne un peu plus âgées (MG DDE : 191,4 ng/g lipides, [Zubero 2009]). En 2002, la concentration médiane de *p,p'*-DDE mesurée chez 919 Espagnols âgés de 18 à 74 ans, inclus dans l'étude de santé de la région de Catalogne, était environ quatre fois supérieure à celle observée dans ENNS (399 ng/g lipides [Porta 2010]).

En Suède, une diminution progressive des concentrations de DDT et DDE a été décrite dans la population au cours du temps (baisse annuelle de 13,5 % pour le DDE [Hardell 2010]), pour atteindre aujourd'hui des valeurs proches de celles observées dans ENNS. Dans les années 2000 et 2004, l'évolution des concentrations sériques de polluants organochlorés persistants, dont le DDT, a été étudiée dans la population représentative de jeunes hommes (âge médian 18 ans [Axmon 2008]). Il a été considéré que leur concentration sérique représentait l'exposition alimentaire continue. La proportion d'individus chez lesquels le *p,p'*-DDE n'a pas été détecté (en dessous de la limite de détection, LOD : 20 ng/g lipides ; contrôle analytique en 2000 et 2004) était sensiblement plus élevée en 2004 qu'en 2000 (65 % contre 6 %). Les concentrations mesurées étaient bien inférieures à celles observées dans les années 1990 (médiane *p,p'*-DDE de 586 ng/g lipides chez 120 hommes âgés de 40 à 74 ans (M : 63 ans), Glynn 2000]).

Chez les femmes suédoises des années 90 [Glynn 2007] des mesures de DDT ont été également effectuées. Ainsi, on a montré dans un échantillon de 323 femmes enceintes du comté d'Uppsala (âgées de 18 à 41 ans à l'inclusion, entre 1996 et

1999), que les concentrations d'*o,p'*-DDT, *o,p'*-DDE, *p,p'*-DDT et *p,p'*-DDD étaient pour la plupart en dessous de la limite de quantification (2-4 ng/g lipides), indiquant ainsi qu'il n'y avait pas eu d'exposition récente à ce pesticide. La concentration médiane de *p,p'*-DDE était de 88 ng/g de lipides, c'est-à-dire du même ordre de grandeur que celle mesurée chez les femmes françaises de la même tranche d'âge, en 2006-2007. Elle était, par ailleurs, bien plus faible que la valeur de 497 ng/g lipides rapportée au cours de la même période (1996-1997), chez 205 femmes âgées de 50 à 74 ans issues de 12 comtés de régions côtières (Golfe de Bothnia, mer Baltique) et des grands lacs [Glynn 2007], censées consommer du poisson contaminé par des composés organochlorés.

En Allemagne de l'Ouest, l'usage du DDT a été interdit en 1972, alors qu'en Allemagne de l'Est, son interdiction a été plus tardive. En 2003, des valeurs de référence ont été proposées pour le DDE chez les adultes, mais elles étaient basées sur des données aujourd'hui assez anciennes. Une distinction était faite selon les classes d'âge et la résidence en ex-Allemagne de l'Est ou en Allemagne de l'Ouest. En effet, les concentrations de DDE étaient environ trois fois plus élevées en ex-Allemagne de l'Est, du fait de l'interdiction plus tardive du pesticide dans cette zone (ValRefEst de 3 à 31 µg/L et ValRefOuest de 1,5 à 11 µg/L selon les différentes classes d'âge de 18 à 69 ans [Wilhelm 2003]). En 2003-2006, l'étude allemande German environmental Survey (GerES IV) a été conduite chez 1079 enfants de 7 à 14 ans, représentatifs de cette classe d'âge. La concentration sérique moyenne de DDE chez ces individus était de 206 ng/L [Becker 2008], alors que chez les adultes étudiés en 1998 dans l'étude GerES III, elle était bien plus élevée (MG : 1330 ng/L, [Becker 2002]). Dans la région de Duisburg, zone industrialisée, 226 femmes âgées de 19 à 41 ans ont fourni des prélèvements entre 2002 et 2004 et avaient des concentrations sériques plus faibles (médiane de DDE de 540 ng/L [Wittsiepe 2008]).

En République tchèque, dans le cadre de la biosurveillance nationale, les concentrations de DDT et DDE ont été mesurées dans le sérum des adultes en 2005-2009, dans le lait maternel en 1994-2009 et dans le tissu adipeux en 1994-2002 [Cerna 2012].

Les niveaux sériques de *p,p'*-DDT de la population atteignaient les valeurs de quelques milliers de ng/g de lipides dans les années 1970, de quelques centaines dans les années 1980 et quelques dizaines dans les années 1990 et 2000. La valeur médiane récente observée en 2006 auprès de 202 donneurs de sang était de 21 ng/g de lipides, c'est-à-dire supérieure à celle observée en France à la même période. Le rapport de DDE/DDT, qui est considéré comme un indicateur de l'ancienneté de la contamination par le DDT (plus il augmente, plus l'arrêt de l'exposition est ancien), augmentait au cours du temps, avec une valeur maximum de 41 retrouvée en 2006 [Cerna 2008].

Une baisse des concentrations de DDT et de ses métabolites (somme de DDT+DDE+DDD) a également été observée dans le lait maternel de 1994 à 2009. En fait, le niveau de *p,p'*-DDT a diminué au cours des dernières décennies, avec une prédominance du métabolite principal, le *p,p'*-DDE ; la médiane de la concentration de ce dernier est passée de 455 ng/g de lipides en 1996 à 234 ng/g de lipides en 2009 [Cerna 2012 ; NIPH, 2011]. Une évolution similaire a été observée pour l'*o,p'*-DDD et l'*o,p'*-DDE, dont les concentrations étaient en dessous de la limite de quantification dans plus de 50 % des échantillons [Cerná 2008]. L'utilisation du DDT a été interdite dans l'ancienne Tchécoslovaquie au début des années 1970. En conséquence, sa concentration dans le lait maternel a diminué de 41 ng/g de lipides en 1996 à 7,6 ng/g de lipides en 2009 [Cerna 2012]. Néanmoins, le DDT et ses métabolites, surtout le métabolite dominant le *p,p'*-DDE, persistent dans la chaîne alimentaire et sont encore détectables dans le lait maternel.

Avant 1970, en Tchécoslovaquie, le DDT a été largement utilisé. Si les niveaux décrits en République tchèque ont bien diminué, les concentrations de DDT et de DDE en **Slovaquie** étaient parmi les plus élevées d'Europe. Bien qu'une baisse d'environ 30 % ait été signalée depuis l'étude de Pavuk en 1998 [Pavuk 2004], les niveaux mesurés en 2001 obtenus dans le sang de 2047 adultes provenant de plusieurs zones géographiques (Michalovce (secteur contaminé) ; Svidnik et Stropkov) restaient encore importants [Petrik 2006] avec des concentrations médianes de DDE de 2521 ng/g lipides en zone contaminée et de 1368 ng/g lipides en zone sans source de contamination identifiée. En 1998, des niveaux élevés avaient déjà été signalés : les médianes des concentrations de DDT et de DDE étaient respectivement de 80 à 120 ng/g de lipides et de 2000 à 3000 ng/g de lipides.

Amérique du Nord et Nouvelle Zélande

La concentration sérique moyenne de DDE dans ENNS est environ deux fois inférieure à celle mesurée dans la **population générale américaine** ; celle-ci a été estimée à partir de la dernière étude NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey, réalisée en 2003-2004, auprès d'un échantillon représentatif de 1368 Américains adultes (MG : 268 ng/g lipides [CDC 2009])). Les niveaux de DDE avaient pourtant baissé, au vu des études menées les années précédentes en 1999-2000 (297 ng/g lip.) et en 2001-2002 (338 ng/g lip.) sachant que le DDT a été interdit aux États-Unis en 1972.

Au **Canada**, l'imprégnation de la population est connue grâce à l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS), conduite entre 2007 et 2009 par Santé Canada sur un échantillon représentatif de 1 666 Canadiens âgés de 20 à 79 ans.

Les importations du DDT se sont poursuivies jusqu'au milieu des années 1970. Tous les stocks existants de DDT ont, par la suite, été éliminés. Dans la population canadienne, dans les années 2000, les concentrations sériques moyennes de DDT et DDE étaient voisines de celles observées dans ENNS, voire un peu plus élevées (plus de 90 % des concentrations de DDT en dessous de la limite de détection et moyenne du DDE égale à 152 ng/g de lipides [Santé Canada 2010]).

En **Nouvelle Zélande**, les concentrations sériques de DDT et DDE ont été mesurées, en 1996-1997, chez 1834 Néo-Zélandais de plus de 15 ans, représentatifs de la population, en dosant des prélèvements poolés [Bates 2004]. À l'époque, la concentration médiane de *p,p'*-DDE était élevée (919 ng/g de lipides) avec une tendance croissante des concentrations du nord au sud du pays, reflétant l'usage historique du DDT. L'utilisation du DDT dans l'agriculture a été interdite en Nouvelle-Zélande, dans les années 1970.

Asie et Amérique latine

En Asie, des niveaux élevés de DDT et DDE ont été mesurés au sein de populations, pour lesquelles, dans la plupart des cas, un usage récent du DDT avait été rapporté.

En **Corée**, la première étude sur les niveaux sériques de pesticides organochlorés a porté sur un petit échantillon de 40 Coréens de Séoul chez lesquels 22 pesticides ont été dosés [Kang 2008]. Le pesticide le plus abondant était le *p,p'*-DDE, avec une concentration médiane de 224 ng/g de lipides, soit le double des concentrations observées dans ENNS ; la concentration médiane de *p,p'*-DDT se situait au-dessus de 10 ng/g de lipides, celle de *p,p'*-DDD en dessous.

Actuellement, la population générale **chinoise** présente les niveaux parmi les plus élevés de pesticides organochlorés dans l'organisme, indiquant une forte utilisation récente de ces pesticides. Le DDT a été interdit en Chine pour l'agriculture en 1983 mais continue à être produit pour le contrôle du paludisme et la fabrication d'un autre insecticide, le dicofof (source OCDE). Pour évaluer l'exposition aux polluants organiques persistants dans le sud de la Chine, des échantillons de sérum ont été recueillis, en 2005, auprès d'habitants de la province de Guangdong (dans deux villes distantes de 50 km : Guiyu et Haojiang, [Bi 2007]). Les concentrations sériques de *p,p'*-DDE étaient comprises entre 81 et 1500 ng/g de lipides (concentration médiane de 540 ng/g de lipides) à Guiyu et entre 320 et 3900 ng/g de lipides à Haojiang (concentration médiane de 1 800 ng/g de lipides) ; dans cette dernière ville, l'activité principale est la pêche.

Au **Japon**, dans le cadre d'une étude cas-témoins sur le cancer du sein conduite de 2001 à 2005, divers pesticides organochlorés ont été dosés chez 403 femmes de la région de Nagano. La concentration sérique médiane de DDE était assez élevée, environ trois fois celle de la population française (370 ng/g lipides, [Itoh 2009]).

Dans le **sous-continent indien** (en Inde et au Bangladesh), deux études relativement récentes ont montré également des niveaux assez élevés de DDT et de DDE dans la population générale.

En **Inde**, des niveaux sériques très élevés de DDT et de DDE ont été observés dans des études réalisées sur de petits échantillons de personnes issues de la région d'Ahmedabad en 2001 (DDT et DDE : 7650 et 20740 ng/L [Bhatnagar 2004]) ou dans des villages du Penjab, en 2005 [Mathur 2005]. Dans une étude récente, réalisée au **Bangladesh**, dans la région de Dacca, sur une vingtaine d'hommes, des concentrations également élevées de *p,p'*-DDT et de *p,p'*-DDE ont été observées (médiane de 380 et 3600 ng/g lipides respectivement, soit environ 100 et 30 fois les niveaux français), indiquant une exposition à la fois récente et ancienne au DDT. Chez certaines personnes, le rapport *p,p'*-DDT/somme DDT+DDE+DDD était très élevé (somme de DDT : *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDE, *p,p'*-DDD [Mamun 2007]). Ce rapport élevé traduisait une exposition récente au DDT, le DDT étant encore en usage au Bangladesh, malgré son interdiction en 1993. Chez plusieurs personnes, la concentration de *p,p'*-DDT se situait au-delà de 1000 ng/g de lipides et la somme de DDT dépassait généralement 1000 ng/g de lipides et atteignait même 15000 ng/g de lipides, chez certains individus.

En **Bolivie**, les niveaux élevés rapportés en 2010 (MG de DDE= 267 ng/g lipides), dans une population adulte recrutée au sein de l'hôpital de Santa Cruz de la Sierra, indiquaient une exposition historique et récente aux pesticides organochlorés [Arrebola 2012].

Tableau 58 – Comparaison des concentrations sériques de DDT en France et à l'étranger

Pays	Année	Population	N	Moyenne ou médiane	P95
France ENNS [Présente étude]	2006-2007	18-74 ans M : 44 ans	386	MG= 4,0 ng/g lipides MG= 25,8 ng/L	33,2 160,0
Royaume-Uni [Thomas 2006]	2003	22-80 ans M : 40,5 ans	154	Med= 2,9 ng/g lipides	
Belgique flamande [Koppen 2002]	1999	F 50-65 ans	200	Med= 2,6 ng/g lipides	
Espagne [Botella 2004] Sud agricole [Zubero 2009] Pays Basque [Porta 2010] Catalogne	2001-2002	F >45 ans (M : 53 ans)	200	M= 3150 ng/L (61 ng/g tissus adipeux)	
	2006	Adultes	286	MG= 18,9 ng/g lipides	
	2002	18-74 ans	919	MG= 23,4 ng/g lipides Med= 29,3 ng/g lipides	130,6
Suède [Glynn 2007] Comté d'Uppsala [Glynn 2000] Comté d'Uppsala	1996-1999	F 18-41 ans (M : 28 ans)	323	Med= 5 ng/g lipides	
	1996-1999	H 40-74 ans (M : 63 ans)	120	Med= 16,5 ng/g lipides (<i>p,p'</i> -DDT)	
Rép. tchèque [Cerna 2008] [Cerna 2012]*	2006	M : 33 ans	202	Med= 21 ng/g lipides	
	2009	<i>Lait maternel</i>	<i>1268 (2005-2009)</i>	<i>Med= 7,6 ng/g lipides</i>	
Slovaquie [Petrik 2006] [Pavuk 2004]	2001	(M : 47 ans) Michalovce Svidnik, Stropkov	2047 adultes	Med= 73 ng/g lipides Med= 33 ng/g lipides	
	1998	18-80 ans**	430	MG= 81-117 ng/g lipides, selon régions	
États-Unis NHANES IV [CDC 2009]	2003-2004	>20 ans	1370	MG non calculée P75 <LOD=7,8 ng/g lip.	20,7
Canada ECMS [Santé Canada 2010]	2007-2009	20-79 ans	1 666	MG et P90 <LOD (50 ng/L)	15,9
Bangladesh [Mamun 2007] Dacca	2005	H 30-50 ans (M : 33 ans)	24 (10 adultes)	Med= 380 ng/g lipides	
Bolivie [Arrebola 2012]	2010	Adultes (M : 31,4 ans)	112	MG= 13 ng/g lipides	

* : en italique, dosé dans le lait, information fournie à titre indicatif ; ** : 2 zones : district de Michalovce et district de Svidnik
 MG : moyenne géométrique ; Med : médiane ; M : moyenne arithmétique ; P95 : 95^e percentile ; H : Hommes ; F : Femmes
 LOD : limite de détection

Tableau 59 – Comparaison des concentrations sériques de DDE en France et à l'étranger

Pays	Année	Population	N	Moyenne ou médiane	P95
France (Présente étude) [Bachelet 2011] Ille-et-Vilaine, Côte d'Or	2006-2007	18-74 ans (M : 44 ans)	386	MG= 118 ng/g lipides MG= 760 ng/L	729 4932
	2005-2007	F 20->70 ans	1055	Med= 84,8 ng/g lipides	
Royaume-Uni [Thomas 2006]	2003	22-80 ans M : 40,5 ans	154	Med= 100 ng/g de lipides	
Belgique Flandres FLESH [Den Hond 2011] [Koppen 2002]	2002-2004	50-65 ans	1530	MG= 423 ng/g lipides	1460
	2003-2004	Adolescents (M : 15 ans)	887 garçons 792 filles	Med= 104 ng/g lipides Med= 84 ng/g lipides	
	1999	F 50-65 ans	200	Med= 871,3 ng/g lipides	
Rép. Tchèque [Cerna 2008] [Cerna 2012]*	2005	>18 ans	203	Med= 493 ng/g lipides	
	2009	Lait maternel	1268 (2005-2009)	Med= 234 ng/g lipides	
Slovaquie [Petrik 2006] [Pavuk 2004]	2001	2047 adultes (M : 47 ans)	Michalovce Svidnik, Stropkov	Med= 2521 ng/g lipides Med= 1368 ng/g lipides	
	1998	18-80 ans	430 (2 zones)	MG= 1949-3056 ng/g lip.	
Espagne [Gascon 2011] INMA [Zubero 2009] Pays Basque [Botella 2004] Sud, régions agricoles [Porta 2010] Catalogne	2004-2008	F enceintes	500, Gipuzkoa	MG= 92,8 ng/g lipides	
			455, Sabadell	MG= 112,6 ng/g lipides	
			387, Valence	MG= 176,8 ng/g lipides	
	2006	Adultes	283	MG= 191,4 ng/g lipides	
	2001-2002	F >45 ans (M : 53 ans)	200	M= 8110 ng/L (509 ng/g tissus adipeux)	
	2002	18-74 ans	919	MG= 424 ng/g lipides Med= 399 ng/g lipides	
Suède [Axmon 2008] [Glynn 2007] Comté d'Uppsala [Glynn 2000] Comté d'Uppsala [Glynn 2003] Régions côtières, lacs	2004	H 18-21 ans (M : 18 ans)	200 (en 2004)	Med <LOD (100 ng/L)	
	2000	H 18-21 ans (M : 18 ans)	223 (en 2000)	Med= 88 ng/g lipides	
	1996-1999	F 18-41 ans (M : 28 ans)	323	Med= 88 ng/g lipides	
	1996-1999	H 40-74 ans (M : 63 ans)	120	Med= 586 ng/g lipides	
1996-1997	F 50-74 ans (M : 62,8 ans)	205	Med= 497 ng/g lipides		
Allemagne [Becker 2002] GerES III [Wittsiepe 2008] [Becker 2008] [GerES IV]	1998	18-69 ans	2290	MG= 1330 ng/L	6200
	2000-2002	F 18-41 ans	226 Duisburg	Med= 540 ng/L	
	2003-2006	7-14 ans	1079	MG= 206 ng/L	910
Canada ECMS [Santé Canada 2010]	2007-2009	20-79 ans	1 666 1 668	MG= 152 ng/g lipides MG= 910 ng/L	1077 6510
États-Unis NHANES IV [CDC 2009]	2003-2004	>20 ans	1368	MG= 268 ng/g lipides	1990
Nie Zélande [Bates 2004]	1996-1997	>15 ans	60 pools (1834 individus)	Med= 919 ng/g lipides	
Corée du Sud Séoul [Kang 2008]	2006	27-58 ans (M : 45 ans)	40	Med= 224 ng/g de lipides	
Chine [Bi 2007]	2005	Adultes	26 Guiyu 21 Haojiang	Med= 540 ng/g lipides Med= 1 800 ng/g lipides	
Japon [Itoh 2009]	2001-2005	Femmes adultes	403	Med= 370 ng/g lipides	
Bangladesh Dacca [Mamun 2007]	2005	H 30-50 ans (M : 33 ans)	24 (10)	Med= 3600 ng/g lipides	
Bolivie Santa Cruz [Arrebola 2012]	2010	Adultes (M : 31,4 ans)	112	MG= 267 ng/g lipides	

 MG : moyenne géométrique ; Med : médiane ; P95 : 95^e percentile ; H : Hommes ; F : Femmes ; * : dosé dans le lait

3.3 Facteurs associés aux concentrations sériques de DDE

Le tableau 60 présente les différents facteurs associés aux concentrations sériques de DDE retenus dans le modèle d'analyse multivariée de l'étude. Les facteurs associés à des concentrations sériques plus élevées de DDE étaient les suivants : âge (augmentation avec l'âge), le genre (concentration plus élevée chez les femmes), le tabagisme (concentration plus faible chez les fumeurs, à la limite de la significativité), les consommations de crustacés, d'abats et de fruits à noyaux (concentrations plus élevées chez les consommateurs), l'utilisation de pesticides pour le traitement d'arbres fruitiers (concentration plus élevée chez les utilisateurs). Ces facteurs expliquaient 41 % de la variabilité de la concentration sérique du DDE et les caractéristiques individuelles (l'âge, le genre, le statut tabagique) expliquaient à elles-seules 20 %, soit près de la moitié de cette variabilité. Les autres facteurs contribuaient plus modestement, de l'ordre de 3 % pour le niveau socioéconomique estimé par le ressenti sur les finances du foyer, environ 2,5 % pour l'alimentation avec notamment les consommations de crustacés, d'abats et de fruits à noyau. Enfin, l'utilisation domestique de pesticides pour le traitement d'arbres fruitiers expliquait près de 4 % de cette variabilité.

Tableau 60 - Facteurs associés à l'imprégnation par le DDE (Modèle final)			
Groupes de variables	Facteurs	p	Contribution*
Facteurs physiologiques et tabagisme	Âge (années)	<10 ⁻⁴	19,81 %
	Genre (Femmes vs Hommes)	<10 ⁻⁴	
	Indice de masse corporelle (IMC en kg/m ²)	0,29	
	Statut tabagique (Non fumeur, Ex-fumeur, Fumeur)	0,062	
Activité agricole	% de la Surface Agricole Utile dédiée aux Fruits	0,012	4,04 %
	% de la Surface Agricole Utile dédiée aux Céréales	0,05	
Aliments d'origine animale	Consommation des crustacés (quantité en g/j)	0,016	1,91 %
	Consommation des abats (quantité en g/j)	0,005	
Aliments d'origine végétale	Consommation de fruits à noyau (quantité en g/j)	0,0009	0,61 %
Usages de pesticides à l'extérieur du logement	Usage de pesticides pour le traitement d'arbres fruitiers (aucun ou quelques fois/an versus au moins une fois par trimestre)	0,003	4,05 %
Approximation de la variabilité expliquée par le modèle : 41 %			

Le modèle est aussi ajusté sur les facteurs socio-économiques (Ressenti sur les finances du foyer (à l'aise, Ça va, C'est juste/Il faut faire attention, C'est difficile ou très difficile) : 3 % de la variabilité du modèle) et sur les facteurs géographiques (degré d'urbanisation (Communes rurales, <20.000 hbts, 20.000-100.000 hbts, >100.000 hbts, Paris) : 2 % de la variabilité du modèle)

¹Degré de signification de la variable dans le modèle ; ² approximation du pourcentage de la variance expliquée de la concentration en DDE

Âge

L'âge est le facteur qui influençait le plus fortement les concentrations de DDE. Les **concentrations sériques de DDE augmentaient avec l'âge** de façon linéaire (**2,24 % par an** [1,65 ; 2,84], $p < 0,0001$). Ce résultat était similaire à celui observé chez des femmes suédoises en 1996-97 ; dans cette étude, une augmentation de la concentration sérique de DDE de 2,3 % par année d'âge avait été rapportée [Glynn 2003]. L'influence de l'âge sur l'imprégnation par le DDE est bien connue et observée dans la plupart des études publiées [Ibarluzea 2011 ; Thomas 2006 ; Jönsson 2005 ; Glynn 2003 ; Moysich 2002] ; en effet, l'élimination du DDE est lente (la demi-vie est d'environ 7 ans). Dans une étude française réalisée auprès de femmes issues de deux départements français (Ille et Vilaine et Côtes d'Or [Bachelet 2011]), il s'est avéré que les concentrations sériques mesurées chez les femmes de plus de 70 ans étaient environ 2,5 fois plus élevées que celles observées chez les femmes de moins de 30 ans. Une réduction des capacités de métabolisation et d'élimination avec l'âge est attendue [Ahlborg 1995], mais dans ce cas, il est probable que le phénomène majeur est **générationnel**, les classes d'âge plus anciennes ayant certainement été davantage exposées que les plus jeunes, car elles ont vécu à des périodes d'utilisation du DDT (avant son interdiction en 1971), ou au moins à des périodes pendant lesquelles les concentrations de DDT et de DDE dans l'environnement et les aliments étaient plus importantes. Par ailleurs, il a été observé une baisse de l'exposition des populations au cours du temps dans de nombreuses études, aussi bien en Europe qu'aux États-Unis [Cerna 2012, 2008 ; Bachelet 2011 ; CDC 2009 ; Glynn 2007, 2003, 2000 ; Wolf 2005]. Par ailleurs, la médiane du rapport p,p' -DDT/DDE de 3,7 % est un peu plus faible que celle observée dans une étude espagnole récente (6 % [Porta 2010]), ce qui traduit probablement un abandon plus ancien du DDT en France qu'en Espagne.

Différences hommes femmes

L'imprégnation par le DDE s'est avérée différente chez les hommes et les femmes. Elle était en moyenne **plus élevée chez les femmes** (140 ng/g lipides [120 ; 170]) que chez les hommes (90 ng/g lipides [70 ; 110], différence de 35,7 %). L'imprégnation des femmes supérieure à celle des hommes avait déjà été observée dans diverses études : par exemple, en Espagne où une différence de 39 % entre les concentrations médianes entre les deux genres avait été signalée [Porta 2010] ; de même, en Allemagne [Becker 2002], au Danemark [Brauner 2012], en Slovaquie [Petrik 2006] ou au Canada (différence de 34 % [Medehouenou 2011]).

Cependant, cette différence n'est pas retrouvée dans toutes les études et parfois les niveaux s'avèrent plus élevés chez les hommes. Ainsi, dans une étude conduite dans des populations d'Europe de l'Est et chez les Inuits, les niveaux semblaient plus élevés chez les hommes, mais les analyses statistiques ont été réalisées séparément chez les hommes et les femmes [Jönsson 2005].

Influence du poids

L'indice de masse corporelle utilisé dans l'étude ENNS est un indicateur de la mesure du tissu adipeux. L'imprégnation de **DDE n'était pas associée statistiquement avec la corpulence**. Le rôle de la corpulence sur les niveaux de pesticides organochlorés n'est pas toujours très clair [Jönsson 2005]. Les études publiées ont signalé des résultats contradictoires entre les concentrations sériques de DDE et la corpulence malgré le fait qu'elles aient toutes prises en compte les lipides sériques : relations non significatives [Moysich 2002 ; Wolff 2005 ; Laden 1999], association positive, c'est-à-dire augmentation de l'imprégnation avec l'augmentation de la corpulence [Brauner 2012 (dosage dans le tissu adipeux), Bachelet 2011 (modèle avec DDE en 4 classes), tous deux avec une association à la limite de la signification ; Llop 2011 ; Glynn 2003 ; Jönsson 2005]. Cette inconstance de l'association peut avoir de multiples explications : l'augmentation de la masse grasseuse augmenterait plutôt le pool et les concentrations des substances lipophiles dans les tissus ou les liquides biologiques (mais seulement, en l'absence d'ajustement sur la concentration des lipides dans le milieu) ; la diminution récente de la masse grasseuse (par exemple, un régime en cours) augmenterait au contraire, au moins transitoirement, la concentration circulante ; l'âge, la classe sociale, les habitudes alimentaires actuelles, la période d'exposition peuvent être d'autres facteurs qui influencent cette relation.

Statut tabagique

La concentration sérique de DDE était associée au statut tabagique (non-fumeur/ fumeur/ ex-fumeur) avec des niveaux **plus élevés chez les non fumeurs** que chez les ex-fumeurs et fumeurs ; cette association était à la limite de la signification statistique de 5%. La même observation (également non statistiquement significative) est rapportée dans plusieurs études aux États-Unis [Wolff 2005] ou en Europe [Bachelet 2011]. On sait en effet que le tabagisme peut favoriser l'induction enzymatique et ainsi le métabolisme des substances organochlorées, conduisant ainsi à observer la relation négative constatée dans l'étude. Cette relation est documentée pour d'autres substances organochlorées.

Alimentation

L'imprégnation par le DDE peut être influencée par l'alimentation, notamment la consommation de denrées d'origine animale [CDC 2009]. Cette observation a été retrouvée dans notre étude, puisque la **consommation de crustacés et d'abats** expliquait environ 1,9 % de la variabilité de la concentration sérique de DDE. La concentration sérique de DDE augmentait d'environ 5,9 % [1,1 ; 10,9] lorsque la consommation moyenne de crustacés augmentait d'un gramme et de 10,7 % [3,1 ; 18,8] quand la consommation moyenne d'abats augmentait d'environ trois grammes.

L'association avec les crustacés est rarement signalée dans les études publiées ; en revanche, celle avec la consommation de poisson est largement étudiée avec des résultats contradictoires. Ainsi, de même que dans l'étude ENNS, plusieurs études réalisées en Europe ou aux États-Unis ne montrent pas de relation avec la consommation de poisson [Brauner 2012 ; Gasull 2011 ; Ibarluzea 2011 ; Glynn 2003 ; Laden 1999], alors que d'autres études signalent une augmentation de la dose interne de DDT avec la consommation de poisson ([Mariscal-Arcas 2010 ; Axmon 2008]). C'est le cas par exemple de personnes consommant des poissons provenant des grands lacs américains qui avaient des concentrations de DDE légèrement plus élevées que les non consommateurs (pêche sportive : 309 versus 268 ng/g lipides [Bloom 2005] ; cohorte de femmes résidant près des Grands lacs [McGraw 2009]). Ces résultats contradictoires résultent probablement de la quantité et de la nature des poissons consommés ; la contamination des poissons par les POP dépend en effet des poissons : eau douce/ eau de mer, gras ou non, fousseurs ou non et de leur origine géographique (du niveau de contamination de la zone de pêche).

Certaines études signalent une association entre l'imprégnation par le DDE ou le DDT et la consommation de produits laitiers [Mariscal-Arcas 2010 ; Gasull 2011 ; Moysich 2002] ou de viande [Llop 2010 ; Rivas 2007] ; ces relations n'ont pas été retrouvées dans notre étude, sauf pour les abats. Les résultats portant sur l'association entre l'alimentation et l'imprégnation sont parfois contradictoires.

Ainsi, en Chine aucune relation n'a été observée avec les niveaux sériques de DDT, mais une augmentation d'imprégnation par le DDE a été observée avec la consommation de viande de canard ou d'oie, celles de pommes de terre, de pois et de haricots [Lee 2007]. Dans une autre étude réalisée dans cinq régions différentes d'Espagne, aucune association significative n'a été observée chez des individus de la population générale âgés de 35 à 64 ans entre d'une part, les concentrations sériques de *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDE, HCB, ou β -HCH et d'autre part, les habitudes de consommation alimentaire [Jakszyn 2009].

ENNS ne montre pas non plus d'association entre l'imprégnation par le DDE et la consommation d'œufs, ou celles d'autres aliments d'origine végétale, à l'exception des fruits. La production de fruits est l'une des activités agricoles qui est depuis toujours une des plus consommatrices d'insecticides.

Dans ENNS, la concentration sérique de DDE augmentait avec la **consommation de fruits à noyau** ; cette augmentation était d'environ 1,4 % [0,6 ; 1,2] lorsque la consommation moyenne journalière de fruits à noyau augmentait de cinq grammes. Ce résultat est en accord avec l'augmentation de l'imprégnation par le DDE constatée avec le **pourcentage de la surface agricole**

utile du département de résidence dédiée aux fruits. Une association similaire a été observée avec le **pourcentage de la surface agricole utile du département de résidence dédiée aux céréales.**

Même si cette association n'est pas présente dans toutes les études où elle a été recherchée, l'augmentation de l'imprégnation avec la consommation de fruits a déjà été mentionnée dans plusieurs études, notamment en Suède, en Espagne et aux États-Unis [Llop 2010 ; Mariscal-Arcas 2010 ; Axmon 2008 ; Moysich 2002] ; une association positive, statistiquement significative avec la consommation de céréales a également déjà été rapportée [Llop 2010]. Cette association pourrait traduire une contamination ancienne et persistante des terres agricoles ou un usage plus récent de pesticides contenant des impuretés de DDE, tels que le dicofol qui a été utilisé notamment pour le traitement des arbres fruitiers et des céréales.

Usage de pesticides

Dans ENNS, les personnes qui utilisaient des pesticides pour le **traitement des arbres fruitiers** (au moins une fois par trimestre) avaient une imprégnation moyenne par le DDE supérieure à celle des non (ou faibles) utilisateurs (200 ng/g lipides [130 ; 300] versus 110 ng/g lipides [90 ; 120], $p < 0,005$). L'interdiction du DDT en France est ancienne en agriculture. Cependant, sa présence en tant qu'impureté dans un acaricide, le difocol, utilisé encore récemment pourrait expliquer en partie cette observation⁸. Des investigations complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer le rôle du dicofol dans l'imprégnation de la population par le DDE. La persistance du DDT et/ou de ses produits de transformation dans les sols des parcelles autrefois traitées et/ou dans les tissus et les liquides biologiques d'anciens utilisateurs pourrait aussi expliquer, au moins partiellement, cette observation.

Activité agricole

L'imprégnation par le DDE augmentait avec le pourcentage de la surface agricole utile du département de résidence dédiée aux fruits ou aux céréales.

Cette variation de l'imprégnation par le DDE a déjà été signalée à plusieurs reprises à l'étranger [CDC 2009], notamment en Belgique [Koppen 2002] et aux États-Unis [Laden 1999]. Une étude dans les Flandres belges [Koppen 2002] a montré chez des femmes âgées de 50 à 65 ans que les concentrations de *p,p*-DDT et *p,p*-DDE étaient plus élevées (quoique non statistiquement significatif pour le DDE) chez celles qui résidaient en zone rurale (Peer) par comparaison avec celles qui résidaient en zone urbaine (Anvers), avec des ratios DDT/DDE très faibles ; ces résultats étaient cohérents avec l'usage historique du DDT (jusqu'à son interdiction en 1974). De telles variations avaient été rapportées dans une étude nord-américaine (US Nurses Health Study, 1989-1990 [Laden 1999]) ; les concentrations plasmatiques de *p,p*'-DDE des femmes vivant dans l'Ouest des États-Unis (11 ng/mL) où le DDT avait été utilisé de façon plus intensive, étaient plus élevées que celles des femmes résidant dans d'autres zones du pays (6,3 ng/mL).

Facteurs géographiques et socio-économiques

Ces facteurs n'ont pas été étudiés en tant que tels puisqu'ils ont servi pour l'ajustement de l'étude des facteurs d'exposition ; ils contribuaient à expliquer environ 2 % de la variabilité du modèle pour les facteurs géographiques et environ 3 % pour les facteurs socio-économiques. Des variations géographiques et socio-économiques de l'imprégnation de DDE ont été observées dans plusieurs études réalisées à l'étranger. En Espagne [Ibarluzea 2011], des concentrations sériques plus élevées de DDE étaient associées à un niveau socio-économique plus bas, ce qui traduit peut-être en partie un apport alimentaire différent. Le niveau socio-économique représente vraisemblablement un indicateur (proxy) de diverses sources d'expositions environnementales et professionnelles, de l'alimentation et des modes de vie [Glynn 2007].

En conclusion, il apparaît qu'hormis les caractéristiques individuelles (âge, genre, tabagisme), qui restent fortement associées à l'imprégnation par le DDE, celle-ci est augmentée avec la consommation de crustacés et d'abats, mais également avec l'usage de pesticides sur les fruits, relation que l'on retrouve via la consommation de fruits à noyau, le traitement d'arbres fruitiers par des pesticides ou avec le pourcentage de surface agricole utile dédiée aux fruits dans le département de résidence.

⁸ Utilisé depuis la fin des années 50, la décision du 30/09/2008 a été de retirer définitivement les autorisations de produits contenant du dicofol au plus tard le 30/03/2010. Par arrêté du 21/08/1991, il était indiqué : «le dicofol est autorisé en agriculture, sous réserve que le produit technique contienne au moins 78 p. 100 de l'isomère *p,p*'-dicofol et que la teneur en DDT et composés apparentés soit inférieure à 1 g/kg». Le dicofol était autorisé récemment sur de grandes cultures (maïs assez peu) telles que le maïs et le soja, en viticulture, sur les arbres fruitiers (poirier, pommier, prunier), les cultures légumières (fraisiers, haricot, poivron, maïs doux, melon, tomate) et les cultures ornementales (arbres et arbustes, rosier).

4. Bibliographie

Arrebola JP, Mutch E, Rivero M, Choque A, Silvestre S, Olea N, Ocaña-Riola R, Mercado LA. Contribution of sociodemographic characteristics, occupation, diet and lifestyle to DDT and DDE concentrations in serum and adipose tissue from a Bolivian cohort. *Environ Int* 2012;38:54-61.

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile For DDT, DDE and DDD. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2002. 497 p. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp35.pdf>.

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Addendum to the DDT/DDD/DDE Toxicological Profile. ATSDR, Division of Toxicology and Environmental Medicine Atlanta. 2008. 73 p. http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/ddt_addendum.pdf

Axmon A, Hagmar L, Jönsson BAG. Rapid decline of persistent organochlorine pollutants in serum among young Swedish males. *Chemosphere* 2008;70:1620-1628.

Axmon A, Rignell-Hydbom A. Estimations of past male and female serum concentrations of biomarkers of persistent organochlorine pollutants and their impact on fecundability estimates. *Environ Res* 2006;101:387-394.

Bachelet D, Truong T, Verner MA, Arveux P, Kerbrat P, Charlier C, Guihenneuc-Jouyaux C, Guenel P. Determinants of serum concentrations of 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)ethylene and polychlorinatedbiphenyls among French women in the CECILE study. *Environ Res* 2011;111:861-870.

Bates MN, Buckland SJ, Garrett N, Ellis H, Needham LL, Patterson DG, Turner WE, Russell DG. Persistent organochlorines in the serum of the non-occupationally exposed New Zealand population. *Chemosphere* 2004;54:1431-1443.

Bhatnagar VK, Kashyap R, Zaidi SS, Kulkarni PK, Saiyed HN. Levels of DDT, HCH, and HCB residues in human blood in Ahmedabad, India. *Bull Environ Contam Toxicol* 2004;72:261-265.

Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schulz C, Seiwert M, Seifert B. German environmental survey 1998 (GerESIII) : environmental pollutants in blood of the German population. *Int J Hyg Environ Health* 2002;205:297-308.

Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, Lüdecke A, Schultz C, Seiwert M, Kolossa-Gehring M. German Environmental survey for children 2003/2006 – GerES IV. Human biomonitoring. Levels of selected substances in blood and urine of children in Germany. Berlin : UBA; rapport 2008. 85 p.

Bi X, Thomas GO, Jones KC, Qu W, Sheng G, Martin FL, Fu J. Exposure of electronics dismantling workers to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, and organochlorine pesticides in South China. *Environ Sci Technol* 2007;41:5647-5653.

Bloom MS, Vena JE, Swanson MK, Moysich KB, Olson JR. Profiles of ortho-polychlorinated biphenyl congeners, dichlorodiphenyldichloroethylene, hexachlorobenzene, and Mirex among male Lake Ontario sportfish consumers : the New York State Angler cohort study. *Environ Res* 2005;97(2):178-192.

Botella B, Crespo J, Rivas A, Cerrillo I, Olea-Serrano MF, Olea N. Exposure of women to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environ Res* 2004;96:34-40.

Bräuner E, Raaschou-Nielsen O, Gaudreau EE, Leblanc A, Tjønneland A, Overvad K, Sørensen M. Predictors of adipose tissue concentrations of organochlorine pesticides in a general Danish population. *J Exp Sci Environ Epidemiol* 2012;22:52-59.

Brignon JM, Gouzy A. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : DDT. Inéris, France, 2007. 17p. http://www.ineris.fr/rsde/fiches/fiche_DDT_v2.pdf

CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta. 2009. 520 p.

Cerná M, Grabic R, Malý M, Batáriová A, Tomšejová S, Kasalová V, Šmíd J, Švandová E. The levels of indicator PCB congeners, DDT, DDE and HCB in the serum samples of the Czech population archived from 1970 to 1990; comparison with recent status. *Organohalogen Compounds* 2008;70:1825-1828.

Cerná M, Krsková A, Cejchanová M, Speváčková V. Human biomonitoring in the Czech Republic : An overview. *Int J Hyg Environ Health* 2012;215:109-119.

Den Hond E, Dhoogeb W, Bruckers L, Schoeters G, Nelen V, Van De Mierop E, Koppen G, Bilau M, Schroyen C, Hans Keuneh, Baeyens HW, Van Larebeke N. Internal exposure to pollutants and sexual maturation in Flemish adolescents. *J Exp Sci Environ Epidemiol* 2011;21:224-233.

Den Hond E, Govarts E, Bruckers L, Schoeters G. Determinants of polychlorinated aromatic hydrocarbons in serum in three age classes - Methodological implications for human biomonitoring. *Environ Res* 2009;109:495-502.

EPA. Environmental protection Agency. IRIS, Integrated Risk Information System. 2009. DDT, DDE. Washington DC. <http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0147.htm> ; <http://www.epa.gov/pesticides>

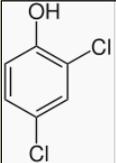
- Gascon M, Vrijheid M, Martínez D, Ballester F, Basterreche M, Blarduni E, Esplugues A, Vizcaino E, Grimalti JO, Morales E, Sunyer J, on behalf of the INMA project. Prenatal exposure to DDE and infant's lower respiratory tract infections and wheeze. *Europ Resp Soc* 2011;1-21.
- Gasull M, Bosch de Basea M, Puigdomènech E, Pumarega J, Porta M. Empirical analyses of the influence of diet on human concentrations of persistent organic pollutants: A systematic review of all studies conducted in Spain. *Environ Int* 2011;37:1226–1235.
- Glynn A, Aune M, Darnerud PO, Cnattingius S, Bjerselius R, Becker W, Lignell S. Determinants of serum concentrations of organochlorine compounds in Swedish pregnant women: a cross-sectional study. *Environ Health* 2007;6:2.
- Glynn AW, Granath F, Aune M, Atuma S, Darnerud PA, Bjerselius R, Vainio H, Weiderpass E. Organochlorines in Swedish Women: Determinants of Serum Concentrations. *Environ. Health Persp* 2003;111(3):349-355.
- Glynn AW, Wolk A, Aune M, Atuma S, Zettermark S, Maehle-Schmidt M, Darnerud PA, Becker W, Vessby B, Adami H.O. Serum concentrations of organochlorines in men: a search of markers of exposure. *Sci Total Environ* 2000;263,197-208.
- Hardell E., Carlberg M., Nordström M., Van Bavel B. Time trends of persistent organic pollutants in Sweden during 1993–2007 and relation to age, gender, body mass index, breast-feeding and parity. *Sci. Total Environ* 2010;408:4412–4419.
- Ibarluzea J, Alvarez-Pedrerol M. Sociodemographic, reproductive and dietary predictors of organochlorine compounds levels in pregnant women in Spain. *Chemosphere* 2011;82:114-120.
- Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Tsugane S. Serum organochlorines and breast cancer risk in Japanese women : a case-control study. *Cancer Causes Control* 2009;20(5):567-80.
- Jaga K, Dharmani C. Global Surveillance of DDT and DDE levels in human tissues. *Int J Occup Med Environ Health* 2003;16(1):7-20.
- Jakszyn P, Goñi F, Etxeandia A, Vives A, Millán E, López R, Amiano P, Ardanaz E, Barricarte A, Chirlaque MD, Dorronsoro M, Larrañaga N, Martínez C, Navarro C, Rodríguez L, Sánchez MJ, Tormo MJ, González CA, Agudo A. Serum levels of organochlorine pesticides in healthy adults from five regions of Spain. *Chemosphere* 2009;76:1518-1524.
- Jönsson BA, Rylander L, Lindh C, Rignell-Hydbom A, Giwercman A, Toft G, Pedersen HS, Ludwicki JK, Góralczyk K, Zvezday V, Spanò M, Bizzaro D, Bonefeld-Jørgensen EC, Manicardi GC, Bonde JP, Hagmar L; Inuendo. Inter-population variations in concentrations, determinants of and correlations between 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) and 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)-ethylene (p,p'-DDE) : a cross-sectional study of 3161 men and women from Inuit and European populations. *Environ Health* 2005;11:4:27
- Juc L. Étude des risques liés à l'utilisation des pesticides organochlorés et impact sur l'environnement et la santé humaine. Thèse n°226-2007 soutenue le 22 novembre 2007 à l'université Claude Bernard, Lyon I, France. 227 p.
- Kang JH, Chang YS. Organochlorine Pesticides in Human Serum. in *Pesticides : Strategies for Pesticides Analysis*. Pohang University of Science and Technology, Korea. 2010. 240 p.
- Kang JH, Park H, Chang YS, Choi JW. Distribution of organochlorine pesticides (OCPs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in human serum from urban areas in Korea. *Chemosphere* 2008;73:1625-1631.
- Kirman CR, Aylward LL, Hays SM, Krishnan K, Nong A. Biomonitoring Equivalents for DDT/DDE. *Regulatory Toxicol Pharmacol* 2011; 60:172-180.
- Koppen G., Covaci A., Van Cleuvenbergen R., Schepens P., Winneke G., Nelen V., Van Larebeke N., Vlietinck R., Schoeters G. Persistent organochlorine pollutants in human serum of 50-65 years old women in the Flanders Environmental and Health Study (FLEHS). Part 1 : concentrations and regional differences. *Chemosphere* 2002;48(8):811-825.
- Kutz FW, Wood PH, Bottimore DP. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human adipose tissue. *Rev Environ Contam Toxicol* 1991;120:1-82.
- Laden F, Neas L.M, Spiegelman D, Hankinson SE, Willett WC, Ireland K, Wolff MS, Hunter DJ. Predictors of plasma concentrations of DDE and PCBs in a group of U.S. women. *Environ. Health Perspect* 1999;107 : 75-81.
- Lee SA, Dai Q, Zheng W, Gao YT, Blair A, Tessari JD, Ji BT, Shu XO. Association of serum concentration of organochlorine pesticides with dietary intake and other lifestyle factors among urban Chinese women. *Environ Int* 2007;33(2):157-63.
- Li J, Li N, Ma M, Giesy JP, Wang Z. In vitro profiling of the endocrine disrupting potency of organochlorine pesticides. *Toxicol. Lett.* 2008;183:65-71.
- Longnecker MP, Klebanoff MA, Dunson DB, Guo X, Chen Z, Zhou H, Brock JW. Maternal serum level of the DDT metabolite DDE in relation to fetal loss in previous pregnancies. *Environ Res* 2005;97:127-133.
- Llop S, Ferran Ballester F, Vizcaino E, Murcia M, Lopez-Espinosa MJ, Rebagliato M, Vioque J, Marco A, Grimalt JO. Concentrations and determinants of organochlorine levels among pregnant women in Eastern Spain. *Sci Total Environ* 2010;408:5758-5767.

- McGraw JE, Waller DP. Fish ingestion and congener specific polychlorinated biphenyl and p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene serum concentrations in a great lakes cohort of pregnant African American women. *Environ Int* 2009;35:557-565.
- Mamun MIR, Zamir R, Nahar N, Mosihuzzaman M, Linderholm L, Athanasiadou M, Bergman Å. Traditional organochlorine pollutants in blood from humans living in the Bangladesh capital area. *Organohalogen Comp* 2007;69:2026-2030.
- Mariscal-Arcas M, Lopez-Martinez C, Granada A, Olea N, Lorenzo-Tovar ML, Olea-Serrano F. Organochlorine pesticides in umbilical cord blood serum of women from Southern Spain and adherence to the Mediterranean diet. *Food Chemical Toxicol* 2010;48:1311-1315.
- Martin SA, Harlow SD, Sowers MF, Longnecker MP, Garabrant D, Shore DL, Sandler DP. DDT metabolite and androgens in African-American farmers. *Epidemiology*. 2002;13(4):454-458.
- Mathur HB, Agarwal HC, Johnson S, Saikia N. Analysis Of Pesticide Residues In Blood Samples From Villages Of Punjab. Centre Sci Environ, New Delhi. 2005: 24 p.
- MEDD, Ministère de l'Environnement et du développement Durable. Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants : Plan de mise en oeuvre français. Ministère de l'Écologie et du Développement Durable, Direction de la Prévention des Pollutions et des Risques-SdPD-BSPC, X. Capilla, 2007. 33p.
<http://www.pops.int/documents/implementation/nips/submissions/France.pdf>.
- Medehouenou TCM, Ayotte P, Carmichael PH, Kröger E, Verreault R, Lindsay J, Dewailly E, Tyas SL, Bureau A, Laurin D. Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in plasma of older Canadians. *Environ Res* 2011;111:1313-1320.
- Ministère de la santé et de la protection sociale. Les pesticides dans l'eau potable en Ile-de-France : Synthèse des résultats du contrôle sanitaire 2001 – 2003 pour les eaux mises en distribution. 2004. 64p.
http://ile-de-france.sante.gouv.fr/santenv/eau/drass/pest_01_03.pdf
- Moysich KB, Ambrosone CB, Mendola P, Kostyniak PJ, Greizerstein HB, Vena JE, Menezes RJ, Swede H, Shields PG, Freudenheim JL. Exposures associated with serum organochlorine levels among postmenopausal women from western New-York State. *Am J Ind Med* 2002;41:102-110.
- Nations Unies. Nouvelle évaluation des polluants organiques persistants (POP) : Rapport du Président du Groupe d'experts sur les POP. EB.AIR/WG.5/2002/2, 3 juillet 2002. 25 p.
<http://www.unece.org/env/documents/2002/eb/wg5/eb.air.wg.5.2002.2.f.pdf>
- NIPH, National Institute of Public Health. Summary report – 2005. Environmental health monitoring system in the Czech Republic. Prague, November 2006. 126p. http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/souhrnna_zprava/szu_07an.pdf
- NIPH, National Institute of Public Health. Summary report – 2010. Environmental health monitoring system in the Czech Republic. Prague, November 2011. 90 p. http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/souhrnna_zprava/Szu_11.pdf
- OMS, Organisation Mondiale de la Santé. Environmental Health Criteria 124 Lindane : World Health Organization, Genève. 1991. 208 p.
- Pavuk M, Cerhan JR, Lynch CF, Schecter A, Petrik J, Chovancova J, Kocan A. Environmental exposure to PCBs and cancer incidence in eastern Slovakia. *Chemosphere* 2004;54:1509-520.
- Petrik J, Drobna B, Pavuk M, Jursa S, Wimmerova S, Chovancova J. Serum PCBs and organochlorine pesticides in Slovakia : age, gender, and residence as determinants of organochlorine concentrations. *Chemosphere* 2006;65(3):410-418.
- Porta M, Gasull M, Puigdomènech E, Garí M, Bosch de Basea M, Guillén M, López T, Bigas E, Pumarega J, Llebaria X, Grimalt JO, Tresserras R. Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Catalonia. *Environ Intern* 2010;36: 655-664.
- Rignell-Hydbom A, Rylander L, Hagmar L. Exposure to persistent organochlorine pollutants and type 2 diabetes mellitus. *Hum Exp Toxicol* 2007;26(5):447-52.
- Rivas A, Cerrillo I, Granada A, Mariscal-Arcas M, Olea-Serrano F. Pesticide exposure of two age groups of women and its relationship with their diet. *Sci Total Environ* 2007;382(1):14–21.
- Santé Canada. Rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 1 (2007 à 2009). Santé Canada : Ottawa, Canada. 2010. 300 p.
- Son HK, Kim SA., Kang JH, Chang YS, Park SK, Lee SK, Jacobs DR, Lee DH. Strong associations between low-dose organochlorine pesticides and type 2 diabetes in Korea. *Environ Intern* 2010;36:410-414.
- Stehr-Green, PA. Demographic and seasonal influences on human serum pesticide residue levels. *J Toxicol Environ Health* 1989;27:405-421.
- Sunyer J, Torrent M, Muñoz-Ortiz L, Ribas-Fitó N, Carrizo D, Grimalt J, Antó JM, Cullinan P. Prenatal dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and asthma in children. *Environ Health Perspect* 2005;113(12):1787-90.

- Thomas, G.O., Wilkinson, M., Hodson, S., Jones, K.C. Organohalogen chemicals in human blood from the United Kingdom. *Environ Pollution* 2006;141:30-41.
- Turyk ME, Anderson HA, Persky VW. Relationships of thyroid hormones with polychlorinated biphenyls, dioxins, furans, and DDE in adults. *Environ Health Persp* 2007;115:1197-1203.
- Wilhelm M., Ewers U., Schulz C. Revised and new reference values for some persistent organic pollutants (POPs) in blood for human biomonitoring in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health* 2003;206: 223-229.
- Wittsiepe J, Schrey P, Lemm F, Eberwein G, Wilhelm M. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins/polychlorinated dibenzofurans (PCDD/Fs), polychlorinated biphenyls (PCBs), and organochlorine pesticides in human blood of pregnant women from Germany. *J Toxicol Environ Health A*. 2008;71(11-12):703-709.
- Wolff MS, Deych E, Ojo F, Berkowitz GS. Predictors of organochlorines in New York City pregnant women, 1998–2001. *Environ Res* 2005;97:170-177.
- Zubero MB, Aurrekoetxea MJ, Ibarluzea JM, Goñi F, López R, Etxeandia A, Rodríguez C, Sáenz JR, Sanit G. Organochlorine pesticides in the general adult population of Biscay (Spain). 2010.

III.1.4 Chlorophénols

1. Fiche synthétique

<p>Nom(s) Chlorophénols 5 types : Mono (MCP), di (DCP), tri TCP), tétra (TeCP), penta (PCP) -chlorophénols 19 chlorophénols différents, 8 dosés dans ENNS</p>	<p>Formule</p>  <p>Exemple de chlorophénol : le 2,4-dichlorophénol</p>	<p>CAS 4-MCP : 106-48-9 2,4-DCP : 120-83-2 2,5-DCP : 583-78-8 2,6-DCP : 87-65-0 2,3,4-TCP : 15950-66-0 2,4,5-TCP : 95-95-4 2,4,6-TCP : 88-06-2 PCP : 87-86-5</p>	<p>Famille Organochlorés</p>	<p>Convention de Stockholm et de Bâle : mentionné Circ : 2B UE : 2</p>
<p>Utilisations ...Pesticides et antiseptiques : germicides, algicides, antiacariens, antiparasitaires, antimites et fongicides ...Intermédiaires pour la production de phénols plus chlorés ...Produits lors de la désinfection de l'eau par le chlore et blanchiment de la pâte à papier par le chlore 4-MCP : désinfectant pour la maison, l'hôpital, et dans les fermes et intermédiaire pour la production de chlorophénols 2,4-DCP : antiacarien, antiparasitaire, antimite ; métabolite de l'herbicide 2,4-D, dés herbant ; sous-produit pendant la fabrication de nombreuses substances chimiques 2,5-DCP : métabolite principal du paradichlorobenzène (p-DCB), désodorisant d'atmosphère, désinfectant (notamment dans les toilettes), pour la lutte contre les insectes et les petits rongeurs et antimite 2,6-DCP : intermédiaire dans la production d'insecticides, d'herbicides, d'agent de protection ; dans la formulation de fongicides, bactéricides, algicides et de médicaments antihelminthiques TCP : plus fabriqués intentionnellement, sous-produits de la fabrication d'autres composés aromatiques chlorés, produits pendant la combustion de matières naturelles et lors de la chloration des eaux usées PCP : agent de préservation du bois, notamment pour les charpentes, les poteaux ou pour les traverses de chemin de fer</p> <p>Production PCP interdit dans les produits grand public depuis 1992 et comme produit phytosanitaire depuis 2003, demande de bannissement par l'UE depuis fin 2008</p> <p>Forme : solide à température ambiante (sauf 2-MCP) avec une forte odeur (odeur phénolique) et goût</p>				
<p>Environnement Peu persistants dans l'environnement : quelques jours ou semaines Biodégradables par UV et micro-organismes Rejets retrouvés surtout dans l'eau <u>Toxiques</u> pour les poissons</p>	<p>Alimentation <u>Apport alimentaire</u> <u>moyen faible</u> conc. denrées <0,01 mg/kg</p>	<p>Eau <u>Solubilité :</u> assez solubles dans l'eau, notamment les sels de sodium, liaison aux sédiments Formation lors de la désinfection de l'eau potable par le chlore Valeur limite dans l'eau de distribution : <0,1 µg/L recommandée pour des raisons organoleptiques</p>	<p>Air <u>Volatilité :</u> peu présents dans l'air un peu dans ville et lors combustion de déchets dégradés par UV et éliminés par la pluie</p>	<p>Exposition professionnelle - Ensemble des chlorophénols (poste fin de semaine) : 2 µmol/L (urine, BAL Finlande) - PCP total urinaire • valeur française, américaine (BEI) et canadienne (IRSST) : 2 mg/g créatinine • Allemagne : HBM-I : 20 µg/g créat HBM-II : 30 µg/g créat</p>
<p>Métabolisme <u>Accumulation</u> : surtout dans foie et reins et, à un degré moindre, dans cerveau, muscles et tissus adipeux <u>Passage de la barrière transplacentaire</u> : Oui <u>Excrétion dans le lait</u> : Oui, mais faible <u>Demi-vie d'élimination chez l'homme</u> : quelques jours à quelques semaines <u>Voies d'élimination et métabolites</u> : rapidement conjugués et excrétés dans l'urine ; élimination moindre dans fèces</p>				
<p>Toxicité Irritant pour la peau, les yeux et les muqueuses, atteintes des systèmes digestif, respiratoire, nerveux et hépatique, cœur <u>Cutanée</u> Chloracné, dermatite <u>Pulmonaire</u> Irritation et inhibition du système respiratoire <u>Hépatique</u> Modifications histopathologiques et perturbation des systèmes enzymatiques <u>Neurologique</u> Fortes expositions : asthénie, céphalées, tremblements <u>Système immunitaire et endocrinien</u> <u>Fœtotoxique et embryotoxique</u> <u>Carcinogénicité</u> : classé 2B par le Circ (cancérogène possible pour l'homme) ; le 2,4,6-TCP et le PCP classés en 3 (2 CLP) par l'UE</p>				
<p>Commentaires sur le/les biomarqueur(s) associés chlorophénols ou leurs métabolites dans l'urine : indication d'une exposition aux chlorophénols mais aussi à certains produits organochlorés, dont l'hexachlorobenzène, le pentachlorophénol et l'hexachlorocyclohexane</p>				

2. Information générale

Les chlorophénols sont des produits chimiques organiques comprenant un ou plusieurs atomes de chlore sur un phénol (dérivé hydroxylé du benzène). Il existe 5 types de chlorophénols (mono, di, tri, tétra et penta-chlorophénols) et les mono-, di-, tri- et tétraphénols ayant plusieurs isomères, il y a finalement 19 chlorophénols différents. Seul le 2-chlorophénol est liquide aux températures ambiantes habituelles (point de fusion à 9°C). Tous les autres chlorophénols sont solides (points de fusion allant de 33 à 191°C). Ils ont tous une forte odeur phénolique et un goût très désagréable.

Sources d'exposition et utilisations

Utilisations

Les chlorophénols ont été employés comme biocides (pesticides et antiseptiques) et en particulier comme germicides, algicides, antiacariens, antiparasitaires, antimites et fongicides, dans de très nombreuses applications médicales, paramédicales, industrielles et domestiques. Les chlorophénols ont également été employés comme intermédiaires de synthèse, notamment dans la synthèse des colorants, des pigments, des résines phénoliques, comme conservateurs dans les industries des peintures, du textile, des cosmétiques, de médicaments et du cuir. Ils sont produits lors de l'utilisation de chlore pour le blanchiment de la pâte à papier. La chloration de l'eau, quand cette dernière contient des phénols, produit des chlorophénols qui sont, en conséquence, des polluants redoutés des eaux destinées à la consommation humaine, en raison du goût très désagréable qu'ils lui confèrent, même en très faibles concentrations.

Des informations plus spécifiques sont fournies ci-dessous par type de chlorophénol dosés dans l'étude ENNS.

4-Monochlorophénol

Les monochlorophénols, en particulier le 4-chlorophénol, ont été largement utilisés comme antiseptiques (en dentisterie, en milieu hospitalier, dans l'industrie agro-alimentaire, et pour les locaux en agriculture), mais dans toutes ces applications, ils sont aujourd'hui généralement remplacés par d'autres biocides. Les monochlorophénols sont également utilisés pour la production de polychlorophénols.

2,4-Dichlorophénol

Le 2,4-dichlorophénol (2,4-DCP) a été utilisé comme antiacarien, antiparasitaire, antimite et comme produit désinfectant. Le 2,4-dichlorophénol (2,4-DCP) a été employé comme antimites, mais dans cette application, c'est surtout le 1,4-dichlorobenzène (dont le principal métabolite est le 2,5-dichlorophénol) qui a dominé le marché, jusqu'au milieu des années 2000 (il est, aujourd'hui, complètement abandonné dans cet usage dans l'UE). Le 2,4-DCP a aussi été employé pour la production de phénoxy-herbicide, en particulier celle du 2,4-D (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique), dont il est un métabolite mineur.

2,5-Dichlorophénol

Le 2,5-dichlorophénol (2,5-DCP) est le métabolite principal du paradichlorobenzène (p-DCB). Ce dernier a été utilisé couramment comme désodorisant d'atmosphère, désinfectant (notamment dans les toilettes) et pour lutter contre les insectes et les petits rongeurs. Il a été très largement utilisé comme antimite, souvent sous forme de boules ou de bloc, en remplacement de la naphthaline, mais cette utilisation a été interdite en France en 2009. En 2004 à la demande des ministères en charge de la santé et de l'environnement, une étude par l'Afset sur son utilisation avait alors confirmé la prédominance de l'usage antimite (75 % du marché) et une consommation concentrée dans les pays d'Europe du Sud (France, Espagne et Italie en majorité).

2,6-Dichlorophénol

Le 2,6-Dichlorophénol est employé comme intermédiaire de composés agrochimiques dans la production d'insecticides, d'herbicides et d'agent de protection. Il entre dans la formulation de fongicides, bactéricides, algicides et de médicaments antihelminthiques.

Trichlorophénols

Les trichlorophénols ne sont plus fabriqués intentionnellement, mais ils peuvent être les sous-produits de la fabrication d'autres composés aromatiques chlorés. De petites quantités de trichlorophénols peuvent être produites pendant la combustion de matières naturelles et lors de la chloration des eaux usées qui contiennent des phénols. Dans le passé, ils ont été employés comme désinfectants et pesticides en tant que fongicides et herbicides. Ils ont également été employés pour préserver le bois, la colle, et le cuir. C'est le cas en particulier du 2,4,6-trichlorophénol (2,4,6-TCP) utilisé autrefois comme biocide pour la protection du bois, du cuir et la conservation de colle. Le 2,4,5-TCP a été employé pour la production d'un phénoxyherbicide, le 2,4,5-T (acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique), dont l'utilisation est interdite en France depuis le milieu des années 1980 (essentiellement, en raison de la présence non intentionnelle de polychlorodibenzodioxines et de polychlorodibenzofuranes, en particulier de 2,3,7,8-tétrachlorodibenzodioxine dans les préparations commerciales).

Pentachlorophénol

Le pentachlorophénol (PCP) est un produit chimique manufacturé qui n'existe pas naturellement. Il a été utilisé principalement comme agent de préservation du bois, notamment pour les charpentes, les poteaux ou pour les traverses de chemin de fer ; il était alors généralement utilisé dans des solutions à 0,1 %, mais pour le traitement sous pression du bois de charpente, la concentration était d'environ 5 %. Le pentachlorophénol se volatilise du bois et a une odeur phénolique particulière, qui devient forte quand le bois est chauffé. Le PCP technique contient également des phénols faiblement chlorés (4-12 % : environ 4 % de tétrachlorophénols et 0,1 % de trichlorophénols) et des traces de chlorobenzodioxines (PCDD),

chlorobenzofuranes (PCDF) et chlorobenzènes. La combustion incomplète du bois traité au PCP peut conduire à la formation de PCDD/F. Le PCP a été employé également comme herbicide, algicide, défoliant, germicide, fongicide et molluscicide. Il a servi de conservateur pour des épaississants cellulosiques, des amidons, des adhésifs, des fibres textiles (non destinées à l'habillement, l'ameublement ou la décoration), des solutions pour développement photographique, des huiles, peintures et des résines élastomères.

L'utilisation de PCP a diminué au cours du temps suite à la réglementation. Il est interdit dans les produits pour le public depuis 1992 et son usage comme produit phytosanitaire n'est plus autorisé depuis 2003 [Inéris 2005]. La France a bénéficié d'une mesure dérogatoire jusqu'à la fin 2008 pour l'achat et l'utilisation du pentachlorophénol limités à certaines utilisations professionnelles. Depuis 2009, le PCP, ses sels et ses esters ne doivent plus être présents à des concentrations supérieures à 0,1 % dans toute préparation mise sur le marché. De plus, les pays signataires de la Convention OSPAR se sont engagés collectivement depuis 2008 à demander à l'UE qu'elle bannisse l'importation de produits contenant des PCP.

Devenir dans l'environnement

Les chlorophénols peuvent être libérés dans l'environnement lors de leur fabrication ou de leur utilisation comme pesticides ou intermédiaires chimiques ; ils peuvent être formés lors de la chloration de l'eau destinée à la consommation humaine et au cours des opérations de blanchiment de la pâte à papier. Ils sont produits également par la dégradation de pesticides dans le sol.

La plupart des chlorophénols se retrouvent alors dans l'eau. Les composés les moins chlorés (mono-, di-, et trichlorophénols) sont hydrosolubles. Les composés plus chlorés sont moins solubles dans l'eau et contaminent plutôt les sédiments. Cependant, les tétrachlorophénols et le pentachlorophénol ont des pKa compris entre 5,5 et 7, ce qui implique, qu'ils sont ionisés dans la plupart des eaux naturelles ou distribuées. Du fait de leur faible volatilité, les chlorophénols ne sont pas des polluants atmosphériques préoccupants. La concentration des chlorophénols dans les eaux superficielles dépasse rarement 2 µg/L. Pour des raisons organoleptiques (odeur et goût), l'eau de boisson doit en général contenir moins de 0,1 µg/L de pesticides et présenter un indice phénol inférieur à 0,5 µg/L. Afin d'assurer la qualité des eaux souterraines, la réglementation française a actualisé la liste des substances chimiques (comprenant les chlorophénols) dans l'arrêté du 17 juillet 2009 (modifié le 22 août 2009) relatif aux mesures de prévention ou de limitation des introductions de polluants dans les eaux souterraines. L'OMS recommande que (pour des raisons organoleptiques) la concentration des chlorophénols dans l'eau ne dépasse pas 0,1 µg/L et que dans les eaux qui doivent être traitées par chloration, la concentration de phénol ne dépasse pas 1 µg/L. Une valeur de référence déterminée par la possibilité d'effets sanitaires n'est proposée par l'OMS que pour le 2,4,6-TCP ; elle est de 10 µg/L (alors que le 2,4,6-TCP donne une saveur désagréable à l'eau dès 0,1 µg/L).

Les chlorophénols qui sont proches de la surface de l'eau sont rapidement dégradés par photolyse. En eau profonde, dans les sols et les sédiments, la dégradation est bactérienne ; elle est également rapide (disparition dans l'environnement en quelques jours ou semaines).

2,4-Dichlorophénol

La chloration des eaux contenant de la matière organique peut conduire à la formation de dichlorophénols dont le 2,4-DCP. Il est rarement détecté dans les eaux souterraines, mais dans les eaux de surface, il a une forte tendance à s'adsorber sur les particules en suspension. Dans les sédiments, sa dégradation complète a été observée en quatre semaines. Le 2,4-DCP se fixe mal dans les sols et a une demi-vie de quelques jours à plusieurs semaines.

2,5-Dichlorophénol

Le 2,5-dichlorophénol s'accumule dans la chaîne alimentaire, en particulier dans les organismes aquatiques pour lesquels il est particulièrement toxique.

Trichlorophénol

Le 2,4,6 TCP est un polluant des eaux de surface et, dans une moindre mesure, de l'air.

Pentachlorophénol

En comparaison avec d'autres pesticides organochlorés, le PCP n'est pas un produit chimique fortement persistant dans l'environnement, bien qu'il soit le plus rémanent des chlorophénols.

Sources d'exposition humaine

La population générale peut être exposée à de très faibles niveaux de chlorophénols par la consommation d'eau et d'aliments.

L'exposition par voie aérienne est généralement négligeable du fait de la faible volatilité des chlorophénols, en dehors des situations d'exposition professionnelle à des aérosols de biocides ou des poussières de matériaux traités par des chlorophénols, rares aujourd'hui. Une contamination domestique par le 2,5-DCP a pu résulter de l'inhalation (et de contacts cutanés) avec le para-dichlorobenzène, substances volatiles qui a été largement employée comme désodorisant et surtout, comme antimites et dont le principal métabolite est le 2,5-DCP. Une exposition par voie aérienne à des chlorophénols est également envisageable, lors de l'incinération de déchets contenant des matières organiques et des sources de chlore ; dans cette situation, d'autres substances organiques chlorées, plus dangereuses que les chlorophénols, sont également formées. Toutefois, une étude américaine réalisée en 2000-2001 auprès d'enfants en âge préscolaire sur les différentes sources et voies d'exposition au pentachlorophénol a conclu que l'exposition potentielle au PCP des enfants provenait approximativement pour moitié de l'inhalation et pour moitié de l'alimentation [Wilson 2006].

Une contamination par les chlorophénols peut aussi résulter de contacts cutanés ou d'une ingestion : contact direct avec des surfaces traitées par des chlorophénols ou des sols contaminés ; pica et/ou manuportage.

Les eaux contaminées par des chlorophénols, du fait de la désinfection par chloration, le sont généralement faiblement, car dès 0,1 µg/L les chlorophénols confèrent un goût très désagréable ; les chlorophénols formés par la chloration de l'eau sont essentiellement des dérivés peu substitués. Des apports alimentaires de chlorophénols fortement substitués sont possibles, du fait de la consommation de poissons, en particulier de poissons d'eau douce fousseurs qui se contaminent, eux-mêmes, dans les sédiments. Au Canada, de faibles concentrations de tétrachlorophénols et de pentachlorophénol ont été détectées dans les denrées alimentaires (<0,01 mg/kg) et l'exposition totale aux chlorophénols des Canadiens adultes a été évaluée il y a environ 20 ans à 15 µg/jour.

Au niveau professionnel, les ouvriers impliqués dans la production de phénoxy-herbicides, la conservation et l'usinage de bois traités par le PCP et la fabrication de colorants ont pu être exposés à des chlorophénols.

Rappelons que les chlorophénols peuvent également provenir du métabolisme de l'hexachlorobenzène (HCB) et de l'hexachlorocyclohexane (HCH). Par ailleurs, la formation de dioxines peut se produire lors de la combustion incomplète ou de la synthèse des chlorophénols.

2,4-Dichlorophénol

La présence de 2,4-DCP dans les tissus ou les liquides biologiques d'un individu résulte généralement de son exposition au 2,4-D qui est un phénoxy-herbicide. L'exposition de la population générale au 2,4-D peut se produire par contact direct pendant et après l'application du pesticide en zones résidentielles et agricoles et par l'apport d'eau potable et d'aliments contaminés par du 2,4-D.

2,5-Dichlorophénol

S'il s'accumule dans la chaîne alimentaire, son apport alimentaire semble faible. Métabolite principal du para-dichlorobenzène (p-DCB), l'exposition au p-DCB se fait principalement par inhalation pour la population générale.

Trichlorophénol

Le 2,4,6-trichlorophénol peut être trouvé dans certains effluents de l'industrie du plastique, de la métallurgie (production de fer, acier, composants électriques), d'unités d'équipements photographiques, pharmaceutiques des produits organiques, des matières plastiques et du papier ; il est également formé lors de la désinfection de l'eau par le chlore.

Pentachlorophénol

La population générale peut être exposée au pentachlorophénol via :

- l'alimentation (en particulier de poissons) et l'eau, qui peuvent être contaminées par des rejets de PCP ;
- par des contacts directs avec des bois traités par le PCP ou par l'inhalation de poussières d'usinage de ces bois ; par le séjour prolongé dans un local dans lequel des surfaces importantes ont été traitées par le PCP ;
- du fait de contaminations par l'hexachlorocyclohexane ou l'hexachlorobenzène, dont le PCP est un métabolite.

Devenir dans l'organisme et effets sanitaires

Devenir dans l'organisme

Les chlorophénols sont rapidement absorbés par ingestion, par inhalation ou par contact avec la peau ; la fraction absorbée est proche de 100 % par voie digestive ; elle est également très élevée (30-100 %) en cas de contact cutané prolongé ; elle n'est pas évaluée mais probablement aussi importante par voie respiratoire ; cependant dans la plupart des situations d'exposition, une absorption importante par voie respiratoire est improbable en raison de la faible volatilité des chlorophénols.

Expérimentalement, après administration de chlorophénols, les plus fortes concentrations sont mesurées au niveau du foie et des reins qui sont, respectivement, le principal site du métabolisme et le principal émonctoire de ces substances chimiques. Des études chez le rat ont prouvé que les chlorophénols peuvent traverser la barrière placentaire.

Des conjugaisons (sulfoconjugaison, glucuronidation) constituent l'essentiel du métabolisme de tous les chlorophénols. Des déchloration, des hydroxylations et des conjugaisons au glutathion sont également possibles.

L'élimination est principalement rénale sous forme libre et conjuguée, tant pour le produit parent que pour ses métabolites déchlorés ou hydroxylés. Les demi-vies d'élimination sont directement proportionnelles au degré de chloration des tri-, tétra-, et pentachlorophénols. L'élimination est rapide, complète de quelques dizaines d'heures à quelques jours selon les chlorophénols.

2,4-Dichlorophénol

Un apport important d'acide ascorbique peut réduire l'accumulation de 2,4-DCP.

Pentachlorophénol

Comme les autres chlorophénols, la plus grande partie de la dose absorbée de PCP est éliminée dans les urines sous forme inchangée ou après sulfo- ou glucuroconjugaison, mais une faible fraction est métabolisée en tétrachlorohydroquinone. L'élimination du PCP urinaire est triphasique avec des demi-vies de l'ordre de 40 h, 4 et 72 jours [Santé Canada 1987].

Effets sanitaires

Les effets toxiques des chlorophénols dépendent de leur degré de chloration. La toxicité du pentachlorophénol est particulièrement sévère et différente de celle des autres chlorophénols, parce qu'elle résulte principalement d'un mécanisme spécifique : l'inhibition de la phosphorylation oxydative, qui précipite les cellules dans une crise énergétique ; en conséquence, les organes les plus touchés sont ceux qui ont les plus gros besoins énergétiques (cerveau, cœur, foie...). Pour les autres chlorophénols, les études expérimentales montrent que la toxicité aiguë des tétrachlorophénols est la plus grande, suivie des monochlorophénols, puis des trichlorophénols, les dichlorophénols étant les moins toxiques.

Tous les chlorophénols sont irritants pour les yeux, les voies respiratoires, le tube digestif et la peau. Des pathologies irritatives respiratoires oculaires et cutanées sont rapportées chez des travailleurs exposés à des trichlorophénols. Des cas de chloracné, de troubles du métabolisme des porphyrines, de pigmentation cutanée et des excès de risque de lymphome non-hodgkinien et de sarcomes de tissu mou sont rapportés dans des cohortes de travailleurs produisant des di-, tri- ou tétrachlorophénols ou bien utilisant des chlorophénols pour produire des phénoxy-herbicides. Ces associations ne sont pas nécessairement imputables aux chlorophénols, car ceux-ci contiennent souvent des impuretés de polychlorodibenzodioxines, polychlorodibenzofuranes formées lors de la production des chlorophénols ou de leur mise en œuvre. En 1999, le Centre international de recherche sur le cancer a classé l'ensemble des polychlorophénols dans le groupe 2B des agents possiblement cancérogènes pour l'homme. Dans l'Union européenne, seuls le 2,4,6-TCP et le PCP sont classés pour leur cancérogénicité : tous deux en catégorie 3 (2 CLP).

La toxicité systémique des chlorophénols autre que le pentachlorophénol est mal caractérisée. Expérimentalement, l'intoxication aiguë est principalement responsable d'un coma et de convulsions.

Des informations plus détaillées sont fournies ci-dessous par type de chlorophénol. Il est justifié de considérer séparément, le 2,4-dichlorophénol (2,4-DCP), le 2,5-dichlorophénol (2,5-DCP) et le pentachlorophénol (PCP) : les deux premiers parce qu'ils sont les métabolites respectivement du 2,4-D et du para-dichlorobenzène ; le PCP, parce que ses effets toxiques sont particuliers.

2,4-Dichlorophénol

Le 2,4-DCP est un métabolite mineur du 2,4-D qui est un phénoxy-herbicide. Les effets sur la santé les mieux documentés du 2,4-D sont ceux qui résultent d'une intoxication aiguë par ingestion : ils associent des troubles digestifs, des troubles de conscience et plus rarement, des convulsions, une rhabdomyolyse (destruction massive et aiguë du tissu musculaire), une hyperthermie, des troubles de l'excitabilité cardiaque. Des cas de polyneuropathie sensitivomotrice sont rapportés chez des salariés exposés à cet herbicide. Des études épidémiologiques ont rapporté des excès de risque de sarcome des tissus mous ou de lymphome non-hodgkinien associés à l'exposition à des phénoxy-herbicides dont le 2,4-D, mais d'autres études n'ont pas observé de relation et dans le passé, ces herbicides ont pu contenir des impuretés de PCDD/F qui pourraient suffire à expliquer les effets cancérogènes observés. En 1987, le Centre international de recherche sur le cancer a classé les phénoxy-herbicides dans le groupe 2B des agents possiblement cancérogènes pour l'espèce humaine. Le même classement a été proposé en 1999 pour l'ensemble des polychlorophénols.

2,5-Dichlorophénol

Le 2,5-DCP est le principal métabolite du para-dichlorobenzène (1,4-DCB) qui a été largement utilisé, jusqu'au milieu des années 2000, comme désodorisant et comme antimite. L'ingestion de fortes doses de 1,4-DCB a induit des troubles digestifs, un coma et des convulsions. L'inhalation volontaire répétée à des fins toxicomaniques a produit une encéphalopathie régressive (au moins partiellement) à l'arrêt de l'exposition. Expérimentalement, l'administration répétée de 1,4-DCB a produit des altérations hépatiques et rénales mineures, chez des petits rongeurs ; elle a induit des adénocarcinomes tubulaires rénaux, chez le rat mâle et des adénocarcinomes hépatocellulaires, chez des souris des deux sexes. Ces deux types de tumeurs étant spécifiques des espèces dans lesquelles elles ont été observées, la signification de ces observations est discutable. À partir de ces données, le CIRC a classé, en 1999, le 1,4-DCB dans le groupe 2B des substances possiblement cancérogènes pour l'homme ; dans l'Union européenne, le classement du 1,4-DCB pour sa cancérogénicité est équivalent (catégorie 3 ; catégorie 2 CLP).

Dans des études épidémiologiques américaine et française (Inserm, associant deux cohortes EDEN et PELAGIE), les nouveau-nés dont les mères avaient les niveaux urinaires de 2,5-dichlorophénol les plus élevés avaient un poids de naissance plus faible que les nouveau-nés de mères ayant des niveaux de dichlorophénol moins élevés.

Pentachlorophénol

Le PCP est un découpleur de la phosphorylation oxydative, ce qui a pour double conséquence d'entraîner la production de chaleur et une crise énergétique intra-cellulaire. Les manifestations des intoxications aiguës et subaiguës par le PCP traduisent ce double effet : hyperpnée, hypersudation, amaigrissement, déshydratation, hyperthermie, acidose métabolique et atteintes multiviscérales, en particulier neurologique centrale (troubles de conscience, convulsions), cardiaque, hépatique et rénale. Les contacts cutanés directs avec le PCP produisent une pigmentation locale jaunâtre ; des lésions d'irritation sont possibles ; par ailleurs, l'absorption transcutanée est excellente et peut être à l'origine d'une intoxication systémique. Des irritations oculaires et respiratoires ont également été rapportées chez des travailleurs exposés au PCP.

Chez les salariés exposés au PCP des cas de troubles du métabolisme des porphyrines sont rapportés, mais en raison de l'habituelle contamination des préparations commerciales par des PCDD/F, il est incertain que le PCP en soit la cause. De même, plusieurs études épidémiologiques rapportent des excès de risque de lymphome non-hodgkinien et/ou de sarcome des tissus mous associés à l'exposition à des chlorophénols, dont le PCP, mais c'est aussi un effet possible des PCDD/F qui contaminent habituellement les préparations techniques de ces agents ou sont produits lors de leur mise en œuvre. Comme

indiqué ci-dessus, les polychlorophénols, dont le PCP, ont été classés par le Circ dans le groupe 2B des agents possiblement cancérogènes pour l'homme. Le classement du PCP dans l'Union européenne est équivalent : catégorie 3 (2 CLP) des agents cancérogènes. Les données disponibles ne permettent pas d'évaluation de la toxicité du PCP pour la reproduction et le développement, chez l'homme. Expérimentalement, l'administration répétée de PCP pendant la gestation a produit des effets fœtotoxiques et embryotoxiques. Certaines études expérimentales montrent également un excès de risque de malformations associé à l'exposition. Le PCP n'est pas classé pour sa toxicité pour la reproduction dans l'Union européenne.

Interprétation des niveaux urinaires de chlorophénols

La présence des chlorophénols ou de leurs métabolites dans l'urine peut résulter d'une exposition aux chlorophénols mais aussi à certains pesticides : par exemple, le 2,4-DCP est un métabolite du 2,4-D, le 2,5-DCP est le principal métabolite du 1,4-DCB, le 2,4,5-TCP est un métabolite du 2,4,5-T, du PCP, de l'HCH (hexachlorocyclohexane) et de l'HCB (hexachlorobenzène), le 2,4,6-TCP un métabolite du PCP, de l'HCH et du HCB, les tétrachlorophénols des métabolites du PCP, de l'HCH et du HCB

En milieu professionnel, les indicateurs biologiques proposés pour la surveillance de l'exposition au PCP sont les concentrations sériques et urinaires de PCP mesurées dans des prélèvements effectués en fin de poste (et en fin de semaine pour les urines) [INRS 2007]. La valeur guide française recommandée pour le PCP sérique est de 5 mg/L ; c'est la même que celles proposées au Québec (IRSST) et aux États-Unis (ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists). La valeur-guide française pour le PCP total urinaire (libre et conjugué) est de 2 mg/g créatinine ; elle est également identique aux valeurs de référence proposées aux USA et au Québec. Les hygiénistes finlandais proposent une valeur limite (BAL) de 2 µmol/L pour la somme des chlorophénols dans l'urine.

En Allemagne, la commission nationale de biosurveillance a proposé des valeurs de biosurveillance (HBM) pour la population générale, basées sur des données toxicologiques et épidémiologiques. Le niveau d'HBM-I pour le PCP urinaire [Schulz 2007, 2011], c'est-à-dire le niveau en dessous duquel aucun effet sur la santé n'est attendu, est établi à 20 µg/g créatinine (ou 25 µg/L). Le niveau d'HBM-II, pour lequel un effet sur la santé peut être attendu, est fixé à 30 µg/g créatinine (ou 40 µg/L).

La présence d'une quantité mesurable de 4-monochlorophénol, de 2,4-, 2,5- et 2,6-dichlorophénols, de 2,3,4-, 2,4,5- et 2,4,6-trichlorophénol ou de pentachlorophénol dans l'urine est un indicateur d'exposition aux chlorophénols, mais ne signifie pas qu'il en résultera nécessairement des effets nocifs pour la santé. Les données présentées ci-dessous fournissent aux acteurs de santé publique, et notamment aux médecins, une distribution de référence pour qu'ils puissent déterminer si des personnes ont été exposées à des niveaux de chlorophénols plus élevés que ceux observés dans la population générale.

3. Concentrations urinaires de chlorophénols dans la population française adulte

Les concentrations urinaires de chlorophénols dans ENNS ont été mesurées dans un échantillon de la population française adulte âgée de 18 à 74 ans. Les chlorophénols qui ont été dosés sont signalés dans le tableau 61.

Tableau 61 - Description des différents chlorophénols			
Types de chlorophénols	Différents chlorophénols	Chlorophénols dosés dans ENNS	Numéro CAS
Monochlorophénols	2-chlorophénol		95-57-8
	3-chlorophénol		108-43-0
	4-chlorophénol	X	106-48-9
Dichlorophénols	2,3-dichlorophénol		576-24-9
	2,4-dichlorophénol	X	120-83-2
	2,5-dichlorophénol	X	583-78-8
	2,6-dichlorophénol	X	87-65-0
	3,4-dichlorophénol		95-77-2
	3,5-dichlorophénol		591-35-5
Trichlorophénols	2,3,4-trichlorophénol	X	15950-66-0
	2,3,5-trichlorophénol		933-78-8
	2,3,6-trichlorophénol		933-75-5
	2,4,5-trichlorophénol	X	95-95-4
	2,4,6-trichlorophénol	X	88-06-2
	3,4,5-trichlorophénol		609-19-8
Tétrachlorophénols	2,3,4,5-tétrachlorophénol		4901-51-3
	2,3,4,6-tétrachlorophénol		58-90-2
	2,3,5,6-tétrachlorophénol		935-95-5
Pentachlorophénol		X	87-86-5

Les prélèvements pour lesquels les concentrations urinaires de créatinine étaient inférieures à 0,3 g/L ou supérieures à 3 g/L ont été exclus car correspondant à des urines trop concentrées ou trop diluées pour que les concentrations de chlorophénols mesurées soient interprétables (cf. 2.2 Dosages). Les distributions des concentrations urinaires de chlorophénols sont présentées chez les femmes et chez les hommes, selon trois classes d'âge et selon la corpulence ; ce dernier paramètre s'avère moins pertinent pour l'interprétation des résultats des dosages de biomarqueurs urinaires de pesticides organochlorés à demi-vie courte (et se stockant assez peu dans le tissu adipeux) que lorsque ce sont des biomarqueurs sériques d'agents à demi-vie longue et lipophile (et qui s'accumulent dans les graisses de l'organisme). Néanmoins, par souci d'homogénéité, les tableaux concernant les organochlorés sont tous présentés de la même façon.

Le pourcentage de quantification pour les chlorophénols variait de 58,5 % à 100 %, à l'exception du 2,6-DCP et du 2,3,4-TCP qui étaient très peu quantifiés (cf. Annexe 2).

3.1 Description des niveaux urinaires de chlorophénols dans ENNS

3.1.1 4-MCP

Le 4-MCP a pu être quantifié chez tous les participants, avec des limites de détection et de quantification égales respectivement à 0,03 µg/L et 0,1 µg/L. La concentration urinaire moyenne de 4-MCP était de 5,42 µg/g de créatinine (ou de 5,56 µg/L) avec une médiane égale à 4,35 µg/g de créatinine (4,72 µg/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 35,11 µg/g de créatinine (29,70 µg/L). Un pour cent de la population avait des résultats de dosages supérieurs à 73,4 µg/g de créatinine (ou 68,7 µg/L; P99) avec une valeur maximale de 354,68 µg/g de créatinine (326,3 µg/L). Ces personnes signalaient ne pas être exposées professionnellement à des pesticides à leur connaissance.

Tableau 62 - Distribution des concentrations urinaires du 4-MCP (µg/g de créatinine) dans la population adulte française - ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	393	5,42	[4,69 ; 6,26]	2,22	2,59	4,35	7,94	18,78	35,11	[18,83 ; 71,46]
Genre										
Femmes	255	7,25	[6,06 ; 8,75]	2,48	3,70	5,88	10,50	33,44	70,36	[23,87 ; 72,59]
Hommes	138	3,99	[3,28 ; 4,84]	1,90	2,36	3,28	5,56	13,02	18,82	[10,05 ; 26,10]
Âge (ans)										
18 à 39	121	3,79	[3,19 ; 4,50]	1,89	2,31	3,00	5,45	9,50	15,89	[7,40 ; 26,10]
40 à 59	190	6,59	[5,14 ; 8,44]	2,33	3,43	5,07	9,68	32,74	70,40	[18,70 ; 72,59]
60 à 74	82	7,77	[5,67 ; 10,63]	2,39	3,80	6,76	14,66	23,60	28,38	[16,76 ; 51,01]
Femmes en âge de procréer 18 à 45 ans	127	6,45	[4,48 ; 9,30]	2,31	3,58	4,91	10,10	30,34	67,13	[13,33 ; 72,59]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	216	4,76	[4,13 ; 5,48]	1,93	2,46	4,03	6,95	15,44	28,42	[17,60 ; 45,62]
Surpoids (25-30)	121	6,29	[4,98 ; 7,96]	2,27	3,44	5,67	11,03	18,25	27,52	[17,32 ; 52,20]
Obèse (≥30)	56	6,49	[5,14 ; 8,17]	2,22	2,93	4,05	9,56	64,63	68,61	[65,75 ; 70,52]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

Tableau 63 - Distribution des concentrations urinaires du 4-MCP (µg/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	393	5,56	[4,88 ; 6,32]	2,30	3,26	4,72	7,99	21,08	29,70	[21,18 ; 56,91]
Genre										
Femmes	255	6,45	[5,34 ; 7,79]	2,30	3,42	5,03	10,06	25,31	53,07	[25,17 ; 66,95]
Hommes	138	4,75	[4,14 ; 5,43]	2,29	3,23	4,55	6,01	9,43	12,62	[9,08 ; 25,69]
Âge (ans)										
18 à 39	121	5,12	[4,24 ; 6,19]	2,33	3,33	4,46	6,03	17,18	21,33	[9,32 ; 25,64]
40 à 59	190	6,25	[4,96 ; 7,86]	2,39	3,46	5,14	8,80	25,35	47,51	[25,17 ; 54,45]
60 à 74	82	5,17	[3,77 ; 7,08]	1,78	2,32	4,75	9,66	13,14	18,98	[12,07 ; 37,24]
Femmes en âge de procréer 18 à 45 ans	126	6,90	[4,95 ; 9,60]	2,34	3,55	5,36	10,06	25,02	48,02	[20,57 ; 54,45]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	216	5,26	[4,52 ; 6,13]	2,28	2,75	4,61	6,99	21,08	25,30	[21,08 ; 65,16]
Surpoids (25-30)	121	5,66	[4,84 ; 6,63]	2,46	3,27	4,44	8,72	12,80	25,53	[12,76 ; 62,50]
Obèse (≥30)	56	6,51	[5,22 ; 8,12]	1,61	3,70	5,25	8,79	35,41	45,18	[37,94 ; 49,96]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

3.1.2 2,4-Dichlorophénol

Le 2,4-dichlorophénol a pu être quantifié chez 99,7 % des participants, avec des limites de détection et de quantification égales respectivement à 0,03 µg/L et 0,1 µg/L. La concentration urinaire moyenne de 2,4-DCP était de 1,07 µg/g de créatinine (ou de 1,10 µg/L) avec une médiane égale à 0,97 µg/g de créatinine (1,02 µg/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 7,90 µg/g de créatinine (7,62 µg/L). Un pour cent de la population avait des résultats de dosages supérieurs à 19,10 µg/g de créatinine (ou 19 µg/L; P99) avec une valeur maximale de 165,95 µg/g de créatinine (61,4 µg/L).

Tableau 64 - Distribution des concentrations urinaires du 2,4-DCP (µg/g de créatinine) dans la population adulte française - ENNS 2006/7										
		Percentiles								
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	393	1,07	[1,0 ; 1,2]	0,34	0,53	0,97	1,86	3,72	7,90	[4,13 ; 10,64]
Genre										
Femmes	255	1,21	[1,07 ; 1,37]	0,36	0,67	1,08	1,90	3,47	6,72	[4,13 ; 9,41]
Hommes	138	0,94	[0,79 ; 1,12]	0,32	0,44	0,85	1,48	3,81	8,08	[3,23 ; 10,64]
Âge (ans)										
18 à 39	121	0,94	[0,74 ; 1,20]	0,27	0,52	0,90	1,47	2,84	9,45	[1,95 ; 10,64]
40 à 59	190	1,24	[1,06 ; 1,45]	0,39	0,54	1,10	2,76	4,47	6,30	[5,40 ; 10,24]
60 à 74	82	1,04	[0,77 ; 1,39]	0,37	0,53	0,82	1,78	3,22	6,90	[2,48 ; 8,27]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	126	1,28	[1,08 ; 1,51]	0,46	0,69	1,16	2,01	3,25	8,03	[4,40 ; 15,84]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	216	1,05	[0,94 ; 1,18]	0,37	0,55	1,02	1,73	3,22	5,95	[3,93 ; 8,27]
Surpoids (25-30)	121	1,17	[0,84 ; 1,62]	0,35	0,56	0,98	2,15	5,01	10,35	[2,81 ; 10,64]
Obèse (≥30)	56	0,97	[0,73 ; 1,28]	0,32	0,41	0,78	2,10	3,22	5,20	[2,87 ; 16,20]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

Tableau 65 - Distribution des concentrations urinaires du 2,4-DCP (µg/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7										
		Percentiles								
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	393	1,10	[0,97 ; 1,24]	0,31	0,51	1,02	2,14	3,58	7,62	[4,92 ; 17,45]
Genre										
Femmes	255	1,08	[0,93 ; 1,24]	0,29	0,53	0,98	2,06	3,48	6,35	[3,83 ; 8,42]
Hommes	138	1,12	[0,91 ; 1,38]	0,32	0,50	1,04	2,23	4,65	7,76	[3,43 ; 17,45]
Âge (ans)										
18 à 39	121	1,28	[0,98 ; 1,67]	0,41	0,59	1,18	2,29	3,50	12,43	[3,43 ; 17,45]
40 à 59	190	1,17	[0,99 ; 1,39]	0,32	0,51	1,15	2,15	4,85	7,43	[4,92 ; 11,64]
60 à 74	82	0,69	[0,51 ; 0,92]	0,25	0,37	0,56	1,16	1,96	5,40	[1,89 ; 7,77]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	126	1,37	[1,15 ; 1,63]	0,40	0,64	1,33	2,15	4,33	6,36	[5,65 ; 17,86]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	216	1,67	[1,01 ; 1,35]	0,34	0,58	1,16	2,30	3,49	5,65	[3,44 ; 7,77]
Surpoids (25-30)	121	1,05	[0,7 ; 1,57]	0,28	0,45	0,89	1,63	5,13	13,56	[1,98 ; 17,45]
Obèse (≥30)	56	0,97	[0,68 ; 1,39]	0,28	0,48	0,67	1,63	4,79	7,25	[2,16 ; 15,88]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

3.1.3 2,5-Dichlorophénol

Le 2,5-dichlorophénol a pu être quantifié chez tous les participants, avec des limites de détection et de quantification égales respectivement à 0,03 µg/L et 0,1 µg/L. La concentration urinaire moyenne de 2,5-DCP était de 10,30 µg/g de créatinine (ou de 10,56 µg/L) avec une médiane égale à 8,00 µg/g de créatinine (9,05 µg/L).

Valeurs élevées

De fortes concentrations ont été observées au sein de la population. Le 95^e percentile était de 221,48 µg/g de créatinine (216,23 µg/L). Un pour cent de la population avait des résultats de dosages supérieurs à 848,44 µg/g de créatinine (ou 928,8 µg/L; P99) avec une valeur maximale de 8940 µg/g de créatinine (3308 µg/L). Les femmes présentant ces valeurs élevées ont déclaré avoir déjà utilisé de l'antimite ; cependant, le seul homme qui avait une valeur élevée (>P99) déclarait ne pas en utiliser.

Tableau 66 - Distribution des concentrations urinaires du 2,5-DCP (µg/g de créatinine) dans la population adulte française - ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	393	10,30	[8,36 ; 12,69]	1,25	2,50	8,00	31,87	100,03	221,48	[139,15 ; 569,38]
Genre										
Femmes	255	13,74	[10,70 ; 17,66]	1,69	3,66	11,55	44,77	132,19	201,28	[170,29 ; 375,60]
Hommes	138	7,60	[5,64 ; 10,26]	1,02	1,98	6,38	26,06	60,19	235,20	[54,97 ; 569,38]
Âge (ans)										
18 à 39	121	8,99	[5,67 ; 14,27]	1,35	2,52	6,44	22,57	77,23	381,88	[40,16 ; 569,38]
40 à 59	190	13,21	[9,52 ; 18,31]	1,17	2,30	14,06	58,48	132,36	216,15	[173,19 ; 582,47]
60 à 74	82	8,18	[4,87 ; 13,75]	1,15	2,54	7,49	17,89	62,31	136,77	[53,30 ; 173,54]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	126	14,49	[10,53 ; 19,94]	2,06	4,14	14,05	39,12	97,63	289,50	[152,07 ; 594,13]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	216	8,76	[6,66 ; 11,51]	1,35	2,57	7,00	22,82	71,19	173,46	[116,60 ; 187,72]
Surpoids (25-30)	121	13,48	[6,84 ; 26,55]	1,46	2,19	14,07	48,80	201,42	430,62	[77,87 ; 569,38]
Obèse (≥30)	56	11,02	[7,03 ; 17,28]	1,13	2,55	7,88	39,34	91,33	180,92	[100,80 ; 933,46]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

Tableau 67 - Distribution des concentrations urinaires du 2,5-DCP (µg/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	393	10,56	[8,43 ; 13,23]	1,16	2,65	9,05	34,94	93,52	216,23	[107,41 ; 933,79]
Genre										
Femmes	255	12,23	[9,42 ; 15,87]	1,54	3,05	10,06	41,45	99,43	206,52	[170,83 ; 255,41]
Hommes	138	9,05	[6,48 ; 12,66]	0,84	2,09	7,74	33,23	75,54	217,46	[68,64 ; 933,79]
Âge (ans)										
18 à 39	121	12,14	[7,45 ; 19,80]	1,62	3,90	9,07	31,95	98,53	413,82	[41,88 ; 932,80]
40 à 59	190	12,51	[8,97 ; 17,46]	1,15	2,24	10,97	51,01	126,05	213,80	[123,43 ; 662,69]
60 à 74	82	5,45	[3,24 ; 9,18]	0,73	1,50	4,94	12,02	62,71	73,60	[37,57 ; 293,51]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	126	15,49	[11,59 ; 20,72]	1,85	4,97	14,14	44,81	99,41	246,20	[195,26 ; 825,84]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	216	9,69	[7,16 ; 13,10]	0,91	3,16	9,06	31,21	69,06	164,79	[104,63 ; 219,82]
Surpoids (25-30)	121	12,13	[5,68 ; 25,91]	0,97	2,15	9,25	43,40	182,70	763,02	[61,94 ; 933,79]
Obèse (≥30)	56	11,06	[6,66 ; 18,36]	1,54	2,03	7,94	51,39	84,80	146,79	[75,60 ; 914,79]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

3.1.4 2,6-Dichlorophénol

Le 2,6-dichlorophénol n'a pu être quantifié que sur un nombre très restreint de l'échantillon (6,9 %), avec des limites de détection et de quantification égales respectivement à 0,03 µg/L et 0,1 µg/L. Seul le 95^e percentile a pu être déterminé avec une valeur égale à 0,07 µg/g de créatinine (0,12 µg/L).

Valeurs élevées

Un pour cent de la population avait des résultats de dosages supérieurs à 0,20 µg/g de créatinine (ou 0,22 µg/L) avec une valeur maximale de 207,81 µg/g de créatinine (106,46 µg/L).

Tableau 68 - Distribution des concentrations urinaires du 2,6-DCP (µg/g de créatinine) dans la population adulte française - ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	393	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,07	-
Genre										
Femmes	255	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
Hommes	138	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,09	-
Âge (ans)										
18 à 39	121	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,09	-
40 à 59	190	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
60 à 74	82	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	126	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
Corpulence (IMC)										
IMC <25	216	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
Surpoids (25-30)	121	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,09	-
Obèse (≥30)	56	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; LOQ : limite de quantification ; IMC : indice de masse corporelle ; <LOQ signifie niveaux urinaires non ajustés sur la créatinine (de la moyenne géométrique ou des percentiles) inférieurs à la limite de quantification

Tableau 69 - Distribution des concentrations urinaires du 2,6-DCP (µg/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	393	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,12	-
Genre										
Femmes	255	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
Hommes	138	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,12	-
Âge (ans)										
18 à 39	121	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,14	-
40 à 59	190	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
60 à 74	82	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	126	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,14	-
Corpulence (IMC)										
IMC <25	216	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,14	-
Surpoids (25-30)	121	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
Obèse (≥30)	56	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; LOQ : limite de quantification <LOQ signifie que les niveaux urinaires (de la moyenne géométrique ou des percentiles) sont inférieurs à la limite de quantification

3.1.5 2,3,4-Trichlorophénol

Le 2,3,4-trichlorophénol n'a pu être quantifié que sur un nombre très restreint de l'échantillon (3,3 %), avec des limites de détection et de quantification égales respectivement à 0,03 µg/L et 0,1 µg/L. Seul le 99^e percentile a pu être déterminé avec une valeur égale à 0,30 µg/g de créatinine (0,21 µg/L).

Valeurs élevées

Un pour cent de la population avait des résultats de dosages supérieurs à 0,30 µg/g de créatinine (ou 0,21 µg/L) avec une valeur maximale de 0,55 µg/g de (0,32 µg/L).

Tableau 70 - Distribution des concentrations urinaires du 2,3,4-TCP (µg/g de créatinine) dans la population adulte française - ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	393	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
Genre										
Femmes	255	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
Hommes	138	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
Âge (ans)										
18 à 39	121	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
40 à 59	190	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
60 à 74	82	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)		<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
Corpulence (IMC)										
IMC <25	216	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
Surpoids (25-30)	121	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,09	-
Obèse (≥30)	56	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; LOQ : limite de quantification ; IMC : indice de masse corporelle <LOQ signifie que les niveaux urinaires non ajustés sur la créatinine (de la moyenne géométrique ou des percentiles) sont inférieurs à la limite de quantification

Tableau 71 - Distribution des concentrations urinaires du 2,3,4-TCP (µg/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	393	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
Genre										
Femmes	255	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
Hommes	138	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
Âge (ans)										
18 à 39	121	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
40 à 59	190	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
60 à 74	82	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)		<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
Corpulence (IMC)										
IMC <25	216	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-
Surpoids (25-30)	121	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,09	-
Obèse (≥30)	56	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; LOQ : limite de quantification <LOQ signifie que les niveaux urinaires (de la moyenne géométrique ou des percentiles) sont inférieurs à la limite de quantification

3.1.6 2,4,5-Trichlorophénol

Le 2,4,5-dichlorophénol n'a pu être quantifié que dans 58,5 % des prélèvements urinaires; les limites de détection et de quantification étaient égales respectivement à 0,03 µg/L et 0,1 µg/L. Au vu du pourcentage élevé des données inférieures aux limites de détection et de quantification, la méthode d'imputation a été utilisée pour traiter ces données (cf. Tome 1).

La concentration urinaire moyenne de 2,4,5-DCP était de 0,14 µg/g de créatinine (ou de 0,15 µg/L) avec une médiane égale à 0,14 µg/g de créatinine (0,13 µg/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 0,53 µg/g de créatinine (0,67 µg/L). Un pour cent de la population avait des résultats de dosages supérieurs à 0,98 µg/g de créatinine (ou 0,91 µg/L; P99) avec une valeur maximale de 1,50 µg/g de créatinine (1,85 µg/L).

Tableau 72 - Distribution des concentrations urinaires du 2,4,5-trichlorophénol (µg/g de créatinine) dans la population adulte française – ENNS 2006/7										
	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	393	0,14	[0,13 ; 0,16]	0,05	0,08	0,14	0,24	0,41	0,53	[0,38 ; 0,96]
Genre										
Femmes	255	0,16	[0,14 ; 0,18]	0,06	0,10	0,15	0,29	0,41	0,56	[0,46 ; 0,76]
Hommes	138	0,12	[0,10 ; 0,15]	0,04	0,07	0,12	0,19	0,41	0,53	[0,19 ; 0,98]
Âge (ans)										
18 à 39	121	0,11	[0,09 ; 0,14]	0,04	0,06	0,11	0,19	0,35	0,45	[0,20 ; 0,85]
40 à 59	190	0,15	[0,13 ; 0,17]	0,06	0,09	0,14	0,22	0,40	0,51	[0,42 ; 0,74]
60 à 74	82	0,22	[0,15 ; 0,32]	0,08	0,13	0,20	0,37	0,52	0,95	[0,35 ; 1,20]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	126	0,13	[0,11 ; 0,16]	0,05	0,07	0,12	0,23	0,33	0,50	[0,37 ; 0,57]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	216	0,13	[0,11 ; 0,14]	0,05	0,08	0,12	0,21	0,35	0,42	[0,31 ; 0,79]
Surpoids (25-30)	121	0,18	[0,14 ; 0,23]	0,06	0,11	0,17	0,36	0,53	0,56	[0,44 ; 0,98]
Obèse (≥30)	56	0,13	[0,10 ; 0,17]	0,04	0,07	0,14	0,20	0,30	0,54	[0,22 ; 1,20]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

Tableau 73 - Distribution des concentrations urinaires du 2,4,5-trichlorophénol (µg/L) dans la population adulte française - ENNS 2006/7										
	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10*	25*	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	393	0,15	[0,13 ; 0,16]	0,05	0,08	0,13	0,24	0,44	0,67	[0,43 ; 0,76]
Genre										
Femmes	255	0,14	[0,12 ; 0,17]	0,05	0,07	0,12	0,24	0,49	0,67	[0,42 ; 0,93]
Hommes	138	0,15	[0,13 ; 0,18]	0,06	0,08	0,14	0,24	0,34	0,67	[0,33 ; 0,76]
Âge (ans)										
18 à 39	121	0,15	[0,12 ; 0,19]	0,05	0,07	0,17	0,27	0,50	0,68	[0,27 ; 1,55]
40 à 59	190	0,14	[0,12 ; 0,16]	0,05	0,08	0,12	0,24	0,44	0,67	[0,63 ; 0,69]
60 à 74	82	0,14	[0,10 ; 0,21]	0,06	0,09	0,13	0,24	0,34	0,53	[0,21 ; 1,26]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	126	0,14	[0,11 ; 0,17]	0,05	0,07	0,12	0,26	0,45	0,57	[0,24 ; 0,95]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	216	0,13	[0,11 ; 0,14]	0,05	0,07	0,13	0,24	0,45	0,65	[0,39 ; 0,75]
Surpoids (25-30)	121	0,18	[0,14 ; 0,23]	0,06	0,09	0,15	0,29	0,64	0,68	[0,23 ; 1,56]
Obèse (≥30)	56	0,13	[0,10 ; 0,17]	0,05	0,07	0,13	0,24	0,24	0,45	[0,24 ; 1,29]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

* : valeurs estimées après imputation des valeurs non quantifiées

3.1.7 2,4,6-Trichlorophénol

Le 2,4,6-dichlorophénol a pu être quantifié dans 96,4 % des prélèvements urinaires, avec des limites de détection et de quantification égales respectivement à 0,03 µg/L et 0,1 µg/L. La concentration urinaire moyenne de 2,4,6-DCP était de 0,36 µg/g de créatinine (ou de 0,37 µg/L) avec une médiane égale à 0,35 µg/g de créatinine (0,37 µg/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 0,96 µg/g de créatinine (1,00 µg/L). Un pour cent de la population avait des résultats de dosages supérieurs à 1,98 µg/g de créatinine (ou 1,49 µg/L; P99) avec une valeur maximale de 4,59 µg/g de créatinine (4,74 µg/L).

Tableau 74 - Distribution des concentrations urinaires du 2,4,6-trichlorophénol (µg/g de créatinine) dans la population adulte française –ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	393	0,36	[0,34 ; 0,39]	0,18	0,25	0,35	0,52	0,77	0,96	[0,84 ; 1,11]
Genre										
Femmes	255	0,39	[0,35 ; 0,44]	0,17	0,26	0,39	0,58	0,95	1,11	[0,93 ; 1,20]
Hommes	138	0,33	[0,30 ; 0,36]	0,18	0,21	0,32	0,43	0,64	0,80	[0,66 ; 0,92]
Âge (ans)										
18 à 39	121	0,30	[0,27 ; 0,34]	0,14	0,21	0,31	0,44	0,58	0,65	[0,54 ; 0,72]
40 à 59	190	0,40	[0,36 ; 0,44]	0,16	0,25	0,37	0,61	0,95	1,36	[0,90 ; 2,05]
60 à 74	82	0,42	[0,35 ; 0,51]	0,23	0,31	0,39	0,61	0,84	0,96	[0,67 ; 1,20]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	126	0,35	[0,29 ; 0,42]	0,11	0,23	0,38	0,56	0,84	0,95	[0,61 ; 0,96]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	216	0,34	[0,31 ; 0,38]	0,17	0,22	0,32	0,49	0,75	0,96	[0,90 ; 1,15]
Surpoids (25-30)	121	0,38	[0,34 ; 0,43]	0,18	0,26	0,38	0,58	0,75	0,95	[0,77 ; 2,05]
Obèse (≥30)	56	0,37	[0,32 ; 0,43]	0,17	0,26	0,39	0,52	0,92	0,94	[0,92 ; 0,96]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

Tableau 75 - Distribution des concentrations urinaires du 2,4,6-trichlorophénol urinaire (µg/L) dans la population adulte française - ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	393	0,37	[0,34 ; 0,40]	0,18	0,26	0,37	0,54	0,75	1,00	[0,80 ; 1,06]
Genre										
Femmes	255	0,35	[0,32 ; 0,38]	0,16	0,23	0,35	0,52	0,72	0,99	[0,82 ; 1,13]
Hommes	138	0,39	[0,35 ; 0,44]	0,20	0,28	0,38	0,55	0,75	1,00	[0,75 ; 1,06]
Âge (ans)										
18 à 39	121	0,41	[0,36 ; 0,47]	0,21	0,29	0,40	0,57	0,89	1,05	[0,75 ; 1,13]
40 à 59	190	0,38	[0,35 ; 0,41]	0,18	0,25	0,37	0,56	0,72	0,95	[0,82 ; 1,39]
60 à 74	82	0,28	[0,25 ; 0,32]	0,16	0,23	0,27	0,37	0,44	0,54	[0,43 ; 0,74]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	126	0,37	[0,33 ; 0,42]	0,19	0,24	0,38	0,56	0,85	1,01	[0,82 ; 1,13]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	216	0,38	[0,35 ; 0,41]	0,21	0,28	0,39	0,52	0,74	0,96	[0,76 ; 1,05]
Surpoids (25-30)	121	0,35	[0,28 ; 0,42]	0,15	0,23	0,33	0,52	0,94	1,05	[0,37 ; 2,34]
Obèse (≥30)	56	0,37	[0,33 ; 0,42]	0,16	0,29	0,35	0,58	0,71	0,72	[0,71 ; 0,91]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

3.1.8 Pentachlorophénol

Le pentachlorophénol (PCP) a pu être quantifié dans 66,2 % des prélèvements urinaires ; les limites de détection et de quantification étaient égales respectivement à 0,03 µg/L et 0,1 µg/L. La concentration urinaire moyenne de PCP était de 0,88 µg/g de créatinine (ou de 0,90 µg/L) avec une médiane égale à 0,90 µg/g de créatinine (0,85 µg/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 3,29 µg/g de créatinine (2,88 µg/L). Un pour cent de la population avait des résultats de dosages supérieurs à 9,64 µg/g de créatinine (ou 8,42 µg/L ; P99) avec une valeur maximale de 27,86 µg/g de créatinine (17,6 µg/L). Aucune des concentrations mesurées (en µg/L) n'excédait la valeur toxicologique allemande HBM-II du PCP (30 µg/L ou 40 µg/g de créatinine) ou la valeur toxicologique allemande HBM-I du PCP exprimée en µg/L (égale à 25 µg/L) ; néanmoins une personne dépassait la valeur HBM-I exprimée en µg/g de créatinine (égale à 20 µg/g de créatinine).

Tableau 76- Distribution des concentrations urinaires du pentachlorophénol (µg/g de créatinine) dans la population adulte française - ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	393	0,88	[0,78 ; 0,98]	0,29	0,48	0,90	1,56	2,20	3,29	[2,70 ; 4,78]
Genre										
Femmes	255	0,87	[0,76 ; 0,98]	0,30	0,48	0,89	1,38	2,67	3,94	[3,23 ; 4,97]
Hommes	138	0,89	[0,74 ; 1,06]	0,29	0,46	0,96	1,58	2,06	2,71	[1,84 ; 9,53]
Âge (ans)										
18 à 39	121	0,65	[0,55 ; 0,75]	0,25	0,35	0,63	0,99	1,66	2,08	[1,69 ; 2,67]
40 à 59	190	0,95	[0,81 ; 1,12]	0,31	0,54	0,91	1,52	2,51	4,62	[2,27 ; 8,18]
60 à 74	82	1,43	[1,17 ; 1,76]	0,64	0,94	1,47	1,95	2,71	3,75	[2,69 ; 8,04]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	126	0,70	[0,59 ; 0,84]	0,26	0,39	0,72	0,99	2,10	2,69	[2,11 ; 3,39]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	216	0,83	[0,73 ; 0,94]	0,30	0,49	0,88	1,33	2,01	2,69	[2,11 ; 4,61]
Surpoids (25-30)	121	1,10	[0,91 ; 1,33]	0,34	0,67	1,18	1,79	2,70	3,86	[2,60 ; 6,00]
Obèse (≥30)	56	0,68	[0,47 ; 1,00]	0,23	0,33	0,51	1,39	2,25	3,69	[0,87 ; 10,52]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

Tableau 77- Distribution des concentrations urinaires du pentachlorophénol (µg/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10*	25*	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	393	0,90	[0,81 ; 1,00]	0,35	0,50	0,85	1,50	2,36	2,88	[2,58 ; 3,45]
Genre										
Femmes	255	0,77	[0,69 ; 0,86]	0,33	0,44	0,70	1,30	1,88	2,45	[2,09 ; 3,25]
Hommes	138	1,06	[0,90 ; 1,24]	0,41	0,63	0,98	1,77	2,49	2,99	[2,58 ; 4,16]
Âge (ans)										
18 à 39	121	0,87	[0,74 ; 1,03]	0,33	0,49	0,81	1,56	2,42	2,65	[2,56 ; 3,17]
40 à 59	190	0,90	[0,76 ; 1,07]	0,34	0,48	0,82	1,45	2,19	3,01	[2,07 ; 12,38]
60 à 74	82	0,96	[0,76 ; 1,21]	0,35	0,63	0,97	1,53	1,80	2,40	[1,79 ; 3,98]
Femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)	126	0,75	[0,65 ; 0,87]	0,31	0,43	0,68	1,27	1,87	2,44	[2,20 ; 2,62]
Corpulence (IMC)										
IMC <25	216	0,92	[0,82 ; 1,04]	0,37	0,55	0,92	1,52	2,11	2,66	[2,35 ; 3,24]
Surpoids (25-30)	121	0,99	[0,83 ; 1,19]	0,36	0,54	0,98	1,73	2,54	2,91	[2,57 ; 3,91]
Obèse (≥30)	56	0,69	[0,45 ; 1,05]	0,31	0,38	0,52	0,79	1,68	2,95	[0,74 ; 17,47]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle (Poids/(Taille)²)

* : valeurs estimées après imputation des valeurs non quantifiées

3.2 Comparaisons nationales et internationales

Pour la plupart des chlorophénols dosés dans l'urine, les concentrations moyennes françaises étaient similaires à celles mesurées dans les études allemandes et américaines. En revanche, elles étaient bien supérieures pour le 2,5-DCP et le 2,4-DCP.

Le tableau 78 présente les concentrations moyennes de chlorophénols mesurées dans la population française adulte (ENNS) comparées essentiellement à celles de la population allemande observées en 1998 dans l'étude GerES [Becker 2002], ainsi qu'à celles mesurées dans la population américaine d'une part, dans l'étude NHANES au cours des périodes 1999-2000 et 2001-2002 [CDC 2005, 2009] et d'autre part, dans l'étude CHAMACOS chez des femmes enceintes résidant dans une zone agricole de Californie [Castorina 2010]. Les percentiles 95 de l'étude ENNS, obtenus sur un échantillon relativement réduit, sont trop influencés par les quelques valeurs extrêmes pour fournir une comparaison fiable ; ils ne sont fournis qu'à titre indicatif.

Les concentrations urinaires moyennes de **4-MCP** mesurées dans l'ENNS étaient du même ordre que celles observées dans les études allemandes et américaines.

En revanche, les concentrations urinaires de deux des dichlorophénols étaient plus élevées.

- Ainsi, celles de **2,4-dichlorophénol** étaient 2 à 3 fois supérieures à celles observées dans la population générale allemande [Becker 2002, 2008] et un peu supérieures à celles de la population américaine au cours de la période 2003-2010 (médiane de 0,77 et 0,67 µg/g créatinine chez les adultes en 2007-08 et 2009-10 respectivement contre 0,97 µg/g créatinine pour ENNS, [CDC 2005, 2013]). La médiane était proche de celle de femmes enceintes américaines résidant dans une zone agricole en Californie, mais en revanche les 75^e, 90^e et 95^e percentiles de l'ENNS restaient bien plus faibles [Castorina 2010]. Par ailleurs, ces concentrations étaient similaires à celles observées dans une autre étude française chez des femmes enceintes incluses dans le cadre des cohortes Pélagie et Eden réalisées entre 2002 et 2006 (Médiane=0,9 µg/L) [Philippat 2011]. Le 2,4-DCP peut provenir en effet de l'usage de biocides dont il serait un composant, du métabolisme ou d'une impureté de fabrication de l'herbicide 2,4-D et de la chloration de l'eau.

- Les niveaux de **2,5-dichlorophénol** dans l'ENNS étaient similaires à ceux observés dans l'étude française auprès de femmes enceintes issues des cohortes Pélagie et Eden citées ci-dessus [Philippat 2011]. En revanche, ils semblaient particulièrement élevés par comparaison avec les données allemandes de l'étude GerES. La moyenne du 2,5-DCP était environ dix fois supérieure à celle observée dans la population allemande adulte en 1998 ou celle des enfants allemands âgés de 3 à 14 ans en 2003-2006 [Becker 2002, 2008].

Les données américaines obtenues dans la population générale (NHANES 2007-2010, [CDC 2013]) indiquaient un niveau moyen de 2,5-DCP environ deux fois plus bas, mais avec un 95^e percentile plus élevé. Cependant, dans la zone agricole de la vallée de Salinas en Californie, les femmes enceintes issues de la cohorte CHAMACOS présentaient des concentrations moyennes environ deux fois plus élevées [Castorina 2010]. Par ailleurs, le rapport NHANES de 2009 fournit des informations sur la molécule mère du 2-5-DCP, le paradichlorobenzène (p-DCB) ; il indique que le p-DCB a été détecté en 2003-2004 dans plus de 25 % de la population américaine (P75 : 0,33 µg/L en 2003-04 et 0,22 µg/L en 2005-06). Il est vraisemblable que l'usage du p-DCB comme désodorisant ou antimite ait été plus important en France en 2007 que dans ces deux pays. En effet, l'enquête française de l'observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI) a montré des niveaux atmosphériques importants du 1,4-DCB dans les logements [CSTB 2006]. Un usage important est également vraisemblable au Japon, puisque l'étude de Yoshida [Yoshida 2002] réalisée à Osaka auprès de 119 personnes de la population générale indiquait des valeurs bien plus importantes, avec une valeur médiane de 2,5-DCP égale à 390 µg/g créatinine ; le p-DCB mesuré dans l'air par des capteurs passifs pendant 24 heures et le 2,5-DCP mesuré dans les urines ont été détectés chez plus de 99 % des participants.

En Espagne, 120 femmes enceintes recrutées entre 2004 et 2008 à partir de quatre cohortes mères-enfants du projet INMA [Casas 2011] présentaient un niveau médian de 2,5-DCP (Médiane=16,5 µg/L) supérieur à celui des Français. Par ailleurs, de 1999 à 2002, les niveaux urinaires de 2,5-DCP dosés chaque année dans un groupe d'ouvriers d'incinérateur de déchets dangereux [Agramunt 2003] variaient de 19,2 à 85,2 µg/g créatinine, mais restaient inférieurs à ceux dosés chez du personnel de laboratoire ou de l'administration, ce qui tendrait à montrer la prédominance de l'exposition domestique au 1,4-DCB.

- Les principales sources du **2,6-DCP** sont la chloration de l'eau, le blanchiment du papier et l'incinération des déchets. Il a été quantifié dans les urines de seulement 7 % de la population de l'étude ENNS. En Allemagne, dans l'étude GerES, le 2,6-DCP était également indétectable chez la plupart des individus.

Les **trichlorophénols** ont été employés comme biocides et pour la production d'autres composés organiques chlorés ; ils peuvent être produits en petites quantités par la combustion de matières organiques en présence d'une source de chlore et par la chloration des eaux, quand elles contiennent des phénols, mais ce sont surtout (en particulier, le 2,4,6-TCP) des métabolites de l'HCH et à un moindre degré de l'HCB. Le 2,4,5-TCP est aussi une impureté de fabrication et un métabolite

mineur du 2,4,5-T, phénoxyherbicide retiré du marché au milieu des années 1980. Les concentrations urinaires de trichlorophénols mesurées dans l'étude ENNS, en 2006-2007 étaient proches de celles observées dans la population allemande adulte dans l'étude GerES III en 1998 [Becker 2002] ou chez des enfants allemands, âgés de 3 à 14 ans, en 2003-2006, dans l'étude GerES IV [Becker 2008] ; dans ces deux études allemandes, presque toutes les concentrations urinaires de 2,3,4-TCP se situaient, comme dans ENNS, sous la limite de quantification.

Les concentrations urinaires de trichlorophénols mesurées étaient en revanche 1,5 fois supérieures pour le 2,4,5-TCP et un inférieures d'environ un tiers pour le 2,4,6-TCP à celles observées dans la population américaine de l'étude NHANES, au cours de la période 2009-2010 [CDC 2005, 2009, 2013]. Chez les femmes enceintes, une comparaison a été effectuée entre les concentrations de chlorophénols obtenues dans la cohorte CHAMACOS (1999-2000) dans la zone agricole de la vallée de Salinas (à deux périodes pendant la grossesse) et celles de la population nationale américaine (NHANES 1999-2002) ; elle montrait de plus fortes concentrations à Salinas suggérant l'exposition à des pesticides, provenant probablement des modes de vie et/ou du travail dans la zone agricole [Castorina 2010]. Il y a plus de dix ans, une étude américaine conduite auprès d'un petit groupe d'adultes, pêcheurs sportifs et consommateurs de poissons des grands lacs, avait montré une concentration urinaire moyenne de 0,7 µg/L de 2,4,5-TCP [Anderson 1998], c'est-à-dire environ 4-5 fois supérieure à celle observée dans ENNS.

En Espagne en 1999-2002, les concentrations urinaires de 2,4,5-TCP et 2,4,6-TCP ont été mesurées dans un groupe d'ouvriers d'incinérateur de déchets dangereux [Agramunt 2003]. Les valeurs moyennes de 2,4,5-TCP (0,2-0,6 de µg/g créatinine) et de 2,4,6-TCP (0,7-3,5 µg/g créatinine) y étaient un peu plus élevées que celles observées dans la population française.

La concentration urinaire de **pentachlorophénol (PCP)** peut traduire une exposition à ce xyloprotecteur aujourd'hui abandonné, mais qui persiste dans des bois traités. Elle peut aussi résulter d'expositions à l'HCB ou à l'HCH dont le PCP est un métabolite. Dans ENNS, les concentrations urinaires de pentachlorophénol étaient également voisines de celles mesurées dans les études allemandes [Becker 2002, 2008] et américaines [CDC 2009, 2013].

Les niveaux urinaires du pentachlorophénol dans la population sont bien en dessous des niveaux urinaires signalés chez des personnes vivant dans les maisons traitées au PCP, dans les années 1980 [Cline 1989] ou exposées au PCP dans leur milieu de travail. Les niveaux urinaires de pentachlorophénol dans ENNS étaient très inférieurs à ceux autorisés dans le milieu professionnel [INRS 2007 ; ACGIH 2001] et également inférieurs aux valeurs seuils sanitaires pour la population générale, en Allemagne (HBM-I et HBM-II).

Récemment, en raison de la diminution progressive des concentrations urinaires de PCP dans la population allemande, il a été proposé, en se basant sur le 95^e percentile de la distribution de fixer de nouvelles valeurs de référence pour les adultes âgés de 18 à 69 ans ne résidant pas dans des habitations traitées par le PCP et chez les enfants. Au vue de la distribution observée dans l'étude GerES, elles ont respectivement été fixées à 2 et 5 µg/L [Schultz 2012, 2011 ; Schulz et Butte 2007].

Tableau 78 – Comparaison des concentrations urinaires de chlorophénols en France et à l'étranger

	Pays	Année	Population	N	Moyenne ou médiane	P95
4-MCP	France (Présente étude) ENNS	2006-2007	18-74 ans	393	MG= 5,42 µg/g cr. MG= 5,56 µg/L	35,11 29,70
	Allemagne GerES III	1998	18-69 ans	692	MG= 3,92 µg/g cr. MG= 4,88 µg/L	14,5 17,0
	GerES IV [Becker 2002, 2008]	2003-2006	3-14 ans	599	MG= 4,49µg/L	15,3 µg/L
2,4-DCP	France (Présente étude)	2006-2007	18-74 ans	393	MG= 1,07 µg/g cr. MG= 1,10 µg/L	7,90 7,62
	Allemagne GerES III	1998	18-69 ans	692	MG= 0,43 µg/g cr. MG= 0,54 µg/L	2,7 4,2
	GerES IV [Becker 2002, 2008]	2003-2006	3-14 ans	599	MG= 0,33 µg/L	2,52 µg/L
	États-Unis NHANES [CDC 2013]	2009-2010	20-59 ans	1914	MG= 0,81 µg/g cr. Med= 0,67 µg/g cr.	7,64 µg/g
		2007-2008		1814	MG= 0,96 µg/g cr.	12,10
		2005-2006		1490	MG= 0,91 µg/g cr.	8,80
Chamacos [Castorina 2010]	1999-2001 Salinas	Femmes enceintes zone agricole	523 478	Med= 1,8 µg/L Med= 1,1 µg/L	76,9 152,6	
2,5-DCP	France (Présente étude)	2006-2007	18-74 ans	393	MG= 10,30 µg/g cr. MG= 10,56 µg/L Med= 8,00 µg/g cr.	221,48 216,23
	Pelagie/EDEN [Philippat 2011]	2002-2006	Femmes enceintes	191	Med= 10,2 µg/L	442,0
	Allemagne GerES III	1998	18-69 ans	692	MG= 1,49 µg/g cr. MG= 1,85 µg/L	19,9 27,0
	GerES IV [Becker 2002, 2008]	2003-2006	3-14 ans	599	MG= 0,85µg/L	7,49 µg/L
	États-Unis NHANES [CDC 2013]	2009-2010	20-59 ans	1914	MG= 6,09 µg/g cr. Med= 3,97 µg/g cr.	261
		2007-2008		1814	MG= 8,94 µg/g cr.	422
	Chamacos [Castorina 2010]	1999-2001 Salinas	Femmes enceintes zone agricole	523 479	Med= 21,5 µg/L Med= 18,5 µg/L	1935 1950
	Espagne [Casas 2011]	2004-2008	Femmes enceintes	120	Med= 16,5 µg/L	
2,4,5-TCP	France (Présente étude)	2006-2007	18-74 ans	393	MG= 0,14 µg/g cr. MG= 0,15 µg/L	0,53 0,67
	Allemagne GerES III	1998	18-69 ans	692	MG= 0,20 µg/g cr. MG= 0,24 µg/L	0,6 0,9
	GerES IV [Becker 2002, 2008]	2003-2006	3-14 ans	599	MG= 0,14 µg/L	0,56 µg/L
	États-Unis NHANES [CDC 2013]	2009-2010	20-59 ans	1914	MG <LOD=0,1 µg/L	0,35 µg/g 0,30 µg/L
		2007-2008		1814	MG <LOD	0,41 µg/g
2,4,6-TCP	France (Présente étude)	2006-2007	18-74 ans	393	MG= 0,36 µg/g cr. MG= 0,37 µg/L	0,96 1,00
	Allemagne GerES III	1998	18-69 ans	692	MG= 0,37 µg/g cr. MG= 0,46 µg/L	1,0 1,3
	GerES IV [Becker 2002, 2008]	2003-2006	3-14 ans	599	MG= 0,21 µg/L	0,82 µg/L
	États-Unis NHANES [CDC 2013]	2009-2010	20-59 ans	1914	MG <LOD=0,5 µg/L	1,67 µg/g
		2007-2008		1814	MG <LOD=0,5 µg/L	1,84 µg/g
		1999-2002	Femmes enceintes	223	Med= 1,8 µg/L	12,6 µg/L
	Chamacos [Castorina 2010]	1999-2001 Salinas	Femmes enceintes zone agricole	523 478	Med= 1,4 µg/L Med= 4,5 µg/L	18,2 23,4
PCP	France (Présente étude)	2006-2007	18-74 ans	393	MG= 0,88 µg/g cr. MG= 0,90 µg/L	3,29 2,88
	Allemagne GerES III	1998	18-69 ans	691	MG= 0,83 µg/g cr. MG= 1,04 µg/L	3,0 5,0
	GerES IV [Becker 2002, 2008]	2003-2006	3-14 ans	599	MG <LOQ= 0,6 µg/L	1,64 µg/L
	États-Unis NHANES [CDC 2009, 2013]	2003-2004	20-59 ans	1389	MG <LOD=0,5 µg/L	3,24 µg/g
		2001-2002		1125	MG <LOD=0,5 µg/L	2,19 µg/g
	1999-2000	Femmes enceintes	831	Med= 0,30 µg/g cr.	1,67 µg/g	
[Castorina 2010]	1999-2002		223	Med <LOD	1,5	

MG : moyenne géométrique ; Med : médiane ; µg/g cr. : microgramme par gramme de créatinine ; LOD : limite de détection ; LOQ : limite de quantification

3.3 Facteurs associés aux concentrations urinaires de chlorophénols

L'étude des facteurs pouvant influencer les concentrations urinaires de chlorophénols a porté sur le 2,4-DCP, le 2,5-DCP et le PCP, les plus abondants, hormis le 4-MCP.

3.3.1 2,4-DCP

Les facteurs associés à des concentrations plus élevées de 2,4-DCP et retenus dans le modèle d'analyse multivariée sont présentés dans le tableau ci-dessous. On retrouvait le fait d'avoir une créatinine urinaire accrue, une alimentation riche en abats et l'utilisation domestique d'antimite. Tous ces facteurs expliquaient 30 % de la variabilité de 2,4-DCP, et la créatinine urinaire expliquait à elle-seule 10 % de cette variabilité.

Groupes de facteurs	Facteurs	p ¹	Contribution ²
Facteurs physiologiques	Âge (années)	0,58	16 %
	Genre (Femmes <i>vs</i> Hommes)	0,062	
	Créatinine (log)	<10 ⁻⁴	
Aliments d'origine animale	Consommation d'abats (quantité en g/jour)	0,008	1,5 %
Usages de pesticides à l'intérieur du logement	Utilisation d'antimites (oui/non)	0,0006	5,9 %
Approximation de la variabilité expliquée par le modèle : 30%			

Le modèle est aussi ajusté sur les facteurs socio-économiques (Ressenti sur les finances du foyer (à l'aise, ça va, c'est juste/ il faut faire attention, c'est difficile / très difficile) ; 1,9 % de la variabilité du modèle) et sur les facteurs géographiques (Situation de la résidence (Centre ville, quartier périphérique, bourg ou village, habitat dispersé) : 2,7 % de la variabilité du modèle)

¹ Degré de signification de la variable dans le modèle ; ² approximation du pourcentage de la variance expliquée de la concentration urinaire de 2,4-DCP

Âge

Le 2,4-DCP **ne variait pas** de façon significative **en fonction de l'âge**. Du fait de son élimination rapide dans les urines (demi-vie de quelques jours), il ne semble pas y avoir d'accumulation importante dans l'organisme au cours du temps, contrairement à de nombreux pesticides organochlorés tels que le DDT ou l'HCB. Dans l'étude allemande GerES III [Becker 2002], une augmentation avec l'âge a été observée pour les concentrations exprimées en µg/g de créatinine (pas en µg/L).

Différences hommes femmes

Les concentrations urinaires de 2,4-DCP **ne différaient pas** significativement **chez les hommes de celles mesurées chez les femmes**, même si les femmes semblaient présenter des concentrations un peu plus élevées (MG ajustée chez les femmes de 1,2 µg/g de créatinine et de 0,98 µg/g de créatinine chez les hommes, p= 0,062). Dans l'étude allemande GerES III réalisée en 1998 auprès de la population adulte, les concentrations urinaires moyennes de 2,4-DCP chez les femmes et les hommes étaient similaires (0,46 µg/g cr. et 0,40 µg/g cr. respectivement) [Becker 2002].

Influence du poids

La corpulence et les fluctuations de poids n'étaient **pas associées** aux concentrations de 2,4-DCP. L'hydrosolubilité du 2,4-DCP et sa rapide élimination expliquent cette absence d'influence de la masse corporelle

Alimentation

La **consommation d'abats** expliquait environ 1,5 % de la variabilité du 2,4-DCP. La concentration urinaire de 2,4-DCP augmentait d'environ 14,6 % [3,7 ; 26,8] lorsque la consommation moyenne d'abats augmentait d'environ trois grammes par jour (intervalle entre les percentiles 25 et 75 de la consommation d'abats en g/j). Par ailleurs, nous n'avons pas mis en évidence une relation statistiquement significative entre les concentrations urinaires de 2,4-DCP et la consommation de viande rouge, d'œufs, de volailles, de produits laitiers ou de fruits et légumes.

Usage de pesticides

Les personnes qui utilisaient des **antimites** à leur domicile avaient une concentration urinaire moyenne de 2,4-DCP supérieure à celle des non-utilisateurs (1,52 µg/g créatinine [1,20 ; 1,94] versus 0,92 ng/g lipides [0,81 ; 1,05], p<0,001). Rappelons que l'usage des antimites (pouvant contenir des impuretés de 1,3-DCB qui est transformé en 2,4-DP), encore largement répandu au moment de l'étude en 2007, a vraisemblablement beaucoup été réduit depuis la réglementation en 2009.

Alors que le 2,4-DCP est le métabolite d'un herbicide, le 2,4-D, nous n'avons pas observé d'associations avec l'usage de pesticides dans le jardin, le potager ou le verger.

En conclusion, le principal facteur identifié dans ENNS comme associé avec les concentrations urinaires de 2,4-DCP, hormis la créatinine qui permet de prendre en compte la concentration des urines, était l'utilisation d'antimite. D'autres facteurs comme la consommation d'abats faisaient varier également les concentrations de 2,4-DCP mais, semble-t-il, dans une moindre mesure.

3.3.2 2,5-DCP

Les facteurs associés à des concentrations plus élevées de 2,5-DCP et retenus dans le modèle d'analyse multivariée (cf. tableau 80) étaient : l'élévation de la créatinine urinaire, l'âge (concentrations plus élevées chez les individus les plus jeunes), le genre (concentrations plus élevées chez les femmes), l'utilisation d'antimites au domicile et le fait que le prélèvement ait été effectué en automne ou en hiver. Tous ces facteurs expliquaient 30 % de la variabilité de 2,5-DCP, et la créatinine urinaire, la corpulence (IMC), le genre et l'âge expliquaient près de 10 % de cette variabilité et l'utilisation d'antimites, plus de 11 %.

Groupes de facteurs	Facteurs	p ¹	Contribution ²
Facteurs physiologiques	Âge (années)	0,005	9,6 %
	Genre (Femmes <i>vs</i> Hommes)	0,007	
	Indice de masse corporelle (IMC en kg/m ²)	0,003	
	Créatinine (log)	0,0002	
Usages de pesticides à l'intérieur du logement	Utilisation d'antimites (oui/non)	0,0006	11,6 %
Saison	Automne-Hiver/ Printemps-Eté	0,06	1 %
Approximation de la variabilité expliquée par le modèle : 30 %			

Le modèle est aussi ajusté sur les facteurs socio-économiques (Ressenti sur les finances du foyer (à l'aise, ça va, c'est juste/ il faut faire attention, c'est difficile / très difficile) ; 1,5 % de la variabilité du modèle) et sur les facteurs géographiques (Situation de la résidence (Centre ville, quartier périphérique, bourg ou village, habitat dispersé) : 1,9 % de la variabilité du modèle)

¹ Degré de signification de la variable dans le modèle ; ² approximation du pourcentage de la variance expliquée de la concentration urinaire du 2,5-DCP

Âge

Les **concentrations urinaires de 2,5-DCP variaient avec l'âge** de façon non linéaire, avec des concentrations plus élevées chez les jeunes adultes à celles des personnes plus âgées. Dans l'étude allemande GerES III, des concentrations plus élevées chez les jeunes adultes de 18-19 ans avaient également été rapportées, mais l'effectif dans cette tranche d'âge était néanmoins assez faible [Becker 2002]. L'étude américaine NHANES [CDC 2009] réalisée en 2003-2004 indiquait que les concentrations urinaires de certains chlorophénols étaient légèrement plus élevées chez les enfants que chez les adultes (diminution entre les tranches d'âge 6-11 ans, 12-19 ans, 20-59 ans). On ne sait pas si ces différences associées à l'âge représentent des différences de l'exposition, de la toxicocinétique, ou la relation de la dose en fonction du poids corporel.

Différences hommes femmes

Les concentrations urinaires de 2,5-DCP se sont avérées différentes chez les hommes et les femmes. Elles étaient en moyenne **plus élevées chez les femmes** (13,8 µg/g de créatinine [10,7 ; 17,8]) que chez les hommes (7,9 µg/g de créatinine [5,7 ; 11,1]). Cette différence statistique n'a pas été retrouvée dans l'étude allemande GerES III, bien que les concentrations moyennes semblaient légèrement supérieures chez les femmes (1,58 µg/g de créatinine [1,37 ; 1,83] chez les femmes et 1,40 µg/g de créatinine [1,22 ; 1,61] chez les hommes) [Becker 2002].

Influence du poids

La corpulence (définie par la mesure de l'indice de masse corporelle) était **associée** aux concentrations de 2,5-DCP selon une relation non linéaire. Les concentrations urinaires de 2,5-DCP augmentaient avec la corpulence quand l'IMC était inférieur à 28 ou supérieur à 35 (forte obésité), alors qu'elles variaient très peu quand l'IMC se situait entre 28 et 35. Par ailleurs, aucune relation n'a été retrouvée avec les changements récents de poids. Le 2,5-DCP est peu lipophile, alors que le p-DCB l'est beaucoup. Dans l'étude américaine menée auprès d'environ 400 femmes enceintes à New York [Wolff 2008], les concentrations urinaires de 2,5-DCP augmentaient avec la corpulence maternelle avant la grossesse quand le biomarqueur était exprimé en µg/L mais non lorsqu'il était exprimé en µg/g de créatinine.

Usage de pesticides

Les personnes qui utilisaient chez elles un **traitement antimite** avaient une concentration urinaire moyenne de 2,5-DCP (21,4 µg/g de créatinine [12,4 ; 36,9]) supérieure à celle des non-utilisateurs (7,6 µg/g de créatinine [5,9 ; 10,1]). Ce résultat est cohérent avec le fait que le 2,5-DCP est un métabolite du paradichlorobenzène, pesticide utilisé comme désodorisant et antimite. D'ailleurs, l'utilisation d'antimite expliquait 11,6 % de la variabilité du 2,5-DCP.

Il est probable qu'à ce jour l'influence de ce facteur sur les concentrations urinaires de 2,5-DCP soit réduite avec la nouvelle réglementation, alors que l'usage des chlorophénols dans les antimites lors de l'étude en 2007 était encore largement répandu. Dans l'étude américaine NHANES III, il avait été signalé une plus forte concentration urinaire moyenne du 2,5-DCP chez les personnes exposées à des désodorisants utilisés dans les toilettes, et donc pouvant contenir du paradichlorobenzène [Kieszak 2002]. Dans l'étude allemande GerES III, les concentrations urinaires de 2,5-DCP étaient plus élevées chez les utilisateurs réguliers d'insecticides ou de biocides sur les textiles [Becker 2002].

Saison

Les concentrations urinaires de 2,5-DCP des participants prélevés en **automne ou en hiver** étaient plus élevées que celles des participants inclus au printemps ou en été. Ce résultat est attendu si on considère que l'exposition au 2,5-DCP présent à l'intérieur du domicile peut contribuer de façon non négligeable aux concentrations mesurées dans l'organisme, car ces saisons correspondent à des périodes où l'on reste plus volontiers à l'intérieur des logements, mais cela reste relativement marginal.

Alimentation

Par ailleurs, nous n'avons **pas** mis en évidence **de relation** statistiquement significative entre les concentrations urinaires de 2,5-DCP et la consommation d'aliments d'origine animale et végétale (de viande rouge, œufs, volailles, poisson, abats, légumes, fruits, ...).

En conclusion, il apparaît qu'hormis les caractéristiques individuelles (âge, genre, corpulence), le facteur majeur identifié dans l'étude est l'usage d'antimite chez soi.

3.3.3 PCP

Les facteurs associés à des concentrations plus élevées de pentachlorophénol (PCP) et retenus dans le modèle d'analyse multivariée (tableau 81) étaient les suivants : une élévation de la créatinine urinaire, âge (augmentation avec l'âge), indice de masse corporelle, consommation d'abats, de produits céréaliers et de pommes de terre. Tous ces facteurs expliquaient 20 % de la variabilité du PCP urinaire ; l'âge, la créatinine urinaire, et la corpulence expliquaient 12 % de cette variabilité.

Tableau 81- Facteurs associés à la concentration urinaire de PCP (Modèle final)			
Groupes de facteurs	Facteurs	p ¹	Contribution ²
Facteurs physiologiques	Âge (années)	0,012	12 %
	Indice de masse corporelle (IMC en kg/m ²)	0,0006	
	Créatinine (log)	0,0002	
Facteurs d'exposition à certains aliments	Consommation de produits céréaliers	0,029	1 %
	Consommation de pomme de terre	0,053	1 %
	Consommation d'abats (quantité en g/jour)	0,012	2 %
Approximation de la variabilité expliquée par le modèle : 20 %			

Le modèle est aussi ajusté sur les facteurs socio-économiques (Ressenti sur les finances du foyer (à l'aise, ça va, c'est juste/ il faut faire attention, c'est difficile / très difficile) ; 1 % de la variabilité du modèle) et sur les facteurs géographiques (Situation de la résidence (Centre ville, quartier périphérique, bourg ou village, habitat dispersé) : 2 % de la variabilité du modèle)

¹ Degré de signification de la variable dans le modèle ; ² approximation du pourcentage de la variance expliquée de la concentration urinaire de PCP

³ : à l'aise, ça va, c'est juste / il faut faire attention, c'est difficile / très difficile ; IMC : Poids(Taille)²

Âge

Les **concentrations urinaires de PCP augmentaient avec l'âge** de façon non linéaire et ainsi les adultes plus âgés étaient un peu plus imprégnés par le PCP que les adultes plus jeunes. Dans une étude américaine réalisée à New York auprès de 386 mères parturientes incluses entre 1998 et 2001, les concentrations urinaires de PCP ne variaient pas significativement avec l'âge [Berkowitz 2003] ; cependant, la tranche d'âge étudiée était plus restreinte que celle d'ENNS (18-74 ans) et les effectifs étaient assez peu élevés pour les femmes jeunes ou les plus âgées (pouvant suggérer un éventuel manque de puissance), pour lesquelles les concentrations médianes de PCP étaient pourtant assez différentes (<20 ans, Médiane= 5,7 µg/g de créatinine ; ≥35 ans, Médiane= 10,3 µg/g de créatinine).

Le PCP est peu susceptible de s'accumuler, mais il est probable que les personnes les plus âgées sont celles qui sont les plus susceptibles d'habiter dans un logement où la charpente, des boiseries et/ou des meubles ont été traités par le PCP. Par ailleurs, le PCP est le métabolite d'insecticides persistants et qui ont été retirés du marché, donc (comme montré également pour HCB et HCH) présents en concentrations plus élevées chez les personnes les plus âgées (cela explique au moins partiellement que ce soit vrai aussi de leurs métabolites urinaires).

Différences hommes femmes

Les concentrations urinaires de PCP **ne différaient pas** significativement **entre les hommes et les femmes**. Dans l'étude allemande GerES réalisée en 1998, les concentrations urinaires de PCP exprimées en µg/g de créatinine étaient en moyenne plus élevées chez les femmes que chez les hommes, alors que lorsque les concentrations étaient exprimées en µg/L, la concentration moyenne était plus élevée chez les hommes que chez les femmes [Becker 2002]. Toutefois, l'influence du genre sur les concentrations urinaires n'a pas été retrouvée dans d'autres études allemandes [Letzel 1996 ; Butte et Heinzow 1995] ou canadienne [Thompson et Treble 1996].

Influence du poids

La corpulence était **associée** aux concentrations de PCP selon une relation non linéaire. Les concentrations urinaires de PCP augmentaient avec la corpulence quand l'IMC était inférieur à 23 et diminuaient quand l'IMC dépassait 25 (début du surpoids).

Alimentation

Les concentrations urinaires de chlorophénols peuvent être influencées par notre alimentation. Trois facteurs d'exposition alimentaire ont été identifiés comme influençant de façon significative l'imprégnation urinaire dans la population d'étude : les **consommations d'abats, de produits céréaliers et de pommes de terre** qui expliquaient respectivement environ 2 %, 1 % et 1 % de la variabilité du PCP. La concentration urinaire de PCP augmentait d'environ 7,6 % [1,6-13,9] lorsque la consommation moyenne d'abats augmentait d'environ trois grammes par jour (intervalle entre les percentiles 25 et 75 de la consommation d'abats en g/j). Elle augmentait de 9,5 % lorsque la consommation moyenne quotidienne de pomme de terre augmentait de 72 grammes et augmentait de 4,1 % avec une augmentation de 10 g de la consommation des produits céréaliers.

Autres expositions

Par ailleurs, la littérature internationale rapporte d'autres expositions. Des niveaux plus élevés ont été signalés dans des populations exposées professionnellement ou dans la population générale avec des expositions particulières ; c'est le cas par exemple, des pêcheurs des grands lacs exposés aux trichlorophénols ou des résidents exposés au PCP utilisé pour les charpentés.

Ainsi, en Allemagne, des personnes ayant déclaré que des agents de préservation du bois avaient été utilisés dans leur habitation présentaient des concentrations urinaires de PCP plus élevées [Becker 2002]. La différence entre les groupes restait modérée pour les médianes (1,3 µg/L versus 1,0 µg/L, respectivement avec et sans traitement), mais était plus marquée pour le 95^e percentile (6,9 µg/L versus 4,9 µg/L).

Des analyses de PCP ont été effectuées dans des prélèvements de poussières et dans les urines d'un sous-groupe de participants de l'étude allemande GerES III (n=546). Une corrélation significative entre les concentrations urinaires et de poussières a été observée. Environ 70 % des échantillons de poussières dépassaient la limite de quantification de 0,1 µg/kg, avec une médiane de PCP dans les poussières de 0,2 µg/kg et un 95^e percentile de 2,9 mg/kg.

En conclusion, si les facteurs physiologiques tels que l'âge, la corpulence et la créatinine urinaire sont des déterminants majeurs des variations urinaires du PCP, l'influence de l'alimentation n'est pas négligeable mais semble faible. D'autres expositions spécifiques non identifiées dans l'étude, en particulier dans le logement, sont également possibles.

4. Bibliographie

- ACGIH, American Conference of Government Industrial Hygienists. Documentation of biological exposure indices. 7th edition. Cincinnati (OH) : ACGIH Worldwide; 2001.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. ToxFAQs Chlorophenols. June 1999. 2 p.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Chlorophenols. Atlanta, GA : U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. 1999.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Pentachlorophenol. Atlanta, GA. 2001. Available : <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp51.html>
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Dichlorobenzenes. Atlanta, GA. 2006. www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp10.pdf
- Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schulz C, Seiwert M, Seifert B. Umwelt-Survey 1998 Band III : Human-Biomonitoring. Stoffgehalte in Blut und Urin der Bevölkerung in Deutschland. WaBolu 1/02. Umweltbundesamt (UBA), Berlin; rapport 2002. 339 p.
- Agramunt MC, Domingo A, Domingo JL, Corbella J. Monitoring internal exposure to metals and organic substances in workers at a hazardous waste incinerator after 3 years of operation. *Toxicol Lett* 2003;146:83-91.
- Anderson HA, Falk C, Hanrahan L, Olson J, Burse VW, Needham LL, Paschal D, Patterson D, Hill RH. Profiles of Great Lakes critical pollutants : a sentinel analysis of human blood and urine. The Great Lakes Consortium. *Environ Health Perspect* 1998;106(5):279-289.
- Becker K, Schulz C, Kaus S, Seiwert M, Seifert B. German environmental survey 1998 (GerES III) : environmental pollutants in the urine of the German population. *Int J Hyg Environ Health* 2003;206:15-24.
- Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, Lüdecke A, Schultz C, Seiwert M, Kolossa-Gehring M. German Environmental survey for children 2003/2006 – GerES IV. Human biomonitoring. Levels of selected substances in blood and urine of children in Germany. Berlin : UBA; rapport 2008. 85 p.
- Berkowitz GS, Obel J, Deych E, Lapinski R, Godbold J, Liu Z, Landrigan PJ, Wolff MS. Exposure to Indoor Pesticides during Pregnancy in a Multiethnic, Urban Cohort. *Environ Health Perspect* 2003;111:79-84.
- Bureau International du travail, BIT. Phénols et composés phénoliques. Encyclopédie de sécurité et santé au travail, Vol IV. BIT, Genève, 2004.
- Butte W, Heizow B referenzwerte der Konzentrationen an Pentachlorophenol in serum und Urin. *Klin Lab* 1995;1-2:31-35.
- Casas L, Fernández MF, Llop S, Guxens M, Ballester F, Olea N, Basterrechea Irurzun M, Rodríguez LSM, Riaño I, Tardón A, Vrijheid M, Calafat A, Sunyer J and On behalf of the INMA Project. Urinary concentrations of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children. *Environ Int* 2011;37:858-866.
- Castorina R, Bradman A, Fenster L, Barr D, Bravo R, Vedar MG, Harnly ME, McKone TE, Eisen EA, Eskenazi B. Comparison of Current-Use Pesticide and Other Toxicant Urinary Metabolite Levels among Pregnant Women in the CHAMACOS Cohort and NHANES. *Environ Health Persp* 2010;118(6): 856-863.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta (GA). 2005. 467 p.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta. 2009. 520 p.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Updated Tables, March, 2013. Atlanta. 2013. 317 p.
- CSTB, Centre Scientifique et Technique du Bâtiment, Afsset, Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail. Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI) : Etat de la qualité de l'air dans les logements français. Rapport final. DDD/SB – 2006-57. Novembre 2006. 165 p. <http://www.oqai.fr/ObsAirInt.aspx?idarchitecture=162>
- European Commission, EC, JRC. 1,4-Dichlorobenzene. Summary Risk Assessment Report. Final report, France 2004. 17 p.
- IARC (International Agency for Research on Cancer) Polychlorophenols and Their Sodium Salts (Group 2B). 1999. Available : <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol71/028-polychloroph.html>
- InVS-Afsset. Groupe scolaire des Bourdenières de la commune de Chenôve (21 300) : Evaluation des risques sanitaires liés aux composés de traitement du bois. Rapport d'expertise. Comité scientifique et technique. 2009. 234 p. http://www.anses.fr/ET/DocumentsET/ERS_Chenove_Rapport_Afsset_InVS_Vfinale2804_091109.pdf
- Ineris, Institut national de l'évaluation des risques industriels. Fiche 2,4 Dichlorophénol. 2005. 35 p. www.ineris.fr/substances/fr/substance/getDocument/2768
- Ineris. Fiche 2,4,6-Trichlorophénol. 2005: 34 p. www.ineris.fr/substances/fr/substance/getDocument/2701
- Ineris. Fiche Pentachlorophénol. 2005: 14 p. http://rsde.ineris.fr/fiches/fiche_pentachlorophenol.pdf

- Institut national de recherche et sécurité au travail, INRS. Biotox, guide biotoxicologique pour les médecins du travail. 2007. 259 p.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety. Chlorophenols other than Pentachlorophenol. Environmental Health Criteria 93, World Health Organization, Geneva, 1989. [Http ://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc093.htm](http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc093.htm)
- Kieszak SM, Naeher LP, Rubin CS, Needham LL, Backer L, Barr D, MCGeehin M. Investigation of the relation between self-reported food consumption and household chemical exposures with urinary levels of selected nonpersistent pesticides. *J Exp Anal Environ Epidemiol* 2002;12:404-408.
- Le Grand R, DuLaurent S, Gaulier JM, Saint-Marcoux F, Moesch C, Lachâtre G. Simultaneous determination of five synthetic pyrethroid metabolites in urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry : Application to 39 persons without known exposure to pyrethroids. *Toxicol Lett* 2012;210:248-253.
- Letzel S, Schaller KH, Drexler H, Wrbitzky R, Welte D, Angerer J, Lehnert G. Pentachlorophenol-Belastung in Deutschland. *Umweltmed Forsch Prax* 1996;1(3):138-142.
- McLean D, Dryson E, Walls C, Harding E, Wong KC, Cheng S, Mannetje A, Ellison-Loschmann L, Slater T, Shoemack P, Pearce N. Morbidity in former sawmill workers exposed to pentachlorophenol (PCP) : A cross-sectional study in New Zealand. *Am J Indust Med* 2009;52(4):271-281.
- Naeher LP, Tulve NS, Egeghy PP, Barr DB, Adetona O, Fortmann RC, Needham LL, Bozeman E, Hilliard A, Sheldon LS. Organophosphorus and pyrethroid insecticide urinary metabolite concentrations in young children living in a southeastern United States city. *Sci total Environ* 2010;408:1145-1153.
- OSPAR Commission. Pentachlorophenol, OSPAR Priority Substances Series. 2001.
- Panuwet P, Prapamontol T, chantara S, Barr DB. Urinary pesticide metabolites in school students from Northern Thailand. *Int J Hyg Environ Health* 2009;212:288-297.
- Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, Petit C, Calafat AM, Ye X, Silva MJ, Brambilla C, Pin I, Charles MA, Cordier S, Slama R. Exposure to Phthalates and Phenols during Pregnancy and Offspring Size at Birth. *Environ Health Persp* 2012;120(3):464-70.
- Roze E, Meijer L, Bakker A, Van Braeckel K, Sauer P, Bos AF. Prenatal Exposure to Organohalogens, Including Brominated Flame Retardants, Influences Motor, Cognitive, and Behavioral Performance at School Age. *Environ Health Persp*. 2009;117(12):1953-1958.
- Santé Canada. Les chlorophénols. Document technique, Ottawa. 1987. 6 p.
http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/water-eau/chlorophenols/chlorophenols-fra.pdf
- Schulz C, Butte W. Revised reference value for pentachlorophenol in morning urine. *Int. J Hyg Environ Health* 2007;44:741-744.
- Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M. Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health* 2012;215:150-158.
- Schulz C, Conrad A, Becker K, Kolossa-Gehring M, Seiwert M, Seifert B. Twenty years of the German Environmental Survey (GerES) : human biomonitoring-temporal and spatial (West Germany/East Germany) differences in population exposure. *Int J Hyg Environ Health* 2007; 210:271-297.
- Thompson TS, Treble RG. Pentachlorophenol levels in human urine. *Bull Environ Contam Toxicol* 1996;56:520-526.
- To-Figuera J, Sala M, Otero R, Barrot C, Santiago-Silva M, Rodamilans M, Herrero C, Grimalt J, Sunyet J. Metabolism of hexachlorobenzene in humans : association between serum levels and urinary metabolites in a highly exposed population. *Environ Health Perspect* 1997;105(1):78-83.
- Ueyama J, Kimata A, Kamijima M, Hamajima N, Ito Y, Suzuki K, Inoue T, Yamamoto K, Takagi K, Saito I, Miyamoto KI, Hasegawa T, Kondo T. Urinary excretion of 4-phenoxybenzoic acid in middle-aged and elderly general population in Japan. *Environ res* 2009;109:175-180.
- Wilson NK, Strauss WJ, Iroz-Elardo N, Chuang JC. Exposures of preschool children to chlorpyrifos, diazinon, pentachlorophenol, and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid over 3 years from 2003 to 2005: A longitudinal model. *J Exposure Sci Environ Epidemiology* 2010;20(6):546-558.
- Wolff MS, Engel SM, Berkowitz GS, Ye X, Silva MJ, Zhu C, Wetmur J, Calafat A. Prenatal Phenol and Phthalate Exposures and Birth Outcomes. *Environ Health Persp* 2008;116(8):1092-1097.
- Ye XY, Zsuzsanna K, Needham LL, Calafat AM. Quantification of urinary conjugates of bisphenol A, 2,5-dichlorophenol, and 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone in humans by online solid phase extraction-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 2005;383(4):638-644.
- Yoshida T, Andoh K, Fukuhara M. Urinary 2,5-dichlorophenol as biological index for p-dichlorobenzene exposure in the general population. *Arch Environ Contam Toxicol* 2002;43(4):481-485.
- Zheng W, Wang X, Yu H, Tao X, Zhou Y, Qu W. Global trends and diversity in pentachlorophenol levels in the environment and in humans : A meta-analysis (Review). *Environ Sci Technol* 2011;45(11):4668-4675.

III.2 Pesticides organophosphorés

1. Fiche synthétique

Noms (numéro CAS) Azinphos-méthyl (86-50-0) Chloréthoxyphos (54593-83-8) Chlorpyrifos (2921-88-2) Chlorpyrifos-méthyl (5598-13-0) 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) Isazophos-méthyl (42509-83-1)		Malathion (121-75-5) Méthidathion (950-37-8) Méthyl-parathion (298-00-0) Naled (300-76-5) Oxydéméton-méthyl (301-12-2) Parathion (56-38-2) Phorate (298-02-2) Phosmet (732-11-6) Pirimiphos-méthyl (29232-93-7) Sulfotepp (3689-24-5) Téméphos (3383-96-8) Terbufos (13071-79-9) Tétrachlorvinphos (961-11-5)	
Utilisations Insecticides essentiellement, mais aussi acaricides, rodenticides, nématocides, avicides (fenthion) ou herbicides Antiparasitaires à usage vétérinaire, pour les animaux d'élevage ou domestiques Usages agricoles, horticoles, forestiers, domestiques Dans le domaine industriel : traitement et protection des textiles, additifs dans les produits plastiques et le pétrole Chez l'Homme : Antipoux, traitement du glaucome			
Environnement Rémanence faible, demi-vie de quelques semaines à quelques mois dans l'eau ou les sols	Alimentation Contamination des fruits et des légumes, possible présence dans les denrées animales et les produits de la mer	Eau Modérément solubles Demi-vie de quelques semaines à quelques mois	Air Peu volatils Demi-vie de quelques jours à quelques mois
Métabolisme Biotransformation dans le foie en métabolites, excrétion dans l'urine dans les 48 h suivant l'exposition Demi-vies plasmatiques courtes (quelques minutes à quelques heures). Majorité des OP métabolisés en dialkylphosphates, mesurables dans l'urine : DMP (813-79-5) DEP (598-02-7) DMTP (1112-38-5) DETP (2465-65-8) DMDTP (756-80-9) DEDTP (298-06-6)			
Toxicité <u>Toxicité aiguë</u> : Troubles neurologiques : systèmes nerveux centraux et périphériques : maux de têtes, étourdissements, fatigue, irritation des yeux, nausées, vomissements, hypersalivation, transpiration, bradycardie, jusqu'à paralysie, convulsions et mort <u>Toxicité chronique</u> : Troubles de la reproduction chez l'animal (toxicité testiculaire, malformations squelettiques), anomalies du développement de l'enfant, cancérogénicité (dichlorvos)			

2. Information générale

Sources d'exposition et utilisations

Utilisations

Le développement des organophosphorés (OP) en tant que pesticides date du début des années 1950, comme alternative aux composés organochlorés comme le DDT, persistant dans l'environnement et l'organisme humain. Les organophosphorés se sont imposés rapidement par leur grande efficacité en tant qu'insecticides (malathion, chlorpyrifos) et acaricides, agissant sur le système nerveux des insectes et des acariens en inhibant une enzyme, la cholinestérase. Par ailleurs, ces composés de synthèse se dégradent assez rapidement dans l'environnement. Ils ont été utilisés tant au niveau agricole, horticole, forestier, dans le domaine industriel, qu'au niveau domestique. Les organophosphorés entraînent également dans la composition des antiparasitaires à usage vétérinaire, pour les animaux d'élevage ou domestiques (majoritairement à base de diazinon). Aujourd'hui en France, les organophosphorés sont beaucoup moins utilisés qu'auparavant, avec des usages restreints : en 2012, moins d'une dizaine de molécules d'OP sont autorisées en tant que produit phytopharmaceutique. Ils sont utilisés en milieu agricole ou dans les logements des particuliers (traitement des habitations, plantes d'intérieur, jardins, potagers). Certains colliers antiparasitaires pour animaux domestiques contiennent encore des organophosphorés. En médecine humaine, le malathion entre dans la composition de médicaments utilisés en tant qu'antipoux. Ils servent également pour le traitement et la protection des textiles (laine, coton) ou comme additifs dans certains produits plastiques et de pétrole.

Devenir dans l'environnement

La principale source de rejets des organophosphorés dans l'environnement est liée à l'application en plein champ de ces pesticides. Les organophosphorés sont très solubles dans les graisses, modérément solubles dans l'eau et peu volatils. Leur rémanence est donc faible dans l'environnement, où ils sont hydrolysés rapidement (notamment en métabolites alkylphosphates), leur demi-vie étant de l'ordre de quelques semaines à quelques mois dans l'eau ou dans le sol, et de quelques jours à quelques mois dans l'air selon les molécules.

Sources d'exposition de la population

En population générale, l'exposition aux organophosphorés se fait majoritairement par la **voie orale**, principalement à travers **l'ingestion d'aliments contaminés**.

Les pesticides organophosphorés sont en effet autorisés en agriculture pour de multiples usages : désinsectisation des locaux, du matériel d'élevage et de transport d'animaux (diazinon, malathion, coumaphos, fénitrothion), traitement des semences et des cultures (chlorpyrifos-éthyl et -méthyl, diméthoate, oxydéméton-méthyl, phosmet, méthyl-pyrimiphos) : arbres fruitiers (abricotier, poirier, cognassier, pêcher, pommier, cerisier, agrumes, chataignier, figuier, noyer) et autres arbres (olivier, arbres et arbustes d'ornement, rosiers), céréales, riz, maïs, légumes (aubergines, artichaut, asperges, betteraves, carottes, choux, courgettes, épinards, haricots, melons, navets, oignons, poireaux, pommes de terre, tomates) et vigne.

L'étude EAT2 [Anses 2011 ; Nougadère 2012], ayant recherché la présence de 283 substances dans 194 types d'aliments, a montré que les organophosphorés pyrimiphos-méthyl, chlorpyrifos-méthyl et chlorpyrifos-éthyl faisaient partie des 6 substances prioritaires les plus fréquemment détectées (avec l'iprodione, le carbendazime et l'imazalil appartenant à d'autres familles chimiques). Par ailleurs, la seule substance phytosanitaire susceptible de présenter des dépassements de la dose journalière admissible (DJA), pour certains consommateurs, au scénario bas d'exposition (scénario tendant à sous-estimer l'exposition alimentaire réelle), était le diméthoate, autorisé en tant qu'insecticide pour le traitement des vignes, des cultures fruitières et légumières.

Les organophosphorés étant utilisés pour la désinsectisation des bâtiments agricoles, ainsi que comme antiparasitaire, les animaux d'élevage peuvent être exposés à ces produits, la forte liposolubilité des organophosphorés induisant de plus un potentiel de bioaccumulation important dans les graisses animales. Il en est de même pour les produits de la mer (poissons, coquillages et crustacés), les organismes aquatiques ayant en outre une tendance forte à la bioaccumulation des organophosphorés. On observe cependant, dans les résultats de l'EAT2 (comme dans les autres études disponibles : plans de surveillance et de contrôle notamment), une contamination modérée des produits animaux (terrestres ou marins) par les pesticides organophosphorés [Anses 2011 ; Crepet 2011 ; DGCCRF 2008]. Dans le cadre des évaluations annuelles de l'Anses et dans l'EAT2, les métabolites sont systématiquement recherchés dans les aliments avec le pesticide parent, lorsqu'ils sont inclus dans une même définition du résidu pour la surveillance et le contrôle (règlement n°396/2005/CE) ; cela est réalisé si possible selon la définition du résidu pour l'évaluation des risques et lorsque l'analyse est techniquement possible. Par échantillon alimentaire analysé, les concentrations mesurées ou limites analytiques des métabolites sont toujours sommées avec les concentrations en substance active mère pour déterminer les niveaux résiduels estimés par échantillon analysé, puis les niveaux d'exposition alimentaire pour les différents scénarios d'exposition [Anses 2012, 2011 ; Nougadère 2012]. L'étude EAT2 a montré que le pyrimiphos-méthyl et le chlorpyrifos-méthyl sont les insecticides les plus fréquemment détectés dans les aliments tels que consommés (produits transformés à base de blé et d'autres céréales) [Nougadère 2012]. Les niveaux d'exposition pour les plus forts consommateurs (>95^e percentile) adultes sont estimés entre 3 % et 9 % de la DJA pour le pyrimiphos-méthyl et entre 0,1 % et 2,3 % pour le chlorpyrifos-méthyl [Anses 2011 ; Nougadère 2012]. Un avis récent de l'Anses confirme ces niveaux d'exposition alimentaire à ces deux insecticides, détectés dans respectivement 20 % et 13 % des échantillons de céréales en France en 2010 [Anses 2012]. Ces deux insecticides (autorisés pour le stockage des grains de céréales récoltés), très fréquemment détectés, pourraient également être associés aux niveaux d'imprégnation en métabolites

diméthylés d'organophosphorés mis en évidence dans ENNS. Cette hypothèse est d'autant plus réaliste compte tenu de la forte consommation de produits céréaliers en France. En outre, l'exposition alimentaire au diméthoate, insecticide systémique quantifié dans des fruits et légumes, et en particulier dans les cerises (48 % des échantillons en 2010), pourrait également expliquer les niveaux d'imprégnation en métabolites diméthylés d'organophosphorés [Anses 2012, 2011 ; Nougadère 2012].

En raison de l'hydrosolubilité modérée des organophosphorés, ces substances ne sont que rarement retrouvées dans les **eaux** destinées à la consommation humaine, ou à des niveaux souvent inférieurs aux limites de détection ou de quantification des méthodes d'analyse. L'exposition des populations via l'eau de boisson peut donc être considérée comme négligeable.

Une exposition par voie orale peut également survenir suite à un **transfert main-bouche** lors du contact avec des surfaces contaminées par les pesticides organophosphorés, bien que cette voie concerne majoritairement les enfants en bas âge et les professionnels. Une campagne pilote menée par l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur en 2001 afin de mesurer les concentrations en pesticides dans les poussières déposées au sol dans neuf logements de la région Nord-Pas-de-Calais [Blanchard 2001] a montré une contamination des poussières intérieures par le diazinon et le dichlorvos. Dans l'étude Expope [Bouvier 2005a et b], les fréquences de détection dans les poussières de sol des six insecticides organophosphorés recherchés étaient de 0 % pour le chlorpyrifos, 11 % pour le dichlorvos, 14 % pour le méthyl-parathion, 15 % pour le fenthion, 23 % pour le malathion et 26 % pour le diazinon. Cette ingestion de poussières contaminées représenterait cependant une part mineure de l'exposition [Chen 2012].

Notamment en raison de la faible volatilité des OP, **l'inhalation** est une voie mineure d'exposition en population générale. Les différentes études réalisées en France depuis 2001 [Anses 2010 ; Atmosf'Air Bourgogne 2006 ; Desmetres 2006 ; Bouvier 2005a ; Blanchard 2001] montrent cependant la présence d'OP dans l'**air intérieur** des logements, souvent à des concentrations supérieures à celles dans l'air extérieur. Bien que les OP ne soient pas les pesticides les plus fréquemment détectés dans l'air intérieur des logements (les organochlorés et pyréthriinoïdes restant majoritaires), on y retrouve diverses molécules comme le dichlorvos, le diazinon, le chlorpyrifos, le méthyl-parathion, le parathion et le fenthion. L'étude Expope montrait par exemple que les organophosphorés étaient utilisés dans 39 % des logements enquêtés (88,5 % pour les pyréthriinoïdes), avec des fréquences de détection dans l'air allant de 1 % pour le méthyl-parathion, 2,5 % pour le fenthion, 7 % pour le malathion, 10,5 % pour le chlorpyrifos, 14 % pour le dichlorvos, jusqu'à 20 % pour le diazinon. Dans cette étude, l'aération passive des locaux, l'utilisation de produits antipoux, le nombre de plantes dans la maison et l'absence d'un jardin étaient significativement et positivement associés aux concentrations dans l'air intérieur des OP. Par ailleurs, les concentrations intérieures étaient plus faibles dans les logements les plus récents que dans les logements anciens. Les autres facteurs étudiés (type de logement, saison) n'étaient pas associés aux niveaux d'OP dans l'air. Les concentrations mesurées dans ces différentes études pour les composés détectés restent cependant relativement faibles, de l'ordre de quelques ng/m³. Concernant **l'air extérieur**, les données recueillies par les associations de mesure de la qualité de l'air (AASQAs) montrent que parmi les substances détectées à des concentrations supérieures à 10 ng/m³, on retrouve plusieurs OP (chlorpyrifos, chlorpyrifos-éthyl, dichlorvos, malathion, oxadiazon, méthyl-parathion, phosmet). Ces mesures étaient par ailleurs fortement corrélées à des facteurs temporels (période de traitement ou conditions météorologiques saisonnières).

L'exposition par voie cutanée représente une voie mineure d'exposition en population générale au regard de l'exposition orale, l'absorption dermique étant faible en comparaison avec l'absorption gastro-intestinale [Testud 2001]. Elle peut toutefois survenir lors de la manipulation de préparations commerciales à base d'OP lors de l'utilisation domestique de ces substances pour la lutte contre les insectes du logement, l'utilisation de produits antipoux ou d'antiparasitaires pour les animaux domestiques, lors d'activité de jardinage ou l'entretien des plantes d'intérieur.

Devenir dans l'organisme et effets sanitaires

Devenir dans l'organisme

Le caractère lipophile des OP leur permet de franchir aisément toutes les barrières biologiques, cutanées, digestives et respiratoires, même si l'absorption dépend aussi de la structure et des propriétés chimiques de chaque substance.

La distribution dans l'organisme est variable d'un composé à l'autre, mais pour la substance inchangée, elle est fortement influencée par la lipophilie de ces agents. En raison de cette propriété, l'insecticide inchangé se concentre dans le tissu adipeux (d'où il peut être secondairement progressivement libéré, ce qui peut expliquer les rechutes répétées fréquemment observées au cours des intoxications aiguës). De fortes concentrations sont également mesurables dans le foie (surtout en cas d'absorption digestive) et les reins (principal émonctoire). Des concentrations un peu moins élevées sont également mesurables au niveau du système nerveux, des muscles et de la moelle osseuse. Le passage intracérébral est assez variable d'un organophosphoré à l'autre et c'est un élément évidemment déterminant des effets neurologiques centraux des organophosphorés.

Suite à leur absorption, la plupart des organophosphorés (75 % d'entre eux environ) sont rapidement biotransformés dans le foie en métabolites. En effet, le métabolisme des organophosphorés est principalement (mais pas exclusivement), hépatique et implique, essentiellement, des réactions d'oxydation (monoxygénases à cytochrome P450) et d'hydrolyse. La transformation des organophosphorés soufrés en dérivés oxydés est responsable de l'effet insecticide (inhibiteur des cholinestérases) et des principaux effets toxiques. La réaction d'hydrolyse aboutit à la production d'alcools et de phénols (variables selon le composé impliqué) et surtout à celle d'alkyl et de dialkylphosphates, éliminés dans les urines. Il peut y avoir également des réactions de conjugaison (sulfoconjugaison, ...) qui rendent les métabolites plus hydrosolubles qui s'éliminent donc plus facilement dans les urines.

L'élimination des métabolites des organophosphorés est essentiellement rénale. Elle est, en règle générale, assez rapide, 80-90 % des métabolites étant éliminés dans les 48 premières heures et le reste au cours des quelques jours suivants. Cependant certains composés (par exemple, le fenthion) ont une élimination plus lente. Les indicateurs biologiques utilisés pour rendre compte de l'exposition à l'ensemble des organophosphorés sont les concentrations urinaires des alkylphosphates et des alkylthiophosphates, en particulier celles des dialkylphosphates (DAP). Pour certains composés on dispose aussi d'indicateurs spécifiques, autres que les alkylphosphates. C'est le cas par exemple du chlorpyrifos, du malathion ou du parathion.

Effets sanitaires

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, 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 [Sidell 1994].

L'**intoxication chronique** peut conduire à des atteintes neurologiques. Les organophosphorés peuvent entraîner une polyneuropathie (dégénérescence des nerfs périphériques). Des effets sur la reproduction (toxicité testiculaire, malformations squelettiques dans la descendance d'animaux exposés) ont également été suggérés dans les études animales. Chez la femme enceinte, l'exposition aux organophosphorés ou à leurs métabolites a été associée à des perturbations ultérieures du développement de l'enfant [Lovasi 2011 ; Engel 2007]. Concernant les effets cancérogènes, seul le dichlorvos a été classé 2B en 1991 par le Centre International de Recherche sur le Cancer [Circ 2012] et est par ailleurs considéré comme cancérogène possible par l'US-EPA (suite à la survenue d'adénomes pancréatiques, leucémies et cancers de l'estomac chez l'animal exposé).

Interprétation des niveaux urinaires de pesticides organophosphorés

Les produits de biotransformation des OP 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'AChE ne soit détectable.

La mesure de ces métabolites reflète l'exposition récente qui est 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.

Il n'y a pas de valeurs seuils établies concernant la santé pour les niveaux urinaires de ces métabolites. Néanmoins, des études ont montré une association entre des niveaux de dialkylphosphates urinaires et de légers effets neurocomportementaux [Engel 2011 ; Rothlein 2006 ; Young 2005].

Ce rapport fournit des mesures dans l'urine pour les six métabolites dialkylphosphates suivants de pesticides organophosphorés : Diméthylphosphate (DMP), Diméthylthiophosphate (DMTP), Diméthylthiophosphate (DMDTP), Diéthylphosphate (DEP), Diéthylthiophosphate (DETP), Diéthylthiophosphate (DEDTP).

Le tableau 82 présente les six métabolites urinaires et leurs pesticides organophosphorés parents. Par exemple, le chlorpyrifos est métabolisé en diéthylphosphate et diéthylthiophosphate. Chacun des six métabolites urinaires dialkylphosphates peut être produit lors du métabolisme de plus d'un pesticide organophosphoré. Donc, sans autres informations, la présence de métabolites dialkylphosphates ne peut pas être liée avec l'exposition à un pesticide organophosphoré spécifique.

La présence d'une quantité mesurable de métabolites organophosphorés dans l'urine est un indicateur d'exposition aux organophosphorés, mais ne signifie pas qu'il en résultera nécessairement des effets nocifs pour la santé. Les données présentées ci-dessous fournissent aux acteurs de santé publique, et notamment aux médecins, une distribution de référence pour qu'ils puissent déterminer si des personnes ont été exposées à des niveaux d'organophosphorés plus élevés que ceux observés dans la population générale.

Par ailleurs, les effets des OP sont évalués par la mesure du degré d'inhibition de deux enzymes présentes dans le sang : l'acétylcholinestérase érythrocytaire (AChE-Er) et la pseudocholinestérase plasmatique.

Depuis quelques années, pour le milieu professionnel, des organismes comme l'ACGIH aux États-Unis ou la DFG (Deutsche Forschungs Gemeinschaft) en Allemagne et la German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (GCIHH) recommandent des indices biologiques d'exposition pour certaines substances. Ces trois organismes ont proposé une valeur de référence biologique basée sur une inhibition de 30 % de l'AChE-Er. Cependant, l'inhibition de l'activité de l'AChE-Er n'est pas spécifique d'un OP donné.

Tableau 82 - Pesticides organophosphorés et leurs métabolites						
Pesticides	Métabolites					
	DMP	DMTP	DMDTP	DEP	DETP	DEDTP
méthyl-Azinphos	•	•	•			
Chloréthoxyphos				•	•	
Chlorpyrifos				•	•	
méthyl-Chlorpyrifos	•	•				
Coumaphos				•	•	
Dichlorvos (DDVP)	•					
Diazinon				•	•	
Dicrotophos	•					
Diméthoate	•	•	•			
Disulfoton				•	•	•
Ethion				•	•	•
Fénitrothion	•	•				
Fenthion	•	•				
méthyl-Isazaphos	•	•				
Malathion	•	•	•			
Méthidathion	•	•	•			
Naled	•					
méthyl-Oxydéméton	•	•				
méthyl-Parathion	•	•				
Parathion				•	•	
Phorate				•	•	•
Phosmet	•	•	•			
méthyl-Pyrimiphos	•	•				
Sulfotepp				•	•	
Téméphos	•	•				
Terbufos				•	•	•
Tétrachlorvinphos	•					

3. Concentrations urinaires des métabolites de pesticides organophosphorés dans la population française adulte

3.1 Description des niveaux urinaires des métabolites de pesticides organophosphorés dans l'étude ENNS

Les concentrations urinaires des métabolites dialkylphosphates (DMP, DMTP, DMDTP, DEP, DETP, DEDTP) dans ENNS ont été mesurées dans un échantillon de la population française adulte âgée de 18 à 74 ans. Les participants ont été choisis de façon à constituer un échantillon représentatif de la population française.

Comme indiqué dans les tableaux suivants, le DMTP est le métabolite le plus fréquemment quantifié (100 % des échantillons urinaires sont quantifiés), et présente les niveaux les plus élevés avec le DMP. Excepté le DEP en quantité deux fois plus faible que le DMTP, les autres métabolites sont présents en faible quantité.

Les concentrations moyennes de diméthylphosphates dans les urines étaient égales à 7,10 µg/g de créatinine pour le DMP, 6,57 µg/g créatinine pour le DMTP et de 0,75 µg/g créatinine pour le DMDTP.

Pour les diéthylphosphates, DEP, DETP et DEDTP, elles étaient respectivement de 3,89 µg/g de créatinine, 1,05 µg/g de créatinine et 0,018 µg/g de créatinine.

3.1.1 Diméthylphosphate (DMP)

La concentration urinaire de DMP a pu être quantifiée chez 96,2 % des participants, avec des limites de détection et de quantification égales respectivement à 0,1 µg/L et 0,3 µg/L. La concentration moyenne de DMP était de 7,10 µg/g de créatinine (ou de 7,19 µg/L), la médiane de 8,04 µg/g de créatinine (8,25 µg/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 59,46 µg/g de créatinine (64,95 µg/L). Un pour cent de la population avait des résultats de dosages supérieurs à 114,3 µg/g de créatinine (ou 140,56 µg/L ; P99) avec une valeur maximale de 241,3 µg/g de créatinine (237,8 µg/L).

Tableau 83 - Distribution des concentrations urinaires de DMP (µg/g de créatinine) dans la population adulte française - ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	392	7,10	[6,10 ; 8,26]	1,82	3,94	8,04	14,15	26,57	59,46	[42,47 ; 82,20]
Genre										
Femmes	257	7,32	[5,90 ; 9,10]	1,82	4,49	8,28	15,77	34,14	81,89	[48,48 ; 86,29]
Hommes	135	6,87	[5,50 ; 8,50]	1,81	2,97	7,45	12,80	21,89	39,25	[23,87 ; 57,31]
Âge (ans)										
18 à 39	121	6,66	[5,50 ; 8,00]	1,97	3,51	6,78	14,08	25,82	43,30	[35,84 ; 65,62]
40 à 59	189	8,20	[6,60 ; 10,20]	2,21	4,51	8,24	15,24	44,42	82,71	[46,26 ; 86,29]
60 à 74	82	6,02	[4,30 ; 8,50]	1,31	2,33	8,22	13,63	19,12	24,49	[17,98 ; 57,31]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance

Tableau 84 - Distribution des concentrations urinaires de DMP (µg/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	392	7,19	[6,16 ; 8,39]	1,26	3,62	8,25	15,31	33,11	64,95	[43,98 ; 108,18]
Genre										
Femmes	257	6,52	[5,21 ; 8,2]	1,11	3,32	7,58	15,36	35,09	100,05	[46,44 ; 142,39]
Hommes	135	7,97	[6,42 ; 9,9]	1,87	4,14	8,39	15,00	28,45	43,70	[30,01 ; 58,12]
Âge (ans)										
18 à 39	121	8,8	[7,38 ; 10,48]	3,13	4,38	11,42	18,22	34,97	47,36	[35,16 ; 74,85]
40 à 59	189	7,65	[5,83 ; 10,05]	1,35	3,88	8,04	14,90	55,94	117,38	[60,16 ; 142,39]
60 à 74	82	4,05]	[2,87 ; 5,73]	0,96	1,62	4,20	9,03	15,72	22,09	[11,81 ; 25,21]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance

3.1.2 Diméthylthiophosphate (DMTP)

La concentration urinaire de DMTP a pu être quantifiée chez tous les participants, avec des limites de détection et de quantification égales respectivement à 0,1 µg/L et 0,3 µg/L. La concentration moyenne de DMTP était de 6,57 µg/g de créatinine (ou de 6,65 µg/L), la médiane de 5,95 µg/g de créatinine (6,16 µg/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 48,74 µg/g de créatinine (62,95 µg/L). Un pour cent de la population avait des résultats de dosages supérieurs à 111,74 µg/g de créatinine (ou 119,09 µg/L ; P99) avec une valeur maximale de 330,43 µg/g de créatinine (333,73 µg/L).

Tableau 85 - Distribution des concentrations urinaires de DMTP (µg/g de créatinine) dans la population adulte française - ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	392	6,57	[5,61 ; 7,69]	1,66	3,01	5,95	13,54	34,47	48,74	[41,90 ; 55,76]
Genre										
Femmes	257	7,32	[6,10 ; 8,70]	1,55	3,02	7,08	15,91	34,29	54,55	[39,21 ; 59,75]
Hommes	135	5,87	[4,60 ; 7,50]	1,68	2,73	5,28	10,88	33,27	47,84	[34,93 ; 55,75]
Âge (ans)										
18 à 39	121	5,76	[4,70 ; 7,00]	1,72	2,77	4,54	12,40	22,20	36,33	[19,40 ; 48,76]
40 à 59	189	7,70	[6,10 ; 9,70]	1,65	3,28	6,46	16,21	41,12	48,03	[39,06 ; 56,39]
60 à 74	82	6,25	[4,00 ; 9,90]	1,03	2,05	7,12	14,82	44,36	56,53	[27,83 ; 69,74]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance

Tableau 86 - Distribution des concentrations urinaires de DMTP urinaire (µg/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	392	6,65	[5,60 ; 7,90]	1,18	3,02	6,16	15,16	37,55	62,95	[49,24 ; 75,80]
Genre										
Femmes	257	6,52	[5,30 ; 8,10]	1,13	2,52	5,37	17,50	42,69	53,65	[49,24 ; 64,63]
Hommes	135	6,80	[5,40 ; 8,60]	1,24	3,69	7,12	11,68	25,15	68,64	[30,69 ; 69,64]
Âge (ans)										
18 à 39	121	7,62	[6,00 ; 9,60]	2,05	3,88	7,28	14,77	26,11	57,80	[20,87 ; 75,81]
40 à 59	189	7,18	[5,50 ; 9,30]	1,11	2,95	7,02	15,77	47,13	65,77	[49,24 ; 69,64]
60 à 74	82	4,21	[2,70 ; 6,60]	1,06	1,26	3,74	9,90	32,20	51,47	[21,38 ; 68,58]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance

3.1.3 Diméthylthiophosphate (DMDTP)

La concentration urinaire de DMDTP a pu être quantifiée chez 77,6 % des participants, avec des limites de détection et de quantification égales respectivement à 0,1 µg/L et 0,3 µg/L. La concentration moyenne de DMDTP était de 0,75 µg/g de créatinine (ou de 0,76 µg/L), la médiane de 0,54 µg/g de créatinine (0,64 µg/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 7,31 µg/g de créatinine (6,94 µg/L). Un pour cent de la population avait des résultats de dosages supérieurs à 18,85 µg/g de créatinine (ou 24,37 µg/L ; P99) avec une valeur maximale de 80,9 µg/g de créatinine (71,1 µg/L).

Tableau 87 - Distribution des concentrations urinaires de DMDTP (µg/g de créatinine) dans la population adulte française - ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	392	0,75	[0,63 ; 0,87]	0,21	0,35	0,54	1,74	3,35	7,31	[4,71 ; 8,27]
Genre										
Femmes	257	0,87	[0,71 ; 1,07]	0,22	0,36	0,73	1,92	4,70	8,23	[6,14 ; 10,82]
Hommes	135	0,64	[0,52 ; 0,78]	0,21	0,33	0,49	1,07	2,48	4,59	[2,32 ; 7,67]
Âge (ans)										
18 à 39	121	0,66	[0,50 ; 0,86]	0,22	0,31	0,52	1,46	2,59	3,21	[2,32 ; 7,73]
40 à 59	189	0,82	[0,69 ; 0,98]	0,21	0,36	0,60	1,57	4,56	7,73	[6,18 ; 8,63]
60 à 74	82	0,80	[0,56 ; 1,16]	0,18	0,40	0,59	1,25	3,98	7,15	[3,28 ; 7,67]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance

Tableau 88 - Distribution des concentrations urinaires de DMDTP (µg/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10*	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	392	0,76	[0,64 ; 0,89]	0,20	0,31	0,64	1,47	3,80	6,94	[4,88 ; 9,43]
Genre										
Femmes	257	0,77	[0,62 ; 0,97]	0,18	0,28	0,61	1,71	5,24	9,01	[5,24 ; 9,50]
Hommes	135	0,74	[0,61 ; 0,89]	0,23	0,31	0,66	1,25	2,61	5,42	[3,36 ; 9,43]
Âge (ans)										
18 à 39	121	0,87	[0,64 ; 1,18]	0,25	0,37	0,83	1,72	4,57	6,51	[2,46 ; 9,39]
40 à 59	189	0,77	[0,63 ; 0,94]	0,18	0,30	0,66	1,79	4,34	6,13	[4,56 ; 8,37]
60 à 74	82	0,54	[0,39 ; 0,76]	0,18	0,27	0,39	0,89	2,52	8,26	[1,53 ; 9,43]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ;

* : valeurs estimées après imputation des valeurs non quantifiées

3.1.4 Diéthylphosphate (DEP)

La concentration urinaire de DEP a pu être quantifiée chez tous les participants, avec des limites de détection et de quantification égales respectivement à 0,1 µg/L et 0,3 µg/L. La concentration moyenne de DEP était égale à 3,89 µg/g de créatinine (ou de 3,94 µg/L), la médiane de 3,66 µg/g de créatinine (3,82 µg/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 15,91 µg/g de créatinine (22,44 µg/L). Un pour cent de la population avait des résultats de dosages supérieurs à 23,0 µg/g de créatinine (ou 45,8 µg/L ; P99) avec une valeur maximale de 66,9 µg/g de créatinine (93,0 µg/L).

Tableau 89 - Distribution des concentrations urinaires de DEP (µg/g de créatinine) dans la population adulte française – ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	392	3,89	[3,40 ; 4,40]	1,17	2,30	3,66	6,57	12,47	15,91	[12,49 ; 23,01]
Genre										
Femmes	257	4,56	[3,90 ; 5,30]	1,68	2,57	4,27	7,37	13,38	20,10	[12,50 ; 23,02]
Hommes	135	3,30	[2,70 ; 4,00]	0,93	1,87	3,22	5,73	10,82	12,56	[11,02 ; 14,22]
Âge (ans)										
18 à 39	121	3,56	[2,70 ; 4,70]	0,95	1,87	3,32	6,63	12,45	21,62	[10,39 ; 23,01]
40 à 59	189	4,40	[3,80 ; 5,10]	1,70	2,78	4,04	6,83	12,50	14,57	[12,50 ; 20,20]
60 à 74	82	3,65	[2,80 ; 4,70]	1,49	2,27	3,79	5,75	8,99	9,60	[6,48 ; 12,38]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance

Tableau 90 - Distribution des concentrations urinaires de DEP (µg/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	392	3,94	[3,36 ; 4,63]	1,14	2,09	3,82	6,57	17,63	22,44	[17,88 ; 46,72]
Genre										
Femmes	257	4,06	[3,36 ; 4,91]	1,25	1,94	3,39	7,10	18,77	27,45	[17,88 ; 46,72]
Hommes	135	3,82	[2,99 ; 4,88]	0,91	2,22	4,23	6,02	15,11	20,78	[13,01 ; 22,54]
Âge (ans)										
18 à 39	121	4,70	[3,40 ; 6,50]	1,17	2,28	4,32	8,55	22,38	43,29	[13,01 ; 46,72]
40 à 59	189	4,11	[3,38 ; 4,99]	1,25	2,30	3,81	7,17	20,34	21,68	[17,79 ; 22,54]
60 à 74	82	2,56	[1,81 ; 3,35]	0,79	1,30	2,37	4,28	6,01	7,00	[4,30 ; 15,22]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance

3.1.4 Diéthylthiophosphate (DETP)

La concentration urinaire de DETP a pu être quantifiée chez 84,4 % des participants, avec des limites de détection et de quantification égales respectivement à 0,1 µg/L et 0,3 µg/L. La concentration moyenne de DETP était de 1,05 µg/g de créatinine (ou de 1,07 µg/L), la médiane de 1,12 µg/g de créatinine (1,04 µg/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 6,53 µg/g de créatinine (8,18 µg/L). Un pour cent de la population avait des résultats de dosages supérieurs à 15,76 µg/g de créatinine (ou 14,65 µg/L ; P99) avec une valeur maximale de 72,7 µg/g de créatinine (71,3µg/L).

Tableau 91 - Distribution des concentrations urinaires de DETP (µg/g de créatinine) dans la population adulte française - ENNS 2006/7										
		Percentiles								
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	392	1,05	[0,91 ; 1,22]	0,20	0,44	1,12	2,53	4,59	6,53	[5,33 ; 6,79]
Genre										
Femmes	257	1,31	[1,11 ; 1,54]	0,30	0,57	1,20	3,02	5,34	7,03	[6,40 ; 9,28]
Hommes	135	0,84	[0,68 ; 1,03]	0,14	0,36	1,06	1,98	3,94	5,50	[3,74 ; 6,78]
Âge (ans)										
18 à 39	121	0,77	[0,58 ; 1,02]	0,14	0,34	0,76	1,63	4,03	6,46	[3,74 ; 6,78]
40 à 59	189	1,29	[1,05 ; 1,58]	0,31	0,58	1,28	2,53	4,92	7,09	[5,33 ; 9,74]
60 à 74	82	1,36	[1,05 ; 1,76]	0,23	0,84	1,70	3,03	4,59	5,33	[3,48 ; 6,65]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance

Tableau 92 - Distribution des concentrations urinaires de DETP (µg/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7										
		Percentiles								
	n	MG	IC MG	10*	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	392	1,07	[0,91 ; 1,26]	0,19	0,43	1,04	2,59	4,81	8,18	[5,28 ; 9,91]
Genre										
Femmes	257	1,16	[0,96 ; 1,43]	0,22	0,40	0,99	2,94	6,91	8,87	[5,74 ; 10,35]
Hommes	135	0,97	[0,80 ; 1,18]	0,14	0,46	1,07	2,32	3,96	5,25	[4,06 ; 8,92]
Âge (ans)										
18 à 39	121	1,02	[0,75 ; 1,39]	0,14	0,42	0,90	2,31	7,04	8,95	[3,96 ; 14,72]
40 à 59	189	1,20	[0,95 ; 1,52]	0,27	0,40	1,22	3,06	4,14	7,78	[4,35 ; 8,92]
60 à 74	82	0,92	[0,66 ; 1,27]	0,12	0,51	1,03	2,33	4,08	4,71	[2,33 ; 5,25]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; * : valeurs estimées après imputation des valeurs non quantifiées

3.1.5 Diéthylthiophosphate (DEDTP)

La concentration urinaire de DEDTP n'a été quantifiée que chez 28,8 % des participants, avec des limites de détection et de quantification égales respectivement à 0,01 µg/L et 0,03 µg/L. La concentration moyenne de DEDTP était de 0,018 µg/g de créatinine (ou de 0,02 µg/L), la médiane de 0,015 µg/g de créatinine (0,013 µg/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 0,26 µg/g de créatinine (0,36 µg/L). Un pour cent de la population avait des résultats de dosages supérieurs à 0,75 µg/g de créatinine (ou 1,21 µg/L ; P99) avec une valeur maximale de 3,8 µg/g de créatinine (4,1 µg/L).

Tableau 93 - Distribution des concentrations urinaires de DEDTP urinaire (µg/g de créatinine) dans la population adulte française - ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	392	0,018	[0,015 ; 0,022]	0,005	0,008	0,015	0,030	0,110	0,264	[0,116 ; 0,533]
Genre										
Femmes	257	0,023	[0,019 ; 0,028]	0,006	0,010	0,018	0,043	0,119	0,288	[0,139 ; 0,509]
Hommes	135	0,015	[0,012 ; 0,018]	0,004	0,006	0,012	0,023	0,088	0,206	[0,107 ; 0,452]
Âge (ans)										
18 à 39	121	0,022	[0,015 ; 0,031]	0,004	0,007	0,014	0,029	0,110	0,239	[0,066 ; 0,654]
40 à 59	189	0,018	[0,014 ; 0,022]	0,005	0,008	0,015	0,029	0,119	0,482	[0,131 ; 0,591]
60 à 74	82	0,015	[0,012 ; 0,020]	0,007	0,011	0,022	0,042	0,081	0,106	[0,064 ; 0,324]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance

Tableau 94 - Distribution des concentrations urinaires de DEDTP (µg/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7										
Percentiles										
	n	MG	IC MG	10*	25*	50*	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	392	0,020	[0,015 ; 0,023]	0,006	0,008	0,013	0,031	0,130	0,358	[0,134 ; 0,762]
Genre										
Femmes	257	0,020	[0,016 ; 0,026]	0,005	0,008	0,016	0,032	0,129	0,301	[0,134 ; 0,592]
Hommes	135	0,017	[0,014 ; 0,020]	0,006	0,008	0,012	0,024	0,074	0,425	[0,130 ; 0,587]
Âge (ans)										
18 à 39	121	0,022	[0,015 ; 0,031]	0,006	0,009	0,017	0,034	0,135	0,416	[0,097 ; 1,214]
40 à 59	189	0,018	[0,014 ; 0,022]	0,005	0,007	0,013	0,031	0,115	0,472	[0,218 ; 0,738]
60 à 74	82	0,015	[0,012 ; 0,020]	0,006	0,008	0,012	0,025	0,050	0,061	[0,046 ; 0,244]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; * : valeurs estimées après imputation des valeurs non quantifiées

3.2 Comparaisons nationales et internationales

L'étude ENNS a montré que les métabolites dialkylphosphates (DAP), communs à de nombreux insecticides organophosphorés, ont été retrouvés dans l'ensemble des échantillons urinaires. La majorité de ces échantillons contenait à la fois des métabolites de type éthyl- (DE) et méthyl- (DM) phosphates ; la plus faible fréquence de quantification parmi les six métabolites DAP est celle du DEDTP (28,8 %). Les niveaux moyens les plus élevés parmi les six métabolites DAP sont observés pour le DMP (7,10 µg/g de créatinine) et le DMTP (6,57 µg/g de créatinine).

Les résultats nationaux d'ENNS peuvent être mis en perspective avec ceux des études régionales de Pélagie (en Bretagne) et d'Expope (en Ile de France).

Les niveaux de DAP dans ENNS sont plus fréquemment quantifiés que dans l'étude française Pélagie, dans laquelle 546 dosages urinaires de dialkylphosphates ont été réalisés en Bretagne de 2002 à 2006 auprès d'un échantillon de femmes pendant leur grossesse [Chevrier 2009]. Les limites de détection et de quantification des dosages étaient similaires, voire un peu supérieures (LOQ des DMP, DMTP, DMDTP, DEP, DEDTP respectivement égales à 0,2 µg/L, 1 µg/L, 0,45 µg/L, 1,25 µg/L, 0,02 µg/L) à celles de l'étude ENNS (0,3 µg/L). Hormis le DMP qui a pu être retrouvé dans les urines dans 84 % des cas, les autres métabolites n'avaient été quantifiés qu'environ dans 18 à 36 % des cas.

Dans une autre étude française, Expope, réalisée en 2004-2005, la somme des DAP urinaires a été dosée auprès de 130 enfants et 41 adultes résidant en Ile de France et les organophosphorés ont été également analysés dans l'habitat, dans l'air, dans les poussières du sol et des mains [Bouvier 2005]. Chez plus de 90 % des adultes, la présence de pesticides organophosphorés avait pu être détectée dans les urines.

Globalement, les concentrations urinaires de dialkylphosphates dans la population française âgée de 18 à 74 ans étaient inférieures à celles de la population allemande (dosés 9 ans auparavant), supérieures à celles des Américains ou des Canadiens et similaires à celles de la population israélienne pour les métabolites diméthylés (tableaux 95 et 96).

En **Allemagne**, les données d'alkylphosphates disponibles dans la population sont relativement anciennes pour les adultes ; elles ont été obtenues à la fin des années 1990 sur un échantillon non représentatif de la population [Heudorf 2004, 2001], mais elles restent à ce jour celles utilisées pour fournir les valeurs de référence dans le cadre de la commission allemande de biosurveillance. Cette étude a été réalisée par Heudorf [Heudorf 2004, 2001] en 1998 à Frankfort sur le Main, auprès de 1177 adultes et enfants allemands issus de la population générale, résidant dans des habitations occupées autrefois par des Américains (susceptibles d'avoir utilisé des pesticides). Les valeurs médianes et les 95^{es} percentiles des métabolites urinaires dosés chez les 484 adultes sont présentés dans les tableaux 95 et 96 ; les niveaux allemands dosés 9 ans plus tôt que dans l'étude ENNS étaient environ 2 fois plus élevés pour les métabolites diméthylés, mais étaient similaires, voire inférieurs pour les métabolites diéthylés. À partir de ces données, l'Allemagne a proposé des valeurs de référence pour divers métabolites dialkylphosphates : 135 µg/L pour le DMP, 160 µg/L pour le DMTP et 16 µg/L pour le DEP (cf. Annexe 5). Il est vraisemblable que ces niveaux d'OP aient diminué depuis 1998 au sein de la population adulte. Cette étude indiquait également que les niveaux observés chez les enfants de plus de 6 ans étaient un peu supérieurs à ceux des adultes, alors que ceux de moins de 6 ans étaient nettement supérieurs (exemple pour le DMP : Med= 27,4 µg/g cr. pour les enfants de moins de 6 ans, Med= 16,2 µg/g cr. pour les enfants de 3 à 14 ans et Med= 15,5 µg/g cr. pour les adultes).

On dispose par ailleurs, d'un échantillon représentatif d'enfants obtenu entre 2003 et 2006 dans l'étude « German Environmental Survey », GerES IV. Réalisée chez les enfants allemands âgés de 3 à 14 ans, les niveaux les plus élevés ont été retrouvés pour les diméthylphosphates DMP et DMTP [Becker 2008, 2006], et dans une moindre mesure pour le diéthylphosphate DEP, comme dans l'étude ENNS. Cependant, ces niveaux étaient en moyenne deux fois supérieurs aux niveaux des adultes d'ENNS. Pour les autres métabolites (DMDTP, DETP et DEDTP), les niveaux étaient similaires chez les adultes français et les enfants allemands, souvent en dessous ou proches de la limite de détection.

Dans la population **américaine** les concentrations d'alkylphosphates ont été dosées dans le cadre de l'étude NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey (les deux dernières périodes de prélèvements étant 2003-2004 et 2007-2008), auprès d'un échantillon de personnes (d'environ 930 en 2003-2004 et 1180 en 2007-2008) représentatif des Américains adultes selon l'âge, le genre et la communauté ethnique [CDC 2009, 2013]. Seul le DMTP présentait une concentration médiane supérieure à la limite de détection (Med= 1,67 µg/g cr. en 2003-2004 et 1,79 µg/g cr. en 2007-2008), bien inférieure cependant à la médiane française (d'un facteur 3). Dans le quatrième rapport de l'étude publié en 2009 et réactualisé en 2013, il est indiqué qu'environ 40 insecticides organophosphorés étaient en usage aux États-Unis et enregistrés par l'EPA. De plus, la plupart des OP ont été éliminés pour les usages résidentiels depuis la mise en œuvre du « Food Quality Protection Act » en 1996.

Au Canada, les concentrations de métabolites urinaires d'organophosphorés ont été estimées dans le volet biosurveillance humaine de l'enquête nationale sur les mesures de la santé [Santé Canada 2010], chez plus de 5000 enfants et adultes entre 2007 et 2009. Les concentrations médianes de DMDTP, DETP et DEDTP étaient inférieures à la limite de détection. Les concentrations médianes de DMP, DMTP et DEP étaient environ deux fois inférieures à celles retrouvées en France.

En Israël, entre février et juin 2011, une étude de biosurveillance couplée à une enquête alimentaire et de santé a été mise en œuvre pour connaître l'exposition de la population à plusieurs substances chimiques de l'environnement dont les pesticides organophosphorés [Berman 2012]. Cette étude a été réalisée auprès d'un échantillon de 247 personnes âgées de 20 à 73 ans, cherchant à être représentatif de la population au niveau géographique et ethnique (méthode par quotas). Les moyennes des concentrations urinaires d'alkylphosphates dans la population israélienne s'avéraient assez semblables à celles d'ENNS, avec des niveaux plus élevés qu'en France pour le DMP (MG= 10,8 µg/g cr.), similaires voire plus faibles pour le DMTP et le DMDTP (MG respectivement égales à 6,4 et 0,3 µg/g cr.) et pour les dérivés éthylés (avec des MG égales à 1,5 µg/g cr. pour le DEP, 0,4 µg/g cr. pour le DETP et <0,03 µg/g cr. pour le DEDTP), alors que les concentrations des OP de ces deux études française et israélienne ont été dosées dans le même laboratoire allemand.

Lorsque l'étude a été menée en 2011, environ 20 insecticides OP (avec diverses formulations) étaient en usage en Israël (homologués par le ministère de l'Agriculture). Les usages résidentiels de deux des principaux OP, le chlorpyrifos et le diazinon, ont été progressivement éliminés à partir de 2008 et leurs utilisations dans les jardins et les parcs publics ont été interdites en 2009. Avant l'interdiction, le chlorpyrifos et le diazinon étaient largement utilisés comme pesticides résidentiels en Israël. Les utilisations agricoles de dix OP seront progressivement supprimées en Israël de 2012 à 2014.

Tableau 95 - Comparaison des concentrations urinaires de diméthylphosphates en France et à l'étranger

	Pays	Année	Population	N	LOQ (LOD) en µg/L	Moyenne ou médiane	P95
DMP	France ENNS (Présente étude)	2006-2007	18-74 ans	392	0,3 (0,1)	MG= 7,10 µg/g cr. / 7,19 µg/L Med= 8,04 µg/g cr. / 8,25 µg/L	59,46 µg/g cr. 64,95 µg/L
	Allemagne Frankfort /M [Heudorf 2004]	1998	≥20 ans	484	(5)	Med= 15,5 µg/g cr.	102,5 µg/g cr.
	GerES IV [Becker 2008]	2003-2006	3-14 ans	599	0,1	MG= 15,8 µg/L Med= 15,2 µg/L	86,2 µg/L
	États-Unis NHANES IV [CDC 2013]	2007-2008	20-59 ans	1180	(0,47)	Med <LOD	28,2 µg/g cr. 30,3 µg/L
		2003-2004		937	(0,5)	Med <LOD	13,5 µg/g cr.
Canada ECMS [Santé Canada 2010]	2007-2009	6-79 ans	5453	(1,0)	MG= 3,60 µg/g cr. / 2,96 µg/L Med= 3,65 µg/g cr. / 3,06 µg/L	24,32 µg/g cr. 16,11 µg/L	
DMTP	France ENNS	2006-2007	18-74 ans	392	0,3 (0,1)	MG= 6,57 µg/g cr. / 6,65 µg/L Med= 5,95 µg/g cr. / 6,16 µg/L	48,74 µg/g cr. 62,95 µg/L
	Allemagne Frankfort /M	1998	≥20 ans	484	(1)	Med= 13,5 µg/g cr.	125,8 µg/g cr.
	GerES IV	2003-2006	3-14 ans	599	0,1	MG= 16,8 µg/L Med= 15,9 µg/L	112 µg/L
	États-Unis NHANES IV	2007-2008	20-59 ans	1179	(0,55)	MG= 2,02 µg/g cr. / 2,03 µg/L Med= 1,79 µg/g cr. / 1,90 µg/L	26,7 µg/g cr. 30,6 µg/L
		2003-2004		937	(0,5)	MG= 1,88 µg/g cr. / 1,98 µg/L Med= 1,67 µg/g cr. / 1,78 µg/L	30,4 µg/g cr. 28,5 µg/L
Canada ECMS	2007-2009	6-79 ans	5460	(0,6)	MG= 2,47 µg/g cr. / 2,03 µg/L Med= 2,11 µg/g cr. / 2,03 µg/L	45,83 µg/g cr. 40,18 µg/L	
DMDTP	France ENNS	2006-2007	18-74 ans	392	0,3 (0,1)	MG= 0,75 µg/g cr. / 0,76 µg/L Med= 0,54 µg/g cr. / 0,64 µg/L	7,31 µg/g cr. 6,94 µg/L
	Allemagne Frankfort /M	1998	≥20 ans	484	(1)	Med <1 µg/g cr.	13,1 µg/g cr.
	GerES IV	2003-2006	3-14 ans	599	0,1	MG= 0,56 µg/L Med= 0,5 µg/L	8,4 µg/L
	États-Unis NHANES IV	2007-2008	20-59 ans	1172	(0,51)	Med <LOD	4,15 µg/g cr. 4,27 µg/L
		2003-2004		924	(0,1)	Med <LOD	5,71 µg/g cr.
Canada ECMS	2007-2009	6-79 ans	5461	(0,3)	Med <LOD	7,34 µg/g cr. 5,99 µg/L	

LOD : limite de détection ; LOQ : limite de quantification ; MG : moyenne géométrique ; Med : médiane ; µg/g cr. : microgrammes par gramme de créatinine

Tableau 96 - Comparaison des concentrations urinaires de diéthylphosphates en France et à l'étranger

	Pays	Année	Population	N	LOQ (LOD) en µg/L	Moyenne ou médiane	P95
DEP	France ENNS (Présente étude)	2006-2007	18-74 ans	392	0,3 (0,1)	MG= 3,89 µg/g cr. / 3,94 µg/L Med= 3,66 µg/g cr. / 3,82 µg/L	15,91 µg/g cr 22,44 µg/L
	Allemagne Frankfort /M [Heudorf 2004]	1998	≥20 ans	484	(1)	Med= 2,1 µg/g cr.	11,6 µg/g cr.
	GerES IV [Becker 2008]	2003-2006	3-14 ans	599	0,1	MG= 5,92 µg/L Med= 6,0 µg/L	29,1 µg/L
	États-Unis NHANES IV [CDC 2013]	2007-2008	20-59 ans	1178	(0,37)	Med <LOD	11,4 µg/g cr. 14,0 µg/L
		2003-2004		921	(0,1)	Med <LOD	11,9 µg/g cr.
Canada ECMS [Santé Canada 2010]	2007-2009	6-79 ans	5461	(1,0)	MG= 2,79 µg/g cr. / 2,30 µg/L Med= 2,86 µg/g cr. / 2,33 µg/L	12,66 µg/g cr 12,98 µg/L	
DETP	France ENNS	2006-2007	18-74 ans	392	0,3 (0,1)	MG= 1,05 µg/g cr. / 1,07 µg/L Med= 1,12 µg/g cr. / 1,04 µg/L	6,53 µg/g cr. 8,18 µg/L
	Allemagne Frankfort /M	1998	≥20 ans	484	(1)	Med <LOD	6,4 µg/g cr.
	GerES IV	2003-2006	3-14 ans	599	0,1	MG= 1,09 µg/L Med = 1,0 µg/L	9,9 µg/L
	États-Unis NHANES IV	2007-2008	20-59 ans	1179	(0,56)	Med <LOD	3,51 µg/g cr. 4,20 µg/L
		2003-2004		918	(0,2)	Med <LOD	2,82 µg/g cr.
Canada ECMS	2007-2009	6-79 ans	5460	(0,6)	Med <LOD	4,42 µg/g cr. 4,01 µg/L	
DEDTP	France ENNS	2006-2007	18-74 ans	392	0,03	MG= 0,018 µg/g cr. / 0,020 µg/L Med=0,015 µg/g cr. / 0,013 µg/L	0,26 µg/g cr. 0,36 µg/L
	Allemagne Frankfort /M	1998	≥20 ans	484	(1)	Med <LOD	<LOD
	GerES IV	2003-2006	3-14 ans	599	0,01	MG= 0,023 µg/L Med= 0,02 µg/L	0,34 µg/L
	États-Unis NHANES IV	2007-2008	20-59 ans	1176	(0,39)	Med <LOD	<LOD
		2003-2004		937	(0,1)	Med <LOD	0,40 µg/g cr. 0,22 µg/L
Canada ECMS	2007-2009	6-79 ans	5461	(0,3)	Med <LOD	<LOD	

LOD : limite de détection ; LOQ : limite de quantification ; MG : moyenne géométrique ; Med : médiane ; µg/g cr. : microgrammes par gramme de créatinine ;

3.3 Facteurs associés aux concentrations urinaires de dialkylphosphates

3.3.1 Somme des métabolites urinaires diméthylés de pesticides organophosphorés (DMP, DMTP, DMDTP)

La somme des concentrations urinaires des métabolites diméthylés de pesticides organophosphorés variait entre 1,25 et 546,2 µg/g de créatinine. Le tableau ci-dessous présente les différents facteurs retenus dans le modèle d'analyse multivariée associés à cette somme de métabolites, dans l'étude ENNS.

Tableau 97 - Facteurs associés à la somme des concentrations urinaires de la somme des métabolites urinaires diméthylés de pesticides organophosphorés (Modèle final)			
Groupes de facteurs	Facteurs	p¹	Contribution²
Facteurs physiologiques	Age du participant (années)	<0,0001	19,55 %
	Indice de masse corporelle (kg/m ²)	<0,0001	
	Créatinine (transformation logarithmique)	<0,0001	
Activités agricoles	% de la Surface Agricole Utile (SAU) dédiée aux vignes dans le département de résidence	0,04	0,5 %
Facteurs d'exposition alimentaire	Consommation de fraises (g/j)	0,03	0,70 %
Usage d'insecticides dans le logement	Utilisation d'insecticides en diffuseurs électriques ⁴	<0,0001	3,37 %
Saison	Automne-Hiver / Printemps-Eté	0,03	1,02 %
Approximation de la part de variabilité de la somme des concentrations urinaires de métabolites diméthylés de pesticides organophosphorés expliquée par le modèle : 37 %			

Le modèle est ajusté aussi sur les facteurs géographiques (degré d'urbanisation (Communes rurales, <20 000 hbts, 20 000-100 000 hbts, >100 000 hbts, Paris) : environ 6 % de la variabilité du modèle) et les facteurs socio-économiques (ressenti des sujets sur les finances du foyer) : 1,3 %)

¹ degré de signification de la variable dans le modèle ; ² approximation de la part de variance de la concentration de la somme des OP diméthylés urinaires expliquée par la variable considérée (en pourcentage) ; ⁴ oui/non

Les facteurs de variations individuels (âge, corpulence, élimination rénale via la créatinine) expliquaient près de 20 % de la variabilité des concentrations urinaires de métabolites diméthylés. Les autres paramètres contribuaient plus modestement bien que de manière statistiquement significative, de l'ordre de 3,4 % pour l'usage d'insecticides en diffuseurs électroniques, 1,3 % pour le ressenti des sujets sur les finances du foyer, 1 % pour la saison pendant laquelle le prélèvement a été effectué, 0,7 % pour la consommation d'aliments d'origine végétale (fraise) et 0,5 % pour le pourcentage de la surface agricole utile (SAU) dédiée aux vignes dans le département de résidence.

Âge

Dans cette étude, les concentrations urinaires des métabolites diméthylés augmentaient de manière non linéaire avec l'âge, plus particulièrement entre 18-40 ans, la relation étant plus faible voire nulle dans les tranches d'âge supérieures.

Deux études ayant comparé, chez des adultes uniquement, les concentrations urinaires de métabolites alkylphosphates montraient des niveaux plus élevés chez des sujets âgés de 55 ans et plus par rapport aux moins de 55 ans [Saieva 2004] ou chez des adultes âgés de plus de 30 ans par rapport à ceux de 30 ans ou moins [Aprea 1996]. Les auteurs expliquaient ces différences par d'éventuelles habitudes alimentaires non ou mal prises en compte dans les modèles ou modes d'approvisionnement qui varieraient avec l'âge des sujets. En effet, la demi-vie des organophosphorés étant relativement courte dans le corps humain, il est peu probable que cette association soit liée à une éventuelle bioaccumulation des substances au cours du temps. Les autres études ayant comparé les concentrations d'alkylphosphates chez les enfants par rapport aux adultes montrent à l'inverse des concentrations plus élevées chez les enfants, cela étant potentiellement lié à des modes d'exposition différents (contacts mains-bouche plus importants chez les enfants) [Becker 2006 ; Barr 2004 ; Heudorf 2001 ; Aprea 2000 ; Loewenherz 1997].

Corpulence

Une relation non linéaire entre les concentrations de la somme des organophosphorés diméthylés et la corpulence, définie par la mesure de l'indice de masse corporelle ($IMC = \text{Poids} / (\text{Taille})^2$) a été mise en évidence, avec une tendance à la diminution des concentrations de polluants lorsque l'IMC augmente. Peu de données sont disponibles dans la littérature pour expliquer cette association, la relation entre ces deux paramètres n'ayant pas été étudiée dans la majorité des études disponibles. Quand elle a été étudiée, la relation n'est pas statistiquement significative [Saieva 2004]. Cette différence pourrait s'expliquer par une différence dans les consommations alimentaires non ou mal prises en compte dans les modèles (diminution potentielle de la consommation de fruits et légumes avec l'augmentation de l'IMC), ou à une modification du métabolisme potentiellement induite par les organophosphorés [Rezg 2010], mais des études complémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre ce résultat.

Pourcentage de la Surface Agricole Utile dédiée aux vignes

Une association positive statistiquement significative ($p=0,04$) a été mise en évidence entre la somme des concentrations urinaires de métabolites diméthylés et le pourcentage de surface agricole dédiée à la culture de la vigne dans le département de résidence. Ce pourcentage a été estimé d'après les statistiques annuelles agricoles du ministère de l'agriculture et a été inclus dans le modèle comme indicateur de l'exposition potentielle aux pesticides, via les activités agricoles. Plusieurs pesticides organophosphorés étant homologués pour le traitement de la vigne (chlorpyrifos et diméthoate notamment [Ministère de l'agriculture et de l'agroalimentaire 2012]), il n'est pas étonnant de retrouver une surexposition à ces pesticides des populations vivant dans une zone où les activités viticoles sont plus importantes. Cette surexposition chez les sujets vivants à proximité des zones d'épandage de pesticides organophosphorés, a d'ailleurs été suggérée dans d'autres études [Loewenherz 1997].

Utilisation domestique de pesticides (biocides)

L'usage d'insecticides (diffuseurs électroniques) semble également influencer la somme des concentrations de métabolites diméthylés de pesticides organophosphorés ($p<0,0001$), les utilisateurs de ces dispositifs ayant une concentration moyenne de métabolites de 23,05 $\mu\text{g/g}$ créatinine [19,78 ; 26,87] contre 15,36 $\mu\text{g/g}$ créatinine [13,05 ; 18,07] chez les non-utilisateurs.

Cette association entre l'utilisation domestique de pesticides et les niveaux d'imprégnations des sujets à l'intérieur des logements a déjà été évoquée dans plusieurs études [Naeher 2010 ; Aprea 2000 ; Azaroff 1999].

Il est probable que cette différence soit directement liée à l'utilisation des diffuseurs, majoritairement destinés à une protection contre les moustiques et ayant contenu, ou pouvant encore contenir des organophosphorés (dichlorvos notamment). Cependant, de moins en moins de ces dispositifs à usage privé contiennent des pesticides organophosphorés, ces derniers ayant peu à peu été remplacés par les pyréthriinoïdes. Une autre explication possible serait que les utilisateurs de diffuseurs électroniques, résidant dans des zones à forte prévalence de moustiques et autres insectes, peuvent être également exposés aux produits utilisés lors de traitements de lutte antivectorielle collective, les produits utilisés notamment pour la destruction des larves contenant encore aujourd'hui des organophosphorés (téméphos, fénitrothion, chlorpyrifos-éthyl notamment).

Saison

La somme des concentrations de métabolites diméthyles des pesticides organophosphorés était plus faible en saison froide (automne et hiver) qu'en saison chaude (printemps et été) ($p=0,03$).

Cette observation est cohérente avec ce qui a été observé dans les autres études [Bradman 2011 ; Lu 2008 ; Becker 2006 ; Aprea 2000]. Cet effet peut s'expliquer par une variation dans les consommations alimentaires selon les saisons (notamment une consommation plus élevée de fruits et légumes potentiellement contaminés par des pesticides au printemps et en été). Pour les sujets vivant dans des régions agricoles, l'exposition par voie aérienne est également potentiellement plus élevée au printemps ou en été, périodes où l'épandage des pesticides est plus fréquent. Enfin, l'utilisation de pesticides dans les jardins par les particuliers est également plus élevée pendant l'été.

Alimentation

Parmi les facteurs d'exposition alimentaire étudiés dans ENNS, un seul a été identifié comme influençant de façon significative l'imprégnation urinaire dans la population d'étude. Il s'agit de la consommation de fraises ; la somme des concentrations de métabolites diméthylés augmentait linéairement avec la quantité quotidiennement consommée, avec une augmentation moyenne de 1,02 % [0,08 ; 1,96 %] pour chaque 10 grammes supplémentaires de fraises consommés par jour.

La présence de nombreux organophosphorés dans les fruits et légumes peut expliquer cette association. En l'occurrence, des contaminations d'échantillons de fraises fraîches telles que consommées (i.e. lavées) par le dichlorvos [Anses 2011], le phosmet ou le diméthoate [DGCCRF 2008] ont déjà été mises en évidence, la fraise faisant partie des fruits les plus fréquemment traités par les pesticides en raison de sa sensibilité à de nombreux organismes nuisibles. Les usages phytosanitaires du dichlorvos, insecticide et acaricide, ont été retirés en 2007 (Décision n°2007/387/EC). Compte tenu du délai légal de retrait à l'utilisation, la substance active a pu être utilisée sur fraisier en Europe jusqu'en 2009. À la période de l'échantillonnage d'ENNS, les teneurs en dichlorvos concernent notamment les fraises importées d'Espagne. Il semble néanmoins raisonnable de relativiser les apports d'OP par les fraises qui représentent probablement en partie un indicateur « proxy » de la consommation de fruits et légumes et dont la consommation n'a lieu qu'une partie de l'année (fraises fraîches consommées essentiellement 6 mois de l'année).

Les calculs d'exposition alimentaire réalisés par l'Anses, à partir des résultats des plans de surveillance en 2006 [DGCCRF 2008] et des données de consommations alimentaires [Anses 2009a], ont montré que pendant l'étude ENNS, la consommation de fraises contribuait, chez les adultes, à plus d'1 % de la dose journalière admissible (DJA) de plusieurs pesticides organophosphorés (disulfoton, diazinon, ethoprophos, oxydemeton-méthyl, diméthoate, mevinphos, parathion) [Anses 2009b], dont certains produisent effectivement des métabolites diméthylés. Selon ces mêmes données, les fraises se situent ainsi parmi les dix fruits les plus contributeurs aux apports alimentaires en organophosphorés (12^e aliment le plus contributeur). De nombreuses études ont également montré que la consommation de fruits et légumes frais était un déterminant majeur des concentrations de métabolites organophosphorés, bien que le détail par fruit ou par légume ne soit pas disponible [Aprea 1996 ; Becker 2006].

La consommation des autres aliments étudiés dans ENNS (dont les aliments « bio »), d'origine animale ou végétale, n'influçait pas de manière significative la concentration de la somme des métabolites diméthylés des pesticides organophosphorés.

En conclusion, si les facteurs physiologiques tels que l'âge et la corpulence sont des déterminants majeurs des variations urinaires des dérivés diméthylés des OP, l'association avec le lieu de résidence et notamment la surface agricole dédiée à la culture de la vigne dans le département et l'usage d'insecticides dans le logement n'est pas négligeable. Par ailleurs, l'alimentation et la saison sont des facteurs qui influencent également ces concentrations dans une moindre mesure.

3.3.2 Somme des métabolites urinaires diéthylés de pesticides organophosphorés (DEP, DETP, DEDTP)

La somme des concentrations urinaires des métabolites diéthylés de pesticides organophosphorés varie entre 0,45 et 106,3 µg/g de créatinine. Le tableau ci-dessous présente les différents facteurs associés, dans l'étude ENNS, à cette somme de métabolites, tels que retenus dans le modèle d'analyse multivariée.

Tableau 98 - Facteurs associés à la somme des concentrations urinaires des métabolites diéthylés de pesticides organophosphorés¹ (Modèle final)

Groupes de facteurs	Facteurs	p ²	Contribution ³
Facteurs physiologiques	Âge du participant (années)	0,084	27,68 %
	Indice de masse corporelle (kg/m ²)	<0,0001	
	Créatinine (transformation logarithmique)	<0,0001	
Aliments d'origine végétale	Certains fruits (exotiques, d'importation) (g/j)	0,012	4,03 %
	Légumes (g/j)	<0,0001	
Aliments d'origine animale	Poisson (g/j)	0,005	2,51 %
	Abats (g/j)	0,003	
Usage d'insecticides dans le logement	Utilisation d'insecticides en diffuseurs électroniques ⁴	0,007	3 %
Approximation de la part de variabilité de la somme des concentrations urinaires des métabolites diéthylés de pesticides organophosphorés expliquée par le modèle : 42 %			

¹ le modèle est aussi ajusté sur le niveau de diplômes en plus des autres variables citées (environ 1,5 % de la variabilité du modèle) ;

² degré de signification de la variable dans le modèle ; ³ approximation de la part de variance de la somme des concentrations urinaires des métabolites diéthylés de pesticides organophosphorés expliquée par la variable considérée (en pourcentage) ; ⁴ oui/non

Les facteurs de variations individuels (âge, corpulence, élimination rénale via la créatinine) expliquaient près de 28 % de la variabilité des concentrations urinaires de métabolites diéthylés. Les autres paramètres contribuaient plus modestement bien que de manière statistiquement significative, de l'ordre de 4 % pour la consommation d'aliments d'origine végétale (certains fruits, légumes), 2,5 % pour la consommation d'aliments d'origine animale (poissons et abats), 3 % pour l'usage d'insecticides en diffuseurs électroniques.

Âge

Les concentrations urinaires de diéthylphosphates ajustées sur les facteurs cités ci-dessus ne différaient pas de manière statistiquement significative selon l'âge ; toutefois, comme pour les métabolites diméthylés, il y avait une tendance à une augmentation non linéaire des concentrations urinaires des métabolites diéthylphosphates avec l'âge.

Corpulence

Comme précédemment pour les métabolites diméthylés, une relation non linéaire entre la somme des concentrations des métabolites urinaires diéthylés de pesticides organophosphorés et la corpulence définie par la mesure de l'indice de masse corporelle (IMC=Poids/(Taille)²) a été mise en évidence, avec une tendance à la diminution de ces concentrations lorsque la corpulence augmente. Peu de données sont disponibles dans la littérature pour expliquer cette association, la relation entre ces deux paramètres n'ayant pas été étudiée dans la majorité des études disponibles. Quand elle a été étudiée, la relation n'est pas statistiquement significative [Becker 2006 ; Saieva 2004]. Cette différence pourrait s'expliquer par une différence dans les consommations alimentaires (diminution potentielle de la consommation de fruits et légumes avec l'augmentation de l'IMC), ou à une modification du métabolisme potentiellement induite par les organophosphorés [Rezg 2010 ; Becker 2006], mais des études complémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre ce résultat.

Alimentation

La somme des concentrations urinaires des métabolites diéthylés de pesticides organophosphorés était associée de manière positive et statistiquement significative avec la consommation de **légumes** et de **certains fruits**.

Plus précisément, la somme des concentrations urinaires des métabolites diéthylés variait de façon non linéaire avec la consommation des légumes, avec a) une augmentation de cette concentration jusqu'à une consommation journalière d'environ 150 g, b) une stabilité, voire une légère baisse de l'imprégnation pour une consommation journalière entre 200 et 400 g et c) une nouvelle augmentation, un peu plus forte, pour des consommations journalières supérieures à 500 g. La concentration urinaire moyenne de la somme des diéthylphosphates était de 4,44 µg/g de créatinine pour une consommation journalière de 50 g de légumes, de 5,79 µg/g de créatinine pour 100 g de légumes par jour et de 6,03 µg/g de créatinine pour 150 g par jour. La somme des concentrations urinaires de diéthylphosphates augmentait par ailleurs de manière linéaire avec la consommation d'une catégorie de fruits (incluant des fruits exotiques, ou d'autres fruits majoritairement importés : dattes, figes, olives de table, kumquats, carambole, kaki, kiwis, litchis, fruits de la passion, avocats, bananes, mangues, papayes, grenades, goyaves, ananas), avec une augmentation moyenne de 0,55 % [0,06 ; 1,05] à chaque consommation supplémentaire de 5 grammes de fruits par jour.

Les calculs d'exposition alimentaire réalisés dans le cadre de l'étude EAT2 [Anses 2011; Nougadère 2012] montrent que les fruits, et dans une moindre mesure les légumes, sont les principaux aliments contributeurs à l'exposition alimentaire de la majorité des pesticides organophosphorés étudiés dans cette étude (azinphos-méthyl, chlorfenvinphos, chlorpyrifos-éthyl, dichlorvos, diméthoate / ométhoate, fénitrothion, méthidathion, oxydéméton-méthyl, phosalone, phosmet) dont certains produisent effectivement des métabolites diéthylés. Une analyse complémentaire plus détaillée de l'Anses à partir des résultats des plans de surveillance nationaux 2006 [Anses 2009b], par catégorie de fruits, montre que la catégorie des fruits « divers » telle que détaillée plus haut, contribue à plus d'1 % de l'apport journalier de plusieurs pesticides organophosphorés susceptibles de donner des métabolites diéthylés (diazinon, disulfoton, parathion, phorate et terbufos). De nombreuses études ont par ailleurs montré que la consommation de fruits et légumes frais était un déterminant majeur des concentrations de métabolites organophosphorés, bien que le détail par fruit ou par légume ne soit pas disponible [Becker 2006 ; Aprea 1996].

Par ailleurs, la somme des concentrations urinaires de métabolites diéthylés augmentait linéairement avec la consommation de **poisson** ($p=0,005$) et d'**abats** ($p=0,003$) ; l'augmentation était en moyenne respectivement de 3,72 % [1,11 ; 6,39] et 23,24 % [7,34 ; 41,51] à chaque consommation supplémentaire de 5 grammes par jour. Malgré l'utilisation de pesticides organophosphorés en usage vétérinaire pour les animaux d'élevage et la connaissance d'une contamination des eaux marines par ces mêmes substances, les données issues de l'EAT2 montrent des fréquences et des niveaux de contamination très faibles (<1 % de détection dans les denrées analysées pour le diazinon et le chlorpyrifos-éthyl) des abats et produits de la mer (moins d'1 % des produits analysés).

Les métabolites diéthylés ont également été recherchés avec les pesticides parents dans le cadre de l'EAT2, tels que le paraoxon, métabolite du parathion ou encore les métabolites sulfoxydes et sulfones du phorate dans les denrées d'origine animale préparées et analysées telles que consommées [Anses 2011 ; Nougadère 2012]. Ces métabolites sont parfois détectés. Cependant, les données de l'EAT 2 disponibles étaient des données agrégées pour des catégories assez larges d'aliments (« Viandes, préparations de viande, abats, sang, graisses animales, autres produits transformés confectionnés » incluant les abats et « Produits de la mer et d'eau douce ») ; des données plus détaillées par aliment, et avec un nombre plus grand d'échantillons auraient peut-être permis de mettre en évidence des contaminations par certains pesticides OP parents ou métabolites. Enfin, ces faibles niveaux de contamination peuvent s'expliquer par des phénomènes de dilution liés à la nature des échantillons composites EAT2 (« pooling » de 15 sous-échantillons prélevés tout au long de l'année) et par des limites de détection très variables selon les composés et les matrices analysées dans les produits d'origine animale, soit de 0,001 mg/kg à 0,1 mg/kg [Anses 2011]. Une dernière explication possible serait une corrélation résiduelle entre la fréquence de consommation de ces aliments avec celle d'autres denrées contributrices à l'exposition, ou d'autres facteurs que nous n'aurions pas pris en compte dans l'analyse. En tout état de cause, des analyses complémentaires semblent nécessaires pour expliquer la significativité statistique de ces variables dans le modèle d'analyse.

La consommation des autres aliments, d'origine animale ou végétale (dont consommation d'aliments « bio »), n'influait pas de manière significative la concentration de la somme des métabolites diéthylés des pesticides organophosphorés.

Utilisation domestique de pesticides (biocides)

Comme précédemment pour la somme des métabolites diméthylés, l'usage domestique d'insecticides (sous forme de diffuseurs électroniques) semble influencer la somme des concentrations de métabolites diéthylés de pesticides organophosphorés ($p=0,007$), les utilisateurs de ces dispositifs ayant une concentration moyenne de métabolites de 6,41 µg/g de créatinine [5,42 ; 7,58] contre 4,70 µg/g de créatinine [4,04 ; 5,47] chez les non-utilisateurs. De même que pour les métabolites diméthylés, on peut supposer que cette différence est directement liée à l'utilisation des diffuseurs, majoritairement destinés à une protection contre les moustiques et ayant contenu, ou pouvant encore contenir des organophosphorés. L'usage de dispositifs à usage privé contenant des pesticides organophosphorés ayant cependant régressé ces dernières années, on ne peut exclure que les utilisateurs de diffuseurs électroniques (résidant potentiellement dans des zones à forte prévalence de moustiques et autres insectes) soient également exposés aux produits utilisés lors de traitements de lutte antivectorielle collective ; les produits utilisés notamment pour la destruction des larves contiennent encore aujourd'hui des organophosphorés.

En conclusion, si les facteurs physiologiques tels que l'âge, la corpulence et la créatinine urinaire sont des déterminants majeurs des variations urinaires des dérivés diéthylés des OP, l'influence de l'alimentation (d'origine végétale mais aussi animale) et de l'usage d'insecticides dans le logement n'est pas négligeable.

4. Bibliographie

Anses, Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2). Tome 2 : résidus de pesticides, additifs, acrylamide, hydrocarbures aromatiques polycycliques. Maison Alfort : Anses; 2011. 405 p. [consulté le 20/06/2012]. <http://www.anses.fr/Documents/PASER2006sa0361Ra2.pdf>

Anses. Avis de l'Anses relatif au programme 2013 de surveillance des résidus de pesticides dans les aliments, Saisine n°2012-SA-0178, Avis du 7 décembre 2012. 26 pages + annexes.

Anses, Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Exposition de la population générale aux résidus de pesticides en France. Synthèse des données d'utilisation, de contamination des milieux et d'imprégnation de la population [Internet]. Maison Alfort : Anses; 2010. 365 p. <http://www.observatoire-pesticides.fr/>

Anses. Étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (Inca 2, 2006-2007). Maison Alfort : Anses; 2009a.

Anses. Appui scientifique et technique relatif à l'identification des aliments contributeurs aux apports en résidus de pesticides. Document technique AQR-PC/AN/2009-416. 25-11-2009b.

Aprèa C, Strambi M, Novelli MT, Lunghini L, Bozzi N. Biologic monitoring of exposure to organophosphorus pesticides in 195 Italian children. *Environ Health Perspect* 2000;108(6):521-525. DOI : sc271_5_1835 [pii]

Aprèa C, Sciarra G, Orsi D, Boccalon P, Sartorelli P, Sartorelli E. Urinary excretion of alkylphosphates in the general population (Italy). *Sci Total Environ* 1996;177(1-3):37-41.

Atmosf'Air Bourgogne. Campagne de mesures de pesticides en air extérieur et intérieur. Dijon : Atmosf'Air Bourgogne ; 2006. 35 p. [consulté le 28/06/2012]. <http://www.atmosfair-bourgogne.org/tele/AB54-Pesticides%202006.pdf>

Azaroff LS. Biomarkers of exposure to organophosphorous insecticides among farmers' families in rural El Salvador : factors associated with exposure. *Environ Res* 1999;80(2 Pt 1) :138-147. DOI : S0013-9351(98)93877-4 [pii];10.1006/enrs.1998.3877

Barr DB, Wong LY, Bravo R, Weerasekera G, Odetokun M, Restrepo P, Kim DG, Fernandez C, Whitehead RD, Perez J, Gallegos M, Williams BL, Needham LL. Urinary concentrations of dialkylphosphate metabolites of organophosphorus pesticides : National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8(8):3063-3098. DOI : 10.3390/ijerph8083063 [doi];ijerph-08-03063 [pii]

Barr DB, Bravo R, Weerasekera G, Caltabiano LM, Whitehead RD, Jr, Olsson AO, Caudill SP, Schober SE, Pirkle JL, Sampson EJ, Jackson RJ, Needham LL. Concentrations of dialkyl phosphate metabolites of organophosphorus pesticides in the U.S. population. *Environ Health Perspect* 2004;112(2):186-200.

Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, Lüdecke A, Schultz C, Seiwert M, Kolossa-Gehring M. German Environmental survey for children 2003/2006 – GerES IV. Human biomonitoring. Levels of selected substances in blood and urine of children in Germany. Berlin : UBA; rapport 2008. 85 p. <http://www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/3355.pdf>

Becker K, Seiwert M, Angerer J, Kolossa-Gehring M, Hoppe HW, Ball M, Schulz C, Thumulla J, Seifert B. GerES IV pilot study : assessment of the exposure of German children to organophosphorus and pyrethroid pesticides. *Int J Hyg Environ Health* 2006;209(3):221-233. DOI : S1438-4639(06)00005-8 [pii];10.1016/j.ijheh.2005.12.002 [doi]

Berman T, Spungen J, Goldsmith R, Grotto I. Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Israel. Ministry of Health Report, Israël. 2012: 67 p.

Blanchard O. Mise au point des techniques de prélèvement et d'analyse des biocides dans l'environnement intérieur, Rapport Ineris – OQAI. Verneuil-en-Halatte : Ineris; 2001. 37 p. [consulté le 26/06/2012]. <http://www.ineris.fr/centredoc/cr376.pdf>

Bouvier G. Contribution à l'évaluation de la population francilienne aux pesticides. Thèse de Doctorat. Université René Descartes - Paris V; 2005a. 220 p. [consulté le 20/06/2012a]. <http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00281181/fr/>

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* 2005b;8(6):485-512. DOI : U081N27322001871 [pii];10.1080/10937400591007284 [doi]

Bradman A, Castorina R, Barr DB, Chevrier J, Harnly M, Eisen E, McKone T, Harley K, Holland N, Eskenazi B. Determinants of organophosphorus pesticide urinary metabolite levels in young children living in an agricultural community. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8(4):1061-1083. DOI: 10.3390/ijerph8041061 [doi];ijerph-08-01061 [pii]

CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta : Centers for Disease Control and Prevention; 2009. 529 p. <http://www.cdc.gov/exposurereport>

CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Updated Tables, March, 2013. Atlanta. 2013. 317 p.

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):9342-9351. DOI : 10.1021/jf303116p [doi]

Chevrier C, Petit C, Limon G, Monfort C, Durand G, Cordier S. Biomarqueurs d'exposition urinaire aux pesticides des femmes enceintes de la cohorte Pelagie réalisée en Bretagne, France (2002-2006) [Internet]. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2009;Hors-Série:23-27. <http://www.invs.sante.fr/beh/>

- Circ, Centre international de recherche sur le cancer. Monographies du Circ sur l'Evaluation des Risques de Cancérogénicité pour l'Homme. Organisation Mondiale de la Santé (MAJ : 20/06/2012); <http://monographs.iarc.fr/FR/Classification/index.php>
- Crepet A. Méthode statistique pour la détermination des principaux mélanges de pesticides auxquels la population française est exposée. Colloque 2011 de l'ARET (Association pour la Recherche en Toxicologie).
- Desmettes P. Phase 1 du programme Habit'air Nord-Pas-de-Calais. Arras : Comité départemental d'habitat et d'aménagement rural Pas-de-Calais (CDHR62); 2006. 78 p. http://pmb.santenpdc.org/doc_num.php?explnum_id=565
- DGCCRF. Rapport 2006 sur les plans de surveillance et de contrôles des résidus de pesticides dans les denrées d'origine végétale, Note d'information n°2008-101. Paris : DGCCRF; 2008.
- Engel SM, Wetmur J, Chen J, Zhu C, Barr DB, Canfield RL, Wolff MS. Prenatal exposure to organophosphates, paraoxonase 1, and cognitive development in childhood. *Environ Health Perspect* 2011;119(8):1182-1188. DOI: 10.1289/ehp.1003183 [doi]
- Engel SM, Berkowitz GS, Barr DB, Teitelbaum SL, Siskind J, Meisel SJ, Wetmur J, Wolff MS. Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort. *Am J Epidemiol* 2007;165(12):1397-1404. DOI : kwm029 [pii];10.1093/aje/kwm029 [doi]
- Heudorf U, Angerer J. Metabolites of organophosphorous insecticides in urine specimens from inhabitants of a residential area. *Environ Res* 2001;86(1):80-87. DOI : 10.1006/enrs.2001.4237 [doi];S0013-9351(01)94237-9 [pii]
- Loewenherz C, Fenske RA, Simcox NJ, Bellamy G, Kalman D. Biological monitoring of organophosphorus pesticide exposure among children of agricultural workers in central Washington State. *Environ Health Perspect* 1997;105(12):1344-1353.
- Lovasi GS, Quinn JW, Rauh VA, Perera FP, Andrews HF, Garfinkel R, Hoepner L, Whyatt R, Rundle A. Chlorpyrifos exposure and urban residential environment characteristics as determinants of early childhood neurodevelopment. *Am J Public Health* 2011;101(1):63-70. DOI : AJPH.2009.168419 [pii];10.2105/AJPH.2009.168419 [doi]
- Lu C, Barr DB, Pearson MA, Waller LA. Dietary intake and its contribution to longitudinal organophosphorus pesticide exposure in urban/suburban children. *Environ Health Perspect* 2008;116(4):537-542. DOI : 10.1289/ehp.10912 [doi]
- Ministère de l'agriculture et de l'agroalimentaire. e-phy. Le catalogue des produits phytopharmaceutiques et de leurs usages, des matières fertilisantes et des supports de culture homologués en France. Ministère de l'agriculture et de l'agroalimentaire [mis à jour le 2012; consulté le 25/06/2012]. <http://e-phy.agriculture.gouv.fr/>
- Naeher LP, Tolve NS, Egeghy PP, Barr DB, Adetona O, Fortmann RC, Needham LL, Bozeman E, Hilliard A, Sheldon LS. Organophosphorus and pyrethroid insecticide urinary metabolite concentrations in young children living in a southeastern United States city. *Sci Total Environ* 2010;408(5):1145-1153. DOI : S0048-9697(09)00965-6 [pii];10.1016/j.scitotenv.2009.10.022 [doi]
- Nougadère A, Reninger JC, Volatier JL, Leblanc JC. Chronic dietary risk characterization for pesticide residues : a ranking and scoring method integrating agricultural uses and food contamination data. *Food Chem Toxicol* 2011;49(7):1484-1510. DOI : S0278-6915(11)00093-7 [pii];10.1016/j.fct.2011.03.024 [doi]
- Nougadère A, Sirot V, Kadar A, Fastier A, Truchot E, Vergnet C, Hommet F, Bayle J, Gros P, Leblanc JC. Total diet study on pesticide residues in France : levels in food as consumed and chronic dietary risk to consumers. *Environ Int* 2012;45:135-150. DOI : S0160-4120(12)00033-5 [pii];10.1016/j.envint.2012.02.001 [doi]
- Rezg R, Mornagui B, Benahmed M, Chouchane SG, Belhajmida N, Abdeladhim M, Kamoun A, El-fazaa S, Gharbi N. Malathion exposure modulates hypothalamic gene expression and induces dyslipidemia in Wistar rats. *Food Chem Toxicol* 2010;48(6):1473-1477. DOI : S0278-6915(10)00162-6 [pii];10.1016/j.fct.2010.03.013 [doi]
- Rothlein J, Rohlman D, Lasarev M, Phillips J, Muniz J, McCauley L. Organophosphate pesticide exposure and neurobehavioral performance in agricultural and non-agricultural Hispanic workers. *Environ Health Perspect* 2006;114(5):691-696.
- Saieva C, Aprea C, Tumino R, Masala G, Salvini S, Frasca G, Giurdanella MC, Zanna I, Decarli A, Sciarra G, Palli D. Twenty-four-hour urinary excretion of ten pesticide metabolites in healthy adults in two different areas of Italy (Florence and Ragusa). *Sci Total Environ* 2004;332(1-3):71-80. DOI : 10.1016/j.scitotenv.2004.02.026 [doi];S0048-9697(04)00267-0 [pii]
- Santé Canada. Rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 1 (2007 à 2009). Ottawa : Santé Canada; 2010. 300 p. [consulté le 01/06/2012]. <http://www.santecanada.gc.ca>
- Sidell FR. Clinical effects of organophosphorus cholinesterase inhibitors. *J Appl Toxicol* 1994;14(2):111-113.
- Testud F, Garnier R, Delemotte B. Les Organophosphorés. In : Toxicologie humaine des produits phytosanitaires. Paris : Eska-Lacassagne; 2001 : 67-90.
- Young JG, Eskenazi B, Gladstone EA, Bradman A, Pedersen L, Johnson C, Barr DB, Furlong CE, Holland NT. Association between in utero organophosphate pesticide exposure and abnormal reflexes in neonates. *Neurotoxicology* 2005;26(2):199-209.

2. Information générale

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

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

Dans les formulations commerciales, les pyréthrinoïdes sont généralement associés à des synergistes (butoxyde de pipéronyle) et à des vecteurs (en particulier des solvants organiques : généralement des mélanges d'hydrocarbures), parfois aussi à d'autres matières actives (en particulier, des insecticides organophosphorés).

Sources d'exposition et utilisations

Utilisations

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

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

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

L'étude Expop⁹, réalisée par le laboratoire santé publique-environnement de la faculté de pharmacie de Paris V et l'Inéris, entre 2002 et 2005 en Ile de France, a permis de décrire de façon qualitative et quantitative les pratiques d'utilisation de pesticides dans 130 foyers franciliens non ruraux [Bouvier 2005a et b]. Les pyréthrinoïdes étaient les insecticides les plus fréquemment retrouvés dans les logements (présents dans 88,5 % d'entre eux).

Devenir dans l'environnement

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

Les pyréthrinoïdes sont très liposolubles, neutres, peu volatils et instables chimiquement, sensibles en particulier à l'oxydation, même si cette dernière caractéristique est moins vraie avec les dérivés cyanés. Les pyréthrinoïdes présents dans l'air sont rapidement dégradés par photolyse ; leur demi-vie dans l'air n'est que de quelques minutes à quelques jours. Dans l'eau, à proximité de la surface, les pyréthrinoïdes sont également dégradés rapidement par photolyse ; ils subissent aussi une hydrolyse qui est lente à pH acide ou neutre et rapide à pH alcalin ; enfin, en milieu aqueux, ils sont également dégradables par divers micro-organismes ; globalement, la demi-vie des pyréthrinoïdes dans l'eau est de quelques heures à quelques semaines, suivant les composés concernés et les conditions ambiantes. La dégradation dans les sols est un peu moins rapide, avec des demi-vies de quelques jours à quelques mois, selon les composés et la nature du sol ; la photolyse joue un rôle

important pour la dégradation des dépôts de surface ; en profondeur, les micro-organismes sont l'élément déterminant ; globalement, la demi-vie des pyréthrinoïdes dans les sols et sur les surfaces est de quelques jours à plusieurs mois. Lorsqu'ils sont cependant présents dans l'eau, les pyréthrinoïdes ont tendance à se bioaccumuler dans les organismes aquatiques pour lesquels ils ont une toxicité élevée [ATSDR 2003], contrairement à ce qui est observé pour les mammifères.

Sources d'exposition humaine

L'exposition de la population générale aux pyréthrinoïdes provient principalement de l'alimentation ou de l'utilisation domestique d'insecticides. Certaines études montrent aussi des niveaux supérieurs parmi les populations rurales, laissant supposer un impact possible des utilisations agricoles à proximité du lieu de résidence.

En population générale, l'exposition se fait majoritairement par **voie orale**, notamment à travers la consommation de fruits et légumes, fréquemment traités par des pyréthrinoïdes. Les résultats des analyses menées dans le cadre de plan de surveillance des fruits et légumes en 2006 par la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes) [DGCCRF 2008] montrent que la lambda-cyhalothrine figurait parmi les substances actives les plus fréquemment détectées dans les fruits et légumes, et que la cyperméthrine était à l'origine de non-conformités, la teneur mesurée notamment dans des poivrons, le céleri ou les haricots frais excédant la limite maximale de résidus (LMR). La deltaméthrine et la bifenthrine faisaient également partie des substances les plus fréquemment détectées dans les céréales. Les analyses menées par la DGAL (Direction générale de l'alimentation) en 2005-2006 montraient que la cyfluthrine, la cyperméthrine, la perméthrine et la deltaméthrine, ainsi que leurs métabolites étaient détectés dans les denrées d'origine animale. Entre 2004 et 2006, d'autres analyses menées par la DGAL ont mis en évidence la présence de perméthrine et de deltaméthrine dans des produits de la pêche. Aux États-Unis, leur usage a d'ailleurs été restreint à proximité de réserves d'eau. Les vignes étant également traitées avec cette famille de substances, la consommation de raisins et/ou de vin représente une contribution importante à la dose ingérée via l'alimentation.

Dans le cadre de l'Étude de l'Alimentation Totale 2 (EAT2), 14 pyréthrinoïdes ont été analysés dans 194 types d'aliments, contributeurs connus ou supposés à l'exposition [Anses 2011]. Parmi les aliments étudiés, certains fruits (raisins, oranges, poires, pêches, fraises, pommes), le froment (blé) et les tomates ont été identifiés comme les plus gros contributeurs à l'exposition alimentaire aux pyréthrinoïdes [Anses 2009].

La bifenthrine et la lambda-cyhalothrine sont les pyréthrinoïdes les plus fréquemment détectés (>2% des échantillons analysés) dans les aliments tels que consommés d'EAT2 : pêches, poires, pommes, raisins blancs et salades. La bifenthrine est également détectée dans 33 % des échantillons composites de fraises fraîches et 44 % des échantillons composites de tomates analysés. La lambda-cyhalothrine est également détectée dans 19 % des échantillons composites d'épinards analysés et dans un échantillon composite d'abricots. Les niveaux d'exposition alimentaire chronique en bifenthrine et en lambda-cyhalothrine ont été estimés entre 0,01 et 0,3 µg/kg pc/jour pour les individus les plus exposés (95^e percentile d'exposition) [Nougadère, 2012]. Aucun dépassement de DJA n'a été mis en évidence dans la population étudiée et les 95^{es} percentiles d'exposition sont respectivement de 2 % et 6 % de la DJA. D'autres pyréthrinoïdes ont été détectés dans EAT2 telles que l'acrinathrine dans des échantillons composites de fraises et de pêches fraîches, la cyfluthrine dans des échantillons de raisins blancs frais et la perméthrine dans des échantillons de haricots [Anses, 2011]. Aucun dépassement de LMR n'a été mis en évidence pour les pyréthrinoïdes détectés dans EAT2 [Anses, 2011]. L'exposition alimentaire chronique à l'ensemble de ces pyréthrinoïdes présents dans l'alimentation devrait contribuer de façon non négligeable à l'exposition totale.

Par ailleurs, l'exposition aux pyréthrinoïdes peut se faire par ingestion de poussières contaminées par ces substances lors d'une application récente à l'intérieur du logement, particulièrement chez les enfants [Becker 2006].

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

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

Devenir dans l'organisme et effets sanitaires

Devenir dans l'organisme

Étant liposolubles, les pyréthrinoïdes peuvent traverser les membranes cellulaires. L'absorption respiratoire est rapide, mais elle n'a pas été précisément quantifiée. L'absorption digestive correspond à 30-60 % de la dose ingérée et le pic plasmatique est observé 3-4 heures après la prise. L'absorption cutanée est plus faible ; elle a été évaluée à 0,3-1,8 % chez des volontaires humains ; des passages beaucoup plus importants ont été observés chez le cobaye et le rat (jusqu'à 46 %), mais ces résultats expérimentaux doivent être considérés avec prudence, non seulement à cause de fortes différences interspécies de la perméabilité de la peau, mais aussi parce que chez les animaux de laboratoire, le dépôt cutané d'un agent permet aussi son absorption digestive, par léchage (intra et interindividuel) du site d'application. En outre, le contact cutané direct avec des

pyréthrinoïdes, entraînant des réactions désagréables d'intolérance locale, un contact prolongé, suffisant pour permettre un passage systémique toxicologiquement significatif est improbable, si la peau n'est pas lésée. Le passage transcutané est très augmenté, en cas de lésions de la peau. Les pyréthrinoïdes absorbés sont distribués dans l'organisme. Les produits inchangés étant liposolubles, on devrait les retrouver en concentrations plus élevées dans les tissus riches en lipides (tissu adipeux, système nerveux central). Cependant, ils sont rapidement hydrolysés, dès leur absorption et même, dès le tube digestif ; les métabolites sont beaucoup moins lipophiles. In fine, c'est au niveau du foie et des reins (principal site du métabolisme et principaux émonctoires) que sont mesurées les concentrations les plus élevées de la somme des pyréthrinoïdes et de leurs métabolites. Les pyréthrinoïdes et leurs métabolites passent facilement la barrière placentaire. L'excrétion lactée est faible et concerne principalement les pyréthrinoïdes inchangés (les plus liposolubles).

La première étape du métabolisme de tous les pyréthrinoïdes actuellement commercialisés est une hydrolyse de la liaison ester. Elle est suivie de diverses réactions d'oxydation et/ou de conjugaison des premiers métabolites formés. Chez les mammifères, les estérases étant ubiquitaires, la première étape métabolique peut se produire dans tous les tissus et le sang et dès le tube digestif, en cas d'ingestion. Elle est rapide et les métabolites produits ont une faible toxicité, ce qui explique la bonne tolérance de ces insecticides chez les mammifères. Les insecticides organophosphorés sont de forts inhibiteurs de nombreuses estérases ; en conséquence, quand ils sont associés à des pyréthrinoïdes, ils magnifient la toxicité de ces derniers et à exposition constante, diminue l'excrétion de leurs métabolites urinaires, ce qui est possiblement à l'origine d'interférences gênantes pour la surveillance biologique de l'exposition aux pyréthrinoïdes [Hirosawa 2011].

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

Les métabolites urinaires des pyréthrinoïdes peuvent être spécifiques d'un agent (par exemple, l'acide cis-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique (cis-Br₂CA), métabolite spécifique de la deltaméthrine ou l'acide 2-méthyl-3-phénylbenzoïque, métabolite de la bifenthrine) ou être communs à plusieurs insecticides. Ainsi :

- l'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA) est un métabolite de la lambda-cyhalothrine, la cyperméthrine, la deltaméthrine, de l'esfenvalérate, de la fenpropathrine, du flucytrinate, du fluvalinate, la perméthrine, la d-phénothrine et de la tralométhrine ;
- l'acide trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique (trans-Cl₂CA), un métabolite de la cyfluthrine, la trans-cyperméthrine et la trans-perméthrine,
- l'acide cis-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique (cis-Cl₂CA), un métabolite de la cyfluthrine, la cis-cyperméthrine et la cis-perméthrine,
- l'acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque (F-PBA), un métabolite de la cyfluthrine et de la fluméthrine.

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

La vitesse d'élimination et les proportions respectives des différents métabolites produits dépendent de la molécule mère mais également de la voie d'absorption [Leng 1997]. Par exemple, après exposition à la cyperméthrine par voie cutanée, le ratio de trans/cis-Cl₂CA est d'environ 1:1, alors que ce ratio est de l'ordre de 2:1 après exposition par voie orale ou inhalation [Woollen 1992]. L'élimination de ces métabolites, principalement par voies rénale et biliaire, est rapide, avec des demi-vies biologiques allant de 8 à 27 heures.

Effets sanitaires

Par comparaison avec d'autres classes d'insecticides (dont les organochlorés, les organophosphorés et les carbamates), les pyréthrinoïdes sont moins toxiques chez l'homme et l'animal, en particulier les mammifères. En effet, si en général ils sont relativement peu toxiques pour les mammifères, les pyréthrinoïdes sont des insecticides de synthèse très toxiques pour les organismes aquatiques et les animaux à sang froid. La plus faible toxicité chez les mammifères s'explique par une hydrolyse rapide [ATSDR 2003].

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

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

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

Des **effets perturbateurs endocriniens** de plusieurs pyréthrinoïdes sont rapportés. Plusieurs de ces agents (en particulier, la bifenthrine, la lambda-cyhalothrine, la cyperméthrine et le fenvalérate) ont induit une hypothyroïdie chez le rat et/ou la souris. Une diminution des concentrations circulantes de testostérone a également été observée chez des rats mâles exposés à divers pyréthrinoïdes dont la cyperméthrine et la deltaméthrine ; des altérations de la qualité du sperme et de la fertilité associées à ces anomalies des concentrations circulantes d'hormones sexuelles sont également rapportées. Plusieurs études indiquent également une association entre l'excrétion urinaire de métabolites de pyréthrinoïdes et une altération de la qualité du sperme et/ou des altérations des concentrations circulantes des hormones sexuelles et/ou thyroïdiennes chez des individus de sexe masculin de la population générale [Ji 2011 ; Meeker 2009 et 2008 ; Han 2008 ; Xia 2008 ; Perry 2007]. De même, plusieurs publications rapportent des altérations du spermogramme et/ou des effets génotoxiques sur les spermatozoïdes associés à l'exposition professionnelle à des pyréthrinoïdes, en particulier au fenvalérate [Lifeng 2006 ; Bian 2004 ; Kamijima 2004 ; Xia 2004].

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

Interprétation des niveaux urinaires de pyréthrinoïdes

En raison de la durée de vie courte des pyréthrinoïdes dans l'organisme, la présence de métabolites de ces substances dans les milieux biologiques correspond à une exposition récente (au cours des derniers jours). Les métabolites analysés sont généralement communs à plusieurs pesticides, seuls certains (Br₂CA pour la deltaméthrine par exemple) sont spécifiques à une substance.

Le rapport entre les isomères trans et cis de l'acide 3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique (Cl₂CA) est un indicateur de la voie d'exposition aux substances parentes de ces métabolites.

3. Concentrations urinaires de métabolites des pyréthrinoïdes dans la population française adulte

Les principaux pyréthrinoïdes et leurs métabolites urinaires sont présentés dans le tableau 99.

Tableau 99 - Pyréthrinoïdes et leurs métabolites				
Pesticides (N° CAS)	3-PBA	cis-Cl ₂ CA trans-Cl ₂ CA	F-PBA	Br ₂ CA
Cyfluthrine (68359-37-5)		•	•	
lambda-Cyhalothrine (91465-08-6)	•			
Cyperméthrine (52315-07-8)	•	•		
Cyphénothrine	•			
Deltaméthrine (52918-63-5)	•			•
Fenpropathrine (39515-41-8)	•			
Fenvalérate	•			
Flumethrine			•	
Fluvalinate-tau (102851-06-9)	•			
Perméthrine (52645-53-1)	•	•		
Phénothrine	•			
Tralométhrine (66841-25-6)	•			

Acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA)

L'acide 3-phénoxybenzoïque est un métabolite commun à de nombreux pyréthrinoïdes.

Acide cis-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique (Br₂CA)

L'acide cis-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique est un métabolite spécifique de la deltaméthrine.

Acide cis-3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique (cis-Cl₂CA)

L'acide cis-3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique est un métabolite de la cis-perméthrine (un des deux isomères de la perméthrine), de la cyperméthrine et de la cyfluthrine.

Acide trans-3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique (trans-Cl₂CA)

L'acide trans-3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique est un métabolite de la trans-perméthrine (un autre isomère de la perméthrine), de la trans-cyperméthrine, et de la trans-cyfluthrine.

Acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque (F-PBA)

L'acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque est un métabolite de la cyfluthrine et de la fluméthrine.

La transformation des pyréthrinoïdes en acide 3-PBA, cis ou trans-Cl₂CA, Br₂CA ou F-PBA pouvant survenir dans l'organisme humain comme dans l'environnement, la détection de ces métabolites dans l'urine peut refléter l'exposition des sujets aux pyréthrinoïdes parents comme à leurs métabolites présents dans l'environnement.

La présence d'une quantité mesurable de ces métabolites des pyréthrinoïdes dans l'urine est un indicateur de l'exposition aux pyréthrinoïdes, mais ne signifie pas qu'il en résultera nécessairement des effets nocifs pour la santé. Les données présentées ci-dessous peuvent aider à déterminer si les personnes concernées ont été exposées à des niveaux de pyréthrinoïdes plus élevés que ceux de la population générale.

3.1 Distribution des concentrations urinaires de métabolites des pyréthrinoïdes

Les concentrations urinaires des métabolites des pyréthrinoïdes (3-PBA, F-PBA, Br₂CA, cis-Cl₂CA, trans-Cl₂CA) ont été mesurées dans la population française, à partir de mesures réalisées dans un sous-échantillon de 396 participants à l'étude ENNS âgés de 18 à 74 ans. Ces individus ont été choisis de façon à constituer un échantillon représentatif de la population française.

Les cinq métabolites étudiés ont été quantifiés dans 30 à 98 % des échantillons analysés.

Les concentrations moyennes les plus élevées de métabolites de pyréthrinoïdes étaient celles du 3-PBA, deux fois supérieures à celles du trans-Cl₂CA et du Br₂CA, elles-mêmes deux fois plus élevées que celles du cis-Cl₂CA. Quant au F-PBA, bien que détecté dans tous les échantillons, il n'a pu être quantifié que dans moins d'un tiers d'entre eux.

Le rapport trans/cis Cl₂CA dans la population française était environ égal à 2/1, indiquant une exposition se faisant principalement par voie orale ou respiratoire, plutôt que par voie cutanée.

Les sujets avec les concentrations les plus élevées de 3-PBA avaient généralement aussi les valeurs les plus élevées de cis- ou de trans-Cl₂CA. Ils étaient, en revanche, différents de ceux qui avaient les plus fortes concentrations urinaires de Br₂CA. Parmi les 7 sujets les plus fortement imprégnés par les pyréthrinoïdes, trois travaillaient en milieu hospitalier. Cela tend à suggérer une exposition professionnelle, certains pyréthrinoïdes pouvant en effet être utilisés à l'hôpital dans le cadre de traitements contre la gale, ou pour la lutte antivectorielle dans les locaux.

3.1.1 Acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA)

La concentration urinaire d'acide 3-phénoxybenzoïque a pu être quantifiée chez la plupart des participants (98,5 %), avec des limites de détection et de quantification égales respectivement à 0,03 µg/L et 0,1 µg/L. Comme indiqué dans les tableaux 100 et 101, la concentration urinaire moyenne de 3-PBA était de 0,72 µg/g de créatinine (ou de 0,74 µg/L) et la médiane de 0,63 µg/g de créatinine (0,65 µg/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 3,48 µg/g de créatinine (4,36 µg/L). Un pour cent de la population avait des résultats de dosages supérieurs à 6,5 µg/g de créatinine (ou 7,69 µg/L ; P99) avec une valeur maximale de 63,2 µg/g de créatinine (58,3 µg/L).

Tableau 100 - Distribution des concentrations urinaires de 3-PBA (µg/g de créatinine) dans la population adulte française - ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	396	0,72	[0,64 ; 0,81]	0,24	0,38	0,63	1,40	2,14	3,48	[2,42 ; 5,70]
Genre										
Femmes	139	0,83	[0,69 ; 0,99]	0,27	0,47	0,68	1,64	2,63	5,43	[2,67 ; 5,96]
Hommes	257	0,63	[0,54 ; 0,73]	0,22	0,31	0,61	1,12	1,88	2,43	[1,90 ; 3,28]
Âge (ans)										
18 à 39	123	0,70	[0,60 ; 0,83]	0,23	0,35	0,62	1,49	1,96	3,45	[2,02 ; 5,09]
40 à 59	191	0,77	[0,65 ; 0,91]	0,25	0,44	0,69	1,37	2,38	3,41	[2,22 ; 5,75]
60 à 74	82	0,67	[0,48 ; 0,95]	0,22	0,36	0,60	1,07	2,05	3,73	[1,67 ; 5,96]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance

Tableau 101 - Distribution des concentrations urinaires de 3-PBA (µg/L) dans la population adulte française (18-74 ans) – ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	396	0,74	[0,66 ; 0,84]	0,23	0,34	0,65	1,48	2,87	4,36	[3,41 ; 6,15]
Genre										
Femmes	139	0,74	[0,62 ; 0,88]	0,24	0,34	0,63	1,48	3,13	5,15	[2,99 ; 6,19]
Hommes	257	0,75	[0,64 ; 0,88]	0,23	0,38	0,73	1,46	2,69	4,31	[2,87 ; 6,98]
Âge (ans)										
18 à 39	123	0,95	[0,80 ; 1,14]	0,25	0,42	0,81	1,96	3,45	6,04	[2,99 ; 7,08]
40 à 59	191	0,73	[0,61 ; 0,87]	0,24	0,35	0,69	1,30	2,61	4,33	[2,72 ; 6,06]
60 à 74	82	0,45	[0,33 ; 0,60]	0,16	0,23	0,38	0,87	1,44	2,01	[1,07 ; 2,44]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance

3.1.2 Acide cis-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique (Br₂CA)

La concentration urinaire de Br₂CA a pu être quantifiée chez 83,1 % des participants, avec des limites de détection et de quantification égales respectivement à 0,03 µg/L et 0,1 µg/L. La concentration moyenne de Br₂CA était de 0,36 µg/g de créatinine (ou de 0,37 µg/L), la médiane de 0,35 µg/g de créatinine (0,36 µg/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 2,18 µg/g de créatinine (2,33 µg/L). Un pour cent de la population avait des résultats de dosages supérieurs à 8,0 µg/g de créatinine (ou 17,9 µg/L ; P99) avec une valeur maximale de 11,7 µg/g de créatinine (18,6 µg/L).

Tableau 102 - Distribution des concentrations urinaires du Br₂CA (µg/g de créatinine) dans la population adulte française - ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	396	0,36	[0,31 ; 0,41]	0,096	0,17	0,35	0,67	1,30	2,18	[0,98 ; 3,38]
Genre										
Femmes	139	0,35	[0,28 ; 0,45]	0,08	0,16	0,38	0,73	1,42	2,55	[0,81 ; 4,29]
Hommes	257	0,36	[0,30 ; 0,43]	0,11	0,18	0,34	0,60	1,12	2,09	[0,17 ; 4,01]
Âge (ans)										
18 à 39	123	0,37	[0,30 ; 0,45]	0,09	0,16	0,34	0,55	1,69	4,74	[1,73 ; 7,75]
40 à 59	191	0,36	[0,30 ; 0,44]	0,10	0,17	0,38	0,68	1,22	1,87	[1,46 ; 2,27]
60 à 74	82	0,34	[0,25 ; 0,46]	0,10	0,16	0,28	0,73	1,08	1,55	[0,59 ; 2,51]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance

Tableau 103 - Distribution des concentrations urinaires du Br₂CA (µg/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	396	0,37	[0,31 ; 0,43]	0,079	0,16	0,36	0,72	1,33	2,33	[0,48 ; 4,20]
Genre										
Femmes	139	0,32	[0,25 ; 0,40]	0,07	0,11	0,34	0,66	1,28	2,25	[-0,28 ; 4,77]
Hommes	257	0,43	[0,35 ; 0,53]	0,11	0,21	0,41	0,76	1,55	2,26	[-2,17 ; 6,68]
Âge (ans)										
18 à 39	123	0,49	[0,40 ; 0,61]	0,11	0,24	0,45	0,91	2,08	6,29	[-1,78 ; 14,36]
40 à 59	191	0,34	[0,27 ; 0,43]	0,07	0,14	0,37	0,72	1,17	1,86	[0,56 ; 3,15]
60 à 74	82	0,22	[0,15 ; 0,32]	0,06	0,09	0,23	0,48	0,73	1,06	[0,37 ; 1,74]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance

3.1.3 Acide cis- 3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique (cis-Cl₂CA)

Environ la moitié des concentrations urinaires de cis-Cl₂CA ont pu être quantifiées dans l'urine (56,1 %) avec des limites de détection et de quantification égales respectivement à 0,03 µg/L et 0,1 µg/L. La concentration moyenne de cis-Cl₂CA était de 0,16 µg/g de créatinine (ou de 0,17 µg/L), la médiane de 0,14 µg/g de créatinine (0,13 µg/L).

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 1,24 µg/g de créatinine (1,42 µg/L). Un pour cent de la population avait une concentration urinaire supérieure à 2,1 µg/g de créatinine (ou 4,1 µg/L ; P99) et la valeur maximale était de 17,9 µg/g de créatinine (14,9 µg/L).

Tableau 104 - Distribution des concentrations urinaires de cis-Cl₂CA (µg/g de créatinine) dans la population adulte française - ENNS 2006/7

Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	396	0,16	[0,14 ; 0,19]	0,048	0,077	0,14	0,29	0,82	1,24	[0,77 ; 1,71]
Genre										
Femmes	139	0,20	[0,15 ; 0,25]	0,06	0,09	0,16	0,33	0,98	1,31	[1,04 ; 1,58]
Hommes	257	0,13	[0,11 ; 0,16]	0,04	0,06	0,11	0,22	0,63	0,83	[0,63 ; 1,02]
Âge (ans)										
18 à 39	123	0,16	[0,13 ; 0,20]	0,05	0,07	0,14	0,29	0,84	1,43	[0,99 ; 1,87]
40 à 59	191	0,17	[0,13 ; 0,21]	0,05	0,08	0,14	0,35	0,81	0,97	[0,64 ; 1,30]
60 à 74	82	0,15	[0,10 ; 0,24]	0,05	0,08	0,12	0,23	0,62	1,41	[0,84 ; 1,98]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance

Tableau 105 - Distribution des concentrations urinaires de cis-Cl₂CA (µg/L) dans la population adulte française ENNS 2006/7

Percentiles										
	n	MG	IC MG	10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	396	0,17	[0,14 ; 0,20]	0,046	0,071	0,13	0,34	0,80	1,42	[0,67 ; 2,17]
Genre										
Femmes	139	0,17	[0,14 ; 0,22]	0,05	0,07	0,14	0,34	0,75	1,63	[0,72 ; 2,54]
Hommes	257	0,16	[0,13 ; 0,19]	0,05	0,07	0,12	0,32	0,82	1,20	[0,89 ; 1,51]
Âge (ans)										
18 à 39	123	0,22	[0,17 ; 0,28]	0,06	0,09	0,17	0,39	1,11	1,96	[1,06 ; 2,86]
40 à 59	191	0,16	[0,13 ; 0,20]	0,05	0,07	0,13	0,28	0,81	1,36	[1,00 ; 1,71]
60 à 74	82	0,10	[0,07 ; 0,15]	0,04	0,05	0,08	0,18	0,49	0,54	[0,28 ; 0,80]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance

3.1.4 Acide trans-3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique (trans-Cl₂CA)

La concentration urinaire de trans-Cl₂CA a pu être quantifiée chez 86,1 % des participants, avec des limites de détection et de quantification égales respectivement à 0,03 µg/L et 0,1 µg/L.

La concentration moyenne de trans-Cl₂CA est de 0,38 µg/g de créatinine (ou de 0,39 µg/L), la médiane de 0,31 µg/g de créatinine (0,31 µg/L) et le 95^e percentile de 2,64 µg/g de créatinine (3,85 µg/L).

Valeurs élevées

Un pour cent de la population avait une concentration urinaire supérieure à 6,3 µg/g de créatinine (ou 8,5 µg/L ; P99) avec une valeur maximale de 65,9 µg/g de créatinine (60,8 µg/L).

Tableau 106 - Distribution des concentrations urinaires du trans-Cl₂CA urinaire (µg/g de créatinine) dans la population adulte française - ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	396	0,38	[0,32 ; 0,45]	0,10	0,18	0,31	0,69	1,87	2,64	[0,99 ; 4,29]
Genre										
Femmes	139	0,45	[0,36 ; 0,57]	0,14	0,21	0,32	0,75	2,50	3,34	[1,89 ; 4,79]
Hommes	257	0,32	[0,25 ; 0,40]	0,09	0,13	0,25	0,64	1,65	1,84	[-0,14 ; 3,82]
Âge (ans)										
18 à 39	123	0,41	[0,33 ; 0,50]	0,12	0,19	0,33	0,73	1,85	2,44	[0,50 ; 4,38]
40 à 59	191	0,38	[0,30 ; 0,50]	0,09	0,17	0,31	0,89	2,22	2,52	[0,76 ; 4,27]
60 à 74	82	0,32	[0,20 ; 0,51]	0,10	0,15	0,26	0,65	1,65	3,06	[1,88 ; 4,24]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance

Tableau 107 - Distribution des concentrations urinaires du trans-Cl₂CA urinaire (µg/L) dans la population adulte française - ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	396	0,39	[0,33 ; 0,47]	0,091	0,18	0,31	0,89	2,11	3,85	[2,44 ; 5,27]
Genre										
Femmes	139	0,40	[0,32 ; 0,50]	0,10	0,20	0,31	0,73	1,90	4,61	[2,80 ; 6,41]
Hommes	257	0,38	[0,29 ; 0,50]	0,09	0,15	0,31	0,91	2,47	2,66	[1,54 ; 3,21]
Âge (ans)										
18 à 39	123	0,55	[0,44 ; 0,69]	0,15	0,23	0,41	1,04	2,65	4,55	[1,73 ; 7,38]
40 à 59	191	0,37	[0,28 ; 0,48]	0,08	0,15	0,29	0,71	2,40	3,45	[1,70 ; 5,20]
60 à 74	82	0,21	[0,14 ; 0,32]	0,06	0,09	0,19	0,40	1,07	1,35	[0,71 ; 1,98]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance

3.1.5 Acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque (F-PBA)

La concentration urinaire de F-PBA n'a pu être quantifiée que dans 29,8 % des cas, avec des limites de détection et de quantification égales respectivement à 0,03 µg/L et 0,1 µg/L. En raison du trop grand nombre de valeurs censurées, la concentration moyenne de F-PBA n'a pu être calculée. La médiane était inférieure à la limite de quantification.

Valeurs élevées

Le 95^e percentile était de 0,98 µg/g de créatinine (0,82 µg/L). Un pour cent de la population avait une concentration urinaire supérieure à 2,39 µg/g de créatinine (ou 1,87 µg/L ; P99) avec une valeur maximale de 8,10 µg/g de créatinine (12,32 µg/L).

Tableau 108 - Distribution des concentrations urinaires de F-PBA urinaire (µg/g de créatinine) dans la population adulte française - ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	396	-	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,11	0,52	0,98	[0,73 ; 1,41]
Genre										
Femmes	139	-	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,08	0,49	0,90	[0,33 ; 1,48]
Hommes	257	-	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,10	0,56	1,06	[0,71 ; 1,41]
Âge (ans)										
18 à 39	123	-	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,33	0,62	[0,47 ; 0,76]
40 à 59	191	-	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,09	0,55	1,26	[0,24 ; 2,28]
60 à 74	82	-	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,43	0,96	1,39	[1,02 ; 1,75]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance

Tableau 109 - Distribution des concentrations urinaires de F-PBA urinaire (µg/L) dans la population adulte française – ENNS 2006/7

	n	MG	IC MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC P95
Total (18-74 ans)	396	-	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,12	0,54	0,82	[0,64 ; 1,24]
Genre										
Femmes	139	-	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,12	0,55	0,78	[0,39 ; 1,17]
Hommes	257	-	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,12	0,46	0,82	[0,54 ; 1,10]
Âge (ans)										
18 à 39	123	-	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,35	0,63	[0,53 ; 0,73]
40 à 59	191	-	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,10	0,55	1,18	[0,49 ; 1,87]
60 à 74	82	-	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,32	0,61	0,82	[0,45 ; 1,19]

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance

3.2 Comparaisons nationales et internationales

Dans ENNS, les **concentrations urinaires de tous les métabolites mesurés des pyréthrinoïdes étaient plus élevées** que celles observées en Allemagne [Becker 2008 ; Heudorf 2006], au Canada [Santé Canada 2010] ou aux États-Unis [CDC 2009]. Comme dans les autres pays, le métabolite le plus fréquemment quantifiable était le 3-PBA, puisqu'il reflète l'exposition à de nombreux pyréthrinoïdes. Le Br₂CA, métabolite de la deltaméthrine, était bien plus souvent présent chez les personnes résidant en France que dans la population générale des autres pays, mais en concentration deux fois moindre que celle du 3-PBA. Le trans-Cl₂CA était présent en concentration voisine de celle du Br₂CA et le rapport trans/cis-Cl₂CA observé en France de 2/1, était semblable à ce qu'Heudorf a signalé en Allemagne [Heudorf 2004, 2001] ; ce rapport traduit une exposition aux pyréthrinoïdes plutôt par voie orale ou par inhalation que par voie cutanée, dans ces deux populations. Que ce soit en France, en Allemagne ou aux États-Unis, le F-PBA (métabolite spécifique de la cyfluthrine) a été plus rarement détecté au sein de la population générale. Les résultats des études les plus importantes sont présentés dans le tableau 110.

Une **étude française**, conduite dans le Limousin en 2011 sur 39 adultes volontaires issus de la population générale [Le Grand 2012], a montré avec des limites de détection et de quantification un peu plus basses que celles des méthodes de dosage mises en œuvre dans ENNS que le 3-PBA, le cis- et le trans-Cl₂CA, le Br₂CA et le F-PBA étaient quantifiables dans respectivement 100 % (vs 98,5 % dans ENNS), 97 % (vs 56,1 %), 100 % (vs 86,1 %), 97 % (vs 83,1 %) et 10 % (vs 29,8 %) des cas. Les concentrations urinaires des métabolites des pyréthrinoïdes mesurées dans cette étude limousine étaient globalement du même ordre de grandeur que dans ENNS.

En Allemagne, plusieurs études réalisées auprès de la population non exposée professionnellement aux pyréthrinoïdes indiquent que la population est bien moins exposée en Allemagne qu'en France et ceci, depuis au moins 10 ans.

C'est le cas de l'étude d'Heudorf [Heudorf 2004, 2001] réalisée en 1998 à Frankfort sur le Main, auprès de 1177 adultes et enfants issus de la population générale. Dans cette étude, les limites de détection étaient du même ordre, mais néanmoins supérieures aux limites de quantification de notre étude (LOD= 0,1 à 0,2 µg/L dans l'étude allemande ; LOD et LOQ respectivement égales à 0,03 et 0,1 µg/L dans ENNS). Dans l'étude Allemande, le trans-Cl₂CA et le cis-Cl₂CA avaient été détectés chez respectivement 60 et 30 % des sujets contre 86,1 % et 56,1 % d'échantillons quantifiés dans notre étude, le Br₂CA et le F-PBA n'étant détectés que dans 16 et 19 % des cas (83,1 % et 29,8 % de quantifiés dans notre étude). Le 3-PBA n'a pas été quantifié dans cette étude car sa limite de détection était trop élevée. Il n'y avait pas de différence significative des concentrations des métabolites des pyréthrinoïdes entre adultes et enfants allemands. Les percentiles 95 des concentrations urinaires utilisés pour l'établissement des valeurs de référence chez les adultes (cf. Annexe 5) étaient les suivants : 0,30 µg/L pour le Br₂CA, 0,51 µg/L pour le cis-Cl₂CA, 1,43 µg/L pour le trans-Cl₂CA et 0,27 µg/L pour le F-PBA.

Dans une étude plus récente [Egerer 2004] réalisée en 2003-2004 chez 211 adultes (19-75 ans), les niveaux urinaires étaient également bien plus bas que ceux de la population générale française. Dans cette étude, les limites de quantification des différents métabolites étaient du niveau de la limite de détection dans ENNS (0,02-0,03 µg/L), les médianes des concentrations urinaires de trans-Cl₂CA, cis-Cl₂CA et de Br₂CA étaient inférieures à la limite de quantification et celle de la concentration urinaire de 3-PBA était de 0,04 µg/L (dans ENNS, les valeurs correspondantes étaient de 0,13, 0,31, 0,36 et 0,65 µg/L). Cette étude allemande a montré, par ailleurs, que les concentrations urinaires de ces métabolites étaient très semblables selon qu'elles aient été obtenues à partir d'un prélèvement d'urine sur 24h, sur 8h ou sur un échantillon d'urine recueilli le matin.

Dans l'étude nationale GerES IV [Becker 2008], les concentrations de 3-PBA, trans-Cl₂CA, cis-Cl₂CA, Br₂CA et F-PBA ont été mesurées en 2003-2006, dans les urines de 598 enfants âgés de 3 à 14 ans. La limite de quantification était de 0,1 µg/L pour tous les métabolites. Le 3-PBA était détectable dans 98 % des échantillons et la médiane des concentrations était de 0,43 µg/L. Les valeurs correspondantes pour les trans-Cl₂CA, cis-Cl₂CA, Br₂CA et F-PBA étaient respectivement de 86 % et 0,25 µg/L, 60 % et 0,12 µg/L, 45 % et <0,1 µg/L, 19 % et <0,1 µg/L. Comparés aux niveaux observés chez les enfants allemands, les résultats français restent plus élevés ; par ailleurs, en Allemagne, les concentrations observées chez les enfants sont supérieures à celles rapportées en moyenne chez les adultes.

En considérant les études ci-dessus et celle de Schettgen [Schettgen 2002a], il semblerait que l'exposition des Allemands aux pyréthrinoïdes a décliné légèrement au cours du temps (1998, 2002, 2003-2004).

La commission allemande de biosurveillance humaine a établi des valeurs de références en population générale pour les métabolites cis-Cl₂CA, trans-Cl₂CA et 3-PBA, égales respectivement à 1 µg/L, 2 µg/L et 2 µg/L [Schulz 2011, 2009 ; Heudorf 2006] (cf. Annexe 5). Ces valeurs dépassent les 95^{es} percentiles de l'étude ENNS, mais les valeurs de référence allemandes ont été obtenues sur un échantillon au nombre de participants relativement faible, influençable par les concentrations extrêmes ; de plus, ces données sont assez anciennes chez les adultes.

Une étude a récemment été conduite au **Royaume-Uni** (Angleterre, Ecosse, Pays de Galles, Irlande du Nord) chez environ 400 personnes adultes âgées de 18 à 80 ans [Bevan 2012], invitées à participer après un tirage au sort sur les listes électorales (taux de participation de 7,5 %). Les résultats indiquaient que le percentile 95 des distributions des concentrations du 3-PBA (4,3 µg/g cr.), du cis-Cl₂CA (0,7 µg/g cr.) et du trans-Cl₂CA (1,8 µg/g cr.) était plus élevé que dans ENNS pour le premier des indicateurs et plus faible pour les deux autres métabolites, ce qui pourrait indiquer des expositions dominantes à des molécules différentes dans les deux pays (Exposition plus importante à la perméthrine et/ou cyperméthrine et/ou cyfluthrine en France et à d'autres pyréthrinoïdes au Royaume Uni).

Une étude conduite **en Italie** en 1998 [Saieva 2004] avait montré, chez des adultes volontaires issus de la population générale, une concentration urinaire moyenne de 3-PBA de 1,15 µg/L, nettement supérieure à celle rapportée au cours des années 2000 dans toutes les études européennes et nord-américaines.

Dans l'étude NHANES aux **États-Unis** [CDC 2009], les métabolites des pyréthrinoïdes ont été mesurés en 1999-2000 et en 2001-2002 chez, respectivement, 1998 et 3048 personnes âgées d'au moins 6 ans. Les limites de détection des méthodes de dosage mises en œuvre étaient voisines (0,1-0,4 µg/L) de celles utilisées dans ENNS. Les médianes des concentrations de 3-PBA, de cis- et trans-Cl₂CA, de Br₂CA et de F-PBA étaient du même niveau dans toutes les classes d'âge (6-11 ans, 12-19 ans, 20-59 ans, ≥60 ans) et pour les deux sexes, à l'exception de celles de 3-PBA, un peu plus élevées chez les enfants de moins de 12 ans. En raison de la faible proportion d'individus chez lesquels le trans-Cl₂CA et le F-PBA étaient détectables, seules les concentrations urinaires des 3 autres métabolites peuvent être commentées : les médianes des concentrations de 3-PBA, Br₂CA et cis-Cl₂CA étaient plus faibles que celles observées dans ENNS ; en revanche, les 95^{es} percentiles des distributions de chacun de ces métabolites sont peu différents d'une étude à l'autre [Barr 2011]. Par ailleurs, les concentrations de ces trois métabolites étaient peu différentes en 1999-2000 et 2001-2002 ; seules celles de cis-Cl₂CA avaient un peu diminué en 2001-2002. Dans cette étude, la forte corrélation observée entre les concentrations de 3-PBA, cis-et trans- Cl₂CA est fortement en faveur d'une exposition prédominante à la perméthrine et à la cyperméthrine.

Une étude conduite en 2001 chez 203 enfants âgés de 4 à 6 ans et habitant Jacksonville en Floride a, en revanche, objectivé de fortes contaminations des participants [Naeher 2010]. Les concentrations urinaires de tous les métabolites étaient beaucoup plus élevées que dans les autres études nord-américaines, dans les études allemandes et dans ENNS, probablement du fait d'une utilisation fréquente des insecticides dans cette ville située dans une zone géographique chaude et humide.

Au **Canada**, les concentrations de métabolites urinaires de pyréthrinoïdes estimées dans le volet biosurveillance humaine de l'enquête nationale sur les mesures de la santé [Santé Canada 2010], chez plus de 5000 enfants et adultes entre 2007 et 2009, semblent plus faibles que celles estimées en France et proches de celles des États-Unis. Une étude conduite en 2005 dans la province du Québec, chez 120 adultes et 120 enfants [Fortin 2008] avait montré des concentrations urinaires des métabolites des pyréthrinoïdes proches de celles observées dans la grande étude nationale canadienne de 2007-2009 (médianes du 3-PBA, du cis et du trans Cl₂CA respectivement égales à 0,17 ; 0,10 et 0,24 µg/L).

Une étude conduite au **Japon** en 2005 [Ueyama 2009], a permis de mesurer la concentration urinaire de 3-PBA chez 448 adultes âgés de 39 à 85 ans et habitant en zone rurale. Les concentrations mesurées (3-PBA, MG= 0,40 µg/g cr.) étaient un peu plus faibles que dans ENNS, mais plus élevées que dans NHANES ou ECMS. Elles étaient en moyenne plus élevées chez les agriculteurs, mais la différence avec le reste de la population n'était pas statistiquement significative.

Dans une étude menée en **Thaïlande** et publiée en 2009 [Panuwet 2009], le 3-PBA, le cis- et le trans-Cl₂CA ont été dosés dans les urines de 207 pré-adolescents âgés de 12-13 ans. La médiane et la moyenne géométrique des concentrations de 3-PBA (respectivement égales à 0,36 et 0,40 µg/g cr.) étaient plus basses que celles mesurées dans les populations générales françaises, allemandes, américaines ou canadiennes. En revanche, celles de cis-et- trans-Cl₂CA (médianes respectivement égales à 0,25 et 0,50 µg/g cr.) étaient plus élevées, ce qui indique une moindre exposition à des insecticides partiellement métabolisés en 3-PBA, mais une plus forte à des agents dont les cis- et trans- Cl₂CA mais pas le 3-PBA, sont des métabolites (par exemple, la cyfluthrine).

Tableau 110 - Comparaison des données urinaires de pyréthrinoïdes mesurées en France et à l'étranger

	Pays	Année	Population	N	LOQ (LOD) en µg/L	Moyenne ou médiane	P95
3-PBA	France ENNS	2006-2007	18-74 ans	396	0,1 (0,03)	MG= 0,72 µg/g cr./ 0,74 µg/L Med= 0,63 µg/g cr./ 0,65 µg/L	3,48 µg/g cr. 4,36 µg/L
	Allemagne [Egerer 2004]	2003-2004	19-75 ans	211	0,02	Med= 0,04 µg/L	0,51 µg/L
	GerES IV [Becker 2008]	2003-2006	3-14 ans	598	0,1	MG= 0,49 µg/L Med= 0,43 µ/L	3,80 µg/L
	États-Unis NHANES [CDC 2009]	2001-2002	20-59 ans	1128	(0,1)	MG= 0,31 µg/g cr./ 0,31 µg/L Med= 0,28 µg/g cr. / 0,27 µg/L	3,22 µg/g cr. 3,25 µg/L
	Canada ECMS	2007-2009	6-79 ans	5450	(0,01)	MG= 0,31 µg/g cr./ 0,25 µg/L Med= 0,27 µg/g cr. / 0,23 µg/L	2,86 µg/g cr. 2,96 µg/L
Br₂CA	France ENNS	2006-2007	18-74 ans	396	0,1 (0,03)	MG= 0,36 µg/g cr. / 0,37 µg/L Med= 0,35 µg/g cr. / 0,36 µg/L	2,18 µg/g cr. 2,33 µg/L
	Allemagne Frankfort /Main [Egerer 2004]	1998	≥20 ans	483	(0,1-0,2)	Med <LOD	0,29 µg/g cr
	GerES IV	2003-2006	3-14 ans	598	0,1	MG= 0,11 µg/L Med <LOQ	0,91 µg/L
	États-Unis NHANES	2001-2002	20-59 ans	1128	(0,1)	MG, Med et p75 <LOD	<LOD
	Canada ECMS	2007-2009	6-79 ans	5022	(0,006)	MG et Med <LOD	0,09 µg/g cr. 0,07 µg/L
cis-Cl₂CA	France ENNS	2006-2007	18-74 ans	396	0,1 (0,03)	MG= 0,16 µg/g cr./ 0,17 µg/L Med= 0,14 µg/g cr./ 0,13 µg/L	1,24 µg/g cr. 1,42 µg/L
	Allemagne Frankfort /Main [Egerer 2004]	1998	≥20 ans	484	(0,1-0,2)	Med <LOD	0,53 µg/g cr
	GerES IV	2003-2006	3-14 ans	598	0,1	MG= 0,14 µg/L Med= 0,12 µg/L	1,0 µg/L
	États-Unis NHANES	2001-2002	20-59 ans	1128	(0,1)	MG et Med <LOD	0,89 µg/g cr. 0,96 µg/L
	Canada ECMS	2007-2009	6-79 ans	5431	(0,007)	MG= 0,10 µg/g cr./ 0,08 µg/L Med= 0,09 µg/g cr. / 0,07 µg/L	1,13 µg/g cr. 0,94 µg/L
trans-Cl₂CA	France ENNS	2006-2007	18-74 ans	396	0,1 (0,03)	MG= 0,38 µg/g cr./ 0,39 µg/L Med= 0,31 µg/g cr. / 0,31 µg/L	2,64 µg/g cr. 3,85 µg/L
	Allemagne Frankfort /Main [Egerer 2004]	1998	≥20 ans	484	(0,1-0,2)	Med <LOD	1,28 µg/g cr
	GerES IV	2003-2006	3-14 ans	598	0,1	MG= 0,28 µg/L Med= 0,25 µg/L	2,46 µg/L
	États-Unis NHANES	2001-2002	20-59 ans	1123	(0,4)	MG, Med <LOD	2,55 µg/g cr. 2,56 µg/L
	Canada ECMS	2007-2009	6-79 ans	5457	(0,01)	MG= 0,25 µg/g cr./ 0,20 µg/L Med= 0,19 µg/g cr. / 0,17 µg/L	3,05 µg/g cr. 2,53 µg/L
F-PBA	France ENNS	2006-2007	18-74 ans	396	0,1 (0,03)	MG et Med <LOD	0,98 µg/g cr. 0,82 µg/L
	Allemagne Frankfort /Main [Egerer 2004]	1998	≥20 ans	484	(0,1-0,2)	Med <LOD	0,20 µg/g cr
	GerES IV	2003-2006	3-14 ans	598	0,1	MG et Med <LOQ	0,43 µg/L
	États-Unis NHANES	2001-2002	20-59 ans	1128	(0,2)	MG, Med et P75 <LOD	<LOD
	Canada ECMS	2007-2009	6-79 ans	5224	(0,008)	MG et Med <LOD	0,07 µg/g cr. 0,08 µg/L

n : effectif dans l'échantillon ENNS initial ; MG : moyenne géométrique ; Med : médiane ; LOD : limite de détection ; LOQ : limite de quantification

3.3 Facteurs associés aux concentrations urinaires de pyréthrinoïdes

3.3.1 Concentrations urinaires de 3-PBA

L'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA) est un métabolite commun à de nombreux pyréthrinoïdes.

Le tableau ci-dessous présente les différents facteurs associés, dans l'étude ENNS, aux concentrations urinaires de 3 PBA, retenus dans le modèle d'analyse multivariée.

Groupes de facteurs	Facteurs	p ¹	Contribution ²
Facteurs physiologiques et tabagisme	Âge (années)	0,66	23,47 %
	Genre (Femmes <i>vs</i> Hommes)	0,046	
	Indice de masse corporelle (kg/m ²)	0,035	
	Créatinine (transformation logarithmique)	<0,0001	
	Statut tabagique ³	0,001	
Aliments d'origine végétale	Consommation des solanacées ⁴ (quantité en g/j)	0,0002	4,67 %
	Consommation des produits céréaliers (quantité en g/j)	0,022	
Produits de la pêche	Consommation des coquillages (quantité en g/j)	0,0012	2 %
	Consommation du poisson (quantité en g/j)	0,044	
Usage d'insecticides dans le logement	Utilisation d'antipuces ⁵	0,0002	4,18 %
Usage de pesticides à l'extérieur du logement	Usage de pesticides pour le traitement d'un potager ⁵	0,01	
Approximation de la part de variabilité des concentrations urinaires de 3-PBA expliquée par le modèle : 43 %			

Le modèle est aussi ajusté sur les facteurs socio-économiques (Ressenti sur les finances du foyer (à l'aise, ça va, c'est juste/ il faut faire attention, c'est difficile / très difficile) ; 1,8 % de la variabilité du modèle)

¹ degré de signification de la variable dans le modèle ; ² approximation de la part de variance de la concentration de 3-PBA urinaire expliquée par la variable considérée (en pourcentage) ; ³ non-fumeur / fumeur / ex-fumeur ; ⁴ tomates, poivrons, aubergines ; ⁵ oui/non

Les facteurs de variations individuels (âge, genre, corpulence, statut tabagique, élimination rénale via la créatinine) expliquaient près de 24 % de la variabilité des concentrations urinaires de 3-PBA. Les autres paramètres contribuaient plus modestement bien que de manière statistiquement significative, de l'ordre de 5 % pour les consommations de solanacées (tomates, poivrons et aubergines) et de produits céréaliers, et 2 % pour la consommation de produits de la mer. Enfin, l'utilisation domestique de pesticides pour les traitements antipuces ou le traitement d'un potager expliquait un peu plus de 4 % de cette variabilité.

Âge

Dans cette étude, l'âge n'était pas lié aux concentrations urinaires de 3-PBA. La demi-vie dans l'organisme des pyréthrinoïdes étant relativement courte (moins d'une journée), il y a en effet peu ou pas d'accumulation de ces polluants dans l'organisme au cours du temps, contrairement à d'autres polluants plus persistants. Ce résultat est cohérent avec ce qui est généralement retrouvé dans la littérature [Fortin 2008 ; Saieva 2004 ; Berkowitz 2003 ; Heudorf 2001].

Différences hommes femmes

L'imprégnation par le 3-PBA était en moyenne plus élevée chez les femmes (0,81 µg/g de créatinine [0,71 ; 0,94]) que chez les hommes (0,65 µg/g de créatinine [0,54 ; 0,77]). Les résultats dans la littérature divergent sur ce point. Certaines études ayant testé l'association entre le genre et l'imprégnation par le 3-PBA chez des enfants [Lu 2009, 2006] ou des adultes [Saieva 2004] ne mettaient pas en évidence d'association entre ces paramètres. Dans deux autres études menées dans une population de personnes âgées au Japon [Kimata 2009] ou chez des adultes au Québec [Fortin 2008], les niveaux de 3-PBA étaient, comme dans notre étude, plus élevés chez les femmes. Cette différence pourrait être liée à une différence dans le métabolisme des pyréthrinoïdes entre les hommes et les femmes, mais on ne dispose pas d'élément dans la littérature sur ce point. Elle pourrait également provenir d'une exposition plus importante des femmes à une source que nous n'aurions pas mesurée dans notre étude (exposition différentielle indirecte sur le lieu de travail par exemple).

Influence du poids

Une relation non linéaire (en « U ») entre la concentration de 3-PBA et la corpulence, mesurée par l'indice de masse corporelle ($IMC = \text{Poids}/\text{Taille}^2$), a été mise en évidence. Ainsi, on observait que les concentrations diminuaient avec la corpulence chez les personnes maigres ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$) ou de corpulence normale (IMC compris entre 18,5 et 25 kg/m^2), ne variaient pas chez les individus en surpoids (IMC compris entre 25 et 30 kg/m^2) et augmentaient chez les personnes obèses ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Peu de données sont disponibles dans la littérature pour la comparaison, la relation entre ces deux paramètres n'ayant pas été étudiée dans la majorité des études disponibles ; quand elle a été étudiée, la relation n'est pas statistiquement significative [Saieva 2004]. La demi-vie des pyréthriinoïdes étant en effet courte, avec un stockage faible dans le corps et notamment dans les graisses, on pourrait s'attendre effectivement à ne pas observer de relation entre leur concentration biologique et l'importance relative de la masse grasse corporelle, que celle-ci augmente ou diminue. Une explication pourrait là encore résider dans une différence éventuelle du métabolisme de ces substances (ou d'une consommation différente d'aliments contributeurs à l'exposition qui ne seraient pas déjà pris en compte dans l'analyse) chez les personnes ayant une corpulence plus faible ou plus forte. Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre ce résultat.

Consommation de tabac

Les concentrations moyennes en 3-PBA étaient plus élevées chez les fumeurs (MG ajustée = 0,88 $\mu\text{g/g}$ créatinine [0,74 ; 1,05], $p < 0,001$) ou les anciens fumeurs (0,76 $\mu\text{g/g}$ [0,64 ; 0,91], $p = 0,06$), que chez les non-fumeurs (0,62 $\mu\text{g/g}$ [0,53 ; 0,72]).

Plusieurs études n'ont pas retrouvé d'association entre l'imprégnation par les métabolites de pyréthriinoïdes et le statut tabagique [Saieva 2004 ; Schettgen 2002b]. Une étude canadienne a, en revanche, mis en évidence des taux de cis/trans-CDCA (acide dicarboxylique de pyréthriinoïdes) et de 3-PBA plus faibles chez les fumeurs que chez les non-fumeurs [Fortin 2008] ; l'explication proposée était une alimentation plus pauvre des fumeurs en fruits, légumes, céréales ou produits laitiers, avec l'hypothèse d'un apport alimentaire en pesticides plus faible.

Dans l'étude menée par Riederer *et al.* [Riederer 2010], la consommation de tabac était associée positivement aux niveaux de 3-PBA dans les urines. Les auteurs expliquaient cette association par une exposition possible des fumeurs directement aux résidus de pesticides utilisés pour la culture du tabac [Cai 2002] ou indirecte à de la poussière contaminée par des pyréthriinoïdes, plus élevée chez les fumeurs en raison des contacts main-bouche plus importants.

Consommation alimentaire

Le tableau 112 présente les associations observées entre les concentrations urinaires du 3-PBA et certains aliments.

Tableau 112 - Pourcentage de variation du 3-PBA associé à un accroissement journalier de la consommation de certains groupes d'aliments (en grammes) - ENNS 2006/7

Aliments	Augmentation de la consommation de l'aliment en g/j (P75-P25)	% de variation du 3-PBA	IC95 %
Solanacées*	53,43	27,69	[12,39 ; 45,08]
Produits céréaliers	10,14	4,92	[0,69 ; 9,32]
Poisson	6,03	3,95	[0,10 ; 7,95]
Coquillages	4,11	9,81	[3,75 ; 16,23]

* tomates, poivrons, aubergines ; modèle multivarié

Plus la consommation de produits céréaliers (constituée principalement par des produits à base de blé) et de solanacées (principalement constituée de tomates) était importante, plus les concentrations urinaires de 3-PBA étaient élevées. La variation dans la concentration de 3-PBA était de l'ordre de 28 % lorsque la consommation de solanacées augmentait d'environ 50 g/j, et de l'ordre de 5 % lorsque la consommation de produits céréaliers augmentait d'environ 10 g/j.

Ces éléments sont en cohérence avec les résultats d'EAT2 (Cf. chapitre III.2.2. « Sources d'exposition humaine ») et les calculs d'exposition alimentaire réalisés par l'Afssa en 2009, à partir des plans nationaux 2006 de surveillance et de contrôle des administrations et des données de consommations alimentaires (étude Inca 2) ; ils montraient que le blé (froment) et les tomates figuraient parmi les aliments les plus contributeurs à l'exposition aux pyréthriinoïdes [Anses 2011, 2009 ; Nougadère 2011]. En effet, en France, de nombreux pyréthriinoïdes (Acrinathrine, alphaméthrine, betacyfluthrine, cyfluthrine, cyperméthrine, deltaméthrine, esfenvalérate, *lambda*-cyhalothrine, *tau*-fluvalinate, téfluthrine, zetacyperméthrine) sont homologués pour la culture de ces végétaux [Ministère de l'agriculture et de l'agroalimentaire 2012], que ce soit pour le traitement du sol, des parties aériennes des plantes et des semences ou des récoltes (céréales). Par ailleurs, les tomates sont plus souvent consommées crues et avec leur peau que d'autres fruits et légumes étudiés ici. Or le fait de peler, cuire (bouillir, sauter ou frire) ou rincer (dans une moindre mesure) ces aliments, permet d'éliminer une part importante des résidus de pesticides qui les contaminent. La contribution de la voie alimentaire aux expositions à des pyréthriinoïdes a été mise en évidence dans plusieurs études [Becker 2006 ; Schettgen 2002b ; Heudorf 2001]. Deux autres études ont plus particulièrement mis en évidence une association statistiquement significative entre la consommation de tomates [Kimata 2009], de produits à base de tomates ou de riz [Riederer 2008] et l'imprégnation au 3-PBA dans des populations au Japon et aux Etats Unis.

Un autre déterminant associé de manière statistiquement significative aux concentrations urinaires de 3 PBA était la consommation de produits de la mer. En effet, les niveaux urinaires de 3-PBA augmentaient avec la consommation de poisson ($p=0,044$) ou de coquillages ($p<0,01$), avec une variation de ces niveaux de 6,6 % [0,13 ; 13,51] et de 25,6 % [9,29 ; 44,36] lorsque les consommations respectives de poissons et de crustacés augmentaient de 10 g/jour. La significativité statistique de cette association disparaissait cependant lorsqu'on excluait les plus gros consommateurs de poisson de l'échantillon, ce qui laisse supposer qu'elle était principalement liée à des consommations très élevées. Dans l'étude réalisée par l'ORP à partir des résultats d'analyses nationales de 2006 [Anses 2010], les produits de la mer ont également été identifiés comme contributeurs possibles aux apports alimentaires en pesticides, dont certains pyréthrinoïdes (cyperméthrine, fenvalérate et perméthrine rarement détectés). Peu d'autres études ont recherché l'influence de ces consommations sur l'imprégnation des individus aux pyréthrinoïdes, et celles qui l'ont fait n'ont pas mis en évidence d'association significative entre ces facteurs [Riederer 2008].

Dans cette étude, la consommation des autres aliments d'origine animale ou végétale (dont la consommation d'aliments « bio ») n'était pas associée à l'imprégnation des sujets par le 3-PBA.

Utilisation domestique de pesticides

L'utilisation domestique de pesticides était associée de manière statistiquement significative aux concentrations urinaires de 3PBA. En effet, l'imprégnation par le 3-PBA était en moyenne plus élevée ($p<0,001$) chez les **utilisateurs de produits antipuces** (0,90 µg/g de créatinine [0,75 ; 1,07]) que chez les non-utilisateurs (0,64 µg/g de créatinine [0,57 ; 0,71]).

Par ailleurs, l'imprégnation moyenne des sujets utilisant des pesticides pour le **traitement d'un potager** (1,09 µg/g de créatinine [0,76 ; 1,55]) était supérieure à celle des non-utilisateurs 0,70 µg/g de créatinine [0,63 ; 0,78]).

Ces associations peuvent s'expliquer par le développement massif ces dernières années des pyréthrinoïdes dans la composition des produits à usage domestique [Anses 2010], cette famille de pesticides présentant l'avantage d'être efficace contre une grande variété de nuisibles, à des doses et avec une toxicité pour l'homme plus faibles que d'autres familles utilisées dans le passé (organochlorés et organophosphorés notamment). Les pyréthrinoïdes (cyperméthrine, deltaméthrine notamment) entrent ainsi dans la composition de nombreux produits utilisables par le jardinier amateur pour lutter contre les différents insectes (pucerons, cochenilles, doryphores, fourmis,... et aussi les vers). Les traitements antiparasitaires pour animaux (sprays ou shampoings) peuvent aussi être formulés à base de pyréthrinoïdes. Cette famille chimique entre en effet dans la composition de 39 % de ces traitements (notamment perméthrine 20,2 %, tétraméthrine 14,2 % et dans une moindre mesure bioalléthrine 2,4 %, deltaméthrine 0,9 %, fluméthrine 0,9 %, cyperméthrine 0,3 %, sumithrine appelée aussi phénothrine 0,3 %) [Anses 2010]. D'autres études ont identifié l'utilisation domestique de pyréthrinoïdes comme déterminants majeurs de l'exposition à ces substances [Lu 2009 ; Tulve 2008 ; Morgan 2007 ; Becker 2006].

Facteurs socio-économiques

Ces facteurs n'ont pas été étudiés en tant que tels puisqu'ils ont servi pour l'ajustement de l'étude des facteurs d'exposition ; ils contribuaient à expliquer environ 1,8 % de la variabilité du modèle.

Dans la littérature scientifique, il est assez fréquent de retrouver une association entre l'exposition à diverses substances chimiques et le niveau socio-économique qui peut traduire des différences d'exposition liées au niveau socio-économique via l'alimentation (habitudes alimentaires et/ou provenance des produits consommés en fonction des revenus [Riederer 2010]) ou l'utilisation plus importante de traitements insecticides dans les habitats les plus défavorisés. Une étude menée en 2000-2001 aux États-Unis dans les foyers des enfants inclus dans le pilote de la cohorte CTEPP (Children's Total Exposure to Persistent Pesticides and Other Persistent Organic Pollutants) a en effet mis en évidence des niveaux 3 à 5 fois plus élevés de cis et transperméthrine dans l'air et dans les poussières prélevées chez des foyers à bas revenus, par comparaison avec ceux ayant des revenus moyens ou élevés [Morgan 2004].

En conclusion, si les facteurs physiologiques tels que le genre, la corpulence et la créatinine urinaire sont des déterminants majeurs des concentrations urinaires de 3-PBA, l'alimentation et l'utilisation domestique de pesticides pour les traitements antipuces ou le traitement d'un potager influencent de façon notable ces concentrations.

3.3.2 Somme des métabolites urinaires des pyréthrinoïdes

La somme des métabolites urinaires des pyréthrinoïdes (cis-Cl₂CA, trans-Cl₂CA, Br₂CA et 3-PBA, hors F-PBA en raison du trop grand nombre de valeurs censurées pour ce dernier métabolite), par rapport au dosage du 3-PBA seul, permet de prendre en compte des métabolites supplémentaires, spécifiques de la cyfluthrine (Cl₂CA), de la deltaméthrine (Br₂CA, métabolisé également en 3-PBA) de la cyperméthrine et de la perméthrine (Cl₂CA, métabolisé également en 3-PBA). La somme des concentrations de ces quatre métabolites (cis-Cl₂CA, trans-Cl₂CA, Br₂CA et 3-PBA) varie ici de 0,089 à 145,60 µg/g de créatinine. Les facteurs qui influencent les niveaux urinaires sont présentés dans le tableau 113.

Tableau 113 - Facteurs associés à la somme des concentrations urinaires de cis-Cl₂CA, trans-Cl₂CA, Br₂CA et 3-PBA (Modèle final)			
Groupes de facteurs	Facteurs	p¹	Contribution²
Facteurs physiologiques et tabagisme	Âge (années)	0,49	27,44 %
	Genre (Femmes <i>vs</i> Hommes)	0,093	
	Indice de masse corporelle (kg/m ²)	0,107	
	Créatinine (transformation logarithmique)	<0,0001	
	Statut tabagique ³	<0,0001	
Aliments d'origine végétale	Consommation des solanacées (g/j) (Tomates, poivrons, aubergines)	0,023	1,49 %
Aliments d'origine animale	Consommation des coquillages (g/j)	0,023	3,19 %
	Consommation du poisson (g/j)	0,074	
	Consommation des produits laitiers (g/j)	0,004	
Usage d'insecticides dans le logement	Utilisation d'antipuces ⁵	<0,0001	4,16 %
Usages de pesticides à l'extérieur du logement	Usage de pesticides pour le traitement d'un potager ⁵	0,028	
Approximation de la part de variabilité de la somme des concentrations de métabolites urinaires de pyréthrinoïdes expliquée par le modèle : 44 %			

Le modèle est aussi ajusté sur les facteurs socio-économiques (Ressenti sur les finances du foyer (à l'aise, ça va, c'est juste/ il faut faire attention, c'est difficile / très difficile) ; 2,3 % de la variabilité du modèle)

¹ degré de signification de la variable dans le modèle ; ² approximation de la part de variance de la concentration de 3-PBA urinaire expliquée par la variable considérée (en pourcentage) ; ³ non-fumeur / fumeur / ex-fumeur ; ⁴ à l'aise / ça va / juste, attention / difficile, très difficile ; ⁵ oui/non

La somme des métabolites urinaires des pyréthrinoïdes incluant notamment le 3-PBA, et des métabolites de substances susceptibles de se dégrader aussi en 3-PBA (perméthrine et deltaméthrine), il n'est pas étonnant que les déterminants de la somme de ces concentrations soient peu différents de ceux du 3-PBA seul.

En effet, de manière similaire aux résultats précédents (3-PBA seul), les facteurs de variations individuels expliquent près de 27 % de la variabilité des concentrations urinaires de 3-PBA. Les autres facteurs contribuent là encore plus modestement bien que de manière statistiquement significative à la variabilité de ces concentrations, de l'ordre de 2,3 % pour le ressenti des sujets sur les finances du foyer, 1,5 % pour les consommations d'aliments d'origine végétale (tomates, poivrons et aubergines), et 3,2 % pour la consommation de produits d'origine animale (produits de la mer et produits laitiers). Enfin, l'utilisation domestique de pesticides pour les traitements antipuces ou le traitement d'un potager explique un peu plus de 4 % de cette variabilité.

Comme précédemment, on ne retrouve pas d'association entre l'âge et la somme des concentrations des métabolites urinaires de pyréthrinoïdes. On retrouve par ailleurs comme pour le 3-PBA, des tendances, bien que non statistiquement significatives cette fois, à l'augmentation de ces concentrations chez les **femmes** par rapport aux hommes (p=0,09), à l'augmentation de ces concentrations pour des **IMC** bas ou élevés (p=0,11). On observe également des concentrations plus élevées (p=0,0001) chez les **fumeurs** (MG=2,33 [1,93 ; 2,82]) que chez les non-fumeurs (1,52 [1,29 ; 1,79]), et chez les personnes déclarant avoir des difficultés financières par comparaison avec les personnes les plus aisées.

Le tableau 114 présente les facteurs alimentaires associés à la somme des métabolites urinaires des pyréthrinoïdes.

Tableau 114 - Pourcentage de variation de la somme des concentrations de métabolites urinaires des pyréthriinoïdes associé à un accroissement journalier de la consommation de certains groupes d'aliments (en grammes)

Aliments	Augmentation de la consommation de l'aliment en g/j (P75-P25)	% de variation de la somme des métabolites	IC95 %
Solanacées*	53,43	17,93	[2,32 ; 35,93]
Produits laitiers	203,4	15,00	[3,05 ; 28,33]
Poisson	6,03	3,71	[-0,36 ; 7,95]
Coquillages	4,11	10,28	[1,39 ; 19,96]

* tomates, poivrons, aubergines ; modèle multivarié

On retrouve une augmentation de la somme des concentrations urinaires de métabolites des pyréthriinoïdes avec l'augmentation de la consommation de **solanacées** ($p=0,02$, variation d'environ 18 % pour une augmentation de la consommation de l'ordre de 50 g/jour), de **coquillages** ($p=0,02$, variation d'environ 10 % pour une augmentation de la consommation de l'ordre de 4 g/jour), et une tendance non statistiquement significative avec l'augmentation de la consommation de **poisson** ($p=0,07$, variation d'environ 4 % pour une augmentation de la consommation d'environ 6 g/jour).

Si on n'observe plus d'association avec la consommation de produits céréaliers, on retrouve en revanche une augmentation non linéaire de la somme des concentrations urinaires des métabolites de pyréthriinoïdes avec la consommation de **produits laitiers** ($p=0,004$, variation d'environ 15 % pour une augmentation de la consommation d'environ 200 g/jour). L'utilisation des pyréthriinoïdes comme antiparasitaires pour les animaux d'élevage pourrait ainsi être une source de contamination des aliments qui en sont issus. Plusieurs substances de cette famille (notamment cyfluthrine, cyperméthrine, deltaméthrine et perméthrine, dont les concentrations de métabolites spécifiques sont prises en compte dans la somme étudiée ici) entrent en effet dans la composition des produits utilisés en élevage (notamment collier ou étiquette d'oreille antiparasitaires).

La consommation des autres aliments (et des aliments bio) étudiés n'était pas associée de manière statistiquement significative avec la somme des concentrations urinaires de pyréthriinoïdes.

Concernant l'usage domestique de pesticides, on retrouve comme précédemment des concentrations plus élevées ($p<0,0001$) chez les utilisateurs de **traitements antipuces** (2,25 µg/g de créatinine [1,87 ; 2,71]) par rapport aux non-utilisateurs (1,53 µg/g de créatinine [1,34 ; 1,74]), ainsi qu'une augmentation ($p=0,028$) de ces concentrations chez les sujets ayant appliqué des pesticides pour le **traitement d'un potager** au moins une fois par trimestre (2,71 µg/g de créatinine [1,78 ; 4,13]) par rapport aux non-utilisateurs (1,71 µg/g de créatinine [1,52 ; 1,92]).

En conclusion, pour la somme des métabolites de pyréthriinoïdes, on retrouve globalement les mêmes résultats que pour le 3PBA, c'est-à-dire une association prépondérante avec les concentrations urinaires des facteurs physiologiques tels que la créatinine urinaire, mais dans une moindre mesure du genre et de la corpulence. On observe également une forte association (néanmoins avec une contribution plus modeste) de l'alimentation et l'utilisation domestique de pesticides pour les traitements antipuces ou le traitement d'un potager.

4. Bibliographie

- Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2). Tome 2 : résidus de pesticides, additifs, acrylamide, hydrocarbures aromatiques polycycliques. Maisons-Alfort : Anses; 2011: 405 p. [consulté le 20/06/2012]. <http://www.anses.fr/Documents/PASER2006sa0361Ra2.pdf>
- Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Exposition de la population générale aux résidus de pesticides en France. Synthèse des données d'utilisation, de contamination des milieux et d'imprégnation de la population [Internet]. Maisons-Alfort : Anses; 2010 : 365 p. <http://www.observatoire-pesticides.fr/>
- Anses. Appui scientifique et technique relatif à l'identification des aliments contributeurs aux apports en résidus de pesticides. Document technique AQR-PC/AN/2009-416. 25-11-2009.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for pyrethrins and pyrethroids. Atlanta : U.S. Department of Health and Human Services; 2003: 328 p. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp155.pdf>
- Auburtin G, Lecomte J, Moreau J. L'utilisation des biocides en milieu domestique et la perception des risques liés à cette utilisation dans une population française. Angers : Cnam/IHIE Ouest; 2003. 70 p.
- Barr DB, Olsson AO, Wong LY, Udunka S, Baker SE, Whitehead RD, Magsumbol MS, Williams BL, Needham LL. Urinary concentrations of metabolites of pyrethroid insecticides in the general U.S. population : National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Environ Health Perspect*. 2010;118(6):742-8.
- Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, Lüdecke A, Schultz C, Seiwert M, Kolossa-Gehring M. German Environmental survey for children 2003/2006 – GerES IV. Human biomonitoring. Levels of selected substances in blood and urine of children in Germany. Berlin : UBA; rapport 2008. 85 p. <http://www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/3355.pdf>
- Becker K, Seiwert M, Angerer J, Kolossa-Gehring M, Hoppe HW, Ball M, Schulz C, Thumulla J, Seifert B. GerES IV pilot study : assessment of the exposure of German children to organophosphorus and pyrethroid pesticides. *Int J Hyg Environ Health* 2006;209(3):221-233. DOI: S1438-4639(06)00005-8 [pii];10.1016/j.ijheh.2005.12.002 [doi]
- Berkowitz GS, Obel J, Deych E, Lapinski R, Godbold J, Liu Z, Landrigan PJ, Wolff MS. Exposure to indoor pesticides during pregnancy in a multiethnic, urban cohort. *Environ Health Perspect* 2003;111(1):79-84.
- Bevan R, Jones K, Cocker J, Assem FL, Levy LS. Reference ranges for key biomarkers of chemical exposure within the UK population. *Int J Hyg Environ Health* 2012: 5 p. doi :10.1016/j.ijheh.2012.03.005
- Bian Q, Xu LC, Wang SL, Xia YK, Tan LF, Chen JF, Song L, Chang HC, Wang XR. Study on the relation between fenvalerate exposure and spermatozoa DNA damage of pesticide factory workers. *Occup Environ Med* 2004;61:999-1005.
- Bouvier G. Contribution à l'évaluation de la population francilienne aux pesticides. Thèse de Doctorat. Université René Descartes - Paris V; 2005a : 220 p. [consulté le 20/06/2012a]. <http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00281181/fr/>
- Bouvier G, Seta N, Vigouroux-Villard A, Blanchard O, Momas I. Insecticide urinary metabolites in non occupationally exposed populations. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2005b;8(6):485-512. DOI : U081N27322001871 [pii];10.1080/10937400591007284 [doi]
- Cai J, Liu B, Zhu X, Su Q. Determination of pyrethroid residues in tobacco and cigarette smoke by capillary gas chromatography. *J Chromatogr A* 2002;964(1-2):205-211.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta : Centers for Disease Control and Prevention; 2009. 529 p. <http://www.cdc.gov/exposurereport>
- Couture C, Fortin MC, Carrier G, Dumas P, Tremblay C, Bouchard M. Assessment of exposure to pyrethroids and pyrethrins in a rural population of the Monétégie area, Quebec, Canada. *J occup Environ Hyg* 2009;6:341-352.
- DGCCRF. Rapport 2006 sur les plans de surveillance et de contrôles des résidus de pesticides dans les denrées d'origine végétale, Note d'information n°2008-101. Paris : DGCCRF; 2008.
- Egerer E, Roszbach B, Muttray A, Schneider M, Letzel S. Biomonitoring of pyrethroid metabolites in environmental medicine. *Umweltmed Forsh Prax* 9, 235. 2004.
- Fortin MC, Bouchard M, Carrier G. Comparaison de l'excrétion urinaire des biomarqueurs d'expositionaux pyrétrinoïdes et aux pyrétrines chez les résidents de régions urbaine et rurale de la province de Québec, Canada. *Rev Epidemiol Santé Pub* 2009;57:395-401.
- Fortin MC, Bouchard M, Carrier G, Dumas P. Biological monitoring of exposure to pyrethrins and pyrethroids in a metropolitan population of the Province of Quebec, Canada. *Environ Res* 2008;107(3):343-350. DOI : S0013-9351(08)00071-6 [pii];10.1016/j.envres.2008.03.002 [doi]
- Han Y, Xia Y, Han J, Zhou J, Wang S, Zhu P et al. The relationship of 3-PBA pyrethroids metabolite and male reproductive hormones among non-occupational exposure males. *Chemosphere* 2008;72:785-790

- 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):293-299. DOI : S1438-4639(06)00002-2 [pii];10.1016/j.ijheh.2006.01.001 [doi]
- Heudorf U, Angerer J, Drexler H. Current internal exposure to pesticides in children and adolescents in Germany : urinary levels of metabolites of pyrethroid and organophosphorus insecticides. *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77(1):67-72. DOI : 10.1007/s00420-003-0470-5 [doi]
- Heudorf U, Angerer J. Metabolites of pyrethroid insecticides in urine specimens : current exposure in an urban population in Germany. *Environ Health Perspect* 2001;109(3):213-217. DOI : sc271_5_1835 [pii]
- Hirosawa N, Ueyama J, Kondo T, Kamijima M, Takagi K, Fujinaka S, Hirate A, Hasegawa T, Wakusawa S. Effects of DDVP on urinary excretion levels of pyrethroid metabolite 3-phenoxybenzoic acid in rats. *Toxicol Lett* 2011;203: 28-32.
- Ji G, Xia Y, Gu A, Shi X, long Y, Song L, Wang S, Wang X. Effects of non-occupational environmental exposure to pyrethroids on semen quality and sperm DNA integrity in Chinese men. *Reprod Toxicol* 2011;31:171-176.
- Kamijima M, Hibi H, Gotoh M, Taki K, Saito I, Wang H, Itohara S, Yamada T, Ichihara G, Shibata E, Nakajima T, Takeuchi Y. A survey of semen indices in insecticide sprayers. *J occup Health* 2004;46:109-118.
- Kimata A, Kondo T, Ueyama J, Yamamoto K, Kamijima M, Suzuki K, Inoue T, Ito Y, Hamajima N. Relationship between dietary habits and urinary concentrations of 3-phenoxybenzoic acid in a middle-aged and elderly general population in Japan. *Environ Health Prev Med* 2009;14(3):173-179. DOI : 10.1007/s12199-009-0077-x [doi]
- Le Grand R, DuLaurent S, Gaulier JM, Saint-Marcoux F, Moesch C, Lachâtre G. Simultaneous determination of five synthetic pyrethroid metabolites in urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry : Application to 39 persons without known exposure to pyrethroids. *Toxicol Lett* 2012;210: 248-253.
- Leng G, Kuhn KH, Idel H. Biological monitoring of pyrethroids in blood and pyrethroid metabolites in urine : applications and limitations. *Sci Total Environ* 1997;199(1-2):173-181.
- Lifeng T, Shoulin W, Junmin J, Xuezhao S, Yanna L, Qianli W, Longsheng C. effects of fenvalerate exposure on semen quality among occupational workers. *Contraception* 2006;73:92-96.
- Lu C, Barr DB, Pearson MA, Walker LA, Bravo R. The attribution of urban and suburban children's exposure to synthetic pyrethroid insecticides : a longitudinal assessment. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2009;19(1):69-78. DOI : jes200849 [pii];10.1038/jes.2008.49 [doi]
- Lu C, Barr DB, Pearson M, Bartell S, Bravo R. A longitudinal approach to assessing urban and suburban children's exposure to pyrethroid pesticides. *Environ Health Perspect* 2006;114(9):1419-1423.
- Meeker JD, Barr DB, Hauser R. Pyrethroid insecticide metabolites are associated with serum hormone levels in adult men. *Reprod Toxicol* 2009;27:155-160.
- Meeker JD, Barr DB, Hauser R. Human semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary metabolites of pyrethroid insecticides. *Hum reprod* 2008;23:1932-1940.
- Ministère de l'agriculture et de l'agroalimentaire. e-phy. Le catalogue des produits phytopharmaceutiques et de leurs usages, des matières fertilisantes et des supports de culture homologués en France. Ministère de l'agriculture et de l'agroalimentaire [mis à jour le 2012; consulté le 25/06/2012]. <http://e-phy.agriculture.gouv.fr/>
- Morgan MK, Sheldon LS, Croghan CW, Jones PA, Chuang JC, Wilson NK. An observational study of 127 preschool children at their homes and daycare centers in Ohio : environmental pathways to cis- and trans-permethrin exposure. *Environ Res* 2007;104(2):266-274. DOI : S0013-9351(06)00242-8 [pii];10.1016/j.envres.2006.11.011 [doi]
- Morgan M, Sheldon L, Croghan C, Chuang J, Lyu C, Wilson N. A Pilot Study of Children's Total Exposure to Persistent Pesticides and Other Persistent Organic Pollutants (CTEPP). North Carolina : US-EPA; 2004: 232 p. http://www.epa.gov/heads/ctep/ctep_report.pdf
- Naeher LP, Tully NS, Egeghy PP, Barr DB, Adetona O, Fortmann RC, Needham LL, Bozeman E, Hilliard A, Sheldon LS. Organophosphorus and pyrethroid insecticide urinary metabolite concentrations in young children living in a southeastern United States city. *Sci total Environ* 2010;408:1145-1153.
- Nougadère A, Reninger JC, Volatier JL, Leblanc JC. Chronic dietary risk characterization for pesticide residues : a ranking and scoring method integrating agricultural uses and food contamination data. *Food Chem Toxicol* 2011;49(7):1484-1510. DOI : S0278-6915(11)00093-7 [pii];10.1016/j.fct.2011.03.024 [doi]
- Panuwet P, Prapamontol T, Chantara S, Barr DB. Urinary pesticide metabolites in school students from Northern Thailand. *Int J Hyg Environ Health* 2009;212:288-297.
- Perry MJ, Venners SA, Barr DB, Xu X. Environmental pyrethroid and organophosphorus insecticide exposures and sperm concentration. *Reprod Toxicol* 2007;23:113-118

- Riederer AM, Pearson MA, Lu C. Comparison of food consumption frequencies among NHANES and CPES children : implications for dietary pesticide exposure and risk assessment. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2010;20(7):602-614. DOI : jes200948 [pii];10.1038/jes.2009.48 [doi]
- Riederer AM, Bartell SM, Barr DB, Ryan PB. Diet and nondiet predictors of urinary 3-phenoxybenzoic acid in NHANES 1999-2002. *Environ Health Perspect* 2008;116(8):1015-1022. DOI : 10.1289/ehp.11082 [doi]
- Saieva C, Aprea C, Tumino R, Masala G, Salvini S, Frasca G, Giurdanella MC, Zanna I, Decarli A, Sciarra G, Palli D. Twenty-four-hour urinary excretion of ten pesticide metabolites in healthy adults in two different areas of Italy (Florence and Ragusa). *Sci Total Environ* 2004;332(1-3):71-80. DOI : 10.1016/j.scitotenv.2004.02.026 [doi];S0048-9697(04)00267-0 [pii]
- Santé Canada. Rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 1 (2007 à 2009). Ottawa : Santé Canada; 2010. 300 p. [consulté le 01/06/2012]. <http://www.santecanada.gc.ca>
- Schettgen T, Heudorf U, Drexler H, Angerer J. Pyrethroid exposure of the general population-is this due to diet. *Toxicol Lett* 2002a;134(1-3):141-145. DOI : S0378427402001832 [pii]
- Schettgen T, Koch HM, Drexler H, Angerer J. New gas chromatographic-mass spectrometric method for the determination of urinary pyrethroid metabolites in environmental medicine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002b;778(1-2):121-130. DOI : S0378434701004522 [pii]
- Schulz C, Angerer J, Ewers U, Heudorf U, Wilhelm M on behalf of the Human biomonitoring commission of the German federal environment agency. Revised and new reference values for environmental pollutants in urine or blood of children in Germany derived from the German environmental survey on children 2003-2006 (GerES IV). *Int J Hyg Environ Health* 2009;212:637-647.
- Tulve NS, Egeghy PP, Fortmann RC, Whitaker DA, Nishioka MG, Naeher LP, Hilliard A. Multimedia measurements and activity patterns in an observational pilot study of nine young children. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2008;18(1):31-44. DOI : 7500600 [pii];10.1038/sj.jes.7500600 [doi]
- Ueyama J, Kimata A, Kamijima M, Hamajima N, Ito Y, Suzuki K, Inoue T, Yamamoto K, Takagi K, Saito I, Miyamoto KI, Hasegawa T, Kondo T. Urinary excretion of 4-phenoxybenzoic acid in middle-aged and elderly general population in Japan. *Environ res* 2009;109:175-180.
- Woolen BH, Marsh JR, Laird WJ, Lesser JE. The metabolism of cypermethrin in man : differences in urinary metabolite profiles following oral and dermal administration. *Xenobiotica* 1992;22(8):983-991.
- Xia Y, Han Y, Wu B, Wang S, Gu A, Lu N Bo J, Song L, Jin N, Wang X. The relation between urinary metabolites of pyrethroid insecticides and semen quality in humans. *Fertil Steril* 2008;89:1743-1750.
- Xia Y, Bian Q, Xu L, Cheng S, Song L, Liu J, Wu W, Wang S, Wang X. Genotoxic effects on human spermatozoa among pesticide factory workers exposed to fenvalerate. *Toxicology* 2004;203:49-60.

IV – ANNEXES

Annexe 1 - Schéma récapitulatif du déroulement de la participation d'un sujet

Annexe 2 - Performance analytique pour la détermination des biomarqueurs
(Limites de détection et de quantification)

Annexe 3 - Résumé des distributions pour les différents biomarqueurs de l'étude
ENNS (Adultes 18-74 ans, 2006-2007)

Annexe 4 - Cadre réglementaire sur les POP

Annexe 5 - Valeurs de référence et HBM I et HBM II allemandes

Annexe 1 - Schéma récapitulatif du déroulement de la participation d'un sujet

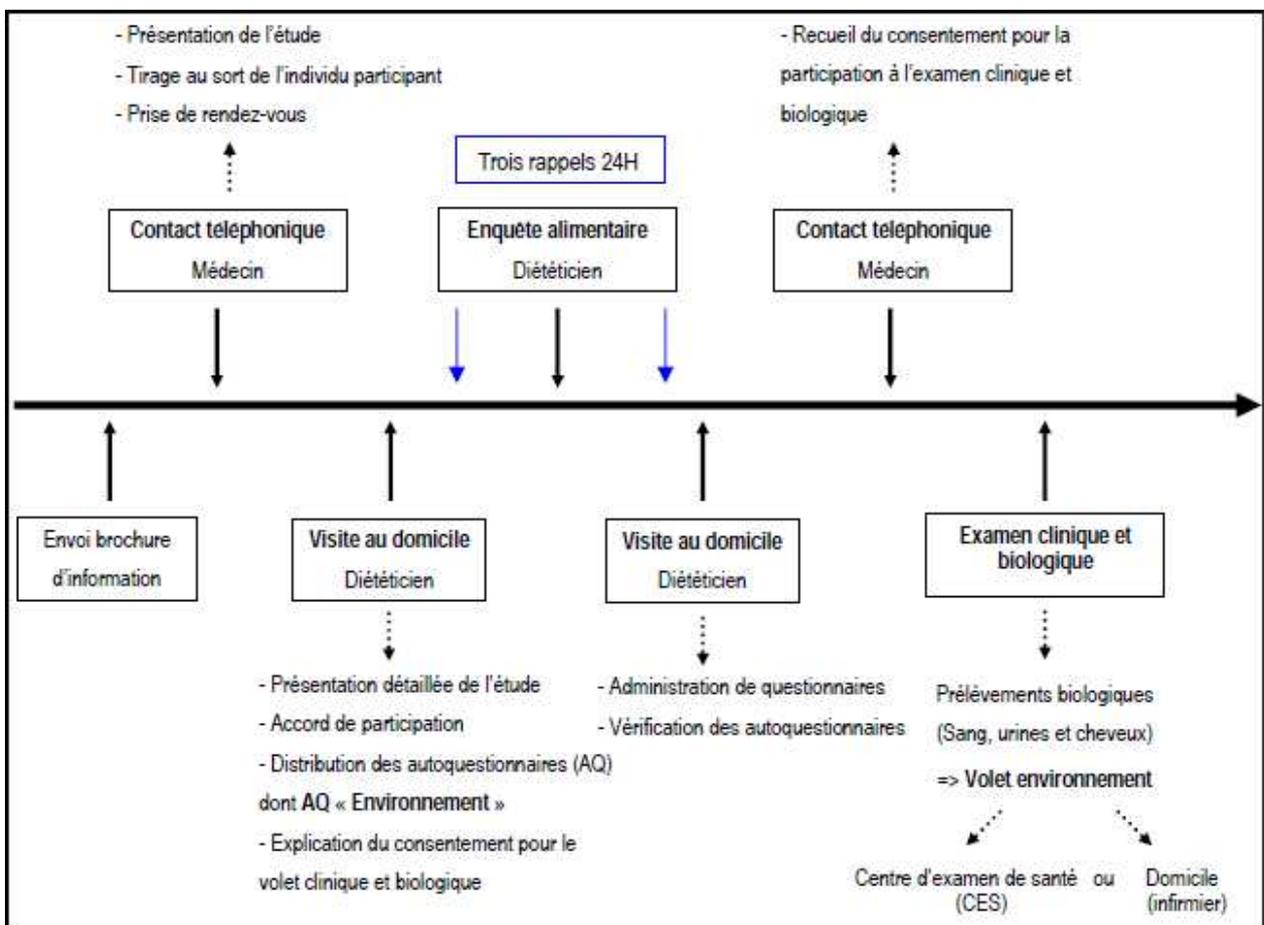
1 - Après la sélection aléatoire des foyers à enquêter, une brochure d'information était envoyée pour présenter la conduite de l'étude. Un médecin entrain en contact par téléphone avec le foyer pour tirer au sort le participant - un seul par foyer - et proposer la visite à domicile d'un diététicien. Cette visite permettait, outre le recueil de participation, de distribuer les autoquestionnaires et de programmer, pour les adultes, la réalisation du bilan clinique, biologique et nutritionnel.

2 - Le/la participant(e) était interrogé(e) par téléphone trois fois sur une période de deux semaines sur ses consommations alimentaires de la veille.

3 - Le diététicien se rendait à nouveau, à la fin de la période d'enquête alimentaire, au domicile du sujet pour lui administrer le questionnaire en face-à-face (données socio-économiques, activité physique, etc.) et récupérer les autoquestionnaires portant sur les données complémentaires.

4 - Après le recueil du consentement du sujet par un médecin, le bilan clinique, biologique et nutritionnel était réalisé soit dans un CES de la CnamTS, soit à domicile par un/e infirmier/ère mandaté/e par l'InVS.

5 - Les résultats des analyses biologiques interprétables au niveau individuel ont été systématiquement communiqués aux participants, accompagnés d'une lettre destinée au médecin traitant en cas de résultats anormaux. Par ailleurs, un bilan alimentaire en regard des repères de consommation du PNNS a été également envoyé.



**Annexe 2 - Performance analytique pour la détermination des biomarqueurs
(Limites de détection et de quantification)**

Biomarqueurs sériques								
	Composés	Unités	LOD (µg/L)	LOQ (µg/L)	% détection	% quantification	Précision d'un jour à l'autre (CV %)*	% de récupération
PCB	PCB28	µg/L	0,002	0,006	92,2	87,7	3 - 8 (0,29 - 0,31)	90 - 100
	PCB52	µg/L	0,002	0,006	45,3	25,4		
	PCB101	µg/L	0,002	0,006	84,2	67,4		
	PCB138	µg/L	0,002	0,006	100,0	100,0		
	PCB153	µg/L	0,002	0,006	100,0	100,0		
	PCB180	µg/L	0,002	0,006	100,0	100,0		
	Somme des PCB	µg/L	---	---	100,0	100,0		
Organochlorés	HCB	µg/L	0,002	0,006	100,0	100,0	7 (0,30)	92
	DDT	µg/L	0,005	0,015	95,1	71,5	7 (0,29)	95
	DDE	µg/L	0,002	0,006	100,0	100,0	7 (0,52)	95
	α-HCH	µg/L	0,002	0,006	80,1	40,1	5 (0,3)	92
	β-HCH	µg/L	0,002	0,006	100,0	100,0	5 (0,3)	92
	γ-HCH	µg/L	0,01	0,03	7,0	3,1	6 (0,3)	88

* Les concentrations des échantillons utilisés pour estimer la précision des données sont indiquées en µg/L entre parenthèses.

Biomarqueurs urinaires								
	Composés	Unités	LOD (µg/L)	LOQ (µg/L)	% quantification	Précision dans les séries (CV %)	Précision d'un jour à l'autre (CV %)*	% de récupération
Organochlorés	4-MCP	µg/L	0,03	0,1	100,0	9,3	11,5 (8,7)	95
	2,4 DCP	µg/L	0,03	0,1	99,7	8,7	12,1 (7,3)	116
	2,5 DCP	µg/L	0,03	0,1	100,0	8,6	12,9 (7,8)	98
	2,6 DCP	µg/L	0,03	0,1	6,9	5,7	12,4 (7,3)	92
	2, 3, 4 TCP	µg/L	0,03	0,1	3,3	12,8	13,5 (6,5)	97
	2, 4, 5 TCP	µg/L	0,03	0,1	58,5	5,7	5,1 (7,5)	111
	2, 4, 6 TCP	µg/L	0,03	0,1	96,4	3,7	7,3 (6,9)	97
	PCP**	µg/L	0,2	0,6	66,2	14,5	17,5 (2,59)	94
Pyréthrinoïdes	cis-Cl ₂ CA	µg/L	0,03	0,1	56,1	1,7	7,8 (0,9)	88
	trans-Cl ₂ CA	µg/L	0,03	0,1	86,1	2,8	8,8 (0,9)	78
	Br ₂ CA	µg/L	0,03	0,1	83,1	2,6	7,0 (1,0)	82
	F-PBA	µg/L	0,03	0,1	29,8	1,7	6,3 (1,0)	103
	3-PBA	µg/L	0,03	0,1	98,5	1,9	6,3 (1,8)	93
Organophosphorés	DMP	µg/L	0,1	0,3	96,2	12,2	6,9 (32)#	88
	DEP	µg/L	0,1	0,3	100,0	9,7	4,4 (29) #	100
	DMTP	µg/L	0,1	0,3	100,0	8,8	4,3 (18) #	89
	DETP	µg/L	0,1	0,3	84,4	15,5	6,8 (23) #	88
	DMDTP	µg/L	0,1	0,3	77,6	9,2	3,0 (26) #	75
	DEDTP	µg/L	0,01	0,03	28,8	11,0	1,8 (24) #	83

* Les concentrations des échantillons utilisés pour estimer la précision des données sont indiquées en µg/L entre parenthèses.

** Données de performance pour la détermination du PCP en combinaison avec d'autres chlorophénols.

Résultats du contrôle de qualité pour la période 2007/2008 (les données sur la précision des séries proviennent de la validation de la méthode en 2000)

Annexe 3

Résumé des distributions pour les différents biomarqueurs de l'étude ENNS (Adultes 18-74 ans, 2006-2007)

Biomarqueur	matrice	unité	n	MG	IC MG	Percentiles					
						10	25	50	75	90	95
Pesticides											
Organochlorés											
HCB	Sérum	ng/g lip.	386	24	[23 ; 26]	12	16	23	33	57	73
α-HCH	Sérum	ng/g lip.	386	0,66	[0,60 ; 0,75]	0,23	0,44	0,74	1,09	1,42	1,77
β-HCH	Sérum	ng/g lip.	386	30	[28 ; 38]	8	14	27	71	160	190
γ-HCH	Sérum	ng/g lip.	386	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3,6
DDT	Sérum	ng/g lip.	386	4,0	[3,3 ; 4,8]	1,2	2,2	3,8	6,9	10,9	33,2
DDE	Sérum	ng/g lip	386	118	[102 ; 136]	38	61	104	214	457	729
4-MCP	Urine	µg/g cr.	393	5,42	[4,7 ; 6,3]	2,22	2,59	4,35	7,94	18,78	35,11
2,4-DCP	Urine	µg/g cr.	393	1,07	[1,0 ; 1,2]	0,34	0,53	0,97	1,86	3,72	7,90
2,5-DCP	Urine	µg/g cr.	393	10,30	[8,4 ; 12,7]	1,25	2,50	8,00	31,87	100,03	221,48
2,6-DCP	Urine	µg/g cr.	393	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,07
2,3,4-TCP	Urine	µg/g cr.	393	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
2,4,5-TCP	Urine	µg/g cr.	393	0,14	[0,13 ; 0,16]	0,05	0,08	0,14	0,24	0,41	0,53
2,4,6-TCP	Urine	µg/g cr.	393	0,36	[0,34 ; 0,39]	0,18	0,25	0,35	0,52	0,77	0,96
PCP	Urine	µg/g cr.	393	0,88	[0,78 ; 0,98]	0,29	0,48	0,90	1,56	2,20	3,29
Organophosphorés											
DMP	Urine	µg/g cr.	392	7,10	[6,10 ; 8,26]	1,82	3,94	8,04	14,15	26,57	59,46
DMTP	Urine	µg/g cr.	392	6,57	[5,60 ; 7,90]	1,66	3,01	5,95	13,54	34,47	48,74
DMDTP	Urine	µg/g cr.	392	0,75	[0,63 ; 0,87]	0,21	0,35	0,54	1,74	3,35	7,31
DEP	Urine	µg/g cr.	392	3,89	[3,40 ; 4,40]	1,17	2,30	3,66	6,57	12,47	15,91
DETP	Urine	µg/g cr.	392	1,05	[0,91 ; 1,22]	0,20	0,44	1,12	2,53	4,59	6,53
DEDTP	Urine	µg/g cr.	392	0,018	[0,015 ; 0,022]	0,005	0,008	0,015	0,030	0,110	0,260
Pyréthroïdes											
3-PBA	Urine	µg/g cr.	396	0,72	[0,64 ; 0,81]	0,24	0,38	0,63	1,40	2,14	3,48
F-PBA	Urine	µg/g cr.	396	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,11	0,52	0,98
Br ₂ CA	Urine	µg/g cr.	396	0,36	[0,31 ; 0,41]	0,096	0,17	0,35	0,67	1,30	2,18
cis-Cl ₂ CA	Urine	µg/g cr.	396	0,16	[0,14 ; 0,19]	0,048	0,077	0,14	0,29	0,82	1,24
trans-Cl ₂ CA	Urine	µg/g cr.	396	0,38	[0,32 ; 0,45]	0,10	0,18	0,31	0,69	1,87	2,64
PCB											
PCB 28	Sérum	ng/g lip	386	2,2	[1,9 ; 2,5]	0,5	1,6	2,7	3,9	4,9	5,7
PCB 52	Sérum	ng/g lip	386	0,27<LOQ	[0,23 ; 0,33]	0,06	0,12	0,24	0,77	1,35	1,76
PCB 101	Sérum	ng/g lip	386	1,08	[0,92 ; 1,27]	0,23	0,62	1,30	1,99	3,15	3,66
PCB 138	Sérum	ng/g lip	386	70,8	[64,4 ; 77,7]	28,6	48,0	73,3	117,1	151,4	193,9
PCB 153	Sérum	ng/g lip	386	113,3	[102,1 ; 125,7]	40,3	82,0	128,9	189,7	251,3	286,9
PCB 180	Sérum	ng/g lip	386	93,7	[83,1 ; 105,5]	33,8	64,3	111,6	153,3	218,1	274,4
Somme des 6 PCB	Sérum	ng/g lip	386	287,7	[260,1 ; 318,4]	109,6	206,6	321,7	467,7	627,9	721,6
PCB totaux	Sérum	ng/g lip	386	478,7	[431,6 ; 530,8]	178,2	344,5	540,1	786,4	1052,3	1219,4

ng/g lip. : nanogrammes par gramme de lipides ; MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance ; LOQ : limite de quantification

Annexe 4

Cadre réglementaire sur les POP

Contexte international

Les Polluants Organiques Persistants (POP) sont des substances qui présentent différentes caractéristiques :

- elles sont facilement transportées sur de longues distances,
- elles sont résistantes aux dégradations biologiques,
- elles sont bioaccumulables : leurs concentrations augmentent le long de la chaîne alimentaire,
- elles présentent un caractère toxique et leurs concentrations augmentent le long de la chaîne alimentaire.

La limitation des rejets de ces substances nécessite donc une entente à l'échelle mondiale et a fait l'objet de 2 textes internationaux majeurs :

1/ Le protocole d'Aarhus sur les polluants organiques persistants, adopté en 1998, sous l'égide de la Commission Economique des Nations Unies pour l'Europe (CEE-NU (Unece) : <http://www.unece.org>) et qui fait suite à la convention de Genève de 1979 sur la pollution atmosphérique transfrontière à longue distance.

Il a été ratifié par la France le 25 juillet 2003 et est entré en vigueur le 23 octobre 2003.

Ce traité international interdit la fabrication et l'utilisation d'un certain nombre de substances chimiques particulièrement polluantes en Europe, Amérique du Nord et Asie centrale, en raison de leurs caractéristiques citées ci-dessus.

Ce sont plus particulièrement 16 polluants organiques persistants (POP) qui sont visés par ce protocole :

- l'aldrine ;
- le chlordane ;
- Le chlordécone ;
- le DDT ;
- la dieldrine ;
- les dioxines PCDD (polychlorodibenzodioxines) ;
- les furanes PCDF (polychlorodibenzofuranes) ;
- l'endrine ;
- les HAP (hydrocarbures aromatiques polycycliques) ;
- le lindane (HCH) ;
- l'heptachlore ;
- l'hexabromobiphényle ;
- l'hexachlorobenzène ;
- le mirex ;
- les PCB ;
- le toxaphène.

2/ La convention de Stockholm signée en mai 2001 dans le cadre du Programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUE). Cette convention sur les polluants organiques persistants (POP) fournit un cadre, fondé sur le principe de précaution, visant à garantir l'élimination, dans des conditions de sécurité, et la diminution de la production et de l'utilisation de ces substances nocives pour la santé humaine et pour l'environnement.

Cette convention a été ratifiée par la France le 16 février 2004 et est entrée en vigueur le 17 mai 2004 (Décision 2006/507/CE du Conseil du 14 octobre 2004). www.pops.int/documents/convtext/convtext_fr.pdf

La convention porte sur douze POP prioritaires, mais l'objectif est, à terme, de couvrir d'autres substances. Ces 12 POP prioritaires sont l'aldrine, le chlordane, le dichlorodiphényltrichloréthane (DDT), le dieldrine, l'endrine, l'heptachlore, le mirex, le toxaphène, les polychlorobiphényles (PCB), l'hexachlorobenzène, les dioxines et les furanes.

Contexte communautaire

Pour ce qui concerne la limitation des rejets de POP, à l'échelle de l'Union européenne, il existe la directive 2000/76/CE portant sur l'incinération des déchets qui fixe une valeur limite à l'émission pour les dioxines / furanes de 0,1 ng TEQ / m³.

D'une manière plus générale, l'Union Européenne a défini une stratégie communautaire en matière de dioxines / furanes par la communication de la Commission au Conseil 2001/593 du 24/10/2001. Cette stratégie vise à diminuer la contamination en dioxines / furanes le long de la chaîne alimentaire. À cet effet, les textes suivants ont été publiés :

Directive 2001/102 du 27/11/2001 fixant les teneurs maximales dans les aliments pour animaux.

Règlement 2375/2001 du 29/11/2001 fixant les teneurs maximales dans les denrées alimentaires

Recommandation 2002/201 du 04/03/2002 fixant les niveaux cibles dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux, en vue de la révision des deux textes précédents (en 2004). À noter que cette révision d'une part porte sur une diminution des teneurs maximales dans les matrices alimentaires et d'autre part, intègre certains PCB dans le calcul du TEQ.

Règlement (CE) n° 850/2004 du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 2004 concernant les polluants organiques persistants et modifiant la directive 79/117/CEE [Journal officiel L 158 du 30.4.2004].

Le règlement concerne spécifiquement la production, la mise sur le marché, l'utilisation, le rejet et l'élimination des substances qui font l'objet d'interdictions ou de limitations en vertu de la convention de Stockholm sur les POP, ou du protocole de la CEE-ONU relatif aux POP. Il vise à établir, au niveau européen, des exigences pour une mise en œuvre efficace de ces deux accords internationaux.

Décision 2004/259/CE du Conseil du 19 février 2004

Dernière modification le : 07.07.2011

Annexe 5

Valeurs de référence et HBM I et HBM II allemandes

Human Biomonitoring (HBM) Values du pentachlorophénol et des PCB dans l'urine et le sérum

Paramètre et matrice	Groupe de population	HBM I Value	HBM II Value
Pentachlorophénol dans le sérum [1997]	Population générale	40 µg/L	70 µg/L
Pentachlorophénol dans l'urine [1997]	Population générale	20 µg/g de créatinine 25 µg/L	30 µg/g de créatinine 40 µg/L
Somme des PCB (138+153+180) x 2 dans le sérum [2012]	Nourrissons, Jeunes enfants, Femmes en âge de procréer	3,5 µg/L	7 µg/L

Publication : cf. <http://www.uba.de/gesundheit-e/publikationen/index.htm#khh>
Dernière révision 06/2012

Reference values (RV ₉₅) for persistent organic pollutants in whole blood – PCBs ¹			
Parameter [bibliographical data]	Population group / period of life	Year of study	RV ₉₅ ^a
PCB 138 [1999, 2001, 2009]	7 – 14 years ¹	2003-2006	0.3 µg/l
	18 – 19 years ²	1997-1999	0.4 µg/l
	20 – 29 years ²	1997-1999	0.6 µg/l
	30 – 39 years ²	1997-1999	0.9 µg/l
	40 – 49 years ²	1997-1999	1.4 µg/l
	50 – 59 years ²	1997-1999	1.7 µg/l
	60 – 69 years ²	1997-1999	2.2 µg/l
PCB 153 [1999, 2001, 2009]	7 – 14 years ¹	2003-2006	0.4 µg/l
	18 – 19 years ²	1997-1999	0.6 µg/l
	20 – 29 years ²	1997-1999	0.9 µg/l
	30 – 39 years ²	1997-1999	1.6 µg/l
	40 – 49 years ²	1997-1999	2.2 µg/l
	50 – 59 years ²	1997-1999	2.8 µg/l
	60 – 69 years ²	1997-1999	3.3 µg/l
PCB 180 [1999, 2001, 2009]	7 – 14 years ¹	2003-2006	0.3 µg/l
	18 – 19 years ²	1997-1999	0.3 µg/l
	20 – 29 years ²	1997-1999	0.6 µg/l
	30 – 39 years ²	1997-1999	1.0 µg/l
	40 – 49 years ²	1997-1999	1.6 µg/l
	50 – 59 years ²	1997-1999	2.1 µg/l
	60 – 69 years ²	1997-1999	2.4 µg/l
Σ PCB (138 + 153 + 180) [1999, 2001, 2009]	7 – 14 years ¹	2003-2006	1.0 µg/l
	18 – 19 years ²	1997-1999	1.1 µg/l
	20 – 29 years ²	1997-1999	2.0 µg/l
	30 – 39 years ²	1997-1999	3.2 µg/l
	40 – 49 years ²	1997-1999	5.1 µg/l
	50 – 59 years ²	1997-1999	6.4 µg/l
	60 – 69 years ²	1997-1999	7.8 µg/l

[xy] bibliographical data see publication: <http://www.uba.de/gesundheit-e/publikationen/index.htm#khh>

^a: when applying RV₉₅ the analytical uncertainty must be taken into account

¹ Source: German Environmental Survey on Children 2003-2006 (GerES IV)

² Source: German Environmental Survey 1997-1999 (GerES III)

³ The HBM Commission has collated the datasets on blood PCB levels which are available in Germany from the German states and evaluated them in descriptive terms. After reviewing data quality (time and background of the relevant studies, sample size, sample selection, etc.) and considering the results, the Commission concluded the following at its session in October 2011:

A) The RV₉₅ for PCBs cannot be updated. Reason: The available data are not population-representative because in some cases select population groups were investigated. Due to the low case numbers, stratification by age is hardly possible. The methods applied to generate the laboratory data are not consistent (whole blood versus plasma or blood fat).

B) The available data suggest that population background exposure to PCBs has likely declined markedly compared to the RV₉₅ of 1998, although the magnitude of this decrease cannot be estimated.

C) The HBM Commission maintains that appropriate population-representative studies need to be performed to generate a suitable data base for updating RV₉₅.

Last update 01/2012

Reference values (RV₉₅)				
for persistent organic pollutants in whole blood – β-HCH, HCB and DDE				
Parameter [bibliographical data]	Population group / period of life	Year of study	RV ₉₅ ^a	
β-HCH [1999, 2001, 2009]	7 – 14 years ¹	2003-2006	0.3 μ g/l	
	18 – 19 years ²	1997-1999	0.3 μ g/l	
	20 – 29 years ²	1997-1999	0.3 μ g/l	
	30 – 39 years ²	1997-1999	0.3 μ g/l	
	40 – 49 years ²	1997-1999	0.3 μ g/l	
	50 – 59 years ²	1997-1999	0.5 μ g/l	
	60 – 69 years ²	1997-1999	0.9 μ g/l	
HCB [1999, 2001, 2009]	7 – 14 years ¹	2003-2006	0.3 μ g/l	
	18 – 19 years ²	1997-1999	0.4 μ g/l	
	20 – 29 years ²	1997-1999	0.5 μ g/l	
	30 – 39 years ²	1997-1999	1.0 μ g/l	
	40 – 49 years ²	1997-1999	2.5 μ g/l	
	50 – 59 years ²	1997-1999	3.3 μ g/l	
	60 – 69 years ²	1997-1999	5.8 μ g/l	
DDE [1999, 2001, 2009]			Western Germany	Eastern Germany
	7 – 14 years ¹	2003-2006	0.7 μ g/l	1.4 μ g/l
	18 – 19 years ²	1997-1999	1.5 μ g/l	3 μ g/l ^{**}
	20 – 29 years ²	1997-1999	2 μ g/l	5 μ g/l
	30 – 39 years ²	1997-1999	4 μ g/l	11 μ g/l
	40 – 49 years ²	1997-1999	7 μ g/l	18 μ g/l
	50 – 59 years ²	1997-1999	8 μ g/l	31 μ g/l
	60 – 69 years ²	1997-1999	11 μ g/l	31 μ g/l

[xy] bibliographical data see publication: <http://www.uba.de/gesundheit-e/publikationen/index.htm#khhb>

^a : when applying RV₉₅ the analytical uncertainty must be taken into account

¹ Source: German Environmental Survey on Children 2003-2006 (GerES IV)

² Source: German Environmental Survey 1998 (GerES III)

^{**} based on the 95th percentile of the values of 28 subjects

Last update: 06/2009

Last update: 10/2009

Reference values
for metabolites of:
organophosphorus (DMP, DMTP, DEP),
pyrethroid (*cis*-Cl₂CA, *trans*-Cl₂CA, 3-PBA)

Parameter and Matrix [bibliographical data]	Population group / period of life	Year of the study	Reference value ^a
DMP in urine [2003, 2009]	Children (3 to 14 years) ¹	2003-2006	75 µg/l
	General population (but not a strictly representative reference sample) ²	1998	135 µg/l
DMTP in urine [2003, 2009]	Children (3 to 14 years) ¹	2003-2006	100 µg/l
	General population (but not a strictly representative reference sample) ²	1998	160 µg/l
DMDTP in urine [2003, 2009]	Children (3 to 14 years) ¹	2003-2006	10 µg/l
DEP in urine [2003, 2009]	Children (3 to 14 years) ¹	2003-2006	30 µg/l
	General population (but not a strictly representative reference sample) ³	1998	16 µg/l
DETP in urine [2003, 2009]	Children (3 to 14 years) ¹	2003-2006	10 µg/l
<i>cis</i> -Cl ₂ CA in urine [2005, 2009]	Children (3 to 14 years) ¹	2003-2006	1 µg/l
	General population (but not a strictly representative reference sample) ²	1998	
<i>trans</i> -Cl ₂ CA in urine [2005, 2009]	Children (3 to 14 years) ¹	2003-2006	2 µg/l
	General population (but not a strictly representative reference sample) ²	1998	
3-PBA in urine [2005, 2009]	Children (3 to 14 years) ¹	2003-2006	2 µg/l
	General population (but not a strictly representative reference sample) ³		

[xy] bibliographical data see publication: <http://www.uba.de/gesundheit-e/publikationen/index.htm#knb>

^a: when applying reference values the analytical uncertainty must be taken into account;

¹ Source: German Environmental Survey on Children 2003-2006 (GerES IV);

² Source: Health offices, Frankfurt am Main;

³ Source: based on published data

DMP: dimethylphosphate, DMTP: dimethylthiophosphate, DMDTP: dimethyldithiophosphate, DEP: diethylphosphate, DETP: diethylthiophosphate,
cis-Cl₂CA and *trans*-Cl₂CA: *cis*- and *trans*-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid, 3-PBA: 3-phenoxybenzoic acid

Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement

TOME 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides

Pour la première fois en France, les concentrations biologiques de plusieurs substances chimiques de l'environnement ont été mesurées sur un échantillon représentatif de la population.

L'Institut de veille sanitaire (InVS) étudie l'exposition de la population française à diverses substances chimiques présentes dans l'environnement en mesurant directement la concentration de ces substances ou de leur(s) métabolite(s) dans les tissus et liquides biologiques des individus (sang, urine, cheveux, etc.). Grâce à de tels dosages, le volet environnemental de l'étude nationale nutrition santé (ENNS) fournit une première estimation de l'exposition de la population française à une série de substances chimiques : métaux, pesticides, polychlorobiphényles (PCB).

Ce tome 2 du volet environnemental de l'étude comprend des fiches détaillées pour les polychlorobiphényles non dioxin-like (PCB-NDL) et trois familles de pesticides : pesticides organochlorés (HCB, HCH, DDT et son métabolite le DDE, chlorophénols), pesticides organophosphorés et pyréthrinoides.

Chaque fiche comporte une information générale (usages, exposition de la population, devenir dans l'organisme et effets sanitaires), les concentrations observées dans la population française, leur comparaison avec des études françaises ou étrangères, et les facteurs qui peuvent influencer les concentrations observées.

Le tome 1 du rapport déjà publié comprend une présentation générale de l'étude (personnes de 3 à 74 ans incluses en 2006-2007) et des fiches détaillées pour chacun des onze métaux ou métalloïdes : antimoine, arsenic, cadmium, chrome, cobalt, étain, mercure, nickel, plomb, uranium, vanadium.

Les données présentées dans cette étude mettent pour la première fois à la disposition des médecins et autres acteurs de santé publique la distribution des concentrations de divers biomarqueurs observée dans la population adulte, leur permettant de déterminer si une personne ou un groupe de personnes ont été exposées à des niveaux de substances chimiques plus élevés que ceux observés dans la population générale française.

Mots clés : exposition, pesticides, PCB, environnement, biomarqueurs, biosurveillance, polluants, population française, Pesticides organochlorés, HCB, HCH, DDT, DDE, pesticides organophosphorés, pyréthrinoides

Exposure of the French population to environmental chemicals

VOLUME 2 - Polychlorobiphenyls (NDL-PCBs) and pesticides

For the first time in France, biological concentrations of environmental chemicals have been measured among a representative sample of the population.

The French Institute for Public Health Surveillance (InVS) assesses the exposure of the French population to various chemicals existing in the environment by measuring directly the concentration of these substances or their metabolites in biological liquids and tissues of individuals (blood, urine, hair, etc).

As a result of such measurements, the environmental section of the French National Nutrition and Health Survey (ENNS) provides a first estimate of the French population exposure to a series of chemicals: metals, pesticides, polychlorobiphenyls (PCB).

This volume 2 provides detailed files on non-dioxin-like polychlorobiphenyls (NDL-PCBs) and three families of pesticides: organochlorine (HCB, HCH, DDT and its metabolite DDE, chlorophenols), organophosphorus and pyrethroid pesticides.

Each file includes general information (use of the chemical, exposure of the population, metabolism and health effects), concentrations observed in the French population, their comparison with French or foreign surveys, and the factors likely to influence the observed concentrations.

Volume 1 of the report already published focuses on a general presentation of the study (people from 3 to 74 years included in 2006-2007) and of detailed files for each of the eleven metals or metalloids: antimony, arsenic, cadmium, chromium, cobalt, tin, mercury, nickel, lead, uranium, vanadium.

For the first time, the data presented in this study provide physicians and other public health actors the concentrations of biomarkers in the adult population enabling them to determine if a person or a group of persons were exposed to chemical substance levels higher than those observed in the French general population.

Citation suggérée :

Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Bidondo ML. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013. 178 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>