



HAL
open science

Contribution à l'évaluation de l'exposition de lapopulation francilienne aux pesticides

Ghislaine Bouvier

► **To cite this version:**

Ghislaine Bouvier. Contribution à l'évaluation de l'exposition de lapopulation francilienne aux pesticides. Sciences du Vivant [q-bio]. Université René Descartes - Paris V, 2005. Français. NNT : . tel-00281181

HAL Id: tel-00281181

<https://theses.hal.science/tel-00281181>

Submitted on 21 May 2008

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE RENE DESCARTES - PARIS 5

THÈSE de DOCTORAT

Présentée à l'Unité de Formation et de Recherche
Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques
Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ

Discipline : Santé Publique

Par

Ghislaine Bouvier

Titre

**Contribution à l'évaluation de l'exposition de la
population francilienne aux pesticides**

Soutenu le 9 décembre 2005

JURY :

Rapporteurs :	Docteur Maurice Millet Professeur Denis Zmirou
Membres :	Docteur Isabelle Baldi M. Olivier Blanchard Professeur Jean-Roger Claude Professeur Isabelle Momas
Directeur de Thèse :	Professeur Nathalie Seta

Financements

Le travail de recherche présenté dans cette thèse a bénéficié d'une subvention de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET) dans le cadre de l'Appel à Propositions de Recherche 2002, pour l'étude de l'exposition aux pesticides d'enfants franciliens.

Ghislaine Bouvier a bénéficié d'une allocation de recherche de novembre 2002 à juin 2005, co-financée par l'Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie (ADEME) et l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS).

Remerciements

Tout d'abord, merci infiniment à mon Directeur de thèse, Nathalie Seta, et à Isabelle Momas, pour m'avoir accueillie dans le laboratoire de Santé Publique. Merci à vous, à votre soutien et vos ressources inépuisables, je reconnais la chance que j'ai eue, jamais nous n'aurons manqué de financement pour accomplir ce travail, et c'est grâce à votre opiniâtreté.

Un grand merci à M. Olivier Blanchard pour ses conseils, son soutien et sa patience dans les négociations avec les chimistes, et d'avoir accepté de participer à ce Jury.

Je tiens à remercier très sincèrement M. Maurice Millet pour avoir accepté de participer à ce Jury, ses compétences concernant les pesticides et leur analyse dans l'environnement et ses critiques constructives me seront d'une grande utilité pour la suite de mes expériences professionnelles.

Je tiens à remercier M. Denis Zmirou, d'avoir accepté de participer à ce Jury, pour sa lecture critique, sa bienveillance et ses conseils judicieux. Son expérience dans le domaine de l'évaluation des risques environnementaux et l'intérêt qu'il a montré à ce travail sont très importants pour moi, qu'il en soit remercié.

Je tiens à remercier également Mme Isabelle Baldi, pour sa présence dans ce Jury, et pour l'intérêt qu'elle manifeste à ce travail. J'espère que vous trouverez dans la lecture de cette thèse des données, modestes, mais intéressantes, pour vos études en cours.

Que M. Jean-Roger Claude, qui me fait l'honneur de participer au Jury de cette thèse, reçoive ici l'expression de mes sincères remerciements. J'espère que le toxicologue trouvera son bonheur dans la lecture de ce manuscrit.

Merci à André Cicolella, pour avoir dès le début et malgré toutes les péripéties soutenu ce projet, avec son enthousiasme et sa persévérance, ce travail lui doit beaucoup.

Merci à Hélène Desqueyroux, toujours disponible pour venir assister aux réunions, pour son soutien, sa vigilance et sa confiance pendant ces années de thèse co-financées par l'ADEME.

Enfin, un grand merci à toutes les familles, aux professionnels et aux amis qui se sont prêtés à mes expérimentations ! C'est grâce à vous uniquement que tout ce travail a pu avoir lieu Merci également aux directeurs et directrices d'écoles ainsi qu'aux professeurs de CP et de CE1 qui m'ont reçue, écoutée et qui ont accepté de participer au recrutement.

SOMMAIRE GENERAL

Introduction.....	5
Chapitre I : état des connaissances.....	7
I. Toxicologie et dosages dans les milieux biologiques des pesticides.....	12
I.1. Identification, mécanismes d'action et toxicologie des principales familles de pesticides.....	12
I.2. Formulations.....	30
I.3. Dosages dans les milieux biologiques et résultats.....	31
I.4. Conclusion.....	51
II. L'exposition aux insecticides : revue de la littérature.....	55
II.1. L'exposition non-alimentaire aux pesticides : quels outils d'évaluation en population générale ?	55
II.2. L'utilisation des indicateurs biologiques d'exposition aux insecticides non persistants : Article 1.....	57
II.3. Commentaires complémentaires à l'Article 1.....	76
II.4. Utilisations d'indicateurs biologiques d'exposition aux OPs et effets sanitaires	77
III. Conclusion de l'état des connaissances.....	81
Chapitre II : choix des outils, des pesticides à mesurer et des méthodes d'analyse et élaboration des questionnaires.....	82
I. Choix des outils nécessaires à l'évaluation de l'exposition non alimentaire aux pesticides.....	83
II. Liste des pesticides recherchés.....	83
III. Mesurages micro-environnementaux et personnalisés.....	83
III.1. Matériel nécessaire.....	83
III.2. Déroulement des mesurages.....	84
III.3. Méthode d'analyse des prélèvements d'air et de résidus cutanés.....	85
III.4. Méthode d'analyse des DAPs urinaires.....	86
III.5. Conditionnement et préparation du matériel.....	86
IV. Enquête environnementale.....	87
Chapitre III : Application à une population adulte d'exposition contrastée.....	88
I. Objectifs.....	89
II. Matériel et méthodes.....	89
II.1. Choix de la population.....	89
II.2. Outils d'évaluation et méthodes d'analyse.....	89

II.3. Déroulement de l'enquête et des mesurages.....	89
II.4. Exemple de déroulement de l'enquête et des prélèvements pour un participant.....	90
II. 5. Expression des résultats.....	90
III. Résultats.....	91
III.1. Comparaisons des mesurages dans l'air et de résidus cutanés : Article 2.91	
III.2. Commentaires complémentaires à l'Article 2.....	101
III.3. Comparaisons des niveaux en insecticides organophosphorés mesurés dans l'air, sur les mains et niveaux en dialkylphosphates urinaires : Article 3.....	105
III.4. Commentaires complémentaires à l'Article 3.....	119
IV. Conclusion de l'étude en population adulte.....	120

Chapitre IV : Application à l'évaluation de l'exposition d'enfants franciliens aux pesticides.....122

I. Objectif de l'étude.....	125
II. Matériel et méthodes.....	125
II.1. Schéma de l'étude.....	125
II.2. Choix de la population.....	125
II.3. Déroulement du recrutement.....	126
II.4. Autorisations académiques et administratives.....	127
II.5. Déroulement de l'enquête.....	127
II.6. Méthodologie et techniques.....	128
II.7. Analyse statistique.....	133
III. Résultats.....	134
III.1. Recrutement et déroulement des enquêtes.....	134
III.2. Analyses chromatographiques des échantillons.....	134
III.3. Description de la population.....	136
III.4. Enquête sur les pesticides au domicile.....	137
III.5. Description de la pièce étudiée et des activités de l'enfant pendant l'enquête.....	139
III.6. Description des distributions des pesticides mesurés.....	140
III.7. Analyse bivariée.....	146
III.8. Régression linéaire multiple.....	153
IV. Discussion.....	156
V. Conclusion.....	168
Conclusion générale - perspectives.....	170
Références.....	172
Annexes.....	184

ABRÉVIATIONS

DL 50 : Dose Létale 50
ET : écart-type
ETG : écart-type géométrique
LD : limite de détection
MG : moyenne géométrique
NC : non calculé
ND : non détecté
NR : non renseigné

Études nord-américaines :

CTEPP : Children's Total Exposure to Persistent Pesticides and other Persistent organic Pollutants
MNCPEs : Minnesota Children's Pesticide Exposure Study
NCS : National Children's Study
NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey
NHEXAS : National Human Exposure Assessment Survey
NOPES : Non Occupational Pesticide Exposure Study

Méthodes analytiques :

ECD : Electron Capture Detector (Détection par Capture d'Electrons)
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (méthode immuno-enzymatique)
FFAP : Free Fatty Acid Phase
GC : Gas Chromatography / CPG : Chromatographie Phase Gazeuse
GLC : Gas Liquid Chromatography
HFID : Heated Flame Ionisation Detector
HPLC : High Performance Liquid Chromatography / CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance
HR-GC : High Resolution Gas Chromatography
MS : Mass Spectrometry / SM : Spectrométrie de Masse
(P)FPD : (Pulsed) Flame Photometric Detector (Détection Photométrique à Flamme Pulsée)
RP-HPLC : Reversed Phase High Performance Liquid Chromatography
TSD : Thermionic Sensitive Detector (Détection Thermo-ionique)
UV-DAD : Diode Array Ultra-Violet Detector (Détection UV à barrettes de diodes)

Noms chimiques :

2,4,5-T : acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique
2,4-D : acide dichloro-2,4 phénoxyacétique
3,4-DCA : 3,4-dichloroaniline
3,5-DCA : 3,5-dichloroaniline
ADHP : 2-amino-5,6-diméthyl-4-hydroxypyrimidine
Br₂CA : acide *cis* 3-(2,2-dibromovinyl)-2,2- diméthyl cyclopropane
CFP : Carbofuran-phénol
cis et *trans* Cl₂CA : acides *cis* et *trans* 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthyl cyclopropane
CPBA : acide 2-(4-chlorophényl)-3-méthyl-1-butanoïque
CS₂ : disulfure de carbone
DAPs : dialkylphosphates
DCA : acide et malathion-dicarboxylique
DDHP : 2-diméthylamino-5,6-diméthyl-4-hydroxypyrimidine
DDT : dichloro-diphényl-trichloroéthane
DEA : 2,6-diéthylaniline
DEDTP : diéthylthiophosphate
DEP : diéthylphosphate
DETP : diéthylthiophosphate
DHHP : 2-diméthylamino-4-hydroxy-6-hydroxyméthyl-5-méthylpyrimidine
DMDTP : diméthylthiophosphate
DMP : diméthylphosphate

DMTP : diméthylthiophosphate
EBDC : éthylène-bis-dithiocarbamate
EPN : éthyl 4-nitrophényl phényl-phosphonothioate
ETU : éthylène thiourée
FPBA : acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque
HCB : hexachlorobenzène
 α -HCH : α -hexachlorocyclohexane
HEEA : 2-(1-hydroxyéthyl)-6-éthylaniline
IPP : isopropoxyphénol
MCA : acide malathion-monocarboxylique
MCPA : acide 4-chloro-2-méthylphénoxyacétique
MDHP : 2-méthylamino-5,6-diméthyl-4-hydroxypyrimidine
MNP : 3-méthyl-4-nitrophénol
1NAP : 1-naphtol
OP : organophosphoré
3PBA : acide 3-phénoxybenzoïque
4OH-3PBA : acide 3-(4-hydroxy)-phénoxybenzoïque
PCP : pentachlorophénol
PFBBr : pentafluoro benzyl bromide
PNP : para-nitrophénol
TCPy : trichloropyridinol
TEPP : tétra-éthylpyrophosphate
TTCA : acide 2-thiothiazolidine-4-carboxylique

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer
US-EPA : United States-Environmental Protection Agency

INTRODUCTION

La surveillance de la qualité de l'air est une préoccupation mondiale, tant pour ses conséquences sur l'environnement que sur la santé humaine. Depuis quelques années, la pollution de l'air intérieur, moins étudiée, est devenue l'objet de nombreux travaux. Le temps passé à l'intérieur des locaux étant supérieur à 80% dans les pays occidentaux, une connaissance approfondie des substances polluant l'air intérieur et de leur impact sanitaire est nécessaire.

Parmi ces polluants de l'environnement intérieur, on retrouve les pesticides, utilisés soit à l'intérieur des logements par les habitants eux-mêmes, soit à l'extérieur de l'habitat et transportés ensuite dans l'environnement intérieur par différentes voies (air, chaussures, vêtements, animaux, ...). Or, l'exposition de la population française aux pesticides présents dans l'environnement intérieur est encore très peu étudiée.

En outre, de nombreuses activités professionnelles conduisent à une exposition aux pesticides, soit directement dans le cas de travailleurs manipulant des pesticides (agriculteurs, jardiniers, horticulteurs, professionnels de la désinsectisation, toiletteurs et soigneurs d'animaux), soit indirectement, lorsque les pesticides ne sont pas utilisés par les professionnels mais que ceux-ci interviennent après les traitements (vétérinaires, fleuristes, personnes employées à la récolte des cultures). Dans le cas de ces expositions indirectes, la connaissance qualitative et quantitative des substances auxquelles les travailleurs sont exposés est plus difficile. Peu d'études se sont intéressées à ce type d'expositions professionnelles.

L'objectif général de ce travail de thèse est de contribuer à évaluer, à l'aide de mesurages environnementaux et personnalisés et de dosages de métabolites urinaires, l'exposition non alimentaire d'un échantillon de la population française, représenté par des habitants de l'Ile-de-France, à un certain nombre de pesticides.

Pour atteindre cet objectif, nous avons travaillé en plusieurs étapes.

Avant de présenter nos résultats, nous rappellerons d'abord les modes d'action, la toxicité et les modalités de dosage dans les milieux biologiques des composés les plus utilisés appartenant aux trois principaux groupes de pesticides que sont les herbicides, les fongicides et les insecticides. Les valeurs observées en cas d'intoxications aiguës, en milieu professionnel et en population générale retrouvées dans la littérature seront détaillées.

Puis nous développerons plus précisément les méthodes d'évaluation de l'exposition aux insecticides et aux organophosphorés en particulier, et les niveaux d'exposition observés en population générale dans la littérature.

Dans un deuxième temps, nous présenterons la méthodologie employée dans le cadre de notre étude, les types de prélèvements effectués et les méthodes d'analyse utilisées.

Enfin, les deux applications, premièrement à une population adulte d'exposition contrastée, puis à une population enfantine francilienne, seront exposées.

CHAPITRE I : SOMMAIRE

I. Toxicologie et dosages dans les milieux biologiques des pesticides.....	12
I.1. Identification, mécanismes d'action et toxicologie des principales familles de pesticides.....	12
I.1.1. Les herbicides.....	13
I.1.1.1. Les produits agissant sur la croissance végétale.....	14
I.1.1.1.1. Les phytohormones de synthèse.....	14
a) Description.....	14
b) Toxicologie.....	14
I.1.1.1.2. Les composés à action non hormonale.....	15
a) Description.....	15
b) Toxicologie des dichloro-acétanilides.....	15
c) Toxicologie des dinitroanilines.....	16
I.1.1.2. Les perturbateurs de la photosynthèse.....	16
I.1.1.2.1. Les chlorotriazines.....	16
a) Description.....	16
b) Toxicologie.....	16
I.1.1.2.2. Les urées substituées.....	16
a) Description.....	16
b) Toxicologie.....	17
I.1.1.2.3. Les bipyridiniums.....	17
a) Description.....	17
b) Toxicologie.....	17
I.1.1.3. Les autres herbicides.....	17
I.1.1.3.1. Les dérivés d'acides aminés.....	17
a) Description.....	17
b) Toxicologie du glyphosate.....	17
I.1.1.3.2. Les acides aryloxy-phénoxy-propanoïques.....	18
a) Description.....	18
b) Toxicologie.....	18
I.1.2. Les fongicides.....	18
I.1.2.1. Les dithiocarbamates.....	18
I.1.2.1.1. Description.....	19
I.1.2.1.2. Toxicologie.....	19
I.1.2.2. Les carbamates-benzimidazoles et apparentés.....	19
I.1.2.2.1. Description.....	19
I.1.2.2.2. Toxicologie.....	20
I.1.2.3. Les dicarboximides.....	20
I.1.2.3.1. Description.....	20
I.1.2.3.2. Toxicologie.....	20
I.1.2.4. Les dérivés du benzène.....	20
I.1.2.4.1. Description.....	21
I.1.2.4.2. Toxicologie du chlorothalonil.....	21
I.1.2.5. Les découplants.....	21
I.1.2.5.1. Description.....	21
I.1.2.5.2. Toxicologie du pentachlorophénol (PCP).....	21
I.1.2.6. Les fongicides inorganiques.....	22
I.1.2.6.1. Description.....	22
I.1.2.6.2. Toxicologie.....	22
I.1.2.7. Les organostanniques.....	23

I.1.2.7.1. Description.....	23
I.1.2.7.2. Toxicologie.....	23
I.1.3. Les insecticides.....	23
I.1.3.1. Les insecticides agissant sur le système nerveux.....	24
I.1.3.1.1. Les organochlorés.....	24
a) Description.....	24
b) Toxicologie.....	24
I.1.3.1.2. Les organophosphorés et les carbamates.....	25
a) Description.....	25
b) Toxicologie.....	26
I.1.3.1.3. Les pyréthri-noïdes.....	27
a) Description.....	27
b) Toxicologie.....	28
I.1.3.1.4. Le fipronil.....	28
a) Description.....	28
b) Toxicologie.....	29
I.1.3.1.5. L'amitraze.....	29
a) Description.....	29
b) Toxicologie.....	29
I.1.3.2. Autres insecticides.....	29
I.1.3.2.1. Les insecticides inhibant la mue.....	29
a) Les acylurées.....	29
b) Les juvénoïdes.....	30
I.1.3.2.2. Les insecticides bloquant l'hydratation.....	30
I.2. Formulations.....	30
I.3. Dosages dans les milieux biologiques et résultats.....	31
I.3.1. Les herbicides.....	32
I.3.1.1. Les dérivés de l'acide chloro-phénoxy-acétique.....	33
I.3.1.1.1. Toxicocinétique.....	33
I.3.1.1.2. Recommandations pour le prélèvement.....	33
I.3.1.1.3. Valeurs observées.....	33
a) Le 2,4-D.....	33
b) Le MCPA.....	33
c) Le 2,4,5-T.....	33
d) Un dérivé voisin : le dicamba.....	33
I.3.1.2. Atrazine et chlorotriazines.....	34
I.3.1.2.1. Toxicocinétique.....	34
I.3.1.2.2. Recommandations pour le prélèvement.....	34
I.3.1.2.3. Valeurs observées pour l'atrazine.....	34
I.3.1.3. Les bipyridiniums.....	35
I.3.1.3.1. Toxicocinétique.....	35
I.3.1.3.2. Recommandations pour le prélèvement.....	35
I.3.1.3.3. Valeurs observées.....	35
I.3.1.4. Les dichloro-acétanilides.....	36
I.3.1.4.1. Toxicocinétique.....	36
I.3.1.4.2. Valeurs observées.....	36
I.3.1.5. Les dinitroanilines.....	36
I.3.1.6. Les urées substituées.....	36
I.3.1.6.1. Toxicocinétique.....	36
I.3.1.6.2. Valeurs observées.....	36
I.3.1.7. Le glyphosate.....	36
I.3.1.7.1. Toxicocinétique.....	36

I.3.1.7.2. Valeurs observées.....	37
I.3.2. Les fongicides.....	37
I.3.2.1. Les dithiocarbamates.....	37
I.3.2.1.1. Toxicocinétique.....	37
I.3.2.1.2. Recommandations pour le prélèvement.....	37
I.3.2.1.3. Valeurs observées.....	37
a) Le CS ₂	37
b) Le TTCA.....	37
c) L'ETU.....	37
d) Les métaux.....	38
I.3.2.2. Le pentachlorophénol.....	38
I.3.2.2.1. Toxicocinétique.....	38
I.3.2.2.2. Recommandations pour le prélèvement.....	38
I.3.2.2.3. Valeurs observées.....	38
I.3.2.3. Les carbamates-benzimidazoles et apparentés.....	39
I.3.2.3.1. Toxicocinétique.....	39
I.3.2.3.2. Valeurs observées.....	39
I.3.2.4. Les dicarboximides.....	39
I.3.2.4.1. Toxicocinétique.....	39
I.3.2.4.2. Valeurs observées.....	39
I.3.3. Les insecticides.....	39
I.3.3.1. Les organochlorés.....	39
I.3.3.1.1. Toxicocinétique.....	39
I.3.3.1.2. Recommandations pour le prélèvement.....	40
I.3.3.1.3. Valeurs observées.....	40
a) Dieldrine.....	40
b) Chlordane.....	41
c) DDT.....	41
d) Endrine.....	41
e) Heptachlore.....	41
f) Lindane.....	42
g) Dicofol.....	42
h) Diénochlore.....	42
i) Endosulfan.....	42
I.3.3.2. Les organophosphorés.....	42
I.3.3.2.1. Toxicocinétique.....	42
I.3.3.2.2. Les composés inchangés.....	43
I.3.3.2.3. Les dialkylphosphates.....	43
I.3.3.2.4. Le para-nitrophénol (PNP)	43
a) Toxicocinétique.....	44
b) Valeurs observées.....	44
I.3.3.2.5. Les acides malathion-monocarboxylique (MCA) et malathion-dicarboxylique (DCA).....	44
a) Toxicocinétique.....	44
b) Valeurs observées.....	44
I.3.3.2.6. Le 3,5,6-trichloro-pyridinol (TCPy)	44
a) Toxicocinétique.....	44
b) Valeurs observées.....	44
I.3.3.2.7. Le 3-méthyl-4-nitrophénol (MNP) ou para-nitrocresol.....	45
a) Toxicocinétique.....	45
b) Valeurs observées.....	45
I.3.3.3. Les carbamates.....	45

I.3.3.3.1. Toxicocinétique.....	45
I.3.3.3.2. Recommandations pour le prélèvement.....	46
I.3.3.3.3. Les composés inchangés.....	46
I.3.3.3.4. Le 1-naphtol (1NAP).....	46
a) Toxicocinétique.....	46
b) Valeurs observées.....	46
I.3.3.3.5. Le 2-isopropoxyphénol (IPP)	46
a) Toxicocinétique.....	47
b) Valeurs observées.....	47
I.3.3.3.6. Les hydroxypyrimidines.....	47
a) Toxicocinétique.....	47
b) Valeurs observées.....	47
I.3.3.3.7. Le carbofuran-phénol (CFP)	47
a) Toxicocinétique.....	47
b) Valeurs observées.....	48
I.3.3.3.8. L'aldicarbe-sulfone et l'aldicarbe-sulfoxyde.....	48
a) Toxicocinétique.....	48
b) Valeurs observées.....	48
I.3.3.4. Les pyréthriinoïdes.....	48
I.3.3.4.1. Toxicocinétique.....	48
I.3.3.4.2. Recommandations pour le prélèvement.....	49
I.3.3.4.3. Les composés inchangés.....	49
I.3.3.4.4. Les métabolites spécifiques.....	49
I.3.3.5. Le fipronil.....	50
I.3.3.5.1. Toxicocinétique.....	50
I.3.3.5.2. Valeurs observées.....	50
I.3.3.6. L'amitraze.....	50
I.3.3.6.1. Toxicocinétique.....	50
I.3.3.6.2. Valeurs observées.....	51
I.4. Conclusion.....	51
II. L'exposition aux insecticides : revue de la littérature.....	55
II.1. L'exposition non-alimentaire aux pesticides : quels outils d'évaluation en population générale ?	55
II.2. L'utilisation des indicateurs biologiques d'exposition aux insecticides non persistants : Article 1.....	57
II.3. Commentaires complémentaires à l'Article 1.....	76
II.4. Utilisations d'indicateurs biologiques d'exposition aux OPs et effets sanitaires	77
III. Conclusion de l'état des connaissances.....	81

CHAPITRE I : LISTE DES TABLEAUX

Figure 1. Répartition des matières actives phytosanitaires utilisées en France (UIPP)_____	13
Tableau 1. Récapitulatif des composés dosés et des méthodes de dosage. Herbicides _____	52
Tableau 2. Récapitulatif des composés dosés et des méthodes de dosage. Fongicides _____	53
Tableau 3. Récapitulatif des composés dosés et des méthodes de dosage. Insecticides _____	54
Tableau 4. Études épidémiologiques : cancers infantiles et utilisation domestique de pesticides _	80

Les pesticides forment un groupe très diversifié, le terme pesticide regroupant de nombreuses familles chimiques, elles-mêmes composées de plusieurs substances.

Nous nous proposons de décrire dans un premier temps ces différentes familles, leurs mécanismes d'action, leur toxicité et les modalités de mesure des pesticides dans les milieux biologiques.

Puis nous nous focaliserons sur l'utilisation d'indicateurs biologiques d'exposition dans le cas de l'étude de l'exposition de la population aux insecticides les plus utilisés actuellement, les organophosphorés, les carbamates et les pyréthriinoïdes de synthèse. Les insecticides sont en effet plus utilisés que les deux autres types de pesticides par les particuliers, à l'intérieur des logements et dans les jardins.

I. Toxicologie et dosages dans les milieux biologiques des pesticides

I.1. Identification, mécanismes d'action et toxicologie des principales familles de pesticides

On entend communément par **pesticides** les produits chimiques ou biologiques qui exercent une action (prévention, dissuasion, destruction ou inactivation) sur les organismes nuisibles, que ceux-ci soient des insectes, des mauvaises herbes, des moisissures, ou tout autre organisme vivant indésirable. Selon leurs utilisations, l'on distingue les produits phytopharmaceutiques et les biocides.

La directive 91/414/CEE, qui concerne la mise sur le marché des produits **phytopharmaceutiques**, également appelés produits phytosanitaires, les définit comme l'ensemble des produits destinés à protéger les végétaux et les produits végétaux contre les nuisibles, à exercer une action sur les processus vitaux des végétaux (régulateurs de croissance) ou encore à assurer leur conservation. L'Union des Industries de la Protection des Plantes, (UIPP), produit chaque année les chiffres de la consommation de produits phytosanitaires en France et dans le monde. Le marché français représente actuellement 30,5% du marché européen, ce qui place la France en tête de l'Europe pour la consommation de produits phytosanitaires, estimée à plus de 75000 tonnes de matières actives par an en 2004, chiffre stable par rapport à l'année 2003, les tonnages consommés étant auparavant en régression depuis 1999, où la consommation a atteint un pic, à 120 500 T. Si l'on regarde le marché français en fonction du chiffre d'affaires total, il est constitué de 45% d'herbicides, 34,5 % de fongicides, 11% d'insecticides et 9,5% d'autres produits. Dans le monde, la répartition globale selon le chiffre d'affaires est plutôt de 50% d'herbicides, de 20 à 25% de fongicides, de 20 à

25% d'insecticides et de moins de 5% de produits divers (1). Le graphique ci-dessous représente la part respective en tonnes consommées de chaque groupe de produits en France.

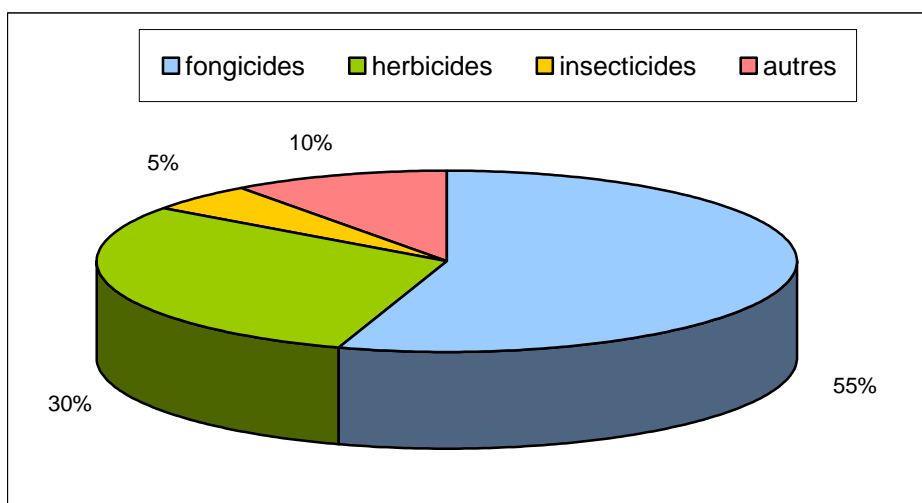


Figure 1. Répartition des tonnages de matières actives phytosanitaires utilisées en France d'après les données de l'UIPP (1)

La directive 98/8/CE concerne quant à elle les **biocides**, ou pesticides à usage non agricole, qui regroupent, selon l'annexe V de cette directive, les antiparasitaires et les désinfectants, utilisés en hygiène humaine, vétérinaire et pour les locaux et le matériel, ainsi que les algicides, les fongicides et tous les produits de protection contre les organismes nuisibles des matériaux et habitats. Les chiffres (tonnages, chiffre d'affaires) concernant les biocides et leur répartition ne sont par contre pas disponibles, car il n'est pas fait de séparation selon le type d'utilisations des produits ; certains pays ont estimé que les usages domestiques de pesticides ou biocides représentaient environ 10% des utilisations totales (2).

L'utilisation de ces produits, phytosanitaires ou biocides, n'est pas sans conséquence pour les êtres vivants et les milieux écologiques ; une bonne connaissance de leurs modes d'action, de leur toxicité et de leurs propriétés physico-chimiques est nécessaire pour un usage raisonné.

La classification des pesticides est traditionnellement effectuée selon la cible et le mode d'action puis selon la famille chimique (3).

Dans ce chapitre, nous présenterons les caractéristiques générales, les utilisations et la toxicologie des grandes familles d'herbicides, puis de fongicides, pour finir par les insecticides, que nous détaillerons plus particulièrement.

1.1.1. Les herbicides

Le mécanisme d'action des composés ayant une action herbicide n'est pas toujours clairement établi. Ils peuvent être actifs en pré-levée, c'est-à-dire sur les semences, ou en post-

levée, lorsque la plante est sortie de terre. Leur action est systémique s'ils traversent la cuticule de la plante indésirable et sont transportés dans toute la plante, ou locale s'ils agissent uniquement au niveau de l'organe sur lequel ils sont appliqués (3). Certains herbicides sont très sélectifs d'un type de plante nuisible, d'autres sont à large spectre. De nombreuses formulations associent deux herbicides ou plus de modes d'action différents.

I.1.1.1. Les produits agissant sur la croissance végétale

I.1.1.1.1. Les phytohormones de synthèse

a) Description

Les acides phénoxyalcanoïques, ou aryloxyacides, comprennent le 2,4-D (acide dichloro-2,4 phénoxyacétique), le MCPA (acide 4-chloro-2-méthylphénoxyacétique), le mécoprop (acide 2-(4-chloro-2-méthylphénoxy) propanoïque), le dichlorprop (acide 2-2,4-dichlorophénoxypropanoïque) et le 2,4,5-T (acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique) ; on leur associe les dérivés des acides benzoïque (dicamba, tricamba) et picolinique (aminopyralide), de même mécanisme d'action. Ces composés ont en effet une activité auxinique ; on les appelle les phytohormones de synthèse (3). Utilisés à faibles doses pour augmenter la taille des fruits et prévenir leur chute, ils présentent à forte dose une activité herbicide car ils provoquent un développement anormal de la plante indésirable. Ce sont des herbicides systémiques, très utilisés en agriculture, pour l'entretien des forêts et dans les produits à usage domestique.

b) Toxicologie

Ils sont modérément toxiques pour les mammifères (DL50 orales de 300 à plus de 1000 mg/kg selon l'espèce), chez qui le mécanisme de leur toxicité n'est pas très bien connu. Le 2,4-D et le 2,4,5-T à fortes doses provoquent hypotonie, hypotension et des signes d'atteinte neuromusculaire : myotonie, ataxie, paralysie et coma. La mort survient par fibrillation ventriculaire. A des doses plus faibles, anorexie, perte de poids, vomissements, faiblesse musculaire et dépression sont observées (4). Le dicamba, dérivé voisin, est de faible toxicité (DL50 orale de 566 à 3000 mg/kg selon l'espèce) ; peu de cas d'intoxication aiguë sont décrits (4). La toxicité chronique du 2,4-D, très faible chez les rongeurs, est plus importante chez les chiens. Les principales atteintes sont hématologiques, rénales et hépatiques (augmentation de la taille et du poids de ces organes) (5). Les études animales n'ont pas démontré de toxicité pour la reproduction ou pour les fœtus, sauf à fortes doses ; une seule étude de mutagénèse a retrouvé des anomalies chromosomiques sur cellules humaines. La cancérogénicité du 2,4-D suscite encore une vive controverse ; en effet, des études chez l'animal ont montré une augmentation significative de tumeurs malignes, notamment cérébrales. Le 2,4,5-T présente une toxicité rénale à doses élevées dans les études de toxicité chronique ; les effets sur la reproduction, à des doses assez faibles, vont du retard de croissance à la mort fœtale (5). Les études sur

l'animal concernant le MCPA ne permettent pas de conclure quant à sa mutagénicité et sa cancérrogénicité, il est par contre tératogène et embryotoxique (6). Pour le dicamba, les études de tératogénèse, de mutagénèse et de cancérogénèse chez l'animal sont négatives (7).

Certaines études épidémiologiques chez des agriculteurs exposés aux chlorophénoxy-herbicides ont retrouvé, notamment pour le MCPA et moins sûrement pour le 2,4-D, une association entre l'exposition et la présence de lymphomes non hodgkiniens, de sarcomes des tissus mous et de cancers bronchiques, d'autres études sont négatives (7-10). Le CIRC considère le groupe du 2,4-D et celui du 2,4,5-T et leurs esters comme cancérigènes possibles chez l'homme (2B) (11).

I.1.1.1.2. Les composés à action non hormonale

a) Description

Les amides (notamment les dichloroacétanilides), les dinitroanilines (pendiméthaline, trifluraline), certains carbamates (phenmédiphame) et thiocarbamates (molinate) et les dérivés de l'acide propanoïque exercent un blocage de la croissance de la plante par un mécanisme non hormonal (3).

Les amides ont pour formule générale $R_1\text{-CO-N}(R_2, R_3)$, R_1 étant le plus souvent un chlorométhyl, R_2 un groupement aromatique et R_3 un petit substituant (H, CH_3, \dots). L'alachlore et le métolachlore, qui sont des dichloroacétanilides, sont les deux principaux représentants de cette famille, la plus utilisée au niveau mondial, en pré- et post-levée (4). Elles agissent en inhibant la synthèse protéique de la plante et l'élongation racinaire, mais le mécanisme d'action des amides est méconnu (12).

Les dinitroanilines sont des dérivés de la 2,6-dinitro-4-benzène-amine, de formule $R_1\text{-C}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_2\text{-N}(R_2, R_3)$, souvent substituées par un groupement trifluorométhyl en R_1 . Cette famille est également mondialement très utilisée, en pré-semis et en pré-levée sur les cultures céréalières et pour de nombreux usages non agricoles et ornementaux (7). Le mode d'action des dinitroanilines est l'inhibition de la mitose, donc de la croissance cellulaire, par blocage de la polymérisation des microtubules.

b) Toxicologie des dichloro-acétanilides

De très faible toxicité (DL50 orales d'environ 2000 mg/kg), l'alachlore est cependant hépatotoxique et cancérogène à long terme (classé cancérogène probable par l'agence de protection environnementale américaine (US-EPA)) (5). Le métolachlore, ni mutagène ni tératogène, est classé cancérogène peu probable par l'US-EPA. Un syndrome de dégénérescence uvéale irréversible a également été décrit chez le rat et des effets toxiques rénaux sont observés sur la descendance de rats exposés. Ces composés sont des irritants cutanés et potentiellement allergisants (4). Une revue récente conclut que l'alachlore et

l'acétochlore présentent le risque génotoxique le plus élevé, mais que tous les composés de la famille, par leurs effets pléiotropiques (hormonaux, altérations protéiques et prolifération cellulaire), sont potentiellement également clastogènes et tumorigènes (13). Les métabolites formés, notamment les dialkylanilines et les dialkylbenzoquinone-imines, seraient plus toxiques que la molécule mère.

c) Toxicologie des dinitroanilines

Ces composés sont très faiblement toxiques les DL50 étant supérieures à 1000 mg/kg pour toutes les espèces testées et pour tous les composés de cette famille. Les composés sont faiblement irritants et sensibilisants ; les effets chroniques observés chez l'animal sont une perte de poids corporel, une augmentation du poids du foie, voire des reins selon les composés. Les dinitroanilines ne semblent pas reprotoxiques, tératogènes ou mutagènes d'après les études de toxicité animale, mais leur cancérogénicité n'est pas évaluable du fait du manque d'études ou de résultats contradictoires (7).

I.1.1.2. Les perturbateurs de la photosynthèse

I.1.1.2.1. Les chlorotriazines

a) Description

Les chlorotriazines (atrazine, simazine), de formule générale $R_1-NH-CIC_3N_3-NH-R_2$, R_1 et R_2 étant des groupements alkyl, bloquent le transfert d'électrons dans les réactions de la photosynthèse. Ces composés sont en théorie rapidement dégradés dans l'environnement en analogues désalkylés, mais ce phénomène peut être considérablement ralenti selon le pH et la température (7).

b) Toxicologie

Les produits de cette famille sont utilisés en pré- et post-levée sur les cultures et tous les terrains nécessitant un désherbage. Ils sont classés par l'OMS comme « probablement non toxiques » en usage normal (4). Le risque cancérigène semble peu probable ; ils sont classés dans le groupe 3 (cancérogénicité non évaluable) par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), mais des inquiétudes quant à leur toxicité hormonale, notamment sur les amphibiens, persistent (14, 15). Ainsi, à cause de la fréquence de la détection des chlorotriazines et de leurs produits de dégradation dans les milieux naturels et notamment dans les ressources en eau, ces composés sont interdits dans de nombreux pays ; en France, les derniers usages agricoles de triazines ont été interdits à la fin de l'année 2003 (16).

I.1.1.2.2. Les urées substituées

a) Description

Les urées substituées (diuron, linuron, monuron), de formule générale $R_1-NH-CO-N-R_2, R_3$, où R_1 est souvent un cycle benzénique, R_2 et R_3 des groupes alkyl ou alkoxy, agissent en

bloquant également une des protéines impliquées dans le transfert d'électrons de la photosynthèse.

b) Toxicologie

Le diuron, le linuron et le monuron sont des herbicides de très faible toxicité, avec des DL50 orales de 500 à 11000 mg/kg selon les espèces animales et les composés. Ils induisent certaines enzymes microsomales hépatiques ; le diuron ne présente aucun effet tératogène notoire mais est classé cancérigène possible (preuves limitées uniquement chez l'animal) par l'US-EPA (5). Ces composés sont également très fréquemment détectés dans les ressources en eaux.

I.1.1.2.3. Les bipyridiniums

a) Description

Les bipyridiniums (paraquat, diquat), avec leur groupement N^+ , provoquent la formation de superoxydes conduisant à des lipoperoxydations, et à des perturbations dans les réactions d'oxydo-réduction.

b) Toxicologie

Le diquat et le paraquat sont très utilisés, malgré leur toxicité non négligeable pour l'homme et l'environnement. Les DL50 orales chez le rat avoisinent 100 mg/kg (paraquat), et 200-400 mg/kg (diquat). Leur toxicité semble être due à une production excessive d'ions superoxydes liée aux cycles d'oxydoréduction subis par la molécule dans les tissus.

Le paraquat endommage surtout les poumons, de façon parfois spectaculaire ; si la mort est rapide, les poumons sont congestionnés, oedémateux et hémorragiques, si la mort est lente, la fibrose prédomine. Le diquat provoque une érosion et une nécrose de la muqueuse intestinale et des tubules rénaux et une accumulation de fluide dans l'estomac. Des effets pulmonaires et nerveux centraux apparaissent également (4).

I.1.1.3. Les autres herbicides

I.1.1.3.1. Les dérivés d'acides aminés

a) Description

Ce sont des dérivés d'acides aminés phosphatés plus ou moins substitués, comme le glyphosate (N-phosphonométhyl-glycine) et le glufosinate (dérivé de l'acide phosphinique) ; ils ont une action herbicide en inhibant une enzyme végétale indispensable à la synthèse d'acides aminés essentiels (3). Très utilisés au niveau mondial, en agriculture comme pour les jardins d'amateurs, ils sont totalement non sélectifs, à large spectre et peuvent être très toxiques pour les cultures également.

b) Toxicologie du glyphosate

Très peu toxique (DL50 orales supérieures à 5000 mg/kg), il découple la phosphorylation oxydative. Il est classé cancérigène possible (preuves limitées uniquement chez l'animal) par l'US-EPA et n'a pas montré d'effets tératogènes ni mutagènes lors des études de toxicité chez l'animal (4, 7). Sa persistance dans les eaux souterraines notamment, et son usage accru depuis l'interdiction des chlorotriazines soulèvent toutefois des questions à l'heure actuelle. Une étude récente montre en effet une toxicité du glyphosate sur les cellules placentaires par perturbation de l'aromatase, facilitée par les adjuvants présents dans les formulations présentes sur le marché (17). Une autre a relevé une inhibition de la transcription de l'ADN chez l'oursin exposé au glyphosate à un stade très précoce de développement (18).

I.1.1.3.2. Les acides aryloxy-phénoxy-propanoïques

a) Description

Ces composés, tels le fénoxaprop-p-éthyle et le diclofop, agissent en inhibant la biosynthèse des acides gras (ce sont des inhibiteurs de l'acétyl-coA-carboxylase). Ils sont très utilisés en association avec d'autres herbicides pour le désherbage des cultures céréalières.

b) Toxicologie

De très faible toxicité pour les mammifères (DL 50 orales et cutanées >2000 mg/kg pour le fénoxaprop-p-éthyle), ils peuvent être irritants au niveau de la peau. Les lésions et tumeurs bénignes du foie observées à forte dose (48 mg/kg/jour) chez les rongeurs avec le fénoxaprop-p-éthyle sont dues à l'induction d'une prolifération des peroxysomes, qui semble être spécifique des rongeurs. L'US-EPA ne classe donc pas le fénoxaprop-p-éthyle comme cancérigène pour l'homme (19).

I.1.2. Les fongicides

Le groupe des « fongicides » comprend aussi bien les composés actifs sur les champignons que ceux actifs sur les bactéries, les virus et les mycoplasmes affectant les plantes de culture. Ils vont être utilisés sur les semences, les sols et les cultures, ainsi que sur les denrées entreposées, dans les aliments destinés au bétail et également pour l'entretien des locaux et du matériel de stockage des denrées et des bâtiments d'élevage. Les traitements sont préventifs le plus souvent, ou appliqués dès les premiers symptômes d'infestation, plus rarement curatifs ; certains, anti-sporulants, vont empêcher la dissémination du champignon. Les produits sont soit systémiques, soit pénétrants, s'ils pénètrent la cuticule mais n'agissent qu'au niveau de l'organe traité, soit de surface (3).

Les fongicides présentent une telle diversité de mécanismes d'action qu'ils sont simplement classés par famille chimique.

I.1.2.1. Les dithiocarbamates

I.1.2.1.1. Description

Très utilisés en France, notamment en viticulture et arboriculture, leur formule générale est $(R_1, R_2)\text{-N-CS-S-R}_3$. On distingue les N-dialkyldithiocarbamates, comme le thirame et le zirame et les éthylène-bis-dithiocarbamates (ou EBDC), comme le zinèbe, le manèbe et le mancozèbe. Ces derniers forment des complexes tétraédriques avec des cations Zn^{2+} et/ou Mn^{2+} (3). Ils sont actifs surtout en prévention, en inhibant la germination des spores de nombreux champignons et sont utilisés en traitement des parties aériennes, des semences ou des sols. Ils doivent être appliqués souvent, car ils sont rapidement hydrolysés et non systémiques. L'éthylène thiourée (ETU), sous-produit de fabrication et également issue de la dégradation des EBDC, est plus rémanente (20).

I.1.2.1.2. Toxicologie

Les dithiocarbamates sont des produits de faible toxicité aiguë : les DL50 orales chez le rat sont comprises entre 375 (thirame) et plus de 5000 (EBDC) mg/kg. Ce sont des inhibiteurs enzymatiques ; le thirame et le zirame ont également une action antabuse. La toxicité des dithiocarbamates est due en grande partie à leurs métabolites, notamment le sulfure de carbone (CS_2), responsables d'effets neurologiques centraux et périphériques pouvant aller jusqu'au coma (20). En outre, l'éthylène thiourée (ETU), qui est à la fois une impureté de fabrication et un métabolite des EBDC, est suspectée d'être cancérigène, mutagène et tératogène, et induit des dysfonctionnements thyroïdiens chez l'animal (21). Le risque cancérigène pour l'homme de l'ETU a cependant été réévalué par le CIRC, qui l'a classée dans le groupe 3 (cancérogénicité non évaluable). En effet, l'hyperplasie de la thyroïde observée chez les rongeurs est due à une action non génotoxique de l'ETU ; l'homme serait beaucoup moins sensible à cette action que les rongeurs (22). Le thirame et le zirame sont également classés dans le groupe 3 du CIRC (23, 24). En cas d'exposition chronique, des dermatites irritatives et des conjonctivites sont observées. Des effets neurologiques (tremblements parkinsoniens, diminution des vitesses de conduction nerveuse) et thyroïdiens (légère diminution des taux d'hormones circulantes, légère augmentation de TSH) ont été observés chez des travailleurs exposés (20).

I.1.2.2. Les carbamates-benzimidazoles et apparentés

I.1.2.2.1. Description

Ce groupe comprend les carbamates-benzimidazoles (bénomyl, carbendazime), le thiabendazole et le thiophanate, qui agissent en bloquant la mitose par interaction avec la tubuline (3). De nombreuses résistances sont apparues. Les carbamates ont pour formule générale $R_1\text{-NH-CO-O-R}_2$, où R_1 est un groupe benzimidazole et R_2 est un groupe aromatique

ou aliphatique. Le thiophanate est un carbamate précurseur du carbendazime et le thiabendazole est un benzimidazole sans fonction carbamate (25).

I.1.2.2.2. Toxicologie

Les DL50 orales de ces fongicides sont toutes supérieures à 3300 mg/kg chez le rat ; ils n'ont pas d'activité anticholinestérasique. Ils sont responsables, à forte dose, de troubles hépatiques (cirrhose), de diminution des globules rouges et d'atteintes testiculaires chez l'animal. Le bénomyl provoque des atteintes neurologiques chez les fœtus de mères exposées à de fortes doses, le thiabendazole une hypotrophie et des malformations. En cas d'intoxication aiguë, il y a apparition de tremblements, convulsions et arrêt respiratoire (26). Les études de cancérogenèse et de mutagenèse sont négatives, mais des aberrations chromosomiques ont été relevées. Les carbamates antifongiques et apparentés n'ont pas été évalués quant à leur pouvoir cancérigène chez l'homme. Les irritations décrites chez les professionnels exposés seraient dues aux métabolites formés, très irritants ; aucun autre effet significatif n'a été retrouvé chez des travailleurs exposés de façon chronique (26).

I.1.2.3. Les dicarboximides

I.1.2.3.1. Description

Ils ont en commun une fonction $-CO-NR-CO-$; ils ne sont pas volatils ni hydrosolubles. Ils agissent de façon préventive en inhibant la germination des spores fongiques. On distingue les thiophthalimides (captane, captafol, folpet) d'une part, fongicides systémiques apparus au début des années cinquante. Leur groupement caractéristique $S-CCl_3$ sur l'azote est responsable de leur interaction avec les thiols cellulaires. Leur spectre d'action est assez large ; ils sont peu rémanents dans l'environnement. D'autre part, les imides cycliques (vinchlozoline, iprodione), apparues à la fin des années soixante-dix, interviennent au niveau de l'incorporation de la thymine dans l'ADN et de la mitose. Leur spectre d'action est étroit (3).

I.1.2.3.2. Toxicologie

Leur toxicité aiguë est très faible ; les DL50 orales chez le rat sont supérieures à 3500 mg/kg. Les thiophthalimides sont irritants et sensibilisants. Ils sont mutagènes seulement in vitro et les études de cancérogenèse et de tératogenèse sont négatives, sauf pour le captafol, classé 2A par le CIRC (cancérogène probable) et interdit en Europe. Il n'y a pas de cas d'intoxication aiguë humaine décrit. Les études en milieu professionnel n'ont pas mis en évidence d'effet sanitaire significatif, hormis les dermites et autres manifestations allergiques ou d'irritations (27). Les imides cycliques possèdent à forte dose une activité antiandrogénique ; ces composés ne sont pas apparus comme génotoxiques ou tératogènes après administration chronique chez l'animal.

I.1.2.4. Les dérivés du benzène

I.1.2.4.1. Description

Ce sont des composés de formule chimique très diverse ; le quintozone (ou PCNB) est un organochloré qui s'accumule dans les graisses et inhibe la chitine-synthétase. Le chloroneb donne un phénol par oxydation et inhibe la division cellulaire. L'hexachlorobenzène (HCB), considéré comme un polluant organique persistant, n'est plus beaucoup utilisé comme fongicide. Le chlorothalonil, anti-fongique à large spectre, inhibe les réactions enzymatiques dans les spores fongiques. Non hydrosoluble et non volatil, sa persistance dans les sols est assez importante (jusqu'à trois mois) et il est très toxique pour les poissons. Il est utilisé sur les parties aériennes de nombreuses cultures et dans quelques produits xyloprotecteurs (28).

I.1.2.4.2. Toxicologie du chlorothalonil

Ce fongicide est peu toxique pour les mammifères par ingestion (DL50 supérieures à 10 000 mg/kg), mais il peut être très irritant pour la peau et les yeux, provoquant des brûlures et une sensibilisation. Des allergies et des dermatoses ont été rapportées chez les agriculteurs (28). Il ne semble être ni mutagène ni reprotoxique dans les études animales, mais des lésions rénales (vacuolisation de l'épithélium tubulaire) ont été observées en toxicité chronique. Des tumeurs rénales bénignes ont été observées à haute dose chez les rongeurs ; ce composé n'a pas été évalué quant à sa cancérogénicité par l'US-EPA, mais le CIRC l'a classé comme cancérogène possible (2B) (7).

I.1.2.5. Les découplants

I.1.2.5.1. Description

Les dinitrophénols (dinocap), le salicylanilide et le pentachlorophénol (PCP) sont métabolisés en phénols dans le champignon et découplent la phosphorylation oxydative, ce qui bloque la production d'ATP de nombreux organismes vivants (3). Le PCP est à la fois herbicide, insecticide (particulièrement actif contre les termites) et fongicide utilisé pour la protection du bois. Considéré comme très dangereux par l'OMS du fait de sa toxicité et de sa rémanence, son utilisation est de plus en plus restreinte voire interdite dans de nombreux pays (29).

I.1.2.5.2. Toxicologie du pentachlorophénol (PCP)

La DL50 orale du PCP varie de 27 à 300 mg/kg selon l'espèce animale ; c'est un irritant. En cas d'intoxication aiguë, il y a découplage des phosphorylations oxydatives d'où hyperthermie, sueurs, déshydratation, dyspnée et spasmes ; un coma et une profonde rigidité (*rigor mortis*) peuvent apparaître. La toxicité du PCP dépend en grande partie de la teneur en chlorodibenzo-*p*-dioxines de la préparation testée, ces dioxines étant des sous-produits de fabrication. Le PCP est tératogène, mutagène et des aberrations chromosomiques ont également

été observées ; le CIRC l'a classé dans le groupe 2B, cancérigène possible pour l'homme (29, 30).

I.1.2.6. Les fongicides inorganiques

I.1.2.6.1. Description

Ils représentent une grande part, en tonnage, des fongicides utilisés. Ils sont actifs surtout au stade de la germination, en prévention. Ce sont le soufre, les polysulfures et les dérivés du cuivre (sulfate de cuivre, bouillie bordelaise, oxychlorure de cuivre). Les fongicides inorganiques soufrés bloquent la phosphorylation oxydative mitochondriale et sont spécifiques des oïdiums (31). Les fongicides à base de cuivre peuvent être très phytotoxiques (32). Les fongicides CCA (cuivre-chrome-arsenic) sont utilisés pour le traitement du bois destiné à l'extérieur ; ils le protègent également contre les insectes xylophages et tendent à remplacer le pentachlorophénol (PCP) (33).

I.1.2.6.2. Toxicologie

Le **sulfate de cuivre** est très irritant pour la peau et les muqueuses, des lésions caustiques peuvent se produire, mais il n'est pas sensibilisant. Les DL50 orales sont variables selon les espèces, de 87 à plus de 900 mg/kg. En intoxication aiguë, il y a hémolyse, insuffisance rénale et hépatite toxique. Des lésions hépatiques, rénales et un arrêt de la croissance sont observés en toxicité chronique ; les études de tératogenèse sont contradictoires selon les espèces. Les tests de mutagenèse sont positifs à forte dose, et une seule étude a retrouvé des tumeurs endocriniennes chez le poulet après administration intraveineuse. Il n'a pas fait l'objet d'un classement par le CIRC (32).

Le **soufre**, modérément irritant pour la peau, est par contre très irritant pour l'œil et les muqueuses ; il peut provoquer des conjonctivites, voire des kératites. Les DL50 varient selon les espèces animales de 175 à plus de 5000 mg/kg. Les intoxications aiguës provoquent des lésions caustiques digestives, une diarrhée, puis une déshydratation et un coma. Les études de mutagenèse, tératogenèse et cancérogenèse chez l'animal, peu nombreuses, n'ont pas montré d'effet significatif (31).

L'**arsenic** contenu dans les fongicides CCA présente un risque toxique important. Les DL50 sont comprises entre 11 et 300 mg/kg selon l'espèce animale. La toxicité aiguë se traduit par une atteinte multiviscérale, digestive (diarrhées profuses, vomissements), nerveuse (oedème cérébral, convulsions), hépatique (cytolyse), rénale (insuffisance rénale par nécrose tubulaire), médullaire (hypoplasie) et myocardique (troubles de l'excitabilité et de la conduction, choc cardiogénique). La guérison est très lente, et les séquelles sont cutanées (atteinte de la peau et des phanères), et neurologiques (polyneuropathie sensitivo-motrice) (34). Dans les populations humaines exposées de façon chronique à l'arsenic, des hyperkératoses pouvant dégénérer en

lésions cancéreuses, des troubles cardio-vasculaires et une augmentation des maladies touchant le système vasculaire périphérique (cyanoses, maladie de Raynaud, maladie des pieds noirs) sont observés (35).

I.1.2.7. Les organostanniques

I.1.2.7.1. Description

Les principaux fongicides de ce groupe sont le fentine-acétate et le fentine-hydroxyde, souvent utilisés en association avec d'autres fongicides. Ils sont dérivés du triphényle étain, de formule $(C_6H_5)_3-Sn-X$. Non systémiques, à large spectre et antisporulants, ils agissent en inhibant la respiration des champignons. Ils sont très utilisés en France contre l'oïdium et le mildiou (36).

I.1.2.7.2. Toxicologie

Le fentine est irritant pour la peau, l'œil et les muqueuses ; des lésions de la cornée, voire une opacité, et des brûlures chimiques ont été observées en cas de projections accidentelles. Les DL50 sont de 125-360 mg/kg, mais sont beaucoup plus faibles par voie parentérale (8,5 mg/kg). Une diarrhée, une ataxie puis un coma convulsif sont observés en toxicité aiguë. Une atteinte rénale, une cytolyse hépatique et une neuropathie périphérique peuvent être observés en cas d'absorption massive. Les études de toxicité chronique ont rapporté des effets neurotoxiques, immunosuppresseurs, ainsi qu'une inhibition de la phosphorylation oxydative mitochondriale. Le fentine est également un reprotoxique important (infertilité, atrophie testiculaire) et toxique pour les fœtus. Les études de mutagenèse sont négatives, celles évaluant la cancérogénicité du fentine sont contradictoires (36).

I.1.3. Les insecticides

Les grandes familles chimiques de composés présentant une activité insecticide, parfois également acaricide, anti-arachnide et nématocide, sont les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates et les pyréthriinoïdes. D'autres composés sont également très utilisés, comme la roténone, les acylurées, le fipronil, de la famille des phénylpyrazolés, l'imidaclopride, de la famille des chloronicotinyles, l'amitrazé, de la famille des formamidines et l'abamectine, de la famille des avermectines.

Les produits sont actifs sur l'insecte soit par ingestion et absorption digestive, soit par contact et absorption au niveau de la cuticule, soit par inhalation.

Au niveau de l'organisme à protéger (plante ou animal), on distingue les produits dits « de contact », qui sont présents uniquement au niveau de l'organe sur lequel ils sont appliqués, et les produits « systémiques » ou endothérapie, qui migrent dans l'organisme et le protègent en totalité.

Les cibles des insecticides sont, selon les composés, le système nerveux, la biosynthèse de la chitine, la production d'énergie ou encore l'hydratation des insectes. Les hormones qui contrôlent les mues et les médiateurs chimiques qui permettent la communication entre insectes ou entre les insectes et les plantes peuvent également être utilisés (3).

I.1.3.1. Les insecticides agissant sur le système nerveux

Certains composés neurotoxiques sont des poisons de l'axone : les organochlorés comme le DDT et les pyréthriinoïdes bloquent la fermeture des canaux sodium voltage-dépendants, l'endosulfan, les phénylpyrazolés et les avermectines bloquent le canal chlore couplé au récepteur GABA. D'autres sont des poisons synaptiques, comme les inhibiteurs de l'acétylcholine-estérase (organophosphorés et carbamates), les chloronicotinyles qui sont des agonistes irréversibles des récepteurs cholinergiques et les formamidines qui inhibent la monoamine-oxydase.

Ces neurotoxiques provoquent tous une hyper-excitation neuronale, et leur spécificité pour les insectes par rapport aux mammifères ou aux autres animaux est plus ou moins forte, ainsi les organophosphorés et les carbamates peuvent être très neurotoxiques pour les mammifères, tandis que les avermectines et les pyréthriinoïdes le sont très peu.

I.1.3.1.1. Les organochlorés

a) Description

Les organochlorés ont été les premiers insecticides organiques utilisés, avec le DDT (dichloro-diphényl-trichloroéthane), commercialisé en 1942. Celui-ci a joué un rôle très important dans la lutte contre les vecteurs du typhus, de la malaria et du choléra. Caractérisés par une très faible toxicité pour les mammifères, ces composés, très persistants, s'accumulent dans les graisses et le long de la chaîne alimentaire (bio-accumulation). Des composés comme le lindane (gamma-hexachloro-cyclohexane, $C_6H_6Cl_6$) et le métoxychlore, un peu moins lipophiles, ont ensuite été synthétisés (3). La plupart de ces produits sont actuellement interdits en France ; seuls l'endosulfan et le dicofol sont encore autorisés en agriculture, l'utilisation de diénochlore étant interdite depuis décembre 2003 (16, 37).

b) Toxicologie

Le premier effet apparaissant après une exposition aux organochlorés est une induction de certaines enzymes microsomales, effet commun à d'autres xénobiotiques (alcool, barbituriques,...). Administré de façon chronique chez l'animal, des lésions hépatiques apparaissent : stéatose, hépatomégalie, et une perte de poids. L'effet toxique à fortes doses est une stimulation du système nerveux central avec tremblements, convulsions puis coma. La DL50 orale du DDT est de 500 mg/kg (150 mg/kg en solution dans le kérosène), celle du dicofol varie de 575 à 1810 mg/kg selon l'espèce animale, et celle du diénochlore est de 3160

mg/kg (38). L'endosulfan a une toxicité aiguë plus élevée, de 18 à 110 mg/kg selon l'espèce et le sexe. Les tests de mutagenèse pour le dicofol sont contradictoires et aucun effet tératogène n'a été mis en évidence ; il est classé dans le groupe 3 (cancérogénicité non évaluable) par le CIRC. Le diénochlorure n'est ni mutagène ni tératogène d'après les études effectuées et il n'y a pas de données suffisantes permettant d'évaluer sa cancérogénicité chez l'homme. L'endosulfan est un cyclodiène inducteur de certains cytochromes P-450, des effets oestrogéniques faibles et sur l'immunité lui sont attribués. Il est mutagène et tératogène à de fortes doses, mais les études de cancérogenèse sur l'animal sont négatives ; il n'a pas fait l'objet d'un classement par le CIRC (37).

De nombreuses études ont étudié le potentiel carcinogène et reprotoxique pour l'homme comme pour de nombreuses espèces animales des insecticides organochlorés, mais le rapport bénéfice-risques de cette famille est toujours l'objet de vives controverses actuellement (39-42).

I.1.3.1.2. Les organophosphorés et les carbamates

a) Description

Les insecticides organophosphorés, issus de la recherche d'armes chimiques dans les années 30, ont été commercialisés à partir de 1942 avec le TEPP (tétra-éthylpyrophosphate), très toxique et rapidement abandonné, puis le parathion, en 1944 (43). De formule générale $(R_1O, R_2O)-PO(S)-O(S)-X$, ils ont peu à peu remplacé les organochlorés, trop persistants. Les organophosphorés ont de multiples usages et plus de 40 composés sont commercialisés en France dans de nombreuses formulations à usage agricole et domestique. Ils peuvent être classés en trois groupes, selon la nature du groupe X : les aliphatiques (le malathion), les aromatiques (le parathion) et les hétérocycliques (la phosalone), ou selon la présence d'atomes de soufre : les organophosphorés (le dichlorvos), les thio-organophosphorés (le diazinon) et les dithio-organophosphorés (le malathion) (43). Les aromatiques et les dérivés soufrés sont les plus persistants, la plupart des composés étant cependant peu rémanents dans l'environnement (ils sont hydrolysés rapidement). Ils ne s'accumulent pas non plus dans les organismes vivants. Ils sont en général peu volatils, sauf le chlorpyrifos, le dichlorvos et le fenthion, et très lipophiles. Ils agissent par contact et par ingestion, parfois également par inhalation, sur une grande variété d'insectes et de vers. Certains ont une diffusion systémique dans la plante ou l'animal.

Les carbamates, et plus particulièrement les N-méthyl carbamates d'aryle, de formule générale $CH_3-NH-CO-O-R$ sont des insecticides puissants ; la première molécule, le dimétan, a été synthétisée par Ciba-Geigy en 1945, puis le carbaryl, toujours très utilisé, par Union Carbide en 1957 (44). Les N-méthyl carbamates d'oxime, comme l'aldicarbe, sont également

nématicides et miticides. La plupart sont peu volatils et liposolubles (sauf le pirimicarbe, très hydrosoluble). Ces produits ont un large spectre d'action ; certains sont systémiques. Ils agissent par contact et par ingestion, parfois également par inhalation, sur une grande variété d'insectes et de vers. Le carbofuran et l'adicarbe, utilisés pour traiter les sols, sont parmi les pesticides les plus dangereux pour les mammifères, tandis que le carbaryl et le propoxur sont très bien tolérés et incorporés dans de nombreux produits à usage domestique.

b) Toxicologie

Les organophosphorés et les carbamates inhibent l'acétylcholinestérase (présente dans le système nerveux et dans les globules rouges), la pseudo-cholinestérase plasmatique, ainsi que de nombreuses autres cholinestérases non spécifiques. L'inhibition est plus ou moins prolongée et puissante selon les composés et leur affinité pour l'enzyme.

L'accumulation d'acétylcholine dans les synapses et les jonctions neuromusculaires provoque l'apparition du syndrome cholinergique. Celui-ci comporte des effets centraux (céphalées, malaise, confusion mentale, convulsions, coma, dépression respiratoire), muscariniques (vomissements, diarrhée, salivation, sueurs profuses, incontinence, œdème pulmonaire, troubles cardiaques, bronchospasme) et nicotiques (fasciculations, crampes, paralysie des muscles respiratoires et du diaphragme) (43).

Toxicité des organophosphorés

La toxicité des organophosphorés est très variable, du parathion-éthyl, extrêmement dangereux (DL50 orales de 3,6 à 13 mg/kg selon la formulation et l'espèce animale), au malathion, très utilisé dans la lutte contre les vecteurs de parasitoses et très peu toxique (DL50 orales de 480 à 1150 mg/kg) (45).

Les organophosphorés sont responsables d'une inhibition irréversible de l'acétylcholinestérase; l'activité cholinestérasique de départ est récupérée en trois mois environ. La gravité de l'intoxication dépend de la dose et de la durée de l'exposition, mais également du sujet, selon qu'il est exposé de façon chronique ou répétée, ou au contraire pour la première fois. Certains composés peuvent également favoriser l'apparition de neuropathies retardées (dues à une dégénérescence axonale et à une démyélinisation secondaire) après intoxication (45, 46).

Les études de cancérogenèse animale sont négatives, sauf pour le dichlorvos (classé 2B par le CIRC) qui a provoqué l'apparition de cancers (adénome pancréatique, leucémie et cancer de l'estomac) chez l'animal. Certains composés ont une toxicité testiculaire ; d'autres provoquent des malformations squelettiques dans la descendance d'animaux traités (7). Certaines études portant sur l'animal montrent que l'exposition à certains OPs pendant la

gestation et en période post-natale affecte le développement neurologique et est responsable d'une diminution du poids de naissance ainsi que d'une altération de la croissance (47, 48).

Chez l'homme, les effets à long terme d'une exposition chronique chez les professionnels sont discutés : certains auteurs ont décrit un syndrome neuropsychique alliant troubles de l'humeur, céphalées, asthénie et baisse de la libido avec des anomalies de l'électroencéphalogramme et de l'électromyogramme, d'autres études n'ont pas retrouvé d'effets significatifs (43, 49-54). Certaines mettent également en évidence une diminution de la vitesse de conduction au niveau des nerfs moteurs et sensitifs (55), ainsi qu'une diminution des seuils de sensibilité thermique et vibratoire, combinés à une baisse des capacités de mémorisation, d'abstraction et d'attention (56).

Toxicité des carbamates

La toxicité aiguë des carbamates varie selon les mammifères, de l'aldicarbe, très toxique (DL50 orale : 1 mg/kg), au carbaryl (DL50 : 850 mg/kg) et au fénoxycarbe (DL50 : 10 g/kg), peu, voire très peu toxiques. L'hydrolyse de la liaison avec l'acétylcholinestérase est spontanée, en quelques heures ; les symptômes régressent donc en 24 heures la plupart du temps. L'enzyme n'est pas détruite comme avec les organophosphorés ; cependant, l'intoxication massive avec coma, défaillance respiratoire entraînant la mort ou des séquelles de type neuropathie retardée sont observées, notamment avec l'aldicarbe ou le carbofuran (57). Les études de cancérogenèse et de tératogenèse chez l'animal sont négatives ; l'aldicarbe et le carbaryl sont classés dans le groupe 3 du CIRC (44). Chez l'homme, les effets cancérogènes d'une exposition des agriculteurs à certains carbamates sont suspectés, notamment dans le cas des lymphomes non hodgkiniens (58).

I.1.3.1.3. Les pyréthrinoïdes

a) Description

Les pyréthrinoïdes, synthétisés plus tardivement, ont l'avantage d'être peu rémanents et peu toxiques pour les mammifères ; ils sont chimiquement similaires au pyrèthre, issu de plantes de la famille des astéracées. Ce dernier est un mélange d'esters des acides pyréthrique et chrysanthémique, deux dérivés de l'acide cyclopropane-carboxylique. C'est un groupe varié, qui comprend les alléthrine, la tétraméthrine et les resméthrine, composés assez photolabiles, et les halogénés, plus stables et plus persistants : la perméthrine, la deltaméthrine, le fenvalérate et la cyperméthrine. On les classe généralement en deux groupes, les pyréthrinoïdes de type I (ne comportant pas de radical cyano CN : perméthrine, tétraméthrine) et de type II (comportant un radical cyano CN : deltaméthrine, fenvalérate). La plupart des composés utilisés sont des esters de l'alcool 3-phénoxyphényle. Très peu volatils et très lipophiles, ils sont quasiment

insolubles dans l'eau. Ils agissent par contact et ingestion et entraînent la sidération immédiate (effet « knock-down ») puis la mort de l'insecte indésirable ; des synergistes, comme le pipéronyl-butoxyde, augmentent leur activité insecticide. Les pyréthriinoïdes sont extrêmement utilisés dans tous les types de cultures et tous les usages non agricoles, mais sont toxiques pour les abeilles et la vie aquatique (7, 59).

b) Toxicologie

Ils sont peu toxiques pour les mammifères, notamment grâce à leur rapide inactivation par hydrolyse en acides et alcools. Les DL50 orales varient de 50 mg/kg (deltaméthrine) à plus de 8000 mg/kg (bioresméthrine) ; les DL50 par voie intraveineuse sont beaucoup plus faibles (59).

Les effets systémiques diffèrent globalement selon le type de pyréthriinoïdes, qui ont été classés historiquement selon leur structure chimique en deux types. Ceux de type I provoquent un syndrome dit « T », caractérisé par des tremblements, des convulsions et une hyperexcitation, ceux de type II provoquent un syndrome dit « CS », caractérisé par une choréoathétose (incoordination motrice avec alternance de dystonie et d'hyperactivation) et une hypersalivation. Cependant, certains composés peuvent provoquer une symptomatologie mixte, ce qui démontre les limites de cette classification en deux groupes. En fait, les pyréthriinoïdes agissent *in vitro* sur quatre cibles principales : les canaux sodiques voltage-dépendants, certains canaux calcium et chlore voltage-dépendants, et des récepteurs périphériques aux benzodiazépines. L'inhibition de ces sites serait la cause majeure de la variété des effets toxiques observés *in vivo* (60). Des paresthésies, une irritation oculaire et oro-pharyngée, ainsi que des effets respiratoires (toux, dyspnée voire oedème aigu du poumon) peuvent également être observés (61). En cas d'intoxication aiguë, lorsque la prise en charge est rapide, le pronostic est bon avec guérison sans séquelle généralement. Les signes digestifs (douleurs, vomissements, diarrhée) et neuromusculaires prédominent. Des séquelles neurologiques (troubles mentaux, polyneuropathies, déficit immunitaire) sont toutefois possibles (62). La mort peut survenir à la suite de convulsions généralisées et/ou d'un coma (souvent dû aux solvants pétroliers utilisés) (63).

Les produits évalués par le CIRC ont été classés dans le groupe 3 (cancérogénicité non évaluable) ; les pyréthriinoïdes sont très peu tératogènes et mutagènes (63).

I.1.3.1.2. Le fipronil

a) Description

Cet insecticide assez récent (mis sur le marché en France en 1994) est le principal membre de la famille des phénylpyrazolés. Ils agissent comme antagonistes non compétitifs et réversibles du récepteur GABA_A, en bloquant le canal chlore. Le fipronil était utilisé en

agriculture dans la protection des semences, mais sa toxicité pour les abeilles a conduit à la suspension récente de ces utilisations (64, 65). Il reste très utilisé pour la désinsectisation des locaux (lutte contre les cafards et blattes) et dans les produits antiparasitaires à usage vétérinaire (16).

b) Toxicologie

La DL50 orale du fipronil est de 97 mg/kg. L'intoxication, due à une inhibition du récepteur GABA, conduit à des troubles de la marche, une léthargie, puis des tremblements et des convulsions. Un état de mal voire un coma peut s'installer ; aucune intoxication aiguë par ingestion n'a encore été décrite. Les études de tératogenèse et de mutagenèse sont négatives ; cependant, des tumeurs d'origine non génotoxique sont observées à forte dose (66).

I.1.3.1.3. L'amitraz

a) Description

L'amitraz appartient à la famille des formamidines, qui agissent en perturbant les transmissions synaptiques par inhibition de la mono-amine oxydase, responsable de la dégradation des catécholamines. Celles-ci, et principalement la nor-adrénaline, s'accumulent alors dans l'espace synaptique (67). Cet insecticide est utilisé en agriculture contre les pucerons des arbres fruitiers et comme antiparasitaires du bétail et des animaux domestiques (16).

b) Toxicologie

La DL50 orale est de 100 à 1600 mg/kg selon l'espèce animale ; l'intoxication provoque une froideur, une prostration, une paralysie intestinale une dépression du système nerveux central et une dépression cardio-respiratoire. L'effet agoniste α_2 -adrénergique puissant est responsable de la toxicité. Des intoxications ont été rapportées chez les animaux domestiques traités et chez l'homme. Les études de mutagenèse sont négatives. Des tumeurs ont été observées chez les souris femelles ainsi qu'une diminution de leur fertilité et des effets comportementaux dans leur descendance (67).

I.1.3.2. Autres insecticides

Les insecticides présentés ci-dessous présentent l'avantage d'être spécifiques des insectes et sont très peu toxiques pour les mammifères. Nous ne les présenterons que très rapidement.

I.1.3.2.1. Les insecticides inhibant la mue

a) Les acylurées

Les acylurées, et notamment les benzoylphénylurées, parmi les plus récents insecticides, ont été synthétisées à partir des années 1970 ; ce sont des insecticides de contact, actifs après ingestion par l'insecte. L'hexaflumuron, le lufenuron et le diflubenzuron agissent en inhibant la biosynthèse de la chitine, composant principal de la cuticule, l'exosquelette des insectes, ce qui perturbe la mue. Ils ont également une action ovicide (3).

b) Les juvénioïdes

Les juvénioïdes sont des composés qui miment l'action des hormones juvéniles des insectes : quand la sécrétion cérébrale de ces hormones cesse, la larve peut se transformer en adulte. Sous l'action des juvénioïdes, l'insecte reste à un stade immature et ne peut se reproduire. Ce groupe comprend l'hydroprène, le méthoprène, le pyriproxifène et le fénoxycarbe ; on les appelle également des régulateurs de croissance (3).

I.1.3.2.2. Les insecticides bloquant l'hydratation

Quelques produits inorganiques sont encore utilisés comme insecticides : la terre de diatomées, les aérogels de silice et l'acide borique agissent sur l'hydratation des insectes, qui meurent alors de dessiccation.

I.2. Les formulations

L'ensemble des opérations nécessaires afin d'obtenir, à partir de la substance active, un produit commercialisé et ce produit fini lui-même sont regroupés sous l'appellation « formulation ». Les pesticides sont en effet présentés sous des formes diverses, visant à faciliter leur utilisation. Ces formulations peuvent donner des produits prêts à l'emploi, ce qui est le cas des produits à usage domestique, sous forme de sprays, d'aérosols, voire de poudres ou de granulés, mais le plus souvent en usage professionnel les produits sont à diluer dans l'eau avant utilisation : poudres mouillables, granulés autodispersibles, concentrés émulsionnables, suspensions liquides concentrées, concentrés solubles. Ces préparations seront ensuite pulvérisées sur les cultures ou la zone à traiter.

Les solvants (dérivés du pétrole), les additifs utilisés pour la formulation, ainsi que les adjuvants (tensioactifs, huiles minérales ou végétales) ajoutés au moment de l'application, peuvent être de toxicité non négligeable par eux-mêmes et peuvent également modifier la toxicité de la préparation, notamment en améliorant l'absorption cutanée de la substance active (68).

Les impuretés de fabrication (les dioxines par exemple dans le 2,4,5-T), les produits de dégradation (comme l'iso-malathion, contaminant le malathion), les isomères (l'alpha-HCH dans le cas du lindane) sont parfois beaucoup plus toxiques que la substance active elle-même, ou augmentent son potentiel toxique.

En outre, pour des raisons de commodité, les utilisateurs peuvent être tentés d'utiliser plusieurs produits lors d'une même application, or ces associations présentent un risque de diminution de l'efficacité (incompatibilité physico-chimique ou antagonismes au niveau du mécanisme d'action), mais aussi de toxicité accrue pour les êtres vivants.

De nombreuses formulations combinent deux substances actives complémentaires, afin de pallier les problèmes des applications multiples et d'éviter l'apparition de résistances.

I.3. Dosages dans les milieux biologiques et résultats

Pour estimer l'éventuel impact sanitaire dû à l'exposition à une substance chimique présente dans l'environnement, il est nécessaire de pouvoir évaluer de façon fiable cette exposition. Plusieurs approches peuvent être mises en œuvre : les mesures à la source, les mesurages environnementaux et micro-environnementaux dans différents milieux (air, surfaces, poussières, eau, sols, aliments), les mesurages personnalisés qui permettent d'accéder à la dose externe reçue par le sujet, et enfin la mesure de la dose interne, rendue possible par le recours aux indicateurs biologiques. Un biomarqueur reflète en effet l'imprégnation globale d'un individu par une substance chimique, sans distinguer les différentes voies et sources possibles d'exposition.

Ce biomarqueur peut être :

- la molécule inchangée ou ses métabolites, dans les milieux biologiques, notamment le sang et/ou les urines (biomarqueur d'exposition).
- un effet biologique précoce du xénobiotique sur l'organisme cible (biomarqueur d'effet).

Trois limites existent dans cette approche :

- pour la plupart des indicateurs biologiques, la relation entre la concentration mesurée et la dose réellement absorbée par l'individu est difficile à établir ; la toxicocinétique de la molécule doit être bien connue et l'indicateur spécifique de la molécule d'intérêt,
- la relation dose-effet est souvent inconnue, ce qui limite l'évaluation de l'impact sanitaire de l'exposition mesurée,
- les méthodes analytiques mises en œuvre sont en général complexes, fastidieuses et coûteuses, ce qui limite leur champ d'application.

Cependant, l'utilisation des biomarqueurs fournit une indication intéressante concernant l'exposition à un xénobiotique et permet de vérifier l'efficacité des mesures de prévention et de protection prises en milieu professionnel. Dans certains cas, on peut estimer la dose interne et plus rarement, on peut estimer les risques sanitaires encourus par le sujet exposé.

En règle générale, une mesure pré-exposition est nécessaire afin de définir le « taux basal » du travailleur pour le paramètre mesuré. En population générale ou dans le cas d'intoxications volontaires, ce taux basal n'est évidemment pas disponible.

Dans le cas d'intoxications aiguës, le prélèvement de sang et/ou d'urines doit être effectué le plus rapidement possible, et peut être répété afin de suivre la cinétique d'élimination du produit.

Les prélèvements urinaires, quand la toxicocinétique du produit le permet, sont préférables aux prélèvements sanguins, en milieu professionnel et en population générale, car n'entraînent pas de geste invasif. En règle générale, il est préférable de disposer des urines des 24 heures afin d'avoir un meilleur reflet de l'élimination du produit et de pouvoir estimer la dose absorbée ; néanmoins, de nombreuses études ont dosé les composés dans un échantillon d'urine isolé.

Dans le cas d'une exposition professionnelle, le prélèvement est effectué dès le début de l'exposition, à la fin de la période de travail, ou le lendemain avant la reprise du travail, selon la cinétique d'élimination du produit. Dans le cas de produits à demi-vie d'élimination très longue et/ou d'expositions en continu (exposition environnementale par exemple), le moment du prélèvement n'est pas crucial (69).

Nous étudierons uniquement les indicateurs biologiques d'exposition. Après avoir présenté succinctement le devenir du composé dans l'organisme, nous rapporterons les valeurs observées en cas d'intoxications aiguës, en milieu professionnel et en population générale, lorsqu'elles sont rapportées dans la littérature. Les méthodes de dosages publiées sont regroupées dans les tableaux 1, 2 et 3. Les principales méthodes analytiques font appel à la chromatographie, en phase gazeuse ou liquide à haute performance, avec différents modes de détection. Un pré-traitement (précipitation protéique, hydrolyse, purifications sur colonnes, extractions) des échantillons souvent assez fastidieux est nécessaire afin d'éliminer les composés présents dans les matrices biologiques. En outre, certains composés requièrent une étape de dérivation afin d'être rendus plus volatiles et analysables en chromatographie gazeuse. Les limites de détection des méthodes les plus performantes sont par contre très basses, de l'ordre du $\mu\text{g/l}$ ou inférieures, et permettent d'évaluer l'exposition environnementale en population générale. Des méthodes ELISA ont été récemment développées pour certains composés (atrazine, alachlore), qui proposent également de faibles limites de détection.

Concernant les insecticides non persistants (OPs, carbamates et pyréthriinoïdes), pour lesquels il existe une somme importante de données publiées, nous développerons plus en détail l'utilisation du dosage des métabolites en population générale dans le paragraphe II.3 de ce chapitre I.

I.3.1. Les herbicides

I.3.1.1. Les dérivés de l'acide chloro-phénoxy-acétique

I.3.1.1.1. Toxicocinétique

Le 2,4-D, le 2,4,5-T et le MCPA sont très peu métabolisés chez les mammifères et excrétés principalement sous forme inchangée dans les urines. Le pic de concentration plasmatique est atteint entre 30 minutes et 2 heures après absorption par voie orale, et 24 heures après absorption par voie cutanée. La quasi-totalité de la molécule est excrétée en 24 heures (voie orale) ou en 36-48 heures (voie cutanée) (69).

I.3.1.1.2. Recommandations pour le prélèvement

Les dosages urinaires chez les travailleurs doivent être réalisés sur les urines de 24 heures à partir de la fin de l'exposition ; les urines de fin d'exposition ou du lendemain matin sont utilisables également (69).

I.3.1.1.3. Valeurs observées

Il s'agit dans tous les cas du dosage des molécules mères. Les dosages plasmatiques ont été surtout effectués dans le cas d'**intoxications aiguës** ; des concentrations plasmatiques supérieures à 100 mg/l ont été retrouvées lors de décès (69).

a) Le 2,4-D

Dans les cas d'**intoxications aiguës**, des taux urinaires supérieurs à 400 mg/l, et dans le sang de 23 à 669 mg/l, sont observés (69), mais les concentrations associées à des effets toxiques et mortels ne sont pas clairement définis (4).

Selon les études en **exposition professionnelle**, les concentrations urinaires s'échelonnaient entre la limite de détection et 0,1 mg/l, avec quelques travailleurs ayant des taux supérieurs à 1 mg/l, dans un groupe de 3 000 travailleurs potentiellement exposés au 2,4-D ; chez des travailleurs ayant pulvérisé du 2,4-D pendant une semaine avec des équipements de protection, les teneurs étaient comprises entre la limite de détection et 0,2 mg/l. Certains ont estimé que des teneurs jusqu'à 0,5 mg/l de 2,4-D dans les urines du lendemain matin étaient observables chez des travailleurs protégés de façon efficace. Sur les urines de 24 heures, ont été reportés des taux de 1 à 30 mg/l, soit de 4 à 80 µg excrétés/kg de poids et par jour (69).

Dans l'étude NHANES III en **population générale** aux Etats-Unis, le 2,4-D a été retrouvé dans 12% des échantillons urinaires, avec un 95^e percentile à 1,5 µg/g créat et un maximum à 15 µg/g créat (70).

b) Le MCPA

Dans le cas d'**intoxications aiguës**, des taux plasmatiques supérieurs à 180 mg/l et urinaires autour de 800 mg/l ont été retrouvés après décès (69).

Lors d'**expositions professionnelles**, des concentrations urinaires jusqu'à 4 mg/l ont été reportées chez des agriculteurs exposés ; une teneur de 0,5 mg/l dans les urines du lendemain matin est reliée à de bonnes pratiques de travail (71).

c) Le 2,4,5-T

Dans le cas d'**intoxications aiguës**, des taux plasmatiques >100 mg/l ont été observés.

Lors d'**expositions professionnelles**, des concentrations urinaires jusqu'à 11 mg/l ont été reportées chez des travailleurs exposés (69).

d) Un dérivé voisin : le dicamba

L'élimination urinaire de la molécule inchangée est prépondérante, mais aussi sous forme conjuguée à l'acide glucuronique (4).

I.3.1.2. Atrazine et chlorotriazines

I.3.1.2.1. Toxicocinétique

Les chlorotriazines sont toutes métabolisées de la même façon, par désalkylation. Sur l'ensemble métabolites désalkylés + atrazine libre retrouvés dans les urines, 80% sont sous forme bi-désalkylée, 10% sous forme désisopropylée, 8% sous forme déséthylée et 2% atrazine intacte (72). Cependant, selon certains auteurs, seule 1 à 2 % de la dose externe est retrouvée sous forme de ces métabolites désalkylés + atrazine libre (69). Par contre, une étude utilisant une méthode immuno-enzymatique a retrouvé de l'atrazine-mercapturate dans les urines à des taux 10 fois supérieurs aux métabolites désalkylés et à l'atrazine libre ; c'est donc le métabolite urinaire majoritaire (73). La molécule mère et ses métabolites peuvent être dosés dans le sang et les urines. Le dosage des conjugués à l'acide mercapturique semble mieux refléter la dose d'exposition.

I.3.1.2.2. Recommandations pour le prélèvement

La moitié de la totalité des métabolites étant excrétée au cours des 8 premières heures et la quasi-totalité dans les 24 heures, Maroni et al. recommandent de prélever les urines de 24 heures à partir du début de l'exposition (69).

I.3.1.2.3. Valeurs observées pour l'atrazine

Un seul cas d'**intoxication aiguë**, volontaire, a été publié ; l'homme avait avalé un mélange d'atrazine, d'amtrole, d'éthylène glycol et de formaldéhyde. La concentration plasmatique d'atrazine 7 h après ingestion était de 2 mg/l ; l'homme est décédé, sûrement à cause de la grande toxicité de l'éthylène glycol (69).

En **milieu professionnel**, chez des employés de chemin de fer épandant de l'atrazine, la somme des métabolites urinaires désalkylés + atrazine libre s'étendait de 30 à 110 µmol/l à la fin de l'exposition et était non détectable 17 heures après la fin de l'exposition (69). Lucas et coll. ont récemment utilisé un test ELISA pour doser l'atrazine-mercapturate urinaire chez des

travailleurs épandant l'atrazine : les teneurs étaient comprises entre <0,1 et 1756 µg/l (73). Perry et coll. ont également utilisé un test ELISA chez des travailleurs ; 8 heures après exposition, 80% des échantillons testés avaient des teneurs détectables, la moyenne étant de 6,4 ±7,5 µg/l (74, 75).

Il n'y a pas de niveaux biologiques de référence en **population générale** ; les métabolites désalkylés sont communs à toutes les chlorotriazines. L'exposition qualitative sera effectuée par le dosage de la molécule mère, même si celle-ci ne représente qu'une infime proportion de la dose absorbée (69).

I.3.1.3. Les bipyridiniums

I.3.1.3.1. Toxicocinétique

Ils sont faiblement absorbés au niveau digestif et distribués rapidement dans l'organisme. Le diquat est retrouvé majoritairement dans le foie, le tractus digestif et les reins mais ne s'accumule pas et le paraquat s'accumule dans le poumon, les muscles et les reins. Les molécules inchangées peuvent être dosées dans le sang et les urines, qui n'est cependant pas la principale voie d'élimination après absorption digestive. L'excrétion urinaire sous forme inchangée est maximale le premier jour (4). De par l'élimination fécale importante et la rétention tissulaire, les dosages urinaires ne permettent pas une bonne estimation de la dose absorbée.

I.3.1.3.2. Recommandations pour le prélèvement

En cas d'intoxication aiguë, des dosages plasmatiques sont nécessaires afin d'établir un pronostic de l'intoxication (meilleur indicateur que les concentrations urinaires), le plus tôt possible car les concentrations sanguines décroissent rapidement. Les urines et les tissus ont cependant plus souvent et plus longtemps des concentrations détectables en paraquat.

Pour les travailleurs, les urines des 24 heures, prélevées à partir de la fin de l'exposition, sont préférables ; sinon un prélèvement d'urine en fin d'exposition est acceptable également (69).

I.3.1.3.3. Valeurs observées

Lors d'**intoxications aiguës**, et notamment d'ingestions volontaires (pas toujours fatales), des taux de diquat supérieurs à 400 µg/l dans le plasma et à 1 mg/l dans les urines sont retrouvés le jour suivant. Dans le cas du paraquat, des concentrations plasmatiques de 0,06 à 30 mg/l sont retrouvées après intoxication aiguë ; des concentrations plasmatiques supérieures à 7 mg/l à H zéro ou à 0,1 mg/l à H 15 et des concentrations urinaires supérieures à 200 mg/l les 3 premières heures ou à 1 mg/l au troisième jour sont de mauvais pronostic (4, 76).

En situation d'**exposition professionnelle**, chez des travailleurs respectant les consignes de sécurité, le paraquat atteint des concentrations urinaires maximales de 10 µg/l, tandis que le

diquat n'est pas détecté. Lors de mésusages, des concentrations urinaires en paraquat atteignant 210 à 730 µg/l ont été reportées (69).

I.3.1.4. Les dichloro-acétanilides

I.3.1.4.1. Toxicocinétique

L'alachlore et le métolachlore sont métabolisés et éliminés sous forme de nombreux métabolites, conjugués à l'acide mercapturique, glucuronique et sulfates, dans les urines et dans les fèces de façon équivalente. L'élimination est étalée sur 10 jours, mais une partie importante est éliminée durant les 48 premières heures.

Les deux métabolites urinaires principaux de l'alachlore, après hydrolyse alcaline, sont la 2,6-diéthylaniline (DEA) et la 2-(-1-hydroxyéthyl)-6-éthylaniline (HEEA), représentant respectivement 80% et 20% de la dose excrétée (77).

I.3.1.4.2. Valeurs observées

Il n'existe pas de données publiées dans la littérature concernant l'utilisation du dosage des métabolites urinaires pour le suivi des expositions.

I.3.1.5. Les dinitroanilines

Très peu absorbées au niveau du tractus digestif, leur biodisponibilité est très faible. Les dinitroanilines sont excrétées inchangées à plus de 80% de la dose orale dans les fèces et la fraction absorbée au niveau digestif est rapidement excrétée dans les urines (7). Il n'existe pas de données sur les métabolites de ces composés chez l'homme.

I.3.1.6. Les urées substituées

I.3.1.6.1. Toxicocinétique

Les urées substituées sont métabolisées par hydroxylation et désalkylation ; les métabolites sont éliminés majoritairement dans les urines. Dans un cas d'intoxication aiguë au diuron, les métabolites 1-(3,4-dichlorophényl)-3-méthylurée et 1-(3,4-dichlorophényl)-urée ont été retrouvés dans les urines (4). La 3,4-dichloroaniline (3,4-DCA) est un métabolite urinaire commun au diuron, au linuron et à d'autres composés.

I.3.1.6.2. Valeurs observées

La 3,4-DCA a récemment été recherchée dans les urines de 5 personnes **non exposées professionnellement**. Des concentrations de 0,13 à 0,34 µg/g de créatinine (0,11-0,56 µg/l) ont été retrouvées (78).

I.3.1.7. Le glyphosate

I.3.1.7.1. Toxicocinétique

La molécule inchangée (N-phosphonométhylglycine) et son métabolite, l'acide amino-méthylphosphonique, peuvent être dosés dans les urines pour le suivi des expositions (79).

I.3.1.7.2. Valeurs observées

Une étude n'a pas retrouvé les deux composés dans les urines de **travailleurs** (sylviculture) exposés (79).

I.3.2. Les fongicides

I.3.2.1. Les dithiocarbamates

I.3.2.1.1. Toxicocinétique

Les dithiocarbamates sont absorbés par voie orale et cutanée, de façon lente et partielle (1 à 10% par voie cutanée, moins de 50% par voie digestive). Leur métabolisme, complexe, conduit à de nombreux métabolites urinaires, dont le disulfure de carbone (CS₂), l'acide 2-thiothiazolidine-4-carboxylique (TTCA) et l'ETU, cette dernière étant spécifique des EBDC. Les ions métalliques présents dans les molécules dithiocarbamates peuvent également être dosés dans les urines par des méthodes comme la spectrométrie d'absorption atomique, rapides et très sensibles (Mn²⁺, Zn²⁺, ...) (69).

Le CS₂ est excrété principalement dans l'air expiré et dans une moindre mesure dans les urines; il n'est pas spécifique des dithiocarbamates (69). Le TTCA est issu du CS₂, et est également un métabolite du captane. L'excrétion urinaire de l'ETU après absorption orale d'EBDC est lente, la concentration maximale est atteinte 24 h après, et de faibles concentrations en ETU sont encore détectées après 15 jours.

I.3.2.1.2. Recommandations pour le prélèvement

Pour le dosage du CS₂ urinaire, le prélèvement doit être effectué le matin suivant la fin de l'exposition et des mesures basales doivent être effectuées pour chaque individu.

De même, l'ETU a été détectée dans les urines de la population non professionnellement exposée (80). Un dosage pré-exposition est donc utile chez les travailleurs afin de déterminer leur niveau basal. Les urines des 24 heures à partir de la fin de l'exposition sont nécessaires (69).

I.3.2.1.3. Valeurs observées

a) Le CS₂

Il n'y a pas de données permettant de conseiller l'utilisation du CS₂ comme biomarqueur d'exposition aux dithiocarbamates.

b) Le TTCA

L'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) recommande une valeur limite de TTCA de 5 mg/g créatinine dans les urines de **travailleurs exposés** (81) ; l'OMS le recommande également comme biomarqueur d'exposition aux dithiocarbamates.

c) L'ETU

Chez des **agriculteurs exposés**, des concentrations jusqu'à 11,8 µg/l d'ETU ont été détectées et de 10 à 34 µg/l dans les urines de 24h (82, 83). Les quantités d'ETU excrétées par des formulateurs d'EBDC étaient en moyenne de 130 ± 150 µg/24 heures (69), de 65,3 ± 4,8 et 36,6 ± 1,9 µg/g créatinine chez des travailleurs employés à la formulation de produits contenant différentes concentrations de mancozèbe (84).

d) Les métaux

Il n'existe pas suffisamment de données concernant l'utilisation du dosage des métaux pour le suivi de **travailleurs exposés** ; une étude a dosé le manganèse urinaire avant (0,32 ± 0,23 µg/g créat) et après exposition (0,53 ± 0,34 µg/g créat) chez des applicateurs de mancozèbe ; les métaux n'étaient plus détectables dans les urines du lendemain matin (85).

I.3.2.2. Le pentachlorophénol

I.3.2.2.1. Toxicocinétique

Après absorption rapide et complète par voie cutanée, respiratoire ou digestive, le PCP est excrété majoritairement dans les urines sous forme inchangée (86% de la dose absorbée), et quasiment complètement en 7 jours (29, 69).

I.3.2.2.2. Recommandations pour le prélèvement

Les urines doivent être recueillies 12 h après l'exposition et le sang à la fin de la semaine de travail (un équilibre s'établit en 8 jours dans le sang) (69) ; l'ACGIH recommande comme valeurs guides des concentrations de PCP de 5 mg/l dans le sang et de 2 mg/g de créatinine dans les urines (81).

I.3.2.2.3. Valeurs observées

Chez des sujets n'ayant pas survécu après **intoxication aiguë**, des concentrations urinaires de PCP de 28 à 96 mg/l et sanguines de 46 à 162 mg/l ont été dosées (29).

Des teneurs sériques de la molécule mère de 0,4 à 13 mg/l et urinaires de 3 à 30 mg/l ont été retrouvées chez les **travailleurs exposés** dans divers études (29).

En **population générale**, les taux urinaires maximaux de PCP sont de l'ordre de 100-200 µg/l. Trois études en population générale, deux aux Etats-Unis (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES II et III) et une au Canada, ont retrouvé le PCP dans plus de 60% des urines. Les valeurs maximales sont très différentes : 2,7 mg/l dans NHANES II (à la fin des années 1970), 55 µg/l (29 µg/g créat) dans NHANES III (début des années 1990) et 3,6 µg/l dans l'étude canadienne (70, 86, 87). Des personnes dont la maison a été traitée au PCP (années 1970) ont présenté des concentrations urinaires de 2 à plus de 200 µg/l et jusqu'à 1,7 mg/l dans le sang (29).

I.3.2.3. Les carbamates-benzimidazoles et apparentés

I.3.2.3.1. Toxicocinétique

Le méthyl-5-hydroxy-2-benzimidazole carbamate, ou 5-HBC, est le métabolite du bénomyl, du carbendazime et du thiophanate et est excrété rapidement dans les urines (plus de 80% dans les 24 premières heures). Le carbendazime est le métabolite du thiophanate et du bénomyl.

I.3.2.3.2. Valeurs observées

En milieu professionnel, le 5-HBC a été dosé chez des travailleurs en serres exposés et chez des travailleurs ayant des activités similaires mais non exposés au bénomyl (88). Les concentrations urinaires en 5-HBC étaient comprises entre 3 et 87 $\mu\text{mol/mol}$ créat chez les exposés et étaient non détectables chez les non exposés ; les urines étaient recueillies sur une période de 10 heures par jour travaillé. Les concentrations médianes en 5-HBC étaient de 39,7 $\mu\text{mol/mol}$, 24,7 $\mu\text{mol/mol}$ et 12,9 $\mu\text{mol/mol}$ selon le type de tâches effectuées et l'intensité de l'exposition au bénomyl. Dans l'étude de Lavy et coll., les trois métabolites ont été recherchés dans les urines de 24 heures de sujets travaillant en serres sur une période de 12 semaines ; seuls onze échantillons sur 3134 étaient positifs, sans précisions quant aux métabolites retrouvés (89).

Dans la seule étude ayant recherché le 5-HBC chez des **sujets non exposés professionnellement**, des concentrations urinaires maximales de 5 $\mu\text{g/l}$ ont été retrouvées (90).

I.3.2.4. Les dicarboximides

I.3.2.4.1. Toxicocinétique

L'absorption est importante par voie orale, quasiment négligeable par voie respiratoire et cutanée. Les métabolites, nombreux, et notamment le tétrahydrophthalimide et le TTCA pour le captane et la 3,5-DCA pour la vinclozoline et l'iprodione, sont éliminés majoritairement et rapidement par voie urinaire et fécale (27).

I.3.2.4.2. Valeurs observées

La 3,5-DCA a été recherchée dans les urines de personnes **non exposées professionnellement**. Des concentrations de 0,39 à 3,33 $\mu\text{g/g}$ créat (0,17-1,17 $\mu\text{g/l}$) ont été retrouvées (78).

I.3.3. Les insecticides

I.3.3.1. Les organochlorés

I.3.3.1.1. Toxicocinétique

Les organochlorés et leurs métabolites, présents dans les graisses mais aussi au niveau sanguin, dans les urines et dans le lait maternel, ont été mesurés dans de nombreuses études,

afin d'évaluer, même après leur interdiction, leur rémanence et l'exposition effective de la population. Après absorption, les organochlorés sont rapidement distribués notamment dans les organes riches en graisses, où ils s'accumulent plus ou moins, selon la vitesse à laquelle ils sont métabolisés en dérivés plus hydrosolubles. Un état d'équilibre s'installe dans le cas d'expositions répétées, avec des échanges constants entre le sang et les tissus graisseux. Les demi-vies d'élimination sont longues, de plusieurs jours à plusieurs mois voire années selon le composé et le compartiment considéré.

Les trois composés encore autorisés en France sont le dicofol, le diénochloré et l'endosulfan (37). Le dicofol est un acaricide agissant par contact, autorisé sur les vignes, arbres fruitiers et grandes cultures. Il ne s'accumule quasiment pas dans les graisses ; les métabolites (4,4'-dichlorobenzophénone et acide 4,4'-dichlorobenzoylique) sont éliminés majoritairement dans les selles en moins de 4 jours. Le diénochloré, acaricide de contact également, n'est autorisé que pour le traitement des rosiers : la molécule et ses métabolites sont éliminés dans les selles en moins de 4 jours. L'endosulfan, acaricide et insecticide à large spectre, est utilisé sur les cultures, les semences et comme xyloprotecteur. Il peut pénétrer l'organisme par toutes les voies, se concentre dans les tissus adipeux mais n'y persiste pas, sa demi-vie étant de 7 à 10 jours chez l'animal. Les métabolites, principalement l'endosulfan-sulfate, sont éliminés dans les selles et dans les urines dans une moindre mesure (37).

I.3.3.1.2. Recommandations pour le prélèvement

Le dosage dans le lait maternel permet d'évaluer la dose journalière ingérée par les nourrissons et reflète l'exposition de la mère sur une période de plusieurs années. Les dosages dans les tissus adipeux nécessitent un prélèvement invasif. La détermination des composés et de leurs métabolites dans le sang ou le plasma reflète l'exposition à court terme mais également l'exposition à long terme aux organochlorés (sauf pour l'endrine, de demi-vie courte). Peu de données permettent de relier les concentrations mesurées à l'intensité de l'exposition. Par contre, des études ont permis de relier des concentrations plasmatiques ou urinaires à des effets toxicologiques, ce qui a conduit à proposer un seuil, une concentration urinaire du métabolite de l'endrine (l'anti 12-hydroxyendrine) inférieure à 130 µg/g créatinine ne provoquant pas d'induction des enzymes microsomaux hépatiques (69).

I.3.3.1.3. Valeurs observées

a) Dieldrine

Des taux sanguins de dieldrine (marqueur de l'aldrine et du dieldrine) inférieurs à 100 µg/l sont considérés comme sans effet toxique ; au-delà, il a été observé une induction des enzymes microsomaux hépatiques, effet commun à de nombreux organochlorés (69).

Des concentrations sanguines et plasmatiques jusqu'à 200 µg/l ont été mesurées chez des **travailleurs** sans effets observables. Des concentrations dix fois supérieures à celles de la population générale ont été retrouvées dans les tissus adipeux de travailleurs exposés (69).

En **population générale**, dans le sang total (ou plasma ou sérum), les concentrations fréquemment mesurées sont de l'ordre de 1 à 2 µg/l, dans les graisses de 0,1 à 0,3 µg/g, et dans le lait maternel jusqu'à 23,5 µg/kg de graisse (69).

b) Chlordane

Chez les **travailleurs**, les taux sanguins pouvaient atteindre 15 µg/l (69).

En **population générale** dans le sang total (ou plasma ou sérum), les concentrations mesurées sont de l'ordre de 1 µg/l, dans les tissus adipeux de 0,01 à 0,4 mg/kg (oxychlordane) et dans le lait maternel de 0,01 à 0,195 mg/kg de graisse (69).

c) DDT

Le DDT et le DDE (métabolite du DDT) sont dosés dans le sang et les tissus adipeux, tandis que le DDA est le principal métabolite excrété dans les urines. Des taux sériques de DDT + DDE inférieurs à 250 µg/l ont été proposés comme valeurs biologiques limites (taux à partir desquels apparaît un effet) (69).

Des concentrations de 0,35 à 1,36 mg/l de DDT + métabolites ont été mesurées dans le sang de **travailleurs** pulvérisant du DDT et de 100 à 300 µg/g dans les tissus adipeux. Le métabolite urinaire du DDT, le DDA, a été mesuré à des concentrations de 0,5 à 3 mg/l (69).

En **population générale**, les concentrations en DDT + métabolites dans le sang sont de l'ordre de 0,01 à 0,07 mg/l selon les études et les pays, dans les tissus adipeux elles sont variables, mais atteignent rarement 15 µg/g de graisses. Une étude récente européenne multicentrique a reporté une teneur moyenne de 1,66 µg/g de DDE dans les tissus adipeux de 328 femmes (91). Dans le lait maternel les teneurs (DDT+métabolites) sont comprises entre 0,01 et 0,1 mg/l. Dans les urines, le DDA a été mesuré à une concentration moyenne de 0,014 mg/l (69).

d) Endrine

Le suivi des expositions professionnelles est effectué par le dosage de l'anti-12-hydroxyendrine, le principal métabolite, dans les urines. Les urines doivent être collectées 20 heures après la fin de l'exposition. Le dosage de l'endrine dans le sang est réservé aux intoxications et doit être réalisé immédiatement (demi-vie de 24h) (69).

e) Heptachlore

L'heptachlore-époxyde (HE), le principal métabolite, persiste longtemps dans les tissus adipeux et est également retrouvé dans le lait et le sérum.

En **population générale**, dans le lait maternel, l'HE a été retrouvé à des concentrations de 0,002 à 0,6 µg/g de graisse en moyenne (69).

f) Lindane

Peu métabolisé, le lindane est directement dosé dans le sang et les tissus ; des effets apparaîtraient à partir de concentrations plasmatiques de lindane de 20 µg/l (niveau seuil sans effet toxique) (69).

Des taux de lindane plasmatiques allant jusqu'à 340 µg/l ont été dosés chez les **travailleurs exposés** (69).

En population **non exposée professionnellement**, des concentrations plasmatiques de 0,1 à 1 µg/l de lindane ont été rapportées. Dans le tissu adipeux, les concentrations en lindane sont généralement inférieures à 0,01-0,2 µg/g de graisse. Dans le lait maternel, des teneurs de 0,001 à 0,1 µg/g de graisse sont rapportées (69).

g) Dicofol

En **milieu professionnel**, une étude a retrouvé chez des applicateurs de dicofol des taux d'acide 4,4'-dichlorobenzoylique de 19 à 42 µg par jour dans les urines (37).

h) Diénochloré

Il n'existe pas de données concernant les teneurs retrouvées dans le sang ou les selles.

i) Endosulfan

Il n'y a pas d'étude ayant recherché le composé en suivi d'**exposition professionnelle** ; dans le cas d'**intoxications accidentelles**, des taux d'endosulfan dans le sang de 0,2 à 0,5 mg/l ont été trouvés chez les survivants et de 1,5 à 30 mg/l chez les patients décédés (37).

I.3.3.2. Les organophosphorés

I.3.3.2.1. Toxicocinétique

Les organophosphorés sont rapidement absorbés par voie digestive, cutanée et respiratoire. La pénétration cutanée, assez faible (moins de 10% de la dose appliquée) est favorisée par la sudation et est potentiellement supérieure chez les travailleurs que lors des études expérimentales. Par voie orale, 70 à 100% de la dose ingérée est absorbée. La distribution dans tous les tissus dont le cerveau est suivie d'un métabolisme hépatique intense, notamment des thiophosphates (chlorpyrifos, malathion, parathion) qui sont transformés en oxons (forme active sur les acétylcholinestérases). L'hydrolyse rapide des molécules mères conduit ensuite à des alkylphosphates, communs à plusieurs organophosphorés et à des métabolites dérivés du groupe X, spécifique de chaque molécule. Lors d'une exposition modérée, 80 à 90% de la dose absorbée est excrétée dans les urines en 48 à 72 heures selon les composés ; néanmoins, les métabolites peuvent être détectés dans les urines plusieurs semaines

après une intoxication massive (43). Certains composés peuvent être stockés en partie dans les graisses, c'est le cas du diazinon, du fénitrothion et du parathion (7).

I.3.3.2.2. Les composés inchangés

Leur dosage dans le sang, les urines ou le lavage gastrique est intéressant en cas d'intoxication aiguë ; leur métabolisme étant assez rapide, les molécules-mères ne sont détectables dans le plasma que très peu de temps après exposition. La recherche peut également être effectuée dans les tissus, notamment nerveux, en cas de décès.

I.3.3.2.3. Les dialkylphosphates

Les plus couramment recherchés sont au nombre de six : le diméthylphosphate (DMP), le diméthylthiophosphate (DMTP), le diméthyledithiophosphate (DMDTP), le diéthylphosphate (DEP), le diéthylthiophosphate (DETP) et le diéthyledithiophosphate (DEDTP).

Lors d'**intoxications aiguës**, le DEP et le DETP ont été dosés dans les urines de personnes intoxiquées au chlorpyrifos : les concentrations s'échelonnaient de 300 à 595 $\mu\text{mol/g}$ créat (DEP) et de 280 à 618 $\mu\text{mol/g}$ créat (DETP) (92). Une autre étude a détecté des concentrations de DMP de 52 à 6500 $\mu\text{mol/g}$ créat chez six sujets intoxiqués au malathion ou au thiométon (93).

Dans les cas d'**expositions professionnelles**, des concentrations moyennes de la somme des métabolites méthyl (DMP + DMTP + DMDTP), d'environ 300 nmol/g créat ont été dosées chez des agriculteurs et de 870 à 2550 nmol/g créat chez des employés travaillant en production (84, 94).

De nombreuses études ont recherché les niveaux de dialkylphosphates urinaires dans la **population générale** ; le DMTP est le métabolite le plus fréquent (de 80 à 100 % des échantillons urinaires sont positifs selon les études), avec des concentrations moyennes autour de 100 nmol/g créat, le DMP et le DEP sont aussi fréquemment détectés, mais le DEP à de plus faibles concentrations (autour de 50 nmol/g créat). Les dithiophosphates (DEDTP et DMDTP) sont peu détectés (95-99). L'origine de ces métabolites en population générale est multiple (résidus alimentaires, utilisations domestiques, proximité de champs) et peut être due à l'exposition à de nombreux composés différents ; il est difficile d'estimer la dose effectivement absorbée.

Généralement, les niveaux médians en DAPs urinaires de la population générale sont inférieurs de plusieurs ordres de grandeurs à ceux des études en milieu professionnel ; cependant, les personnes présentant les niveaux les plus élevés, dépassant les 1000 nmol/g créat, ont des niveaux de métabolites urinaires comparables à ceux de travailleurs employés à la fabrication de pesticides (69) (84).

I.3.3.2.4. Le para-nitrophénol (PNP)

a) Toxicocinétique

Le PNP est le métabolite du parathion, du méthyl-parathion et de l'EPN (Ethyl 4-nitrophényl phényl-phosphonothioate), un autre organophosphoré ; il est rapidement éliminé sous forme conjuguée dans les urines.

b) Valeurs observées

Le PNP peut être utilisé pour le suivi de **travailleurs exposés** ; il peut être dosé en fin de journée de travail ou à la fin de la semaine de travail. La concentration limite, proposée par l'ACGIH, de PNP dans les urines d'un sujet exposé est de 0,5 mg/g de créatinine (43).

Padungtod et coll. ont retrouvé des concentrations urinaires de 150 à 220 µg/L de PNP chez des ouvriers chinois exposés au parathion (100).

En **population générale**, dans l'étude NHANES II, à la fin des années 70, 2,4% des échantillons urinaires contenaient des taux détectables de PNP (LD : 10 µg/l) ; 41% des échantillons de NHANES III, au début des années 90, avaient des taux supérieurs à 1 µg/l, la limite de détection de la nouvelle méthode analytique. Les valeurs maximales étaient de 143 µg/l et 44 µg/g créat respectivement dans chaque étude. Le 95^e percentile a été déterminé à 3,8 µg/g créat dans NHANES III (70, 86).

I.3.3.2.5. Les acides malathion-monocarboxylique (MCA) et malathion-dicarboxylique (DCA)

a) Toxicocinétique

Ce sont les métabolites majoritaires du malathion issus du clivage de la liaison ester de la chaîne latérale ; ils peuvent être dosés pour le suivi des travailleurs et l'ont été également pour évaluer l'exposition de la population générale.

b) Valeurs observées

En **population générale**, lors de l'étude NHANES II, les valeurs maximales de MCA et DCA étaient respectivement 970 et 250 µg/l, mais avec des fréquences de détection très faibles (1,1% et 0,5%) (86). Dans l'étude NHEXAS (National Human Exposure Assessment Survey), le DCA était détectable dans plus de 36% des échantillons (urines de 90 enfants) ; la moyenne pondérée a été déterminée à 1,7 µg/l de DCA (101).

I.3.3.2.6. Le 3,5,6-trichloro-pyridinol (TCPy)

a) Toxicocinétique

C'est le métabolite spécifique du chlorpyrifos (CPF et méthyl-CPF), organophosphoré très utilisé dans de nombreux domaines (agriculture et logements), notamment aux Etats-Unis comme termiticide, depuis l'interdiction des organochlorés. Il est éliminé sous forme conjuguée majoritairement (plus de 80%) dans les urines.

b) Valeurs observées

En **milieu professionnel**, Steenland et coll. ont mis en évidence une concentration urinaire moyenne de TCPy de 630 µg/l chez des employés (n=65) d'entreprises de désinsectisation, ne présentant pas de symptômes caractéristiques (55). Hines et coll. ont retrouvé chez des applicateurs de CPF (n=41) des taux urinaires moyens de TCPy de 247 à 380 µg/g créat (102).

De nombreuses études ont dosé le TCPy en **population générale** ; l'étude NHEXAS a mesuré le TCPy dans les urines de 90 enfants ; une concentration moyenne de 9,6 µg/l a été reportée (101). L'étude NHANES III a mis en évidence une concentration moyenne de TCPy chez les adultes américains de 3,1 µg/g créat et un 95^e percentile de 8,3 µg/g créat (70). Aprea et coll. ont déterminé une concentration moyenne de TCPy de 3,5 µg/g créat dans un échantillon de la population italienne (103). L'étude NHEXAS-MD a mesuré le TCPy dans les urines de 80 sujets adultes du Maryland, sur des prélèvements répétés tout au long d'une année ; une concentration moyenne (moyenne géométrique) de 4,5 µg/g créat a été mesurée. Les concentrations urinaires étaient significativement plus élevées au printemps et en été qu'en automne et en hiver (104). Le TCPy est généralement retrouvé dans plus de 80% des échantillons.

I.3.3.2.7. Le 3-méthyl-4-nitrophénol (MNP) ou para-nitrocrésol

a) Toxicocinétique

Le MNP est le métabolite urinaire spécifique du fénitrothion.

b) Valeurs observées

Lors d'**expositions professionnelles**, des concentrations urinaires supérieures à 5 mg/l après exposition ont été détectées chez des ouvriers employés dans une usine de production du fénitrothion, et de 2 à 25 mg/l chez des travailleurs pulvérisant du fénitrothion en zone tropicale. Certains de ces sujets présentaient des symptômes (inhibition des acétylcholinestérase, troubles neurologiques) en relation avec une exposition aux organophosphorés (43).

I.3.3.3. Les carbamates

I.3.3.3.1. Toxicocinétique

L'absorption des carbamates est importante et rapide quelle que soit la voie d'exposition. Leur métabolisme est complexe et fournit des composés plus polaires et plus hydrosolubles dont l'élimination (urinaire en majorité) est rapide, quasiment complète en 2 à 3 jours après absorption orale. La majorité des carbamates a une demi-vie d'élimination de 3 à 8 heures (44).

I.3.3.3.2. Recommandations pour le prélèvement

Dans le cas du suivi de l'exposition de travailleurs, les urines des 24 heures à partir de la fin de l'exposition ou un échantillon collecté peu de temps après la fin de l'exposition est préférable (69).

I.3.3.3.3. Les composés inchangés

Le dosage des composés inchangés dans le sang et/ou les urines est utile en cas d'intoxications aiguës.

Ito et coll. ont dosé le méthomyl dans le sang et le liquide gastrique d'une personne décédée après **intoxication aiguë**. Des concentrations de 27,7 µg/g de sang et de 11,8 mg/g de liquide gastrique ont été retrouvées (105). Dans un cas d'intoxication aiguë fatale au propoxur, une concentration de 470 mg/l dans le sang a été retrouvée, sans indication quant à la dose absorbée ni au délai entre l'ingestion et le prélèvement (106). Leng et Lewalter (107) ont dosé le propoxur dans le sang de travailleurs exposés accidentellement ; 30 minutes après exposition, les concentrations étaient comprises entre 490 et 960 µg/l.

Dans le cas d'**exposition professionnelle**, seul le carbofuran a été dosé, dans les urines d'agriculteurs ; 7 % de la dose totale absorbée (dermale + inhalation) était excrétée sous forme inchangée en 24 heures et sur quatre jours la dose totale de carbofuran excrétée était comprise entre 50 et 240 µg (108).

I.3.3.3.4. Le 1-naphtol (1NAP)

a) Toxicocinétique

Le 1NAP est le principal métabolite du carbaryl : il représente 85% des métabolites urinaires, sous formes glucuro- et sulfo-conjuguées principalement. C'est aussi le métabolite du naphtalène (anti-mites) et du napropamide (herbicide). Le dosage du 2NAP, autre métabolite du naphtalène, peut permettre de distinguer l'exposition au naphtalène de l'exposition au carbaryl.

b) Valeurs observées

Chez les **travailleurs exposés**, des concentrations urinaires en 1NAP de 1 à 30 mg/l et atteignant 90 mg/l sont observées ; un niveau de 10 mg/l de 1NAP urinaire est considéré comme un seuil au-dessus duquel existe un risque toxique (69). Des taux supérieurs à 30 mg/l s'accompagnent de signes cliniques (44).

En **population générale**, dans l'étude NHANES III (n=1000 adultes), 86% des urines étaient positives, avec un 95^e percentile de 36 µg/g créat et une concentration maximale de 1400 µg/g créat (70). L'étude NHEXAS a dosé le 1NAP dans les urines de 102 enfants âgés de 3 à 13 ans ; 45,3% des échantillons étaient positifs avec une moyenne de 1 NAP de 3,0±0,34 µg/l et une concentration maximale de 55 µg/l (101).

I.3.3.3.5. Le 2-isopropoxyphénol (IPP)

a) Toxicocinétique

C'est le principal métabolite, spécifique, du propoxur (83% de la dose absorbée est métabolisée en IPP), excrété rapidement dans les urines sous forme glucuro-conjuguée. Les urines doivent être recueillies pendant 24 heures à la fin de la période de travail (69).

b) Valeurs observées

En milieu professionnel, les quantités totales excrétées chez 16 sujets travaillant en serres étaient de 10 à 1231 µg d'IPP (moyenne 152,3 µg) dans les urines des 24 heures suivant l'exposition et de 45 à 306 µg/g créat chez 6 travailleurs ayant appliqué du propoxur (urines des 24 heures après la fin de l'exposition) (109, 110). Dans cette dernière étude, l'IPP était non détectable dans les urines de sujets non exposés professionnellement (n=10).

Hill et al., dans l'étude NHANES III, ont déterminé le 95^e percentile de la **population générale** des Etats-Unis à 1,6 µg/g créat d'IPP, avec une fréquence de détection de l'IPP de 6,8% seulement et une concentration maximale de 9,6 µg/g créat (70).

I.3.3.3.6. Les hydroxypyrimidines

a) Toxicocinétique

La 2-diméthylamino-5,6-diméthyl-4-hydroxypyrimidine (DDHP), la 2-méthylamino-5,6-diméthyl-4-hydroxypyrimidine (MDHP), la 2-amino-5,6-diméthyl-4-hydroxypyrimidine (ADHP) et la 2-diméthylamino-4-hydroxy-6-hydroxyméthyl-5-méthylpyrimidine (DHHP), métabolites du pirimicarbe, sont excrétées sous forme libre dans les urines. Le métabolisme est rapide et la majorité de ces métabolites est excrétée dans les 24 heures suivant l'exposition.

b) Valeurs observées

Chez des **travailleurs** ayant appliqué du pirimicarbe (n=7), les urines des 24 heures suivant la fin de l'exposition contenaient toutes le DDHP (0,5-1,9 µg/g créat), le MDHP (18-43 µg/g créat) et l'ADHP (2-12 µg/g créat) recherchés. Ces résultats indiquent une forte capacité de déméthylation de l'homme, car la DDHP est minoritaire par rapport aux deux métabolites deméthylés.

Les urines de sujets **non exposés professionnellement** (n=10) ne contenaient aucun des métabolites en quantités détectables (111, 112).

I.3.3.3.7. Le carbofuran-phénol (CFP)

a) Toxicocinétique

C'est un des métabolites de plusieurs carbamates, dont le benfuracarbe, le carbofuran, le carbosulfan et le furathiocarbe. Le métabolisme de ces composés n'a été étudié que chez l'animal (113). D'autres métabolites, tels le 3-hydroxycarbofuran, détecté dans les urines après intoxication aiguë, pourraient être recherchés ; des études complémentaires sont nécessaires afin de mieux connaître la toxicocinétique du carbofuran chez l'homme.

b) Valeurs observées

En **population générale**, dans l'étude NHANES III, 1,5 % des échantillons contenaient des taux détectables de CFP, à une concentration maximale de 8,5 µg/g créat (70).

I.3.3.3.8. L'aldicarbe-sulfone et l'aldicarbe-sulfoxyde

a) Toxicocinétique

Ce sont deux des métabolites de l'aldicarbe, excrétés par voie urinaire ; chez les animaux, plus de 80% de la dose absorbée est excrétée dans les urines dans les 24 premières heures.

b) Valeurs observées

Les urines d'un **travailleur** ayant appliqué de l'aldicarbe et du carbofuran en vue d'une désinsectisation ont été recueillies pendant 36 h après le début de la période de travail ; ni les métabolites ni les deux molécules-mères (aldicarbe, aldicarbe-sulfoxyde, aldicarbe-sulfone, carbofuran et 3-hydroxycarbofuran) ont été détectés (114).

I.3.3.4. Les pyréthrinoïdes

I.3.3.4.1. Toxicocinétique

L'absorption par voie respiratoire est faible, car les pyréthrinoïdes sont très peu volatils ; la pénétration percutanée ne dépasse pas 1% de la dose appliquée (63). L'absorption orale des pyréthrinoïdes est limitée, les composés étant hydrolysés par des estérases non spécifiques du tube digestif. La distribution dans les tissus riches en graisses est rapide, puis il y a rupture de la liaison ester et oxydation par les cytochromes P-450, ce qui donne des métabolites hydroxylés de l'acide cyclopropane-carboxylique et de l'acide phénoxybenzoïque. En cas d'intoxication aiguë, si le prélèvement est effectué rapidement, les molécules mères peuvent être détectées dans le sang ; ce dosage n'est cependant pas très informatif et n'a été que très rarement effectué.

Les molécules non métabolisées sont excrétées très rapidement après l'absorption et en très faible quantité dans les urines et dans les selles. L'élimination des métabolites sous forme libre et conjuguée est principalement rénale et biliaire, leurs demi-vies biologiques étant de 8 à 27 heures.

L'acide 3-phénoxybenzoïque (3PBA), l'acide 3-(4-hydroxy)-phénoxybenzoïque (4OH-3PBA) et l'acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque (FPBA) dérivent de la partie alcool. Le 3PBA et le 4OH-3PBA sont communs à la perméthrine, la cyperméthrine, la deltaméthrine et le fenvalérate ; le FPBA est le métabolite de la cyfluthrine. L'acide 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthyl cyclopropane (*cis* et *trans* Cl₂CA), l'acide *cis* 3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthyl cyclopropane (Br₂CA) et l'acide 2-(4-chlorophényl)-3-méthyl-1-butanoïque (CPBA), sont les métabolites résultant de l'hydrolyse de la liaison ester et dérivant de la partie acide. Les *cis* et

trans Cl₂CA sont communs à la perméthrine, la cyperméthrine et à la cyfluthrine ; le Br₂CA est un métabolite de la deltaméthrine et le CPBA du fenvalérate.

La vitesse d'élimination et les proportions respectives des différents métabolites dépendent de la molécule mère mais également de la voie d'absorption (115). En effet, les ratios de *cis* et *trans* Cl₂CA diffèrent selon la voie d'exposition : en cas d'ingestion ou d'inhalation, le ratio *trans/cis* est de 2/1 ou de 3/1 et par voie cutanée il est de 1/1. Le ratio de concentrations entre les métabolites phénoxybenzoïques et cyclopropanes dépend également de la voie d'absorption : il est de 1/1 après ingestion ou inhalation et de 1/4 après absorption cutanée.

I.3.3.4.2. Recommandations pour le prélèvement

Le urines doivent être recueillies pendant 24 heures à partir du début de l'exposition, pendant plus longtemps (48h au moins) si la voie d'exposition est cutanée ; un échantillon urinaire recueilli 12 à 15 heures après la fin de l'exposition est acceptable également (69).

I.3.3.4.3. Les composés inchangés

Une étude a dosé la perméthrine 4 h après ingestion et **intoxication aiguë** ; la concentration plasmatique était de 870 µg/l (63).

Chez des **travailleurs exposés** (n=30) à la cyperméthrine, à la cyfluthrine et à la perméthrine, aucun des trois produits n'a été détecté dans le sang (LD : 5 µg/l). La deltaméthrine est parfois retrouvée en concentrations supérieures à ses métabolites dans les urines (69).

I.3.3.4.4. Les métabolites spécifiques

Lors d' **intoxication aiguë**, le Br₂CA a été dosé dans les urines des 24 heures suivant l'ingestion volontaire de deltaméthrine ; une concentration de 4,8 µg/l de Br₂CA a été retrouvée, et une concentration 250 fois inférieure de deltaméthrine également (116).

Chez 20 sujets **professionnellement exposés** à la cyfluthrine, la cyperméthrine et à la perméthrine, Leng et al. ont observé la cinétique d'élimination des *cis* et *trans* Cl₂CA, du 3PBA et FPBA (117). Les métabolites ont été détectés chez 9 sujets dans les urines des 24 heures recueillies à partir de la fin de la semaine de travail, soit le vendredi soir. La somme de tous les métabolites dans les urines de ces 9 sujets s'échelonnait de 20 à 277 µg/l (moyenne 81 µg/l, médiane 50 µg/l). Les sujets portant un masque avaient des concentrations sensiblement plus faibles (<LD-130 µg/l) que ceux qui n'en portaient pas (40-277 µg/l). Une étude a recherché les métabolites *cis* et *trans* Cl₂CA, 3PBA et FPBA chez des applicateurs de perméthrine (118). Le 90^e percentile était de 10 nmol/mol de créatinine pour les 4 métabolites ; les concentrations maximales étaient de 10,2 nmol/mol de *cis* Cl₂CA et de 19,1 nmol/mol de *trans* Cl₂CA. Chez onze sujets travaillant dans des champs de coton utilisant de la deltaméthrine, des taux de

Br₂CA de 9 à 133 µg/l ont été mesurés, 3 à 48 heures après le début de la vaporisation (116). Des concentrations de FPBA de 340 µg/g créat, de *cis* Cl₂CA de 53 µg/g créat et de *trans* Cl₂CA de 184 µg/g créat ont été mesurées dans les urines des 12 heures suivant l'exposition d'un travailleur à la cyfluthrine. Les urines ultérieures contenaient des concentrations plus faibles et indétectables 3 jours après (117).

Concernant la **population générale**, les métabolites FPBA, Br₂CA, *cis* Cl₂CA et *trans* Cl₂CA ont été dosés chez 1177 personnes, adultes et enfants, résidant à Francfort. Les 95^e percentiles étaient de 0,35 µg/g créat (fréquence de détection : 19%) pour le Br₂CA, 0,58 µg/g créat (FD : 30%) pour le *cis* Cl₂CA, 1,40 µg/g créat (FD : 65%) pour le *trans* Cl₂CA et 0,40 µg/g créat pour le FPBA (FD : 16%) (119, 120). La somme moyenne de tous les métabolites était de 0,69 ± 1,59 µg/g créat (étendue : <LD-20,92 µg/g créat) ; il n'y a pas de corrélation avec les concentrations en perméthrine dans les poussières de maison, avec les habitudes tabagiques, ni de variations saisonnières significatives. Une étude récente reporte les concentrations urinaires en 3PBA d'une cohorte de 386 femmes habitant New York ; la concentration médiane est de 19,3 µg/g créat, avec des variations saisonnières significatives correspondant aux périodes d'utilisation maximale (121).

I.3.3.5. Le fipronil

I.3.3.5.1. Toxicocinétique

L'absorption par voies respiratoire et cutanée est faible, par voie orale 30 à 50% de la dose est absorbée. Le métabolisme hépatique est rapide et donne naissance à des sulfones, sulfures et amides, conjugués et éliminés par voie biliaire. La demi-vie plasmatique est de 6 à 10 jours ; une partie est stockée dans les tissus graisseux (66).

I.3.3.5.2. Valeurs observées

Le laboratoire fabricant du fipronil a effectué un suivi biologique chez 30 **travailleurs exposés** ; les concentrations plasmatiques de fiproles totaux étaient inférieures à 10 ppb (ensemble des métabolites et de la molécule mère) dans 90% des prélèvements. Une concentration plasmatique-seuil de 50 ppb est retenue et une concentration plasmatique de 200 ppb impose le retrait immédiat du poste de travail (66).

I.3.3.6. L'amitraze

I.3.3.6.1. Toxicocinétique

L'absorption par voie cutanée est importante (plus de 50% de la dose appliquée) ; l'amitraze étant non volatil, la voie respiratoire est peu probable et l'absorption orale n'a pas été étudiée. La molécule est hydrolysée dans l'estomac et les métabolites formés au niveau hépatique sont éliminés par les urines ; la demi-vie plasmatique de la molécule est courte. Il n'y

a pas d'accumulation dans l'organisme. Les métabolites urinaires sont la 2,4-diméthylaniline, l'acide 4-amino-3-méthylbenzoïque et l'acide 4-formamino-3-méthylbenzoïque (67).

I.3.3.6.2. Valeurs observées

Lors d'**intoxication aigüe**, des taux sériques d'amitrazé de 1,1 mg/l 1h30 après ingestion, chez un homme dans le coma et de 0,5 mg/l à H2 chez des sujets modérément intoxiqués, ont été reportés (67, 122).

I.4. Conclusion

Les pesticides représentent un groupe de substances d'une variété considérable, tant par leurs caractéristiques physico-chimiques que par leur toxicité. Les études ayant tenté d'évaluer l'exposition des professionnels manipulant ces produits, via le dosage d'une substance ou d'un métabolite dans les milieux biologiques, sont parfois peu nombreuses pour certaines familles chimiques. Dans le cas d'expositions environnementales, la multiplicité des sources et la faiblesse des doses auxquelles la population générale est exposée rendent délicates l'interprétation des résultats observés. Enfin, les méthodes analytiques mises en œuvre, longues et coûteuses, ne sont pas disponibles dans beaucoup de laboratoires et rarement utilisées en routine, même en cas d'intoxications.

Tableau 1. Récapitulatif des composés dosés et des méthodes de dosage. Herbicides

Famille chimique	Pesticide	Composé dosé	Milieu biologique	Méthode utilisée	Réf.
Dérivés de l'acide chloro-phénoxyacétique	2,4-D ; 2,4,5-T ; MCPA	2,4-D ; 2,4,5-T ; MCPA	Urines et plasma	GC-ECD ou MS-MS (LD : 1 µg/l) HPLC - détecteur à barrettes de diodes (LD : 15 µg/l)	(77)
Triazines	Atrazine	Atrazine + métabolites désalkylés	Urines	CG -MS (LD = 1 µg/l) ELISA (LD = 0,1 µg/l)	(77) (73)
Bipyridyles	Paraquat, diquat	Atrazine-mercapturate Paraquat, diquat	Sang et urines	HPLC- détection UV (LD : 100 µg/l) CG-HFID (LD : 1 mg/l)	(77)
Dichloroacétanilides	Alachlore	DEA + HEEA	Urines	Spectrophotométrie UV-visible (paraquat, LD : 30 µg/l) RP HPLC –détection électrochimique (LD : 5 µg/l) LC-MS (LD non précisée) ELISA : résultats exprimés en µg d'équivalents-alachlore par ml (LD : 1 µg/l)	(77)
Urées substituées	Diuron, linuron	3,4-DCA	Urines	GC-MS-MS (LD : 0,03 µg/l) GC-ECD (LD : 0,05 µg/l)	(78)
Dérivés d'acides aminés	Glyphosate	Glyphosate et acide aminométhylphosphonique Glyphosate	Urines	GC - ECD ou GLC - SM (LD : respectivement 1 et 0,5 µg/l pour la molécule et son métabolite) HPLC- fluorimétrie après dérivation post-colonne (LD : 1 µg/L)	(77) (123)

Tableau 2. Récapitulatif des composés dosés et des méthodes de dosage. Fongicides

Famille chimique	Pesticide	Composé dosé	Milieu biologique	Méthode utilisée	Réf.
Dithiocarbamates	Thirame, zirame, EBDC	CS ₂	Sang, urines	GC-MS (LD : 0,025 µg/l)	(77)
Dithiocarbamates	Thirame, zirame, EBDC	TTCA	Urines	HPLC - UV (LD : 1 µM) GC - MS (LD : 0,7 µg/l) GC - FPD (LD : 110 µg/l)	(77)
Dithiocarbamates	EBDC	ETU	Urines	HPLC-ECD ou barrettes de diodes (LD : de 0,2 à 900 µg/l)	(77)
Dérivés chloro-phénoliques	Pentachlorophénol	PCP	Urines	GC - ECD (LD : 1 à 10 µg/l) GC - MS (LD : 0,05 à 1 µg/l) GC - MS-MS (LD : 1 µg/l)	(77)
Carbamates-benzimidazoles	Bénomyl, carbendazime, thiophanate	5-HBC, carbendazime	Urines	HPLC et détection électrochimique (LD : 5 à 100 µg/l)	(88-90)
Dicarboximides	Vinclozoline et iprodione	3,5-DCA	Urines	GC-MS-MS (LD : 0,03 µg/l) GC-ECD (LD : 0,05 µg/l)	(78)

Tableau 3. Récapitulatif des composés dosés et des méthodes de dosage. Insecticides

Famille chimique	Pesticide	Composé dosé	Milieu biologique	Méthode utilisée	Réf.		
Organochlorés	Divers composés	Molécules-mères et certains métabolites	Sang, tissus, urines	GC ou GLC et ECD (LD de l'ordre du µg/l ou du µg/g)	(77)		
			Sang	GC – MS – MS (LD < 1 µg/l, sauf DDT : 3 µg/l)	(124)		
Organophosphorés	Divers composés	Molécules-mères	Sang, tissus	GC ou GLC et TID, FPD ou MS (LD de l'ordre du µg/l ou du µg/g)	(77)		
			Sang	GC – MS – MS (LD < 1 µg/l)	(124)		
Organophosphorés	Nombreux OP	Dialkylphosphates	Urines	GC-FPD et GC-MS (LD de l'ordre du µg/l)	(97, 125)		
Organophosphorés	Parathion	PNP	Urines	GC-ECD (LD : 20 µg/l)	(77)		
				HR-GC avec dilution isotopique-MS-MS (LD : 1 µg/l)	(126)		
Organophosphorés	Malathion	MCA/DCA	Urines	GC-FPD (LD : 30 µg/l)	(77, 86)		
Organophosphorés	Chlorpyriphos	TCP	Urines	GC-ECD, GC-MS et GC-MS-MS. (LD entre 0,5 et 1,5 µg/l)	(77, 103, 126)		
Organophosphorés	Fénitrothion	MNP	Urines	GC-ECD (LD : 50 µg/l)	(77)		
Carbamates	Carbaryl	Carbaryl	Urines, sang et tissus	RP HPLC-UV (LD non précisée)	(77)		
			Méthomyl	Méthomyl	Sang	GC-FPD et confirmation par LC-MS-MS (LD non précisée)	(105)
			Méthomyl	Méthomyl	Sang	CG-MS (LD : 0,5 ng/g)	(108)
			Carbofuran	Carbofuran	Urines	HPLC -détection par fluorescence (LD : 100 µg/l)	
Carbamates	Carbaryl	1NAP	Urines	GC-ECD (LD : 20 µg/l)	(127)		
				RP-HPLC - UV (LD : 10 µg/l)	(128)		
				HR-GC avec dilution isotopique-MS-MS (LD : 1 µg/l)	(126)		
Carbamates	Propoxur	IPP	Urines	GC-ECD (LD : 50 µg/l), GC-MS (LD : 6 µg/l)	(77)		
				HR-GC avec dilution isotopique - MS-MS (LD : 1 µg/l)	(126)		
				GC capillaire-MS (LD : 0,5 µg/l)	(110)		
Carbamates	Pirimicarbe	MDHP, ADHP et DDHP	Urines	GC capillaire-MS (LD : 0,5 µg/l (DDHP) 1 µg/l (MDHP) et 4 µg/l (ADHP))	(112)		
Carbamates	Carbofuran	CFP	Urines	HR-GC avec dilution isotopique - MS-MS (LD : 1 µg/l)	(126)		
				RP LC-LC – UV (LD : 0,3 µg/l (carbofuran) 0,5 µg/l (3OH-carbofuran))	(114)		
Carbamates	Aldicarbe	Aldicarbe, aldicarbe - sulfone et aldicarbe-sulfoxyde	Urines	RP LC-LC – UV (LD : 0,3 µg/l (Aldicarbe), 1 µg/l (A-sulfoxyde) et 1 µg/l (A-sulfone))	(114)		
Pyréthroïdes	Divers composés	Molécules mères	Sang	HR GC-ECD (LD : 0,2 µg/l)	(77)		
				HPLC (LD : 0,2-4 µg/l)			
Pyréthroïdes	Divers composés	Les six métabolites Br ₂ CA, Cl ₂ CA et FPBA	Urines	HR GC-ECD ou MS (LD : entre 0,1 et 2 µg/l)	(77)		
				GC-MS (LD < 0,5 µg/l)	(120)		
Phénylpyrazolés	Fipronil	Fipronil	Urines	GC-MS (LD : 0,7 µg/l)	(129)		
Chloronicotinyles	Amitraze	Amitraze	Urines	GC-MS (LD non précisée)	(67)		

La revue bibliographique portant sur les familles de pesticides présentée ci-dessus a donné lieu à la rédaction d'une fiche de synthèse intitulée "Toxicologie et méthodes de dosage dans les milieux biologiques des produits phytosanitaires" pour l'**Encyclopédie Médico-Biologique** sur CD-Rom (fiche X-035, EMB, éditions Elsevier, 2004).

II. L'exposition aux insecticides : revue de la littérature

Nous allons décrire tout d'abord les méthodes utilisées et les résultats des études ayant tenté d'évaluer l'exposition aux pesticides de populations non exposées professionnellement, puis nous nous focaliserons sur l'utilisation d'indicateurs biologiques dans l'évaluation de l'exposition aux insecticides non persistants.

II.1. L'exposition non-alimentaire aux pesticides : quels outils d'évaluation en population générale ?

L'exposition aux pesticides ou aux biocides d'une population peut être évaluée indirectement par questionnaire, ce qui permet d'estimer l'exposition à partir des utilisations rapportées par les sujets interrogés, mais également en estimant la dose externe par des mesurages micro-environnementaux ou personnalisés, ou encore en estimant la dose interne à l'aide du dosage d'indicateurs biologiques d'exposition, comme nous l'avons vu précédemment.

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à l'exposition aux insecticides organophosphorés (OPs). En effet, malgré leur toxicité, les OPs sont des insecticides encore très utilisés dans les domaines agricole, industriel et domestique, car ils sont relativement peu coûteux, peu persistants dans l'environnement et ont un large spectre. Il existe en France plus de 40 substances OPs autorisées, entrant dans la composition de centaines de produits commerciaux différents en vente libre (annexe 1).

Dans le cas de l'évaluation de l'exposition aux OPs, tous les types d'outils d'évaluation ont été utilisés, surtout en population professionnellement exposée, et plus rarement en population générale. Nous nous sommes intéressés aux méthodes de prélèvement utilisées en population générale, et nous en présenterons une brève synthèse ci-dessous.

Les questionnaires utilisés lors d'études d'évaluation de l'exposition aux OPs comportent des données sur l'environnement du lieu de vie (présence d'activités agricoles), sur l'exposition professionnelle, les habitudes d'utilisation de pesticides (types de produits présents au domicile, fréquence des utilisations), la consommation alimentaire (aliments commerciaux ou cultivés par les

sujets, eau de puits ou de distribution, agenda alimentaire, aliments de l'agriculture biologique ou non), ainsi que sur la présence d'animaux domestiques, d'un jardin, d'un potager et de plantes d'intérieur (95, 96, 130-137).

Des mesurages micro-environnementaux ont été réalisés, afin de déterminer les concentrations en pesticides dans l'air des logements, dans les études NOPES (Non-Occupational Pesticide Exposure Study), NHEXAS (National Human Exposure Assessment Survey), MNCPEs (Minnesota Children's Pesticide Exposure Study), et plus récemment, CTEPP (Children's Total Exposure to Persistent Pesticides and other Persistent organic Pollutants) (133, 138-140). Les principaux OPs étudiés sont le chlorpyrifos, suivi du diazinon et du malathion, et l'azinphos-méthyl et le méthyl-parathion pour les populations vivant en zone rurale. Toutes les études citées ont été menées aux Etats-Unis, les pays d'Europe ayant à ce jour mené surtout des études en population professionnellement exposée.

Les prélèvements d'air personnalisés, à l'aide de pompes portatives, ont été effectués également, dans plusieurs études (133, 139, 141).

Dans les études ayant comparé ces types de prélèvements d'air (MNCPEs, NOPES), les niveaux en OPs dans l'air intérieur et dans les mesurages d'air personnalisé étaient très fortement corrélés, (coefficients de corrélation $R=0,70-0,90$), à des niveaux s'échelonnant du dixième à plusieurs milliers de nanogrammes par mètre cube d'air, et supérieurs, et souvent non corrélés, à ceux de l'air extérieur (133, 139).

Pour des raisons de stabilité des composés semi-volatils, les durées de prélèvement sont en général de 24 à 48 heures, à des débits faibles, de 0,5 à 8 L par minute. Les supports sont assez semblables selon les études, de type mousse polyuréthane et/ou XAD-2, avec un filtre en fibre de verre ou de quartz pour la collecte de la phase particulaire.

Plusieurs études américaines ont effectué des mesurages afin de déterminer les concentrations en OPs dans les poussières de maison, par essuyages du sol ou par aspiration ; les teneurs moyennes retrouvées étaient comprises entre 10 et plus de 5000 ng/g de poussières selon le composé et la localisation du logement, en zone rurale agricole ou urbaine (133, 134, 142-144).

Le lavage ou essuyage des mains, moyen de collecte des résidus présents sur la peau, a été effectué assez rarement en population générale, et principalement chez les enfants, dans des études pilotes (143, 145) et dans des études s'intéressant aux enfants d'agriculteurs (146-148). Deux études récentes, s'intéressant aux exposition multi-voies d'enfants à différents pesticides, ont évalué notamment leur contamination cutanée (138, 149).

Les méthodes de mesurage utilisées, standardisées pour les prélèvements d'air, ne le sont pas pour les prélèvements de poussières et sur les mains. Pour les poussières, certaines équipes utilisent un aspirateur spécialement conçu par l'US-EPA pour les études environnementales, le High Volume Sampler (HVS) (143, 150, 151), d'autres récupèrent le sac à aspirateur usagé des foyers participants (134), d'autres encore utilisent des compresses, des lingettes ou d'autres systèmes plus ou moins complexes pour essuyer le sol (140, 144, 149). Concernant le prélèvement de résidus cutanés, deux méthodes sont employées en population générale, la première consistant à effectuer un lavage des mains par une solution alcoolique, puis à récupérer la solution de lavage (144, 147), la seconde consistant à essuyer les mains du sujets avec des compresses imprégnées d'alcool (152) (146). Les deux principaux alcools utilisés sont l'éthanol à 95° et l'isopropanol pur ou en solution dans l'eau. Seuls Geno et coll. ont montré une récupération satisfaisante de deux pesticides (CPF et perméthrine) à partir d'un essuyage standardisé à l'aide de compresses et d'isopropanol (152).

La recherche de déterminants des niveaux d'exposition observés grâce aux mesurages, à partir des informations collectées sur les sources possibles d'exposition aux pesticides des habitants des logements (questionnaires sur les utilisations, environnement agricole, exposition professionnelle parentale, ...etc.) est complexe. Dans l'étude NOPEs, la classification des foyers en trois groupes d'exposition aux pesticides, « faible », « moyenne » et « forte », selon les réponses au questionnaire concernant les utilisations récentes de pesticides, ne concordait pas avec les niveaux retrouvés dans l'air des logements, mais concordait avec le nombre total de pesticides différents retrouvés dans l'air, ce nombre étant plutôt un indice de l'exposition globale des habitants (133). L'étude MNCPEs, bien que mesurant le chlorpyrifos et le diazinon dans de nombreux types de prélèvements, n'a pas non plus réussi à identifier grâce au questionnaire les enfants sur-exposés (153).

II.2. L'utilisation des indicateurs biologiques d'exposition aux insecticides non persistants : Article 1

Après l'aperçu, exposé en partie I.3., de la toxicocinétique et des valeurs observées dans différentes situations d'exposition pour les différentes familles de pesticides, nous approfondirons dans le chapitre ci-dessous l'utilisation des métabolites urinaires des trois grandes familles d'insecticides non persistants, dans le cadre particulier de l'évaluation de l'exposition de la population générale.

Parmi les indicateurs biologiques d'exposition aux insecticides non persistants, les plus fréquemment utilisés sont leurs métabolites urinaires. Dans la plupart des études, les résultats sont

exprimés en fonction de la créatinine urinaire (en nmol ou µg de métabolite par g de créatinine urinaire), ce qui permet de s'affranchir des variations dues à la diurèse. En effet, comme nous l'avons vu dans le chapitre I.3., la plupart des métabolites d'insecticides non persistants sont éliminés dans les urines, sous forme de métabolites communs à plusieurs substances et/ou de métabolites spécifiques à une seule molécule. Ces métabolites sont excrétés rapidement, en 1 à 5 jours, selon le composé et la voie d'exposition (69, 154-158).

Notre analyse bibliographique a fait l'objet d'un article de revue, présenté ci-après, des études ayant utilisé le dosage des métabolites urinaires d'insecticides non persistants (organophosphorés, carbamates et pyréthriinoïdes), spécifiques ou communs à plusieurs insecticides de la même famille, dans l'évaluation de l'exposition de la population générale.

Article 1 : BOUVIER G., SETA N., VIGOUROUX-VILLARD A., BLANCHARD O.,
MOMAS I.
Insecticide urinary metabolites in nonoccupationally exposed populations.
Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B, 2005, vol. 8, n° 6, pp.
485-512.

La version de l'article 1 initialement incluse dans ce document a été retirée car elle est soumise au copyright de l'éditeur de la revue qui n'en autorise pas la reproduction.
Vous pouvez obtenir une copie de cet article auprès de l'éditeur ou par l'intermédiaire de votre centre de documentation.

II.3. Commentaires complémentaires à l'Article 1

Certaines études de grande ampleur tendent à agréger les résultats des multiples mesurages afin de déterminer la dose effective absorbée par les individus. Nous en citerons deux exemples.

L'étude NHEXAS-MD a étudié les niveaux de contamination des aliments par quelques pesticides, dont deux OPs, le chlorpyrifos et le malathion, en mettant en œuvre la méthode des repas dupliqués sur une période de quatre jours consécutifs, sur un échantillon de 80 volontaires (159). En compilant les données obtenues avec les mesurages environnementaux (air et poussières), le dosage des métabolites urinaires spécifiques du chlorpyrifos et du malathion et les analyses de résidus dans les aliments, les auteurs ont abouti à une dose journalière moyenne agrégée (toutes voies d'exposition confondues) de 1,4 µg/jour de chlorpyrifos et de 1,1 µg/jour de malathion. Les niveaux journaliers moyens de TCPy urinaire, de 6,3 µg par jour, étaient significativement corrélés à l'apport journalier d'origine alimentaire ; cependant, plus de 80% de la dose interne était attribuée à l'inhalation de l'air intérieur par les auteurs (160).

L'étude américaine MNCPEs, combinant questionnaires et budgets espace-temps, enregistrements vidéos de l'activité des enfants, mesurages environnementaux, mesurages personnalisés et métabolites urinaires spécifiques de certains pesticides a été effectuée sur un échantillon randomisé de 102 enfants de 3 à 13 ans (101, 139, 144, 161, 162). Si 97% des parents des participants possédaient des pesticides au domicile, moins de 5% cependant ont rapporté une utilisation très récente. Le chlorpyrifos, le malathion et le diazinon ont été détectés dans respectivement 95, 54 et 64% des prélèvements d'air personnalisés à des concentrations moyennes de 1,9, 0,3 et 0,3 ng/m³ et étaient fortement corrélés aux concentrations dans l'air intérieur (139). Le chlorpyrifos a été détecté dans 62% des prélèvements de poussières, à une concentration moyenne de 0,7 ng/cm² (maxima > 40 ng/cm²) et les teneurs étaient faiblement corrélées avec les niveaux cutanés et en métabolites urinaires. Certains pesticides, comme le malathion, retrouvés en grande quantité sur les mains des enfants et absents dans l'air intérieur ou sur les surfaces, indiquent que d'autres sources d'exposition doivent être envisagées, notamment extérieures (144). Concernant les indicateurs biologiques d'exposition, 93% des enfants excrétaient le TCPy, métabolite du chlorpyrifos, 46% le DCA, métabolite du malathion et 48% le PNP, métabolite du parathion (101). Les activités des enfants étaient effectivement de nature à favoriser leur exposition aux polluants de l'environnement, d'après les réponses au questionnaire d'activités quotidiennes et les enregistrements vidéos (161). Cependant, les auteurs n'ont pas mis ces résultats en relation avec les résultats des mesurages environnementaux et les dosages urinaires, les deux enquêtes (vidéo et mesurages) n'ayant pas été effectuées à la même période. Les résultats agrégés indiquaient pour ces enfants un apport total médian en chlorpyrifos, malathion et diazinon de 95 ng/j/kg de poids, dont

98% étaient estimés provenir de l'alimentation. Cependant, l'apport journalier en chlorpyrifos provenant de l'alimentation était moins bien corrélé que l'apport provenant de l'air aux niveaux de TCPy urinaire (139).

II.4. Utilisation d'indicateurs biologiques d'exposition aux OPs et effets sanitaires

Comme nous l'avons mentionné dans l'article de revue de la littérature, peu d'équipes encore ont utilisé les métabolites (urinaires ou présents dans d'autres milieux biologiques) dans des études recherchant d'éventuels effets sanitaires d'une exposition à un ou des pesticides.

Concernant l'exposition prénatale et néonatale cependant, trois études récentes ont évalué la relation entre indicateurs biologiques d'exposition aux pesticides et la taille à la naissance, le poids de naissance, le périmètre crânien des nouveau-nés, ainsi que l'âge gestationnel (nombre de semaines de gestation au moment de l'accouchement). Les indicateurs biologiques utilisés étaient les métabolites urinaires d'insecticides (OPs, carbamates, pyréthrinoides) (121, 163-165) ou les insecticides eux-mêmes dans le sang maternel et le sang de cordon (141, 166, 167). Les résultats, qui tiennent compte des différents facteurs pouvant influencer le développement fœtal, sont intéressants : ainsi, Whyatt et coll. ont mis en évidence une association inverse significative et dose-dépendante entre la concentration en chlorpyrifos dans le sang de cordon et la taille et le poids de naissance (167). Berkowitz et coll. ont retrouvé une association significative entre la concentration urinaire en TCPy (métabolite du chlorpyrifos) dans les urines maternelles pendant la grossesse, la faible quantité de paraoxonase-1 (enzyme de détoxification des OPs) dans le sang maternel pendant la grossesse et le périmètre crânien à la naissance (163). Eskenazi et coll. ont, eux, retrouvé une association inverse significative entre les concentrations urinaires en dialkylphosphates chez la mère pendant la grossesse et l'âge gestationnel (165).

Certaines équipes ont utilisé d'autres milieux biologiques afin d'étudier l'exposition aux OPs, et notamment le méconium, après avoir vérifié la faisabilité des dosages dans ce milieu particulier (168, 169). D'après les auteurs, le méconium, qui représente l'exposition fœtale à partir du deuxième trimestre jusqu'à la fin de la grossesse, constituerait un excellent marqueur, étant le reflet et le réceptacle des expositions via le sang et le placenta. Un projet dénommé « Meconium analysis » et financé par l'US-EPA, est en cours aux Etats-Unis (170), ainsi qu'une grande étude nationale, la National Children's Study, où, entre autres prélèvements biologiques, le méconium sera récupéré pour un sous-groupe d'enfants (171). Les mesures sur un grand nombre de méconiums ont permis de mettre en évidence la présence de pesticides et/ou de leurs métabolites, de la famille des organochlorés, des organophosphorés, de pentachlorophénol, et plus récemment de la famille des carbamates et des pyréthrinoides, à côté d'autres polluants comme les

polychlorobiphényles (PCBs) et les métaux lourds (Pb, Cd, As, Hg). Les fréquences de détection s'échelonnaient de 11 % (CPF) à 73.5% pour le lindane dans l'étude faite aux Philippines (168), de 16% (chlordan) à 78% (lindane) dans l'étude faite en Australie (Ostrea et coll., congrès « Advancing Child's Health », Boston, 2000). Dans le rapport de 2003 de l'étude « Meconium analysis » en cours aux Etats-Unis, Ostrea et coll. rapportent la présence de propoxur dans 39% des méconiums, plus rarement pour les autres pesticides (170). L'équipe prévoit à terme de recruter 750 couples femme-enfant. L'équipe de Whyatt et coll. a retrouvé les métabolites urinaires des OPs, le DEP et le DETP, dans plus de 95% des échantillons de méconium analysés (n=20) (169). Les concentrations retrouvées, de l'ordre du µg/g ou µg/L, semblent supérieures à celles retrouvées dans le sang de cordon ombilical.

Mais à l'exception de ces récentes études, l'évaluation correcte de l'exposition reste le point faible des études épidémiologiques, et ceci est particulièrement vrai lorsqu'on regarde les études ayant cherché à évaluer les effets sanitaires associés à l'exposition aux pesticides.

Comme nous l'avons vu, certains pesticides peuvent être des perturbateurs endocriniens, des toxiques neurologiques, ou encore des agents mutagènes ou cancérigènes. Plusieurs études épidémiologiques retrouvent effectivement des associations entre l'exposition aux pesticides des professionnels et des affections neurologiques, des troubles de la reproduction et également certains cancers (leucémies, lymphomes, tumeurs du système nerveux central, sarcome des tissus mous) (50, 55, 172-177). Enfin, les études les plus récentes, portant sur les effets d'une exposition aux pesticides pendant la grossesse sur le développement fœtal retrouvent une association entre le travail agricole de la mère et/ou du père, et pour certaines l'exposition aux pesticides déclarée par les parents, et une diminution des paramètres poids, taille et/ou périmètre crânien à la naissance, voire avec le risque d'accouchement avant terme, de prématurité ou de fausse-couche (178-184). Des études cas-témoins s'intéressant aux cancers infantiles ont également retrouvé des associations, notamment dans le cas de leucémies et de tumeurs cérébrales, avec l'utilisation par les parents de pesticides au domicile, et plus particulièrement d'insecticides, pendant la période précédant le diagnostic du cancer de l'enfant (185-188). Ces études sont présentées dans le tableau 4 ci-dessous ; les Odds Ratios, quoique faibles, sont significativement supérieurs à un, notamment lors de l'intervention au domicile d'entreprises spécialisées dans la désinsectisation, et pour les expositions ayant eu lieu pendant la période pré-natale. Certains auteurs montrent même une relation « dose-effet », avec une augmentation du risque quand la fréquence d'utilisation augmente, ou pour les utilisations sans respect des consignes de sécurité.

Cependant, le biais de mémorisation entre les familles des enfants témoins et les familles des enfants malades n'est pas toujours contrôlé. Seuls Meinert et coll. ont utilisé deux types de témoins, des enfants indemnes de pathologie cancéreuse, mais également des enfants atteints de tumeurs

solides, afin de limiter l'influence du biais de mémorisation. Ils mettent tout de même en évidence une différence significative du nombre de leucémies/lymphomes entre les foyers rapportant la fréquence d'utilisation la plus élevée, comparativement à ceux rapportant la fréquence la plus faible (185).

Néanmoins, l'exposition, dans ces études, a été évaluée rétrospectivement, par questionnaire, de façon souvent peu satisfaisante quant à la famille chimique en cause et la précision et l'intensité de cette exposition, ce qui est un problème commun aux nombreuses études ayant étudié l'impact sanitaire de l'exposition aux pesticides (174, 189, 190).

Tableau 4. Études épidémiologiques : cancers infantiles et utilisation domestique de pesticides

Etude	pathologie	type d'utilisation	Type de pesticides utilisés	période d'exposition	nombre de cas	résultats
Meinert et al. (2000) Allemagne Ncas=1184 Ncontrôles=2588	Lymphomes	Utilisation parentale d'insecticides	Insecticides intérieurs	Naissance - diagnostic (enfants < 15 ans)	208	p (tendance) = 0,04 (fréquence d'utilisation de < 1 à > 10 fois par an) OR = 2,8 [1,1-7,2] (fréquence > 10 / an)
			Insecticides intérieurs	Naissance - diagnostic (enfants < 15 ans)	10	OR = 2,6 [1,2-5,7]
Infante-Rivard et al. (1999) Canada Ncas=491 Ncontrôles=491	Leucémiess Lymphoblastiques Aigües	Utilisation parentale d'insecticides	Insecticides intérieurs	Grossesse mère	168	OR = 1,7 [1,3-2,4]
				Enfance	212	OR = 1,3 [1,1-1,7]
			Anti-mites	Grossesse mère	45	OR = 2,4 [1,4-4,2]
				Enfance	50	OR = 2,1 [1,3-3,4]
Pogoda et al. (1997) Californie Ncas=224 Ncontrôles=218	Tumeurs du système nerveux central	Utilisation parentale d'insecticides	Insecticides plantes (intérieur + jardin)	Grossesse mère	78	OR = 1,9 [1,3-2,9]
				Enfance	126	OR = 1,8 [1,3-2,5]
			Insecticides pour animaux domestiques (anti puces et tiques)	Grossesse mère	76	OR = 1,7 [1,1 - 2,6]
				idem mais seulement sous forme sprays / foggers	29	Nombre d'animaux traités : p (tendance) = 0,04 Enfants < 5 ans au diagnostic : OR=2,5 [1,2-5,5]
Leiss et al. (1995) Colorado Ncas=252 Ncontrôles=222	Sarcomes des tissus mous	Utilisation parentale d'insecticides	Pesticides jardin (2,4-D, carbaryl, diazinon)	naissance – 2 ans avant diagnostic	10	OR = 4,1 [1,0-16]
				2 ans avant – date du diagnostic	14	OR = 3,9 [1,7-9,2]
	Leucémies	Insecticides intérieurs : plaquettes à délitement (dichlorvos)	3 derniers mois grossesse	21	OR = 3,0 [1,6-5,7]	
			naissance–2 ans avant diagnostic	21	OR = 1,7 [1,2-2,4]	
			2 ans avant–date du diagnostic	18	OR = 2,6 [1,7-3,9]	

OR : Odds Ratio

III. Conclusion de l'état des connaissances

A la lecture de la littérature, nous sommes arrivés à la conclusion que l'exposition de la population générale aux pesticides présents dans l'environnement intérieur nécessitait une évaluation approfondie. Alors que plusieurs pays d'Europe s'y sont intéressés (95, 96, 98, 120, 191-194), aucune étude visant à quantifier, par des mesurages, l'exposition de la population générale française aux pesticides n'a été publiée à ce jour. Nous ne connaissons pas non plus l'importance, la nature et la fréquence de l'utilisation de produits biocides par la population. D'après la littérature, les composés OPs utilisés pour un usage domestique sont sensiblement les mêmes dans tous les pays occidentaux, (185, 187, 195), notamment le chlorpyrifos, le diazinon, le dichlorvos et le malathion. Cependant, les comportements des populations vis-à-vis des biocides et des pesticides (proportions de foyers utilisateurs, fréquence de ces utilisations, préoccupations environnementales) diffèrent d'un pays à l'autre (185, 192) : il est donc difficile d'en déduire celui de la population française.

Nous avons par conséquent décidé de mettre en place une étude combinant un prélèvement d'air intérieur, moins lourd à mettre en œuvre qu'un prélèvement d'air personnalisé, et un mesurage des résidus cutanés, ainsi qu'un dosage de métabolites urinaires, afin d'évaluer à la fois la dose externe et la dose interne d'exposition aux insecticides OPs. Dans le cas de l'étude de l'exposition de la population générale, et *a fortiori* en France, l'utilisation du dosage des DAPs comme indicateurs biologiques d'exposition semble préférable dans un premier temps, étant donné que nous ne connaissons pas de façon certaine les composés OPs susceptibles de contaminer l'environnement intérieur.

CHAPITRE II : SOMMAIRE

I. Choix des outils nécessaires à l'évaluation de l'exposition non alimentaire aux pesticides.....	83
II. Liste des pesticides recherchés.....	83
III. Mesurages micro-environnementaux et personnalisés.....	83
III.1. Matériel nécessaire.....	83
III.1.1. Matériel pour le prélèvement d'air.....	83
III.1.2. Matériel pour le recueil des résidus présents sur les mains.....	84
III.1.3. Matériel pour le recueil des urines.....	84
III.2. Déroulement des mesurages.....	84
III.2.1. Déroulement du prélèvement d'air.....	84
III.2.2. Déroulement du recueil des résidus cutanés.....	84
III.2.3. Déroulement du recueil des urines.....	85
III.3. Méthode d'analyse des prélèvements d'air et de résidus cutanés.....	85
III.3.1. Méthode analytique.....	85
III.3.2. Expression des résultats des prélèvements dans l'air.....	85
III.3.3. Expression des résultats des prélèvements de résidus cutanés.....	86
III.4. Méthode d'analyse des DAPs urinaires.....	86
III.4.1. Méthode analytique.....	86
III.4.2. Assurance qualité.....	86
III.4.3. Expression des résultats.....	86
III.5. Conditionnement et préparation du matériel.....	87
IV. Enquête environnementale.....	87

I. Choix des outils nécessaires à l'évaluation de l'exposition non alimentaire aux pesticides

Les outils retenus sont les suivants :

- un prélèvement d'air intérieur, sur une période de 24 heures en continu, dans le local professionnel ou dans la pièce principale du logement ;
- un prélèvement des résidus de pesticides présents sur les mains des sujets, effectué sur le lieu du prélèvement d'air ;
- un recueil des premières urines du matin au lever ;
- un questionnaire adapté renseignant sur les principales caractéristiques du lieu, le temps passé dans ce lieu et les expositions éventuelles aux pesticides.

Le prélèvement de résidus présents sur les mains a été préféré au prélèvement de poussières de sols, car il est personnalisé et permet d'avoir une estimation plus précise de l'exposition cutanée, englobant toutes les activités du sujet et tous les types de surfaces touchées par le sujet.

II. Liste des pesticides recherchés

Les pesticides recherchés dans les prélèvements environnementaux et personnalisés ont été choisis en fonction :

- de leur toxicité potentielle pour la population (cas des carbamates et des organophosphorés) ;
- de leur pouvoir de rémanence dans l'environnement, même après interdiction (cas des organochlorés et des chlorotriazines) ;
- de l'importance de leur utilisation en agriculture ou dans d'autres secteurs d'activité (cas des pyrèthriinoïdes, des fongicides et des herbicides).

La liste des pesticides a été élaborée à partir de celle du « groupe de travail biocides » de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur, en collaboration avec le laboratoire de Chimie de l'Environnement de l'INERIS, que nous avons légèrement modifiée afin d'ajouter certains composés (annexe 2). En effet, les pesticides fenthion et méthidathion, non retenus par le groupe de travail, sont très utilisés en horticulture ou en médecine vétérinaire.

III. Mesurages micro-environnementaux et personnalisés

III.1. Matériel nécessaire

III.1.1. Matériel pour le prélèvement d'air

La méthode de prélèvement retenue consiste à échantillonner l'air ambiant sur un support filtrant à l'aide d'une pompe aspirante (MiniPartisol® air sampler 2100, Ruppert&Pataschnick). Le dispositif de filtration comprend une cartouche en verre contenant une mousse absorbante en polyuréthane (PUF) (SKC®, réf. 226-92) pour la collecte de la phase gazeuse, complétée d'une membrane filtrante en quartz (Whatman®, réf. QM-A 1851), placée à l'entrée de la cartouche, pour la collecte de la phase particulaire. Le tout est maintenu par une grille en métal et une bague en téflon. La cartouche est reliée à la pompe par un tuyau flexible en silicone. Une photographie de l'appareillage est présentée en annexe 3.

Le débit de la pompe est vérifié avant et après chaque prélèvement au moyen d'un débit-mètre à bulles mini-Buck Calibrator®, A.P. Buck, Inc. (fourni par la société Arelco, France).

III.1.2. Matériel pour le recueil des résidus présents sur les mains

Le prélèvement sur les mains est effectué à l'aide de compresses stériles Mesoft®, en intissé (Mölnlycke), imbibées extemporanément d'isopropanol pur pour analyse de pesticides (laboratoires Carlo Erba). Les flacons en verre sont préalablement nettoyés à l'eau distillée et au savon de laboratoire et rincés à l'eau distillée puis avec du dichlorométhane et de l'acétone Pestipur®.

III.1.3. Matériel pour le recueil des urines

Des flacons jetables en polyéthylène de 1 litre (Fischer Labosi) sont fournis aux participants, dans lesquels ils devront recueillir la première miction matinale du jour fixé avec l'enquêteur.

III.2. Déroulement des mesurages

III.2.1. Déroulement du prélèvement d'air

L'enquêteur installe la pompe MiniPartisol® dans une pièce à une hauteur correspondant à la zone de respiration des participants. La période d'échantillonnage est de 24 heures en continu à un débit de 5 l/min. La cartouche est récupérée, enveloppée dans de l'aluminium puis transportée au laboratoire de santé publique en glacière. Là, l'échantillon est congelé à -20°C puis transporté mensuellement à l'unité CHEN (Chimie de l'Environnement) de l'INERIS pour analyse.

III.2.2. Déroulement du recueil des résidus cutanés

L'enquêteur met des gants, rincés à l'isopropanol, puis utilise des compresses imbibées d'isopropanol, pour essuyer chaque main du participant, séparément, en répétant toujours les mêmes gestes (dos, paume puis espaces interdigitaux). Les compresses sont ensuite placées dans un flacon en verre identifié et codé, enveloppé dans de l'aluminium puis transporté au laboratoire de santé

publique en glacière. Les flacons sont alors congelés à -20°C puis transportés mensuellement à l'unité CHEN de l'INERIS pour analyse.

III.2.3. Déroulement du recueil des urines

Après récupération par l'enquêteur, les prélèvements d'urine sont transportés au laboratoire de santé publique en glacière. Là, le volume, le pH ainsi que la date de recueil et de congélation sont relevés. Les urines sont alors aliquotées et congelées à -20°C puis transmises au laboratoire CHEN de l'INERIS après codage, où les échantillons sont stockés à -20°C. Le traitement des échantillons ainsi que l'analyse sont effectués ensuite en grandes séries.

III.3. Méthode d'analyse des prélèvements d'air et de résidus cutanés

III.3.1. Méthode analytique

La méthode d'analyse a été validée et est appliquée aux échantillons par l'équipe de l'unité CHEN de l'INERIS. L'échantillon (mousse PUF + filtre quartz ou compresses) est extrait au soxhlet pendant 16h par le dichlorométhane qualité Pestipur® (Laboratoires SDS), concentré au turbovap et repris dans 2 ml d'acétone Pestipur®. Les extractions sont effectuées le plus rapidement possible après l'arrivée au laboratoire de l'INERIS ; les extraits, stables plusieurs mois, sont ensuite congelés à -20°C et analysés en grandes séries.

Le mesurage des pesticides est effectué par analyse chromatographique en phase gazeuse et détection thermo-ionique ou par capture d'électrons (CPG/TSD ou ECD), par chromatographie liquide haute performance et détecteur UV à barrettes de diode (CLHP/UV-DAD) ou par CLHP avec dérivation post-colonne et détection fluorimétrique (voir annexe 2).

III.3.2. Expression des résultats des prélèvements dans l'air

Les résultats de l'analyse des mousses PUF + filtres quartz pour chaque composé sont fournis par le laboratoire en ng sur la totalité de l'échantillon. Nous les exprimons ensuite en ng de composé par mètre cube d'air prélevé (ng/m³), d'après le volume prélevé indiqué par la pompe MiniPartisol® et vérifié avec le débit-mètre. Les résultats sont corrigés par les niveaux de contamination par le composé X des blancs de terrain correspondants, selon l'équation (1) suivante :

$$C_X = (Q_X \text{ initiale} - Q_X \text{ blanc}) / V \quad (1)$$

C_X : concentration du composé X (en ng/m³)

$Q_X \text{ initiale}$: quantité de composé X mesurée sur la totalité de l'échantillon (en ng)

$Q_X \text{ blanc}$: quantité de composé X mesurée dans les blancs de terrain (en ng)

V : volume prélevé par la pompe (en m³)

III.3.3. Expression des résultats des prélèvements de résidus cutanés

Les résultats de l'analyse des compresses ayant essuyé les mains sont exprimés en ng sur la totalité de l'échantillon. Nous considérerons que ceci correspond à la quantité de composé présent sur les deux mains (en ng/2 mains). Les résultats sont corrigés par les niveaux de contamination par le composé X des blancs de terrain correspondants, selon l'équation (2) ci-dessous :

$$Q_X = (Q_{X \text{ initiale}} - Q_{X \text{ blanc}}) \quad (2)$$

Q_X : quantité de composé X sur les mains du participant (en ng/2 mains)

$Q_{X, \text{initiale}}$: quantité de composé X mesurée sur la totalité de l'échantillon (en ng)

$Q_{X \text{ blanc}}$: quantité de composé X mesurée dans les blancs de terrain (en ng)

III.4. Méthode d'analyse des DAPs urinaires

III.4.1. Méthode analytique

Le dosage a été mis au point à l'Unité CHEN, d'après la synthèse bibliographique que nous avons effectuée au préalable sur les méthodes analytiques publiées ; la méthode retenue est dérivée de celle de Hardt et coll. et Aprea et coll. (97, 125).

La première étape consiste en une purification puis une extraction liquide/liquide (acétonitrile/éther) des urines. Une dérivation par le PFBBBr est ensuite effectuée afin de rendre les DAPs volatils, pendant 15h à +40°C ; une nouvelle extraction liquide/liquide dans l'hexane est alors effectuée. L'analyse des DAPs est réalisée, après concentration de la phase organique sous flux d'azote, par chromatographie en phase gazeuse et détection par photométrie à flamme pulsée, CPG/PFPD.

III.4.2. Assurance qualité

Des duplicats ont été envoyés au laboratoire d'analyse de façon aveugle afin de vérifier la reproductibilité de la méthode d'analyse.

III.4.3. Expression des résultats

Le laboratoire CHEN de l'INERIS nous fournit les résultats de DAPs en µg/L, et le laboratoire de Biochimie de l'Hôpital Bichat les résultats de créatininurie en mmol/L pour chaque échantillon urinaire. Nous calculerons la concentration molaire de chaque DAP que nous ajustons ensuite en fonction de la créatininurie du sujet en g/L, ce qui permet de s'affranchir de la dilution des urines. Les résultats de l'analyse des urines seront ainsi exprimés pour chaque DAP en µg/L et en nmol/g de créatinine urinaire, selon l'équation (3) ci-dessous :

$$C_{\text{DAP}} (\text{mol/g créatinine}) = [C_{\text{DAP}} (\text{g/L}) / C_{\text{créatinine}} (\text{g/L})] / \text{MM}_{\text{DAP}} (\text{g/mol}) \quad (3)$$

C_{DAP} : concentration de dialkylphosphate urinaire

$C_{\text{créatinine}}$: concentration de créatinine urinaire

MM_{DAP} : masse molaire du dialkylphosphate

III.5. Conditionnement et préparation du matériel

Les mousses PUF sont préconditionnées par le laboratoire d'analyse par une extraction au soxhlet pendant 16h par le dichlorométhane Pestipur®.

Le matériel réutilisable (cartouches en verre, grilles de métal et bagues en téflon) est nettoyé à l'eau distillée et au savon de laboratoire dans un bain à ultra-sons pendant 15 minutes, puis rincé à l'eau distillée, au dichlorométhane et à l'acétone Pestipur® (Laboratoires SDS) après chaque prélèvement. Les cartouches en verre et les grilles de métal ainsi préparées, ainsi que des filtres quartz neufs sont ensuite enveloppés dans du papier aluminium, passés au four à 600°C pendant 16 h et stockés dans des dessiccateurs.

IV. Enquête environnementale

Tout d'abord, un formulaire d'information et de consentement en deux exemplaires a été conçu, afin de recueillir le consentement éclairé des participants, qui doit être signé par le participant et l'enquêteur au moment de l'enquête (annexe 4).

Les questionnaires utilisés ont été adaptés aux différents groupes de sujets (annexe 5):

- les professionnels ont répondu à des questions concernant leur temps de travail journalier et leur temps de présence dans les locaux étudiés, ainsi que leur éventuelle utilisation de produits insecticides au domicile pendant l'enquête ; le questionnaire permettait également de renseigner les dimensions du local de travail ;

- pour les adultes non professionnellement exposés, un questionnaire spécifique a été construit, permettant de vérifier la présence de personnes exposées professionnellement aux pesticides dans le logement, de renseigner le temps passé dans la pièce choisie pour le prélèvement d'air pendant la période d'étude, les éventuelles utilisations de pesticides et les produits utilisés durant l'étude, et de décrire les habitudes d'utilisations de biocides, ainsi que les caractéristiques générales du logement, du foyer familial et de son environnement.

Chapitre III : SOMMAIRE

I. Objectifs.....	89
II. Matériel et méthodes.....	89
II.1. Choix de la population.....	89
II.2. Outils d'évaluation et méthodes d'analyse.....	89
II.3. Déroulement de l'enquête et des mesurages.....	89
II.4. Exemple de déroulement de l'enquête et des prélèvements pour un participant.	90
II. 5. Expression des résultats.....	90
III. Résultats.....	91
III.1. Comparaisons des mesurages dans l'air et de résidus cutanés : Article 2.....	91
III.2. Commentaires complémentaires à l'Article 2.....	101
III.3. Comparaisons des niveaux en insecticides organophosphorés mesurés dans l'air, sur les mains et niveaux en dialkylphosphates urinaires : Article 3.....	105
III.4. Commentaires complémentaires à l'Article 3.....	119
IV. Conclusion de l'étude en population adulte.....	120

I. Objectif

Cette étude avait pour objectif d'explorer l'exposition aux pesticides d'adultes franciliens d'exposition contrastée, soit professionnelle mais méconnue car indirecte, soit domestique.

Nous avons mené cette étude en utilisant les outils décrits précédemment, les questionnaires, les mesurages dans l'air intérieur et personnalisés, et le dosage de métabolites urinaires communs à de nombreux insecticides OPs. Nous avons, avec cette étude en population adulte, voulu vérifier la faisabilité des types de mesurages choisis et estimer leur pertinence avant d'évaluer l'exposition d'enfants franciliens aux pesticides.

II. Matériel et Méthodes

II.1. Choix de la population

Les critères généraux de recrutement des participants étaient l'âge (supérieur à 18 ans) et l'habitat en milieu urbain.

Un groupe de sujets professionnellement exposés a été recruté, dans des secteurs d'activité où les pesticides sont utilisés en lieu clos, comme les serres horticoles, mais aussi dans des secteurs où les professionnels eux-mêmes n'utilisent pas de pesticides, mais sont potentiellement exposés par les traitements antérieurs effectués sur l'« objet » de leur travail, à savoir les plantes et les fleurs dans le cas des fleuristes, et les animaux dans le cas des vétérinaires et du personnel des services vétérinaires.

Les serres botaniques ayant accepté de participer sont situées dans le centre de Paris, et les boutiques de fleuristes à Paris et en proche banlieue. Les services vétérinaires ayant participé à l'étude sont situés à Maisons-Alfort, au sein de l'Ecole Nationale Vétérinaire.

Un groupe de personnes *a priori* non exposées professionnellement a été recruté sur la base du volontariat. Les volontaires, recrutés parmi l'entourage de l'équipe de recherche, habitent et travaillent à Paris ou dans la banlieue parisienne, et vivent en appartement ou en maison individuelle avec jardin.

II.2. Outils d'évaluation et méthodes d'analyse

Les outils et les méthodes analytiques utilisés sont ceux décrits dans le chapitre II.

II.3. Déroulement de l'enquête et des mesurages

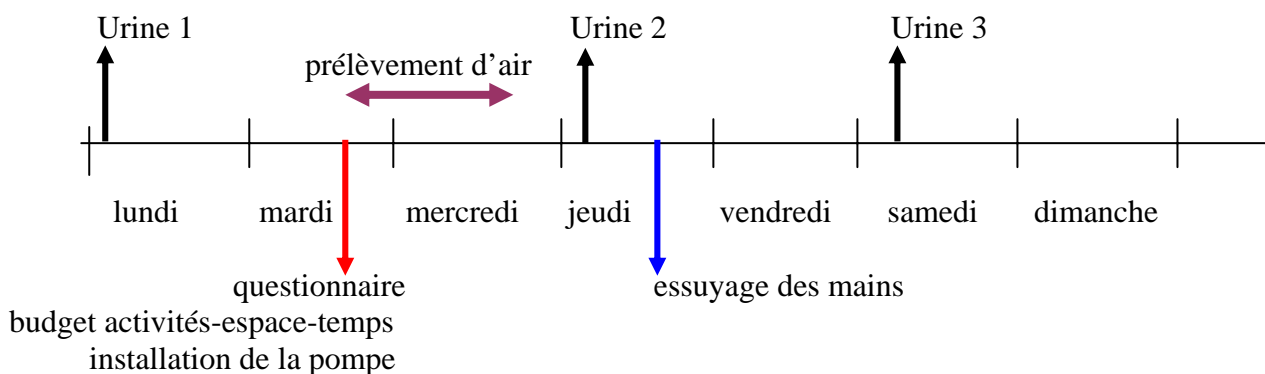
L'enquêteur prend rendez-vous avec les participants soit sur le lieu de travail soit au domicile selon les sujets. Le formulaire d'information et de consentement en deux exemplaires est signé par

les participants et l'enquêteur. Le questionnaire est renseigné avec les participants lors de cette première visite, pendant laquelle la pompe utilisée pour le prélèvement d'air est mise en fonctionnement. La pompe est placée, dans la pièce principale du logement ou du lieu de travail, à une hauteur comprise entre 1,60 et 1,70 mètres au-dessus du sol. La pompe fonctionne pendant une période de travail pour les professionnels, et pendant une période de repos, généralement le week-end, pour les autres.

Trois flacons jetables pour le recueil d'urines ont été fournis à chaque participant. Les premières urines matinales sont recueillies le matin suivant l'arrêt de la pompe, soit le troisième jour de l'enquête ; les deux autres échantillons d'urines matinales sont récupérés ultérieurement, sur une période d'une semaine. En tout, les professionnels ont fourni deux échantillons d'urine suivant une journée de travail et un échantillon d'urine suivant un jour de repos ; les personnes non exposées professionnellement ont fourni un échantillon d'urine suivant un jour de repos, et deux échantillons d'urine suivant des jours de travail.

Le recueil des résidus cutanés par essuyage des mains est effectué lors de la seconde visite de l'enquêteur, qui a lieu le surlendemain de la première visite. Le questionnaire est éventuellement complété lors de cette seconde visite.

II.4. Exemple de déroulement de l'enquête et des prélèvements pour un participant



II. 5. Expression des résultats

Etant donné la grande variété de lieux et d'exposition étudiés, les valeurs de chaque pesticide analysé ont été corrigées par les contaminations maximales observées dans les blancs de terrain effectués dans le même type de lieu (serre, magasin de fleurs, salle de l'école vétérinaire ou logement) ou sur le même type de population (jardiniers, fleuristes, vétérinaires ou population générale) pour chaque échantillon.

III. Résultats de l'étude en population adulte

Les résultats des mesurages dans l'air et sur les mains de l'étude en population adulte ont été développés dans un article publié et les résultats concernant plus particulièrement les OPs (air, mains et métabolites urinaires) dans un article en cours d'acceptation. Les deux articles, suivis de commentaires complémentaires pour chacun, sont présentés ci-dessous.

III.1. Comparaisons des mesurages dans l'air et de résidus cutanés : Article 2

Article 2 : BOUVIER G., BLANCHARD O., MOMAS I., SETA N.
Pesticide exposure of non-occupationally exposed subjects compared to some
occupational exposure : a French pilot study.
The Science of the Total Environment, 2006, vol. 366, n° 1, pp. 74-91.

La version de l'article 2 initialement incluse dans ce document a été retirée car elle est soumise au copyright de l'éditeur de la revue qui n'en autorise pas la reproduction. Vous pouvez obtenir une copie de cet article auprès de l'éditeur ou par l'intermédiaire de votre centre de documentation.

III.2. Commentaires complémentaires à l'Article 2

Ce travail aborde le volet relativement peu exploré de l'exposition à la pollution chimique, à l'intérieur des locaux d'habitation mais également de certains types de locaux professionnels. Il contribue à documenter l'exposition de la population française au vaste groupe des pesticides, qui comporte plus de 900 substances chimiques différentes. En effet, à l'aide d'un prélèvement dans l'air et d'un prélèvement des résidus présents sur les mains, il a été possible d'étudier l'exposition à 38 pesticides différents, par quatre méthodes analytiques effectuées en parallèle.

Les résultats de cette étude confirment l'exposition de toutes les catégories de personnes à des pesticides variés, et en particulier aux insecticides organophosphorés. En effet, hormis le cas des jardiniers, dont l'exposition aux insecticides OPs était connue, l'exposition des autres professionnels, fleuristes et vétérinaires, était supposée, mais non certaine. Nous n'avons trouvé aucune étude publiée évaluant l'exposition externe ou interne de ces deux types de professionnels.

Un profil d'exposition qualitatif spécifique du type d'activité professionnelle peut être établi, quoique notre échantillon soit trop limité pour pouvoir extrapoler à l'ensemble des travailleurs de ces professions.

Les jardiniers sont principalement exposés aux insecticides OPs qu'ils ont pulvérisés (méthidathion, méthyl-parathion ou malathion), et à peu d'autres composés, ce qui peut s'expliquer par la nature particulière des serres, qui ne sont pas des locaux d'habitation à proprement parler. La dégradation des pesticides par les radiations lumineuses, l'humidité et les micro-organismes, qui se produit dans l'environnement extérieur, peut également avoir lieu, dans une moindre mesure, dans les serres.

Les fleuristes sont exposés à certains insecticides OPs, principalement le fenthion et le dichlorvos ; ces deux substances sont autorisées en France pour le traitement des rosiers, ce qui peut expliquer leur présence dans ces locaux (16). Les herbicides et un des fongicides testés étaient également fréquemment mesurés, de façon assez logique, étant donné la grande variété de plantes et de végétaux de provenances très diverses présentes dans les magasins.

Les vétérinaires et le personnel vétérinaire, qui n'appliquent pas eux-mêmes d'insecticides sur les animaux, sont néanmoins exposés de façon cohérente aux insecticides utilisés pour lutter contre les puces et les tiques, dans les colliers notamment (diazinon) et les poudres ou lotions (propoxur) (196, 197). De façon surprenante, les vétérinaires sont également exposés par voie cutanée aux herbicides, pourtant non détectés dans l'air des locaux. Les contacts avec le pelage des animaux, lui-même contaminé par les espaces verts que fréquentent les animaux, pourraient être une explication plausible de cette observation.

Dans les logements, la composition de l'air est beaucoup plus variée qualitativement ; l'air et les mains des non-professionnels contiennent à peu près tous les composés plutôt spécifiques à la fois du traitement des plantes (fenthion, dichlorvos et herbicides) et des animaux (propoxur et diazinon).

Si l'on s'intéresse plus en détail à chaque groupe de pesticides, les résultats de notre étude nous apportent également des informations intéressantes et assez imprévisibles. Concernant les herbicides, l'atrazine, ainsi que la terbutylazine, sont fréquemment retrouvées, notamment au niveau cutané, alors que les derniers usages agricoles des triazines ont été interdits en 2003, les autres usages étant interdits depuis 1996 (16). La trifluraline et l'alachlore, plutôt présents sur les mains et plus rarement dans l'air, sont également des herbicides à usage plutôt professionnel que domestique. Ces herbicides (atrazine, terbutylazine et trifluraline) ont été détectés en France en 2002 dans l'air ambiant, à des concentrations moyennes comprises entre 0,05 et 0,5 ng/m³ (198).

Les insecticides organochlorés sont mesurés avec une grande constance, notamment le lindane, interdit en agriculture depuis 1998, et l'endosulfan, à des niveaux très comparables, quels que soient les locaux ou les personnes considérés. Cette contamination ubiquitaire est probablement due à leur persistance dans l'environnement. Les mesurages de lindane effectués dans l'air ambiant en 2002 le confirment ; cependant, les niveaux étaient beaucoup plus faibles que dans notre étude, de l'ordre de 0,1-0,4 ng/m³ en moyenne (maximum 0,7 ng/m³), en milieu rural comme en milieu urbain (198).

Concernant les insecticides OPs, le malathion s'avère être un contaminant cutané très fréquent, quelle que soit l'activité professionnelle des sujets. Ses emplois agricoles sont nombreux, mais il n'est utilisé que dans une marque de shampoing anti-poux en usage domestique (annexe 1). Le méthyl-parathion, quoique un peu moins fréquent, est également un contaminant cutané ubiquitaire dans notre population. Cependant, son utilisation devrait bientôt être interdite, suite à sa suspension en décembre 2003 (16).

Le dichlorvos a été fréquemment détecté chez les fleuristes et chez les vétérinaires, mais également en population générale ; il est autorisé en France pour le traitement des rosiers, et plus généralement pour la désinsectisation du matériel et des locaux d'élevage, de stockage et de transport d'animaux et de récoltes (16). En milieu domestique, il est encore utilisé sous forme de plaquettes diffusives anti-moustiques (2). Cependant, sa cancérogénicité probable (il est classé 2B par le CIRC) (7) conduisent de nombreux pays à envisager dans les années à venir une forte restriction, voire une interdiction de son utilisation.

L'éthyl-parathion, composé dont l'usage est totalement interdit en France depuis le 30 septembre 2002 du fait de sa toxicité (16), est encore retrouvé sur deux prélèvements cutanés dans notre étude.

Par contre, le chlorpyrifos, qui a fait l'objet de nombreuses études d'exposition aux Etats-Unis et en Europe, n'a quasiment jamais été détecté dans notre étude, même dans les locaux et sur les mains des professionnels. C'est pourtant l'un des organophosphorés les plus utilisés en agriculture, et il a été mesuré en air ambiant en France, à des concentrations allant de 0,01 à 2,2 ng/m³ en site agricole, voire 8,8 ng/m³ en site urbain (198). Ce résultat devrait néanmoins être vérifié sur un plus grand effectif, un effet dû au hasard dans notre échantillon de petite taille étant toujours possible.

En ce qui concerne les pesticides non détectés dans notre étude, deux groupes différents peuvent être distingués. D'une part, il y a ceux qui, malgré une limite de quantification assez basse, ne sont pas détectés ni dans l'air ni sur les mains ; c'est le cas du carbaryl et des organochlorés aldrine, chlordane cis/trans, heptachlor et ses époxydes. D'autre part, il y a les pesticides analysés par CLHP/UV-DAD, pour lesquels les limites de quantification étaient probablement trop élevées pour les concentrations atmosphériques habituellement retrouvées, c'est le cas notamment des pyréthriinoïdes deltaméthrine et fluvalinate, des herbicides diuron, isoproturon, diflufenican, fénoxaprop-p-éthyle et du fongicide folpet. La perméthrine cis/trans et le chlorothalonil, quoique détectés sur les mains de quelques professionnels, souffrent eux aussi d'une limite de quantification élevée. Une amélioration de la méthode analytique ou une augmentation du temps de prélèvement pourraient peut-être permettre de les détecter. Cependant, la méthode dans son ensemble, du choix de la mousse absorbante au choix des solvants d'extraction, en passant par le temps de prélèvement, est issue d'une succession de compromis afin de détecter des substances de caractéristiques physico-chimiques variées.

Au vu de ces résultats, il est manifeste qu'un certain brassage entre les pesticides utilisés en agriculture ou dans d'autres secteurs d'activité et ceux utilisés à l'intérieur des logements a lieu. En outre, la rémanence de composés tels que le lindane et les chlorotriazines est vérifiée. Les contacts avec les fruits et légumes frais, les fleurs et plantes achetées, l'eau du robinet et la fréquentation des espaces verts publics peuvent être des origines possibles de la présence, sur les mains, de résidus de pesticides non autorisés pour les usages autres qu'agricoles ou professionnels. Il faut remarquer que nous n'avons recherché que 38 pesticides, ce qui reste très peu par rapport à la multitude de substances actives autorisées, sans tenir compte des métabolites environnementaux de ces

substances, mis en évidence dans l'environnement extérieur (198-206). Nous n'avons donc qu'une vue très parcellaire de l'exposition aux pesticides de notre population.

Globalement, les niveaux d'exposition évalués à partir des prélèvements aériens des différents groupes de sujets ne sont pas extrêmement différents, excepté les niveaux des insecticides OPs mesurés dans l'air des serres, qui sont 10 à 100 fois supérieurs à ceux des autres locaux professionnels. Ces niveaux, de 370, 17 et 220 ng/m³ au maximum pour le malathion, le parathion-méthyle et le méthidathion, respectivement, ne représentent pas, *a priori*, des concentrations atmosphériques préoccupantes, comparativement aux Valeurs Moyennes d'Exposition (VME), établies en France par l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), de l'ordre de 10 mg/m³ pour le malathion et de 0,2 mg/m³ pour le parathion-méthyle pour une période d'exposition de 8 heures (207). A notre connaissance, il n'existe pas de VME pour le méthidathion (207, 208). Deux études ayant mesuré des insecticides, après pulvérisation dans des serres, ont retrouvé des concentrations aériennes de l'ordre de 30 µg/m³ de propoxur (109) et de 15 µg/m³ de fénitrothion (209), soit des concentrations 100 fois plus importantes que celles que nous avons mesurées. L'exposition d'autres professionnels comme les spécialistes de la désinsectisation ou les agriculteurs est plus souvent située autour de 100 µg/m³. En outre, la pièce centrale, où les jardiniers travaillent la majeure partie du temps, est beaucoup moins contaminée, avec des niveaux comparables à ceux des autres locaux professionnels que nous avons étudiés.

Le délai de ré-entrée observé par les jardiniers après traitement insecticide dans les serres, qui est de deux jours pleins (le week-end), et après aération continue pendant 24 heures le premier jour (le lundi), explique peut-être ces relativement faibles concentrations. Nous avons en effet effectué les prélèvements d'air le mardi, le jour où les jardiniers reviennent travailler normalement dans la serre traitée.

En ce qui concerne les autres locaux professionnels, les locaux des fleuristes, en rez-de-chaussée, étaient constamment ouverts sur l'extérieur, et ceux de l'Ecole Vétérinaire, assez anciens, étaient les plus volumineux des locaux étudiés, ce qui peut permettre d'expliquer les relativement faibles concentrations aériennes détectées.

Il a été difficile également d'éviter l'aération des locaux d'habitation, notamment au printemps et en été, période pendant laquelle ont été effectués la plupart de nos prélèvements.

Concernant les niveaux cutanés de pesticides, ceux-ci sont comparables, pour la plupart des composés, quelle que soit la catégorie de personnes considérée. Les études en milieu professionnel retrouvent en général des contaminations cutanées de l'ordre de quelques µg à plus de 5000 µg, les travailleurs présentant les niveaux les plus faibles étant des jardiniers travaillant en serres (209), les plus exposés étant les ouvriers d'usines de fabrication de pesticides (84, 100). Les professionnels de

notre échantillon présentent rarement des niveaux de contamination cutanée supérieurs au µg, niveau également atteint par des personnes non exposées professionnellement.

Le fréquent lavage des mains des professionnels pendant la journée de travail, pour des raisons d'hygiène évidentes, peut diminuer la probabilité de détecter un composé au moment où nous effectuons l'essuyage des mains et par conséquent influencer la représentativité du mesurage. Il est à noter cependant qu'aucun des professionnels rencontrés n'utilise de gants pour effectuer ses activités, aussi salissantes soient-elles, tous évoquant la diminution de sensibilité et l'inconfort comme raisons principales à cette absence de gants. Chez les particuliers, où le rendez-vous a été pris au domicile, en-dehors de toute activité professionnelle, il a été plus aisé d'obtenir que les personnes s'abstiennent de se laver les mains durant les 3-4 heures précédant le prélèvement. Une grande variabilité d'exposition cutanée inter-individuelle a été observée dans tous les groupes, probablement liée à la variété des tâches effectuées ou des caractéristiques du lieu de vie ; l'étude d'un plus grand nombre de sujets permettrait d'affiner les observations de cette étude.

Le mesurage des résidus cutanés apporte en tout cas des informations différentes et complémentaires du prélèvement d'air sur l'exposition des sujets. Les niveaux rencontrés dans l'air et sur les mains des personnes ne sont en général pas corrélés, et le nombre de pesticides différents présents sur la peau est plus grand que dans l'air. Les mains, étant au contact à la fois des surfaces et de tous les objets qu'une personne est amenée à toucher, reflètent mieux l'exposition à des composés peu volatils, comme c'est le cas de nombreux pesticides.

III.3. Comparaisons des niveaux en insecticides organophosphorés mesurés dans l'air, sur les mains et niveaux en dialkylphosphates urinaires : Article 3

Article 3 : BOUVIER G., BLANCHARD O., MOMAS I., SETA N.
Environmental and biological monitoring of exposure to organophosphorus pesticides: Application to occupationally and non-occupationally exposed adult populations.
Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 2006, vol. 16, n° 5, pp. 417-426.

La version de l'article 3 initialement incluse dans ce document a été retirée car elle est soumise au copyright de l'éditeur de la revue qui n'en autorise pas la reproduction.
Vous pouvez obtenir une copie de cet article auprès de l'éditeur ou par l'intermédiaire de votre centre de documentation.

III.4. Commentaires complémentaires à l'Article 3

L'exposition externe aux insecticides méthyl-OPs reste quantitativement supérieure chez les jardiniers et les fleuristes, l'exposition externe au propoxur et aux éthyl-OPs étant par contre supérieure chez les vétérinaires, les éthyl-OPs étant représentés par le diazinon, seul éthyl-OP fréquemment détecté.

Le dosage des métabolites urinaires des OPs, les DAPs, effectué pour la première fois dans la population française, fournit des résultats comparables à ceux des autres équipes, notamment allemande et italienne. Les diéthylphosphates sont cependant beaucoup moins fréquemment détectés que dans les études publiées (95, 97, 192), ce qui par contre semble cohérent avec la faible fréquence de détection des insecticides éthyl-OPs dans l'air et sur les mains, hormis chez les vétérinaires. Aucune différence significative n'a été observée entre les trois prélèvements urinaires pour un même sujet, indiquant une exposition relativement stable sur une période d'une semaine, que les urines soient prélevées le lendemain d'une journée de travail ou d'une journée de repos. Une grande variabilité intra-individuelle des niveaux en métabolites urinaires avait été observée par d'autres équipes, chez des enfants (101), chez des adultes (104) et chez des femmes enceintes (164), mais dans ces deux derniers cas les prélèvements étaient espacés de plusieurs semaines, voire plusieurs mois.

Aucune différence significative n'est également observée entre les niveaux en DAPs urinaires rencontrés chez les professionnels et ceux de la population générale ; cette relative homogénéité des doses internes confirme la relative homogénéité des doses externes, notamment cutanées, observée. Comme nous l'avons vu précédemment, même chez les jardiniers, l'exposition aux OPs par voie aérienne reste faible, comparativement aux niveaux retrouvés dans la littérature. Ces données méritent d'être confirmées en réalisant des dosages sur un plus grand nombre de sujets, notamment en population générale.

Il faut remarquer que nous n'avons pas étudié l'exposition aux pesticides via l'alimentation, qui, pour certains pesticides comme le chlorpyrifos et le malathion, a été démontrée comme étant la source d'exposition prépondérante dans les études NHEXAS-MD et MNC PES (139, 159). Une étude récente de la Direction Générale de l'Alimentation a ainsi détecté et mesuré des résidus de parathion-éthyl, de phosalone et de triazophos dans les repas d'une journée entière d'un échantillon de la population française, par la méthode des repas dupliqués. Les auteurs ont calculé une dose journalière ingérée pour ces trois OPs de 40, 103 et 40 ng/kg/jour, respectivement (210).

En outre, nous avons recherché dans les prélèvements la présence de sept insecticides OPs, alors qu'une quarantaine de composés sont actuellement utilisés, en agriculture, ou pour des usages industriels ou même domestiques. En agriculture, l'azinphos, l'acéphate, l'ométhoate, le

méthamidophos et le mévinphos sont utilisés en France (16). Le récapitulatif non exhaustif que nous présentons en annexe 1 mentionne également dans les insecticides à usage domestique l'utilisation d'autres OPs que ceux que nous avons mesurés, comme le coumaphos, le propétamphos, le tétrachlorvinphos, le fénitrothion, le diméthoate et le pirimiphos-méthyl.

Enfin, concernant les autres origines des DAPs urinaires, deux hypothèses ont été évoquées par plusieurs auteurs. La première hypothèse que l'on ne peut écarter est celle d'une présence environnementale de DAPs, due à une dégradation des OPs avant absorption par l'organisme, dans l'air, sur les récoltes, ...etc (95, 97). Néanmoins, cette présence de métabolites dans l'environnement, valable pour tous les pesticides, n'a dans le cas des DAPs jamais été vérifiée par des mesurages, excepté l'étude récente de Lu et coll. dans les jus de fruits (211), comme nous le verrons dans la discussion du chapitre IV de ce mémoire.

Toutes ces observations fournissent des explications possibles à l'absence de différence significative des niveaux de métabolites urinaires entre les groupes de sujets.

L'utilisation du dosage des DAPs urinaires, bien que n'ayant pas révélé de différences significatives d'exposition entre les groupes, et les concentrations n'étant pas corrélées aux mesurages externes, permet néanmoins de connaître de façon globale l'exposition à de nombreux insecticides OPs, quelle que soit la source d'exposition, par voie orale alimentaire ou non, par voie respiratoire ou par voie cutanée. L'étude des concentrations en métabolites urinaires d'un plus grand nombre de sujets pourrait peut-être permettre de distinguer des sous-groupes plus exposés, en lien avec certains facteurs d'exposition.

IV. Conclusion de l'étude en population adulte

Finalement, les mesurages micro-environnementaux de pesticides réalisés dans l'air de locaux professionnels et de logements de la région parisienne, ainsi que les mesurages personnalisés effectués sur les mains des travailleurs et des habitants permettent d'émettre deux conclusions. Tout d'abord, l'exposition des vétérinaires et des fleuristes, peu étudiée jusqu'alors, a été mise en évidence, et mériterait une investigation plus étendue, sur un plus grand nombre de travailleurs. Cette exposition est en effet méconnue car subie, résultant principalement des traitements effectués au préalable sur les plantes et les animaux.

Ensuite, l'exposition de la population française aux pesticides est pour la première fois évaluée directement par des mesurages ; ceci nous a permis d'avoir une idée, certes préliminaire et non définitive, des pesticides contaminant effectivement l'environnement intérieur des logements.

Il serait intéressant d'étudier l'exposition de la population française de façon plus étendue, sur un plus grand nombre de sujets ; en outre, des prélèvements répétés durant une année permettraient de mettre en évidence d'éventuelles variations saisonnières, comme l'ont montré plusieurs auteurs

(99, 104, 133). L'inclusion de sujets habitants dans des régions contrastées (en terme d'activités agricoles et de climats) fournirait également des données tenant compte des différences d'utilisations de pesticides et de biocides entre régions (133).

Compte-tenu des effets sanitaires potentiels des pesticides et biocides, il nous semble particulièrement justifié d'étudier l'exposition des enfants. Par leur physiologie (immaturité des mécanismes de détoxification de l'organisme), leur vulnérabilité neurologique et leurs spécificités comportementales (jeux au sol, comportement exploratoire), les enfants sont plus exposés et plus sensibles aux polluants intérieurs (161, 212, 213). Les enfants passant beaucoup de temps à jouer, notamment dans le jardin et avec les animaux, l'essuyage des mains permettrait sûrement de détecter la présence de composés absents de l'air du logement. Les mesurages et le questionnaire mis au point et appliqués dans l'étude présentée ici peuvent être utilisés pour l'évaluation de l'exposition d'enfants aux pesticides.

CHAPITRE IV : SOMMAIRE

I. Objectif de l'étude.....	125
II. Matériel et Méthodes.....	125
II.1. Schéma de l'étude.....	125
II.2. Choix de la population.....	125
II.3. Déroulement du recrutement.....	126
II.3.1. Diffusion de l'information.....	126
II.3.2. Inclusion des enfants.....	127
II.4. Autorisations académiques et administratives.....	127
II.5. Déroulement de l'enquête.....	127
II.6. Méthodologie et techniques.....	128
II.6.1. Enquête environnementale.....	128
II.6.2. Déroulement des mesurages micro-environnementaux et personnalisés.....	128
II.6.2.1. Déroulement du prélèvement d'air.....	128
II.6.2.2. Recueil des résidus présents sur les mains.....	129
II.6.2.3. Ajout d'un prélèvement supplémentaire : recueil de poussières de sol.....	129
II.6.2.4. Analyse des échantillons.....	129
II.6.3. Méthodes d'analyse des mesurages micro-environnementaux et personnalisés.....	129
II.6.3.1. Liste des pesticides étudiés.....	129
II.6.3.2. Méthodes chromatographiques.....	130
II.6.3.3. Essais d'amélioration du temps de traitement des échantillons : comparaison de deux méthodes d'extraction.....	130
II.6.3.4. Assurance qualité.....	131
II.6.3.5. Quantification et expression des résultats.....	131
II.6.4. Dosage des indicateurs biologiques d'exposition, les DAPs urinaires.....	132
II.6.4.1. Déroulement du recueil d'urines.....	132
II.6.4.2. Analyse des DAPs urinaires.....	132
II.6.4.3. Assurance qualité.....	132
II.6.4.4. Essais de reproductibilité et de stabilité.....	132
II.6.5. Dosage de l'IPP urinaire, indicateur biologique d'exposition au propoxur.....	132
II.7. Analyse statistique.....	133
III. Résultats.....	134
III.1. Recrutement et déroulement des enquêtes.....	134
III.2. Analyses chromatographiques des échantillons.....	134
III.2.1. Mesurages micro-environnementaux et personnalisés.....	134

III.2.1.1. Essais de comparaison de deux méthodes d'extraction.....	134
III.2.1.2. Analyses chromatographiques.....	135
III.2.2. Prélèvements urinaires.....	135
III.3. Description de la population.....	136
III.3.1. Descriptif général.....	136
III.3.2. Habitudes alimentaires.....	136
III.3.3. Cadre de vie.....	137
III.4. Enquête sur les pesticides au domicile.....	137
III.4.1. Présence de pesticides au domicile.....	137
III.4.2. Nombre de pesticides utilisés durant les douze derniers mois.....	138
III.4.3. Autres sources urbaines d'exposition aux pesticides.....	139
III.5. Description de la pièce étudiée et des activités de l'enfant pendant l'enquête.....	139
III.6. Description des distributions des pesticides mesurés.....	140
III.6.1. Pesticides non ou peu détectés.....	140
III.6.2. Les organochlorés dans l'air.....	140
III.6.3. Les autres pesticides dans les différents milieux.....	141
III.6.4. Les insecticides organophosphorés.....	142
III.6.4.1. Description des niveaux des six insecticides organophosphorés.....	142
III.6.4.2. Description des niveaux des six métabolites urinaires d'insecticides organophosphorés.....	143
III.6.4.3. Comparaison et corrélations entre les niveaux en méthyl-OPs, éthyl-OPs et en OPs totaux dans les différents milieux.....	144
III.7. Analyse bivariée.....	146
III.7.1. Niveaux en lindane et en alpha-HCH dans l'air.....	146
III.7.2. Niveaux en OPs dans les différents milieux et en DAPs urinaires.....	149
III.7.3. Niveaux en propoxur dans les différents milieux.....	151
III.7.4. Niveaux en herbicides dans les différents milieux.....	152
III.7.5. Nombre de pesticides, d'OCs, d'OPs et d'autres insecticides détectés dans l'air.....	152
III.8. Régression linéaire multiple.....	153
III.8.1 Concentrations de lindane dans l'air intérieur.....	153
III.8.2. Niveaux en insecticides organophosphorés, en propoxur et en métabolites urinaires.....	154
IV. Discussion.....	156
V. Conclusion.....	168

CHAPITRE IV : TABLEAUX

Tableau 1. Fréquences de détection et niveaux en insecticides organochlorés dans l'air de 130 logements franciliens	141
Tableau 2. Corrélations entre les OCs dans l'air des logements : coefficient de Spearman	141
Tableau 3. Fréquences de détection et niveaux en carbamates et en herbicides dans les différents milieux étudiés.....	142
Tableau 4. Fréquences de détection et distribution des niveaux de six insecticides OPs dans les différents milieux étudiés.....	143
Tableau 5. Fréquences de détection et distribution des six DAPs urinaires chez 126 enfants franciliens	143
Tableau 6. Fréquence de détection et distribution des sommes molaires de méthyl OPs, d'éthyl OPs et des six OPs et des sommes molaires de méthyl-DAPs, d'éthyl-DAPs et des six DAPs	145
Tableau 7. Corrélations entre les sommes molaires d'OPs dans les différents milieux et avec les DAPs urinaires.....	145
Tableau 8. Facteurs influençant les concentrations aériennes en lindane	147
Tableau 9. Déterminants des concentrations de lindane dans l'air intérieur : analyse de variance.....	147
Tableau 10. Facteurs influençant les concentrations aériennes en alpha-HCH	148
Tableau 11. Facteurs influençant les niveaux en insecticides OPs dans l'air des logements.....	149
Tableau 12. Facteurs influençant les niveaux en insecticides OPs sur les mains des enfants.....	150
Tableau 13. Facteurs influençant les niveaux d'IPP urinaire.....	152
Tableau 14. Facteurs influençant le nombre total de pesticides détectés dans l'air	153
Tableau 15. Déterminants intérieurs des niveaux en lindane dans l'air intérieur de 130 logements franciliens : modèle de régression linéaire multiple.....	154

I. Objectif de l'étude

Il s'agit de contribuer à une meilleure connaissance de l'exposition de la population générale en France aux pesticides présents dans l'environnement intérieur des logements, et plus particulièrement :

1. d'évaluer l'exposition aux pesticides d'enfants franciliens, à l'aide de mesurages dans l'environnement intérieur, de mesurages personnalisés, d'indicateurs biologiques d'exposition et de questionnaires
2. d'étudier les corrélations entre les différents indicateurs d'exposition
3. d'essayer de caractériser les déterminants environnementaux de cette exposition.

L'étude porte particulièrement sur l'exposition aux insecticides et notamment aux organophosphorés.

II. Matériel et Méthodes

II.1. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude d'évaluation de l'exposition récente à certains pesticides et particulièrement aux insecticides OPs d'une population d'enfants habitant en zone urbaine de la région Ile-de-France, à partir de trois approches complémentaires, une enquête environnementale comprenant un questionnaire et un budget espace-temps-activités, des mesurages micro-environnementaux et personnalisés de biocides et un dosage des métabolites des OPs et du propoxur comme indicateurs biologiques d'exposition.

II.2. Choix de la population

Nombre de sujets nécessaire : l'étude de Lu et coll. (132) montrant une différence significative de concentrations en métabolites urinaires chez des enfants vivant en milieu urbain selon l'utilisation de pesticides dans le jardin par les parents, nous a permis de calculer un nombre nécessaire de 64 sujets par groupe, pour une différence de 0,1 μM et un écart-type de 0,2 μM , pour un risque $\alpha = 0,05$ et une puissance de 80% pour un test bilatéral.

Type de population : notre hypothèse de départ était que le type d'habitat, la présence d'un jardin et l'environnement de l'habitat, sont des facteurs influençant l'exposition non alimentaire des enfants aux pesticides. Pour cela, nous avons choisi de recruter un nombre égal d'enfants vivant en pavillon avec jardin, et d'enfants vivant en appartement.

Modalités de recrutement : notre recrutement initial a consisté à nous adresser aux écoles élémentaires publiques franciliennes. Le choix des écoles a été effectué d'une part dans Paris intra-muros, d'autre part dans des zones géographiques de la région Ile-de-France où l'habitat est majoritairement de type pavillonnaire. En 2003-2004, dix écoles ont été tirées au sort dans Paris après découpage en cinq zones géographiques : le centre (arrondissements I à IV), le nord (IX, X, XVIII et XIX), le sud (V, VI, XIII et XIV), l'est (XI, XII et XX) et l'ouest (VII, VIII, XV, XVI et XVII). Deux écoles ont été tirées au sort dans chaque zone. Parallèlement, deux départements ont été choisis en banlieue parisienne, l'un au nord (Val d'Oise) et l'autre au sud (Essonne), afin d'éviter une trop grande dispersion géographique des enfants participant à l'étude. Les villes à fort taux d'habitat pavillonnaire et sans zone d'activité agricole ont été sélectionnées à l'aide des documents de l'Insee et de l'Iaurif (Atlas des Franciliens, tomes 1-3, 2000). Sept villes parmi les communes ayant plus de 30% d'habitat individuel ont été tirées au sort dans chacun de ces deux départements. Une école située dans un quartier pavillonnaire devait être retenue dans chacune de ces villes, ainsi qu'une classe par école.

Cependant, cette forme de recrutement s'étant avérée insuffisamment efficace, nous avons modifié notre stratégie de recrutement. Tout d'abord, nous avons élargi le recrutement à plusieurs écoles dans certaines des villes sélectionnées et à toutes les classes de CP dans chaque école. A la rentrée scolaire 2004, nous avons également tiré au sort dix nouvelles écoles parisiennes.

Enfin, depuis la rentrée scolaire 2004, nous avons procédé au recrutement d'enfants parmi les amis des enfants recrutés dans les écoles, tout en respectant les critères de recrutement initiaux.

II.3. Déroulement du recrutement

II.3.1. Diffusion de l'information

Recrutement par les écoles : les Directeurs d'établissements des écoles sélectionnées sont contactés par téléphone afin de prendre rendez-vous avec l'équipe enseignante en charge des élèves de cours préparatoire et de leur exposer l'étude. Après accord du Directeur et de l'équipe enseignante, la fiche d'information est distribuée aux parents d'élèves de cours préparatoire via le carnet de correspondance. Une réflexion a été engagée pendant l'année 2003-2004 afin de tenter d'améliorer le taux de réponse des familles. Il a ainsi été décidé que l'enquêteur, avec l'accord du Directeur de l'établissement, expose en termes simples le contenu de l'étude aux enfants afin de favoriser ensuite le dialogue entre enfants et parents au sujet de l'étude. Les parents intéressés transmettent ensuite leurs coordonnées sur un coupon détachable de la fiche d'information, que les directeurs nous renvoient ensuite par courrier (annexe 6).

Recrutement par approche directe : les parents sont approchés directement par diffusion de la fiche d'information par courriel, ou par le biais des parents d'enfants déjà recrutés.

II.3.2. Inclusion des enfants

Le premier contact avec les parents, téléphonique, permet de leur exposer l'étude de façon plus détaillée et de remplir avec eux la fiche d'inclusion (annexe 7).

Les critères d'inclusion sont :

- le temps passé au domicile par l'enfant, au minimum de 15 heures lors de la période choisie pour les mesurages
- aucun membre de l'entourage vivant au domicile de l'enfant ne doit être en contact avec des pesticides de par son activité professionnelle
- l'habitation ne doit pas être entourée d'exploitations agricoles.

II.4. Autorisations académiques et administratives

Afin de pouvoir informer les parents par le biais des écoles, nous avons obtenu l'accord des médecins responsables des services de promotion de la santé en faveur des élèves des Académies de Paris, de l'Essonne et du Val d'Oise, respectivement le 25 mars, le 18 mars et le 22 avril 2003.

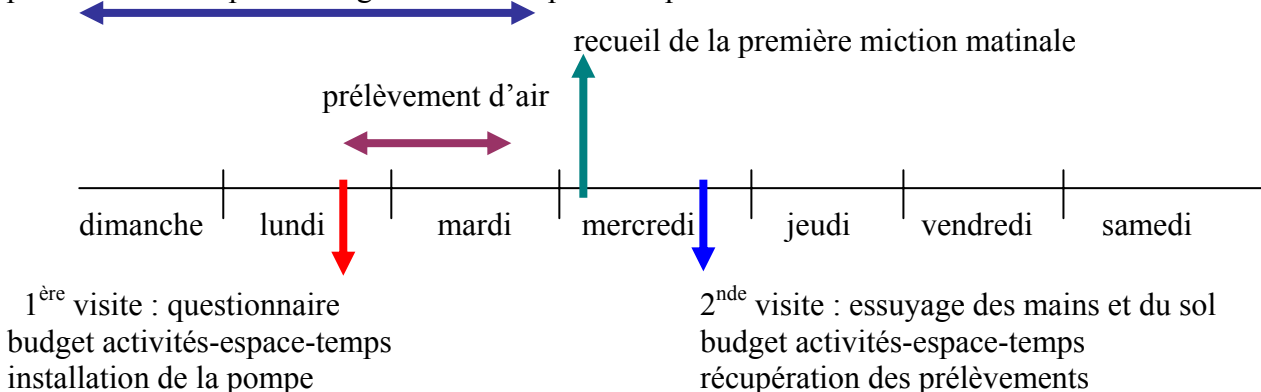
Nous avons adressé au Comité Consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé le projet de traitement automatisé de données nominatives concernant l'étude, et le Comité a émis un avis favorable le 3 avril 2003. A la suite de cet avis favorable, nous avons déposé une demande d'avis auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), qui a rendu un avis favorable le 27 août 2003.

II.5. Déroulement de l'enquête

Lors du rendez-vous au domicile pris par l'enquêteur, un formulaire d'information et de consentement en deux exemplaires est signé par les parents et l'enquêteur (annexe 8).

Exemple de déroulement de l'enquête et des prélèvements pour un enfant

période couverte par le budget activités-espace-temps



Le questionnaire environnemental est renseigné avec les parents le soir de la mise en fonctionnement de la pompe. Le prélèvement d'air est effectué en une fois 24 heures, à partir de 17 heures quand cela est possible. Les urines sont recueillies le matin suivant l'arrêt de la pompe. Le recueil des résidus cutanés et de poussières de sol est effectué le soir de ce jour, lors de la récupération de la pompe et du prélèvement d'air ou, en cas d'impossibilité, lors de la première visite. Le budget activités-espace-temps de l'enfant est rempli avec les parents.

II.6. Méthodologie et techniques

II.6.1. Enquête environnementale

Les questionnaires de l'enquête environnementale ont été modifiés, adaptés à une population enfantine, et améliorés pour les besoins de la saisie ultérieure sur le logiciel EpiData®.

- Le questionnaire a été adapté à l'étude de l'exposition de l'enfant ; les habitudes alimentaires ont été détaillées (questions sur la fréquence de consommation par type de produits, sur la consommation d'aliments de l'agriculture biologique et sur la restauration scolaire). Il permet de renseigner les habitudes d'utilisation des pesticides et les produits utilisés par les parents durant l'année précédant l'enquête ainsi que de décrire les caractéristiques générales du logement, du foyer familial et de son environnement (annexe 9).

- Le budget activités-espace-temps a été simplifié et permet de renseigner les activités journalières de l'enfant, les trois jours précédant le prélèvement urinaire (temps passé à l'extérieur, au domicile, activités favorisant l'exposition aux pesticides : jeux extérieurs, contacts avec plantes, sols, animaux, alimentation et notamment consommation de fruits et légumes frais). Il a été amélioré afin de renseigner également les activités ayant eu lieu entre le dernier lavage des mains et le moment où l'enquêteur effectue l'essuyage des mains de l'enfant (annexe 10).

- Une fiche technique simplifiée, décrivant les caractéristiques de la pièce où a lieu le prélèvement d'air ainsi que les activités de nettoyage et d'aération avant et pendant le prélèvement a été élaborée, séparément du questionnaire (annexe 11).

- Enfin, une fiche récapitulative intitulée « planning », rappelant aux parents les différentes actions à effectuer durant l'enquête (congeler la cartouche, recueil des urines) est laissée au domicile. Cette fiche permet également de dater précisément les différentes actions et de remédier aux lacunes éventuelles de date lors de la saisie (annexe 12).

II.6.2. Déroulement des mesurages micro-environnementaux et personnalisés

II.6.2.1 Déroulement du prélèvement d'air

Le prélèvement a lieu dans la pièce du logement où l'enfant passe la majeure partie de son temps, à l'exception de sa chambre. L'enquêteur installe la pompe au sol, dans une valise prévue à cet effet et permettant une protection et une relative insonorisation. La cartouche de prélèvement se trouve ainsi à environ 1 mètre du sol, au niveau de la zone de respiration des enfants de 6-7 ans.

II.6.2.2. Recueil des résidus présents sur les mains

Le prélèvement est effectué au domicile, en fin de journée dans la mesure du possible, afin d'obtenir le reflet des expositions dues aux activités de la journée. Il avait été demandé au préalable aux enfants et à leurs parents d'éviter de laver les mains de l'enfant avant notre venue.

II.6.2.3. Ajout d'un prélèvement supplémentaire : recueil de poussières de sol

Pour un sous-échantillon de notre population enfantine, nous avons également effectué un essuyage de sol, dans la pièce où s'est déroulé le prélèvement d'air. Il avait été demandé au préalable aux parents d'éviter de nettoyer (serpillière, aspirateur, balai) le sol de la pièce avant notre venue.

Le sol de la pièce (celle où est posée la pompe) a été essuyé selon la méthodologie utilisée pour l'essuyage des mains des enfants. Un cadre de 0,25 m² a été utilisé, afin d'essuyer la même surface chez tous les enfants. Le sol à l'intérieur de ce cadre a été essuyé à l'aide de deux compresses Mesoft® imprégnées d'isopropanol pur ; les compresses ont ensuite été placées dans un flacon de verre préalablement nettoyé et étiqueté. Les prélèvements ont ensuite été traités de la même façon que les prélèvements de résidus cutanés.

II.6.2.4. Analyse des échantillons

Les prélèvements ont été acheminés mensuellement au laboratoire d'analyse ; entre le moment du prélèvement et le moment de l'extraction, tous les échantillons ont été conservés à -20°C. Après extraction, les extraits ont été divisés en trois, dans les flacons utilisés pour l'injection automatisée dans le chromatographe, et conservés à -20°C jusqu'à la constitution d'une série d'échantillons suffisante. Les échantillons présentant une concentration d'un composé dépassant le niveau le plus élevé de la gamme d'étalonnage de ce composé ont été dilués et réanalysés.

II.6.3. Méthodes d'analyse des mesurages micro-environnementaux et personnalisés

II.6.3.1. Liste des pesticides étudiés

La liste des pesticides recherchés a été modifiée ; nous y avons ajouté, en accord avec l'équipe du laboratoire d'analyse, le coumaphos et le fipronil. Le fipronil est en effet l'insecticide le plus utilisé actuellement dans la lutte anti-parasitaire pour les animaux domestiques, ainsi que contre les cafards dans l'habitat par les professionnels. Le coumaphos est un insecticide organophosphoré utilisé principalement dans les shampoings antiparasitaires pour animaux et par les toiletteurs. Ces deux composés ont été ajoutés à la liste des substances analysées par CG/ECD et

CG/TSD, respectivement. La liste comporte dorénavant 31 composés, dont huit OPS : chlorpyrifos, coumaphos, diazinon, dichlorvos, fenthion, malathion, parathion-éthyl et méthyl (annexe 13).

Les limites de quantification moyennes de ces méthodes pour chaque composé sont présentées en annexe 14.

II.6.3.2. Méthodes chromatographiques

Au vu de l'étude chez les adultes, l'analyse par CLHP/UV-DAD des composés les moins volatils n'étant pas suffisamment sensible pour détecter les niveaux rencontrés en population générale, cette méthode n'a pas été utilisée dans l'étude en population infantine.

La méthode d'analyse par CLHP, dérivation post-colonne et détection fluorimétrique, spécifique de la famille des carbamates, a été retenue pour doser le carbaryl et le propoxur.

Les autres méthodes, CG-ECD et CG-TSD, sont celles décrites dans le chapitre II.

II.6.3.3. Essais d'amélioration du temps de traitement des échantillons : comparaison de deux méthodes d'extraction

La méthode d'extraction classiquement utilisée à l'INERIS consiste à extraire les échantillons par le dichlorométhane, au soxhlet pendant 16h. Cette méthode, quoique simple, présente l'inconvénient d'être longue, non automatisable et d'entraîner la consommation de grandes quantités de solvant.

Dans un souci d'améliorer les performances du laboratoire en termes de rapidité de traitement des échantillons, il a été procédé à des essais de comparaison entre la méthode soxhlet et une méthode faisant intervenir le système d'extraction rapide ASE (Accelerated Solvent Extraction, ASE 200, laboratoires Dionex). Ce système permet d'accélérer l'étape d'extraction en maintenant les solvants utilisés à l'état liquide grâce à l'application combinée d'une température (jusqu'à 200°C) et d'une pression (jusqu'à 100 bars) élevées. Un échantillon est ainsi extrait en environ six heures.

Les essais de comparaison d'extraction à partir des mousses PUF + filtres avaient été réalisés par Fabrice Marlière lors d'une précédente étude ("Pesticides dans l'air ambiant", rapport INERIS DRC 02-39271 AIRE 781/FMr, Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l'Air, décembre 2002). Les taux de récupération étaient calculés sur deux séries de six mousses PUF + filtres dopés avec 10 µg de chaque composé testé.

Nous avons reproduit un essai similaire avec les compresses Mesoft® que nous utilisons pour le recueil des résidus cutanés, ce support de prélèvement étant nouveau au sein de l'INERIS.

Les compresses Mesoft® vierges ont été préalablement imbibées de 10 ml d'isopropanol afin de reproduire les conditions de prélèvement. Deux séries de sept compresses ont ensuite été dopées avec une solution d'acétone contenant une faible concentration de chaque composé testé et deux

autres séries de sept compresses avec une solution contenant une concentration plus élevée de chaque composé testé.

Les quantités de pesticides appliquées sur les compresses pour cet essai sont d'environ :

- 25 ng et 200 ng pour le carbaryl et le propoxur, dosés par HPLC-fluorimétrie ;
- 100 ng et 800 ng pour les composés dosés par CG-TSD.

Les compresses ainsi dopées ont ensuite été congelées à -20°C pendant 4 heures avant extraction, soit au soxhlet (dichlorométhane/16 heures), soit à l'ASE. Le reste du traitement subi par les échantillons est identique à ce qui a été précédemment décrit.

II.6.3.4. Assurance qualité

A chaque série d'analyse, un contrôle et une gamme d'étalonnage ont été analysés.

Des blancs de terrain (15% des prélèvements) ont été effectués de façon aléatoire, ainsi que des blancs de laboratoire, pour chaque type de prélèvement.

II.6.3.5. Quantification et expression des résultats

Pour chaque substance analysée, la valeur de la limite de quantification retenue pour la totalité des échantillons est la plus élevée calculée pendant toute la durée de l'étude (voir annexe 14). En effet, la limite de quantification varie d'une série à l'autre, en raison de paramètres techniques, tels que l'âge et l'état de la colonne chromatographique.

Concernant les prélèvements de résidus cutanés et de poussières de sol, les blancs de terrain consistent à imbiber des compresses d'isopropanol, sur le lieu même du prélèvement, immédiatement après l'essuyage des mains de l'enfant, et avant le prélèvement de poussières de sol. Ainsi, les blancs de terrain sont identiques pour ces deux types de prélèvement.

Etant donné l'homogénéité de la population étudiée et l'exposition aux pesticides de type uniquement environnemental, les résultats présentés sont corrigés par les niveaux moyens de contamination des blancs de terrain effectués pendant toute la durée de l'étude, selon les équations (1) et (2) présentées dans le chapitre II pour les prélèvements aériens et cutanés.

Pour les prélèvements de poussières de sol, les résultats, corrigés par la valeur moyenne de la contamination éventuelle des blancs de terrain effectués durant toute la durée de l'étude, ont été rapportés à une surface d'un mètre carré, selon l'équation (4) suivante :

$$C_X = (Q_{X \text{ initiale}} - Q_{X \text{ blanc}}) / 0,25 \quad (4)$$

C_X : concentration du composé X dans les poussières par mètre carré de sol (en ng/m²)

$Q_{X \text{ initiale}}$: quantité de composé X mesurée sur la totalité de l'échantillon (en ng)

$Q_{X \text{ blanc}}$: quantité moyenne de composé X mesurée dans les blancs de terrain (en ng)

0,25 : surface de sol essuyée (en m²)

II.6.4. Dosage des indicateurs biologiques d'exposition, les DAPs urinaires

II.6.4.1. Déroulement du recueil d'urines

Un seul prélèvement d'urine est effectué ; le flacon est fourni aux parents des enfants participant à l'étude, dans lequel ils doivent aider l'enfant à recueillir la première miction matinale, le surlendemain de la première visite de l'enquêteur.

II.6.4.2. Analyse des DAPs urinaires

Par rapport à l'étude précédente, la limite de détection a été abaissée à 3 µg/l et la limite de quantification à 9 µg/l pour les six DAPs : DMP, DMTP, DMDTP, DEP, DETP, DEDTP.

II.6.4.3. Assurance qualité

A chaque série d'analyse, un contrôle et une gamme d'étalonnage réalisés dans une matrice urinaire ont été analysés.

II.6.4.4. Essais de reproductibilité et de stabilité

Des duplicats d'échantillons urinaires ont été envoyés de façon aveugle au laboratoire, afin de vérifier la reproductibilité du dosage.

Nous avons également testé la durée de stockage au réfrigérateur (+4°C), entre le recueil par les familles et la récupération du prélèvement par l'enquêteur, qui peut excéder 24 heures dans les conditions de terrain lors des enquêtes. Pour ce faire, après récupération (au maximum 24 heures après le recueil), le même prélèvement urinaire a été aliquoté, puis les aliquotes congelés, sauf un ou deux qui ont été gardés au réfrigérateur pendant 24 heures ou 48 heures supplémentaires. Après ce stockage à +4°C, les aliquotes ont été congelés puis acheminés au laboratoire comme les autres échantillons.

Une étude de stabilité des urines lors de la congélation a été réalisée. Des urines « blanches » ont été dopées à différentes concentrations de DAPs, et ont été analysées à TO, à T1 (24 heures de congélation) et T2 (8 mois de congélation).

II.6.5. Dosage de l'IPP urinaire, indicateur biologique d'exposition au propoxur

Le dosage de l'isopropoxyphénol, métabolite urinaire du carbamate propoxur, a été mis au point par Méлина Le Barbier durant l'année 2004 (214). Brièvement, 50 mL d'urines ont subi une hydrolyse acide à chaud, puis une purification sur colonne solide (colonne SDB1-200 µg/L, JT Backer) et récupération par de l'acétonitrile. Les extraits ont ensuite été analysés par CG couplée à un spectromètre de masse (GC 8000 Series, Fisons Instruments) équipé d'une colonne capillaire FFAP (Free Fatty Acid Phase, acide nitrotéréphtalique, diamètre 0,25 mm, longueur 25m et épaisseur du fil 0,25 µm). La détection a été effectuée après ionisation par impact électronique en spectrométrie de masse. La limite de quantification a été déterminée à 1,4 µg/L d'IPP. Ce dosage a

été appliqué aux urines des trente premiers enfants recrutés. Les résultats ont été ajustés par la créatinine urinaire selon l'équation (5) suivante :

$$C_{\text{IPP}} (\mu\text{g/g créatinine}) = C_{\text{IPP}} (\mu\text{g/L}) / C_{\text{créatinine}} (\text{g/L}) \quad (5)$$

C_{IPP} : concentration urinaire d'IPP

$C_{\text{créatinine}}$: concentration urinaire de créatinine

II.7. Analyse statistique

Nous avons tout d'abord effectué une étude des distributions des concentrations en pesticides issues des mesurages environnementaux et personnalisés ainsi que des concentrations des métabolites urinaires. Nous avons également décrit l'habitat, le cadre et le mode de vie des enfants.

Les distributions des différents paramètres mesurés (niveaux de pesticides dans les différents milieux, variables sociodémographiques, caractéristiques du logement, de l'environnement de l'enfant) ne suivent pas une loi normale. Après transformation logarithmique, seules les concentrations de lindane dans l'air et de l'IPP urinaire ajustée sur la créatinine se normalisent. La transformation racine carrée ne normalise pas la distribution des autres variables.

Pour les tests statistiques, les concentrations en alpha et bêta endosulfan ont été additionnées, les concentrations molaires en méthyl OPs ou DAPs et en éthyl OPs ou DAPs également, puis la somme totale des concentrations molaires des OPs (ou DAPs) a été calculée.

Nous avons utilisé des tests statistiques non paramétriques. Ainsi, les relations entre les concentrations environnementales intérieures et les indicateurs d'exposition ont été étudiées par les tests classiques du chi-deux de Pearson et de corrélation de Spearman, et les tests de comparaisons de moyennes de Kruskal-Wallis et de Mann-Whitney.

Pour le lindane dans l'air, un modèle de régression linéaire multiple a été élaboré, intégrant les variables significativement liées aux concentrations de lindane d'après l'analyse bivariée.

Un degré de significativité α de 0,05 a été retenu.

III. Résultats

III.1. Recrutement et déroulement des enquêtes

Les contacts auprès des directeurs ont été pris et les fiches d'information distribuées dans 37 écoles élémentaires des trois zones durant les années scolaires 2003-2004 et 2004-2005.

Douze familles initialement intéressées n'ont pas été incluses, pour des raisons variées (manque de disponibilité, logement trop exigü, problèmes personnels, numéros de téléphone incorrects).

Cent trente enfants ont été recrutés dans les trois zones choisies. Près de la moitié des enquêtes ont eu lieu au printemps (45%), 26% en hiver, 21% en automne et 8% en été.

Au total, 130 prélèvements d'air, 129 prélèvements de résidus cutanés, 126 prélèvements d'urines et 65 prélèvements de poussières de sols ont été effectués. Les questionnaires ont été remplis pour la totalité des familles incluses.

Sur les 130 prélèvements d'air, trois ont été interrompus avant les 24 heures prévues, soit parce que la pompe s'est arrêtée pour une raison inconnue, soit parce que, les parents dormant dans la pièce où se déroule le prélèvement, la pompe a été arrêtée pendant la nuit, et enfin, une seule fois, la pompe ne s'est pas déclenchée. Dans ce dernier cas, toute l'enquête a été répétée un mois plus tard. Les autres prélèvements, ayant duré plus de 20 heures, ont été considérés comme acceptables. Les concentrations retrouvées ont été rapportées au volume d'air effectivement prélevé, et non au volume théorique de 7,2 m³.

Les essayages de mains ont été effectués pour tous les enfants, mais un flacon s'est cassé pendant le transport et l'échantillon n'a pas été analysé.

Concernant les urines, seuls quatre enfants n'ont pas fourni d'urines, et pour les 126 autres enfants, les urines ont été analysées et considérées comme valides.

III.2. Analyses chromatographiques des échantillons

III.2.1. Mesurages micro-environnementaux et personnalisés

III.2.1.1. Essais de comparaison de deux méthodes d'extraction

Les résultats de ces essais sont présentés en annexe 15. On peut observer que l'extraction à l'ASE ne permet pas d'obtenir de rendements comparables au soxhlet, les taux de récupération étant inférieurs de près de 20% (taux autour de 60-70 %) à ceux du soxhlet (taux autour de 70-90%) pour la majorité des composés dosés. En outre, particulièrement aux faibles concentrations, les variations de récupérations entre les sept compresses testées sont plus importantes. Les taux de récupération

obtenus par F. Marlière après dopage de mousses PUF + filtres étaient, pour la plupart des pesticides testés, sensiblement inférieurs après extraction à l'ASE par rapport au soxhlet (écarts de 10 à 30% de taux de récupération selon les composés).

Au vu de ces résultats, il a été décidé de continuer d'utiliser le soxhlet pour les extractions des échantillons de l'étude d'évaluation de l'exposition d'enfants franciliens.

Par ailleurs, comme cela avait déjà été remarqué avec les mousses PUF + filtres, le dichlorvos est très mal retenu sur les compresses, et ce quel que soit le mode d'extraction. Concernant les autres pesticides, les taux de récupération sont comparables à ceux obtenus avec les mousses + filtres.

III.2.1.2. Analyses chromatographiques

Les prélèvements d'air sur mousse PUF + filtre ont été analysés sans problème par les trois méthodes, CG/ECD, CG/TSD et HPLC/fluorimétrie.

Concernant les prélèvements de résidus cutanés, des problèmes de saturation des colonnes ont été observés en CG/ECD, qui n'avaient pas été observés lors de l'étude de faisabilité avec les adultes. Un problème similaire a été observé avec les échantillons de poussières de sol. Une purification supplémentaire des extraits a été tentée sur colonnes de phase solide (SPE), mais n'a pas permis d'améliorer la détection. Ceci nous a conduit à arrêter la recherche des pesticides chlorés par CG/ECD pour les échantillons de ces deux types de milieux, résidus cutanés et poussières de sol.

En CG-TSD, des interférences ont empêché la quantification fiable du coumaphos et de l'éthyl-parathion dans certains échantillons. Les échantillons douteux ont alors été analysés par spectrométrie de masse, et les pics présents au niveau du temps de rétention du coumaphos ou de l'éthyl-parathion en CG-TSD n'ont pas été confirmés en spectrométrie de masse (voir chromatogrammes, annexe 16). Ceci nous a conduit à ne pas tenir compte des résultats d'analyse pour ces deux OPs dans tous les échantillons de tout type de milieu.

III.2.2. Prélèvements urinaires

Essais complémentaires pour la validation de l'analyse des DAPs urinaires : les résultats concernant la reproductibilité, la durée de stockage des urines à +4°C et la stabilité durant la conservation à -20°C sont présentés en annexe 17. Les variations observées sont acceptables pour tous les dialkylphosphates sauf le DMP, que ce soit dans les duplicats ou les essais de conservation à +4°C ; le DMP est le dialkylphosphate le moins bien analysé par la méthode mise au point, comme nous l'avons précisé dans l'article 3 (voir chapitre III).

Par ailleurs, les taux de recouvrement après huit mois de conservation à -20°C sont comparables à ceux observés lors de la mise au point de la méthode, ce qui montre une absence de dégradation des six DAPs.

Par conséquent, dans la grande majorité des cas, les échantillons d'urines ont été congelés dans les 24 heures suivant leur récupération (soit une durée de stockage à $+4^{\circ}\text{C}$ de 48 heures au maximum), par mesure de précaution.

III.3. Description de la population

III.3.1. Descriptif général

L'âge moyen des enfants au moment de l'enquête était de $6,7 \pm 0,8$ ans, avec un âge minimum de 5 ans et un âge maximum de 8 ans. La répartition était de 48,5% de filles et 51,5% de garçons.

Les logements étaient répartis comme suit : 46% dans Paris intra-muros et la petite couronne, 39% dans l'Essonne, et 15% dans le Val d'Oise. Le logement était une maison individuelle avec jardin dans 55% des cas, un appartement dans 41,5% des cas, et un autre type d'habitat (maison de ville sans jardin, appartement en rez-de-jardin privatif) dans 3,5% des cas. Cinq pour cent des familles habitent ce logement depuis moins d'un an, 39% depuis 1 à 5 ans, 55% depuis plus de 5 ans ; 25% sont les premiers habitants du logement. La date de construction du logement était antérieure à 1955 dans 29%, comprise entre 1955 et 1969 dans 12%, et postérieure à 1969 dans 54% des cas. Pour six logements il n'a pas été possible de renseigner la période de construction.

La catégorie socioprofessionnelle des parents était composée de 7% d'artisans, 64% de cadres, 15% de professions intermédiaires, 11% d'employés, 1,5% d'ouvriers, 1,5% sans profession.

En moyenne le foyer comprenait $4,4 \pm 1,0$ personnes (médiane = 4), avec au minimum deux personnes et au maximum sept personnes dans le foyer.

III.3.2. Habitudes alimentaires

Concernant l'alimentation, 62% des enfants mangeaient à la cantine tous les jours d'école et 21% des enfants de façon moins fréquente (1 à 2 fois par semaine). Aucune cantine scolaire fréquentée par notre échantillon utilise des denrées provenant de l'agriculture biologique de façon quasi-exclusive. Cependant, un petit nombre de parents (4%) ont mentionné une fréquence d'un repas par mois préparé avec des produits de l'agriculture biologique dans la cantine de leur enfant. Les parents ont déclaré acheter des aliments de l'agriculture biologique dans 40% des cas, le plus fréquemment des fruits et légumes, suivis des laitages, des oeufs et des produits céréaliers. Néanmoins, aucune famille n'a rapporté un usage exclusif de produits biologiques, la fréquence

d'achat s'étalant de une fois par semaine à moins d'une fois par mois. Le régime alimentaire était sensiblement le même pour tous les enfants, aucun végétarisme n'était rapporté. Cependant, pour un petit groupe d'enfants (13%), une fréquence de consommation de moins de un fruit ou légume par jour était rapportée par les parents.

Les paramètres concernant l'alimentation, trop peu discriminants (consommation de fruits/légumes crus/cuits pendant l'enquête, fréquence de consommation de fruits/légumes, d'aliments biologiques), n'ont pas été étudiés lors de l'analyse bivariée.

III.3.3. Cadre de vie

La superficie moyenne du domicile était de $108 \pm 47 \text{ m}^2$ (médiane = 100 m^2), avec un minimum de 12 m^2 et un maximum de 400 m^2 . L'étage du domicile s'échelonnait de zéro (pour les maisons et appartements en rez-de-chaussée) à 27.

Un animal était présent dans 26%, plus d'un animal dans 6% et aucun animal dans 68% des foyers. Un chat ou un chien était présent dans 29% des foyers. La présence d'un chat ou d'un chien est plus fréquente dans les maisons que dans les appartements ($p=0,0008$), et est plus fréquente en Essonne que dans les deux autres départements ($p=0,006$).

Concernant l'environnement du logement, 55,5% des foyers possédaient un jardin privatif, 32% bénéficiaient d'une cour intérieure, 24% d'une cour paysagée, 95% de jardins attenants ou d'espaces verts à proximité (moins de 100 mètres du domicile) et 31,5% des domiciles donnaient sur une rue plantée d'arbres.

Concernant la présence de plantes vertes, 75% des familles avaient au moins une plante intérieure, 91% au moins une fois de temps en temps des bouquets de fleurs coupées, 55% des plantes extérieures (balcons, terrasses).

Une personne au moins fumait au domicile de façon régulière dans 24,6% des logements.

Cinquante-sept pour cent des parents ont déclaré une sortie de l'enfant dans un espace vert au moins une fois par semaine, 31% un séjour à la campagne au moins une fois par mois.

III.4. Enquête sur les pesticides au domicile

III.4.1. Présence de pesticides au domicile

Dans 94% des foyers, au moins un produit de type pesticide a été retrouvé, dont au moins un insecticide dans 93%, au moins un fongicide pour plantes dans 30%, et au moins un herbicide dans 32% des foyers. En moyenne, $3,7 \pm 2,6$ produits insecticides (médiane = 3, étendue 0 – 13), $0,6 \pm 1,1$ produits fongicides (médiane = 0, étendue 0 – 6), et $0,6 \pm 1,2$ produits herbicides (médiane = 0, étendue 0 - 9) étaient présents. En moyenne, $4,8 \pm 3,9$ (médiane = 4, étendue 0 – 18) produits pesticides étaient présents dans chaque foyer.

Les formes présentes au domicile étaient le plus souvent des bombes aérosols ou des sprays, suivies par les formulations liquides puis les plaquettes diffusives (nombre médian de 2, 1 et 1, respectivement). Les autres formulations les plus fréquentes étaient les poudres, suivies des pièges fermés et des shampoings.

La famille chimique d'insecticides la plus fréquente était celle des pyréthrinoïdes, présente dans 88,5% des logements (en moyenne $3,2 \pm 2,1$ composés par foyer), suivie des organophosphorés, dans 39% des logements (en moyenne $0,7 \pm 0,8$ composés par foyer). Au moins un insecticide appartenant à une autre famille était retrouvé dans 41% des foyers (carbamates 21,5%, dont propoxur 15,5%, fipronil 16%, dicofol 15,5%).

III.4.2. Nombre de pesticides utilisés durant les douze derniers mois

Quatre-vingt-sept pour cent des foyers ont utilisé au moins un produit pesticide durant l'année écoulée ; un nombre moyen de $3,6 \pm 3,0$ produits a été utilisé par foyer. Concernant les insecticides, en moyenne $2,8 \pm 2,1$ produits ont été utilisés dans 113 foyers (utilisation de 1 à 11 produits différents par foyer), 25% des foyers ont rapporté avoir utilisé au moins un produit fongicide et 29% au moins un produit herbicide (utilisation de 1 à 5 produits différents par foyer pour ces deux derniers types de pesticides).

Le fait d'utiliser des insecticides pour animaux est fortement associé à la présence d'un chat et/ou d'un chien au domicile actuellement ($p < 0,0001$). Par contre, la présence de plantes à l'intérieur du domicile n'est pas associée à l'utilisation de pesticides pour plantes d'intérieur ($p = 0,5$), alors que la présence de plantes à l'extérieur est associée à l'utilisation de pesticides à l'extérieur ($R_{\text{Spearman}} = 10,6$, $p = 0,001$).

Les fréquences d'utilisation étaient très variables, saisonnières (surtout au printemps et en été pour les insecticides du logement et pour les plantes, de façon plus prolongée pour les herbicides et fongicides), épisodiques (shampooing anti-poux, anti-parasitaires pour animaux, anti-acariens, foggers) ou continues, sur une période plus ou moins longue (plaquettes anti-moustiques, boules et plaquettes anti-mites, pièges anti-fourmis et anti-cafards). En outre, l'utilisation des « foggers » ne permet pas de retrouver les substances utilisées, car la bombe, à usage unique, est jetée après utilisation, et il n'a pas été possible aux personnes rapportant en avoir utilisé, même récemment, de se rappeler de la marque. Cette grande variété de types de produits, d'usages et de durée d'utilisation complique l'estimation des fréquences d'utilisation, ainsi que l'estimation de l'intensité des expositions potentielles des enfants. Par conséquent, la catégorisation par familles chimiques d'insecticides et la notion de fréquence d'utilisation n'ont pas été utilisées par la suite, dans les analyses statistiques.

De même, il est à noter que de nombreuses personnes n'ont pas conscience d'utiliser un produit mixte, ce qui est souvent le cas des traitements totaux pour les plantes ; ainsi, l'utilisation de fongicides est sous-évaluée par les parents, par rapport à celle d'insecticides. Ceci a été corrigé lors du recensement des produits présents au domicile et l'analyse de leur formulation chimique.

III.4.3. Autres sources urbaines d'exposition aux pesticides

Plus du quart des familles ont rapporté une désinsectisation du domicile par un professionnel, principalement pour lutter contre les cafards dans les logements collectifs (n=37), et contre les termites, capricornes ou vrillettes dans les maisons (n=9), depuis l'arrivée dans le logement. Il est à noter que 30 familles ne savent pas si un traitement termiticide a été effectué avant leur arrivée dans le logement.

Le type de produit utilisé est en général méconnu, sauf dans le cas d'une famille ayant rapporté un traitement termiticide récent (pyréthrinoïdes et fongicides). Le gel, jaune ou blanc, décrit par la majorité des parents rapportant un traitement anti-cafard par un professionnel était très probablement à base de fipronil.

Les traitements des arbres et plantations de la rue, de la résidence, des co-propriétés ou des jardins publics attenants sont en général méconnus, aucune information n'ayant été fournie à ce sujet par les organismes gestionnaires (syndics, municipalités, ...etc.).

III.5. Description de la pièce étudiée et des activités de l'enfant pendant l'enquête

La pièce où ont été effectués les prélèvements d'air et de poussières de sol était la salle de séjour dans la plupart des cas (82 %), de superficie moyenne $28,6 \pm 12,5 \text{ m}^2$ (médiane = 28 m^2), minimale 3 m^2 et maximale 63 m^2 . La pompe a pu être placée dans le couloir durant la nuit, ou pendant toute la durée de fonctionnement, en cas d'exiguïté des locaux. Le revêtement au sol était le plus souvent du parquet (44%), suivi du carrelage (38%), plus rarement de la moquette (8%) ou du linoléum (7%), et la présence de tapis a été observée dans 53% des pièces. Sur les murs, le revêtement le plus fréquent était de la peinture (61%), du papier peint (21%), ou d'autres types de revêtement (18%).

Le temps moyen passé par l'enfant (moyenne des trois jours précédant le recueil d'urine) au domicile était de $16,6 \pm 2,6$ heures par jour (médiane = 17 heures, soit 71% du temps journalier), à l'école ou au centre de loisirs de $4,7 \pm 2,2$ heures (médiane = 5,3 heures), à l'extérieur de $1,3 \pm 1,0$ heures (médiane = 1 heure), et enfin dans un autre habitat (nourrice, grands-parents, activités extrascolaires) de $1,3 \pm 1,7$ heures (médiane = 40 minutes). Les enfants ont passé en moyenne $3,5 \pm 2,1$ heures par jour dans la pièce étudiée (médiane 3,3 heures).

Pendant les trois jours de l'enquête, 48,5% des enfants ont eu un contact avec un ou des animaux, tous les enfants sauf un ont joué dehors au moins une fois, 44% ont manipulé des fruits ou des légumes et/ou jardiné, 97% ont consommé au moins une fois un fruit ou légume cru, 99% un fruit ou légume cuit.

Malgré nos consignes, le sol de la pièce a été nettoyé au moins une fois (balai et/ou aspirateur) pendant les trois jours de l'enquête dans 55% des familles. En moyenne, le temps séparant l'essuyage des mains du dernier lavage des mains de l'enfant était de $7,1 \pm 5,2$ heures (médiane = 6 heures), avec un temps minimum de 1 heure et maximum de 22 heures.

III.6. Description des distributions des pesticides mesurés

III.6.1. Pesticides non ou peu détectés

Dans l'air, les insecticides fipronil, cis et trans perméthrines et les herbicides atrazine, alachlore et oxadiazon n'ont jamais été détectés. L'herbicide métolachlore a été mesuré dans trois échantillons aériens, à une concentration maximale de 19 ng/m^3 .

Nous présentons ci-dessous rapidement les résultats concernant les pesticides chlorés dans les prélèvements de résidus cutanés et de poussières de sols, pour lesquels peu d'échantillons ont été analysés pour cause de problèmes techniques lors de la quantification (cf § III.2.).

Sur les 17 échantillons de résidus cutanés analysés en GC-ECD, l'alpha-endosulfan a été mesuré onze fois (niveau maximum = $25,3 \text{ ng/mains}$), la trans-perméthrine quatre fois (maximum = $752,0 \text{ ng/mains}$), la cis-perméthrine trois fois (maximum = $484,0 \text{ ng/mains}$), le chlorpyrifos, le lindane et l'oxadiazon deux fois (maxima de $13,6$, $11,1$ et $11,2 \text{ ng/mains}$, respectivement), l'alachlore, l'alpha-HCH et l'heptachlore époxyde B une fois chacun (niveaux de 74 , 5 et 4 ng/mains , respectivement).

Sur les onze prélèvements de poussières de sols effectués en GC-ECD, la trans-perméthrine a été retrouvée le plus fréquemment, (4/11, maximum = $4\ 118 \text{ ng/m}^2$), puis la cis-perméthrine (5/11, maximum = $2\ 637 \text{ ng/m}^2$), l'alpha-endosulfan (4/11, maximum = $36,4 \text{ ng/m}^2$), le lindane (3/11, maximum = 32 ng/m^2), l'alpha-HCH (2/11, maximum = 94 ng/m^2) et enfin une fois chacun, le bêta-endosulfan (14 ng/m^2) et le DDT (90 ng/m^2).

III.6.2. Les organochlorés dans l'air

Le tableau 1 ci-dessous décrit les distributions des niveaux en insecticides organochlorés dans l'air des logements franciliens. Tous les organochlorés de notre liste ont été détectés au moins une fois. Le lindane est détecté dans 114 logements sur 130, suivi de l'alpha-HCH, dans près d'un logement sur deux. L'endosulfan total (somme des concentrations en alpha et bêta endosulfan) et la

dieldrine sont détectés dans plus d'un logement sur cinq. Les autres OCs sont détectés dans 5% des logements ou moins.

Tableau 1. Fréquences de détection et niveaux en insecticides organochlorés dans l'air de 130 logements franciliens

OCs dans l'air intérieur (ng/m ³)	Fréquence de détection	Médiane	Percentile 75	Percentile 95	Maximum
lindane (gamma-HCH)	88%	2,90	5,50	24,30	209,30
alpha-HCH	49%	0,20	0,75	2,30	5,80
alpha-endosulfan	27%	nd*	0,30	3,10	11,90
beta-endosulfan	10%	nd	nd	0,60	1,75
4,4'-DDT	5%	nd	nd	nd	2,45
aldrine	4%	nd	nd	nd	5,40
dieldrine	20%	nd	nd	1,70	9,70
heptachlore	1,5%	nd	nd	nd	1,70
heptachlore-époxyde a	2,5%	nd	nd	nd	0,50
heptachlore époxyde b	4%	nd	nd	nd	0,50
alpha-chlordane	0,8%	nd	nd	nd	0,40
gamma-chlordane	0,8%	nd	nd	nd	0,35

*nd : inférieur à la limite de quantification de la méthode

Globalement, les concentrations en organochlorés les plus fréquemment détectés dans l'air sont corrélées, comme le montrent les résultats présentés dans le tableau 2 ci-dessous. Les corrélations avec les autres OCs n'ont pas été testées, les fréquences de détection étant trop faibles.

Tableau 2. Corrélations entre les teneurs en OCs dans l'air des logements

	lindane	alpha-HCH	endosulfan total
alpha-HCH	0,65 (<0,0001)*		
endosulfan total	0,40 (<0,0001)	0,26 (0,002)	
dieldrine	0,36 (<0,0001)	0,37 (<0,0001)	0,36 (<0,0001)

*Coefficient de corrélation de Spearman (p)

III.6.3. Les autres pesticides dans les différents milieux

Nous avons détaillé dans le tableau 3 les distributions des niveaux de pesticides détectés dans au moins 3% des échantillons pour un milieu donné. Le propoxur est le plus fréquemment détecté dans l'air et la terbutylazine sur les mains et dans les poussières de sol. Les niveaux les plus élevés sont observés pour le propoxur dans l'air et la trifluraline sur les mains des enfants et le sol de la pièce étudiée, la concentration maximale en trifluraline dans ce dernier milieu étant de 0,3 mg/m².

Les niveaux en propoxur dans l'air et sur les mains sont corrélés ($R_{\text{Spearman}}=0,19$, $p=0,03$). Nous n'avons pas observé de corrélation entre les autres milieux, ni avec les concentrations en IPP urinaire. Les niveaux en carbaryl et en propoxur sur les mains des enfants sont corrélés ($R_{\text{Spearman}}=0,58$, $p<0,0001$). Les niveaux en trifluraline et en terbutylazine sont faiblement, mais non

significativement corrélés sur les mains des enfants ($R_{\text{Spearman}}=0,15$, $p=0,08$), et fortement corrélés dans les poussières de sols ($R_{\text{Spearman}}=0,74$, $p<0,0001$).

Tableau 3. Fréquences de détection et niveaux en carbamates et en herbicides dans les différents milieux étudiés

		propoxur	carbaryl	atrazine	terbutylazine	trifluraline
Air intérieur (ng/m ³)	Fréquence de détection	44%	5%	0%	13%	9%
	Médiane	nd	nd		nd	nd
	Percentile 75	6	nd		nd	nd
	Maximum	280	140		34	62
Résidus cutanés (ng/mains)	Fréquence de détection	10%	6%	3%	25%	17%
	Médiane	nd	nd	nd	nd	nd
	Percentile 75	nd	nd	nd	nd	nd
	Maximum	425	4 911	76	235	1 597
Poussières de sols (ng/m ²)	Fréquence de détection	20%	9%	3%	43%	39%
	Médiane	nd	nd	nd	nd	nd
	Percentile 75	nd	nd	nd	263	1127
	Maximum	2 213	965	388	7 061	303 903
IPP(n=30)						
Urines (µg/g créatinine)	Fréquence de détection	50%				
	Médiane	12				
	Percentile 75	16				
	Maximum	75				

III.6.4. Les insecticides organophosphorés

III.6.4.1. Description des niveaux des six insecticides organophosphorés dans les différents milieux

Enfin, les résultats exploitables pour les six organophosphorés sont présentés dans le tableau 4 ci-dessous. Le chlorpyrifos, analysé par GC-ECD, n'a été mesuré pour tous les échantillons que sur les mousses PUF+filtres, les compresses étant inexploitables à cause de problèmes de saturation (voir précédemment, § III.2.).

Dans l'air, le diazinon est le plus fréquemment détecté, dans un logement sur cinq, suivi du dichlorvos, dans un logement sur sept, et les concentrations les plus élevées sont observées avec ces deux composés. Sur les mains des enfants par contre, le méthyl-parathion a été le plus fréquemment mesuré, les niveaux de contamination les plus élevés étant observés avec le malathion et le méthyl-parathion. Les OPs les plus fréquents, présents dans les poussières de sol de près du quart des logements de notre échantillon, sont le diazinon et le fenthion. Les concentrations les plus élevées atteignent 1 à 6 µg/m² de sol.

Tableau 4. Fréquences de détection et distribution des niveaux de six insecticides OPs dans les différents milieux étudiés

OPs		dichlorvos	fenthion	malathion	méthyl-parathion	chlorpyrifos	diazinon
Air intérieur (ng/m ³)	Fréquence de détection	14%	2,5%	7%	1%	10,5%	20%
	Médiane	nd	nd	nd	nd	nd	nd
	Percentile 95	12,9	nd	3,1	nd	2,1	6,0
	Maximum	422,5	7,2	5,6	3,3	7,7	300,9
Résidus cutanés (ng/mains)	Fréquence de détection	8,5%	14%	14%	15%	2/17	13%
	Médiane	nd	nd	nd	nd	nd	nd
	Percentile 95	27,5	53,2	37,6	34,0	12	24,4
	Maximum	114	280,9	598,8	549,4	13,6	240,2
Poussières de sols (ng/m ²)	Fréquence de détection	11%	15%	23%	14%	0/11	26%
	Médiane	nd	nd	nd	nd		nd
	Percentile 95	304,0	122,8	337,6	116,7		1 027,8
	Maximum	1 664,0	5 883,6	2 482,8	125,5		1 560,2

Les concentrations aériennes de chlorpyrifos et de diazinon ($R_{\text{Spearman}}=0,25$, $p=0,004$) ainsi que de chlorpyrifos et de propoxur ($R_{\text{Spearman}}=0,23$, $p=0,01$) sont corrélées.

Les niveaux cutanés en malathion et en dichlorvos ($R_{\text{Spearman}}=0,21$, $p=0,02$), en malathion et en méthyl-parathion ($R_{\text{Spearman}}=0,40$, $p<0,0001$), en dichlorvos et en méthyl-parathion ($R_{\text{Spearman}}=0,41$, $p<0,0001$) sont corrélés.

III.6.4.2. Description des niveaux des six métabolites urinaires d'insecticides organophosphorés

Le volume moyen de la miction matinale des enfants est de 178 ± 85 mL (étendue : 15 – 400 mL), avec un pH moyen de $6,1 \pm 0,5$ (étendue : 5,0 – 7,7). Les concentrations moyennes de créatinine urinaire sont de $1,06 \pm 0,38$ g/L (étendue : 0,11 - 2,12 g/L). Le tableau 5 présente les résultats pour les six DAPs en nmol/L et en nmol/g créatinine dans les 126 échantillons analysés.

Tableau 5. Fréquences de détection et distribution des six DAPs urinaires chez 126 enfants franciliens

		Fréquence de détection	Percentile 25	Médiane	Percentile 75	Percentile 95	Maximum
DMP	nmol/L	57,6%	nd	87,1	134,6	431,5	1 448,9
	nmol/g créatinine		nd	75,5	134,8	371,7	1 596,6
DMTP	nmol/L	48%	nd	nd	176,1	1 133,8	2 225,4
	nmol/g créatinine		nd	nd	159,1	791,6	1 689,8
DMDTP	nmol/L	17,6%	nd	nd	nd	196,2	689,9
	nmol/g créatinine		nd	nd	nd	174,7	499,5
DEP	nmol/L	28%	nd	nd	71,4	225,6	623,4
	nmol/g créatinine		nd	nd	46,5	245,7	528,3
DETP	nmol/L	7,2%	nd	nd	nd	58,8	358,8
	nmol/g créatinine		nd	nd	nd	59,5	245,7
DEDTP	nmol/L	0%	nd	nd	nd	nd	nd
	nmol/g créatinine		nd	nd	nd	nd	nd

Soixante-dix pour cent des enfants (88 enfants sur 126) ont excrété au moins un de ces six dialkylphosphates ; la moyenne est de $1,6 \pm 1,4$ métabolites urinaires mesurés par échantillon d'urine. Le nombre de DAPs urinaires par enfant va de zéro à cinq, le DEDTP n'étant jamais détecté. Les métabolites méthyl (DMP et DMTP surtout) sont plus fréquents que les métabolites éthyl : 65% des enfants excrètent au moins un métabolite méthyl et seulement 30% un métabolite éthyl. Le DMP est le métabolite le plus fréquemment mesuré, mais les concentrations les plus élevées sont observées avec le DMTP et dépassent $1,6 \mu\text{mol/g}$ créatinine.

III.6.4.3. Comparaison et corrélations entre les niveaux en méthyl-OPs, en éthyl-OPs et en OPs totaux dans les différents milieux

Comme indiqué dans la partie méthodologie (II.7.), nous avons calculé la somme des concentrations molaires en méthyl-OPs (dichlorvos, fenthion, malathion et méthyl-parathion), en éthyl-OPs (diazinon et chlorpyrifos) et la somme des concentrations molaires des six OPs. Nous avons calculé également la somme des concentrations molaires des trois métabolites diméthyl (DMP, DMTP et DMDTP) et des trois métabolites diéthyl (DEP, DETP et DEDTP). Le tableau 6 ci-dessous présente les distributions de ces sommes de concentrations molaires.

Les niveaux les plus élevés sont observés pour les méthyl-OPs dans les trois types de milieux, ainsi que pour les métabolites méthyl. Globalement, un peu plus de 40% des prélèvements d'air et de résidus cutanés et plus de la moitié des prélèvements de poussières de sols sont contaminés par au moins un insecticide organophosphoré.

Nous avons ensuite recherché d'éventuelles corrélations entre les niveaux molaires en méthyl-OPs, éthyl-OPs et OPs totaux dans les différents milieux ainsi qu'avec les DAPs urinaires, en utilisant le test de corrélation de Spearman. Les résultats sont présentés dans le tableau 10 ci-dessous.

Les niveaux en méthyl-OPs sont corrélés dans les trois types de milieu, mais aucune corrélation n'est observée avec les métabolites urinaires diméthyl. Les niveaux en éthyl-OPs sont corrélés uniquement entre l'air et les mains et l'air et le sol, et aucune corrélation n'est observée avec les métabolites urinaires diéthyl. Aucune corrélation n'est observée entre les niveaux d'OPs totaux dans les différents milieux, ni avec la somme totale des métabolites urinaires.

Le nombre d'OPs différents détectés par prélèvement de poussières de sols est corrélé avec celui observé dans l'air du même logement, et sur les mains de l'enfant correspondant.

Par ailleurs, les métabolites urinaires méthyl et éthyl sont corrélés chez un même enfant ($R_{\text{Spearman}}=0,37$, $p<0,0001$). Par contre, les niveaux en méthyl-OPs et en éthyl-OPs ne sont pas corrélés pour un même prélèvement d'air, de résidus cutanés ou de poussières de sols.

Tableau 6. Fréquence de détection et distribution des sommes molaires de méthyl OPs, d'éthyl OPs et des six OPs et des sommes molaires de méthyl-DAPs, d'éthyl-DAPs et des six DAPs

OPs		Méthyl-OPs	Éthyl-OPs	OPs totaux
Air intérieur (pmol/m ³)	Fréquence de détection	21%	26%	42%
	Médiane	nd	nd	nd
	Percentile 75	22	5	33
	Maximum	1 927	990	1 930
Résidus cutanés (pmol /mains)	Fréquence de détection	35%	13%	43%
	Médiane	nd	nd	nd
	Percentile 75	235	10	266
	Maximum	2 463	789	2 473
Poussières de sols (pmol/m ²)	Fréquence de détection	43%	26%	55%
	Médiane	nd	nd	839
	Percentile 75	887	78	1 740
	Maximum	22 640	5 126	22 680
		Méthyl-DAPs	Ethyl-DAPs	DAPs totaux
Urines (nmol/g créatinine)	Fréquence de détection	65%	30%	70%
	Médiane	132	nd	154
	Percentile 75	341	62	392
	Maximum	2 751	566	3 217

Tableau 7. Corrélations entre les sommes molaires d'OPs dans les différents milieux et avec les DAPs urinaires

Méthyl OPs	Air	Mains	Sols
Mains	0,18 (0,04)		
Sols	0,28 (0,05)	0,36 (0,01)	
DAPs urinaires	NS	NS	NS
Ethyl OPs	Air	Mains	Sols
Mains	0,20 (0,03)		
Sols	0,30 (0,02)	NS	
DAPs urinaires	NS	NS	NS
OPs Totaux	Air	Mains	Sols
Mains	NS		
Sols	NS	NS	
DAPs urinaires	NS	NS	NS
Nombre d'OPs	Air	Mains	
Mains	NS		
Sols	0,41 (0,0007)	0,42 (0,0006)	

Finalement, pour tous les pesticides mesurés, et pour les différents milieux échantillonnés, nous observons une grande dispersion des valeurs, avec des maxima de 10 à plus de 100 fois supérieurs aux 75^{èmes} percentiles, et souvent au moins 50% des échantillons présentant une contamination inquantifiable ou très proche de la limite de quantification (exception faite du lindane).

III.7. Analyse bivariée

Les variables quantitatives retenues pour cette analyse bivariée sont les concentrations de lindane et d'alpha-HCH dans l'air, les niveaux en OPs totaux et en propoxur dans l'air, sur les mains et dans les poussières de sols, ainsi que les concentrations urinaires en DAPs totaux et en IPP. Nous avons également étudié l'influence de certains paramètres sur les niveaux d'herbicides (atrazine, terbutylazine et trifluraline) sur les mains et dans les poussières de sol.

Nous avons ensuite recherché quels paramètres pouvaient influencer le nombre de pesticides totaux, ainsi que le nombre d'organochlorés, le nombre d'OPs et le nombre d'autres insecticides, mesurés dans un prélèvement d'air donné. Les paramètres pouvant influencer le nombre d'OPs différents mesurés sur les mains des enfants, ainsi que dans les poussières de sols, et le nombre de DAPs urinaires différents mesurés chez un même enfant, ont été également recherchés.

III.7.1. Niveaux en lindane et en alpha-HCH dans l'air

Le tableau 8 ci-dessous présente les paramètres pour lesquels une différence significative des concentrations en lindane dans l'air intérieur des 130 logements sont observées.

Les niveaux en lindane dans l'air intérieur sont plus élevés dans les maisons, comparativement aux appartements et également dans les logements situés au rez-de-chaussée, mais au-delà l'étage n'est pas un facteur associé aux niveaux de lindane.

L'utilisation d'insecticides et la non-intervention d'un spécialiste dans le logement sont également associées à des concentrations supérieures en lindane. Les cadres habitent dans des logements présentant des niveaux significativement plus élevés de lindane que les non cadres.

La saison de l'enquête et l'aération de la pièce (passive ou active) pendant l'enquête n'influencent pas significativement les niveaux de lindane observés dans l'air intérieur des logements. De même, la mention d'un traitement termiticide passé, ainsi que la date de construction du logement, ne sont pas significativement associés aux niveaux aériens de lindane dans les logements étudiés.

Le tableau 9 présente les paramètres associés aux concentrations logarithmiques en lindane dans l'air intérieur, d'après l'analyse de variance. Les facteurs significativement associés à des variations des niveaux de lindane dans l'air sont les mêmes, le type de logement et la catégorie socioprofessionnelle des parents. Nous avons créé une nouvelle variable, qui intègre le type et l'ancienneté du logement, et on observe effectivement un effet additionnel de ces deux paramètres sur les teneurs en lindane, bien que la différence soit principalement due au type de logement.

Tableau 8. Facteurs influençant les concentrations aériennes en lindane

Variable étudiée	Lindane dans l'air (ng/m ³)			p*
	N	Médiane	Etendue	
Type de logement				
appartement	57	2,0	nd-18,0	<0,0001
maison et divers	73	4,3	nd-209,3	
Etage du domicile				
rez-de-chaussée	76	3,8	nd-209,3	0,01
étages 1 et 2	25	2,1	nd-8,3	
étages supérieurs	29	2,1	nd-18,0	
Intervention d'un spécialiste au domicile				
oui	49	1,95	nd-64,4	0,01
non	81	3,35	nd-209,3	
Utilisation d'insecticides dans le logement				
oui	97	3,1	nd-209,3	0,05
non	33	2,0	nd-31,2	
Catégorie socioprofessionnelle				
cadres	83	3,5	nd-209,3	0,0007
non-cadres	46	1,8	nd-49,0	

*Test de Kruskal-Wallis

Tableau 9. Déterminants des concentrations de lindane dans l'air intérieur : analyse de variance

Lindane dans l'air intérieur				p*
Moyenne géométrique (écart-type géométrique)				
Type de logement				
Appartement (n=57)		Maison (n=73)		<0,0001
0,18 (0,47)		0,64 (0,55)		
CSP				
non cadre (n=46)		Cadre (n=83)		0,0009
0,22 (0,55)		0,56 (0,54)		
Aération de la pièce				
Non (n=38)		Oui (n=92)		0,36
0,51 (0,46)		0,41 (0,60)		
Saison de l'enquête				
Printemps-été (n=69)		Automne-hiver (n=61)		0,41
0,48 (0,53)		0,40 (0,61)		
Intervention d'un spécialiste au domicile				
Non (n=81)		Oui (n=49)		0,035
0,52 (0,51)		0,31 (0,63)		
Type et ancienneté du logement				
Appartement récent (n=35)	Appartement ancien (n=16)	Maison récente (n=50)	Maison ancienne (n=21)	0,0004
0,28 (0,32)	0,31 (0,29)	0,66 (0,42)	0,70 (0,42)	

* ANOVA ou test de Brown-Forsythe

Concernant l'alpha-HCH, le tableau 10 résume les paramètres associés aux niveaux observés dans l'air intérieur des logements. Les déterminants de la concentration en alpha-HCH sont assez proches de ceux du lindane, comme le montre le tableau 10 : le type de logement et l'étage, ainsi que la non-intervention d'un spécialiste au domicile. La catégorie socio-professionnelle "cadres" est toujours associée à des niveaux plus élevés en alpha-HCH. Ces résultats confortent ceux observés pour le lindane.

La saison de l'enquête et l'aération de la pièce (passive ou active) pendant l'enquête n'influencent pas significativement les niveaux d'alpha-HCH observés dans l'air intérieur des logements. La mention d'un traitement termiticide passé, ainsi que la date de construction du logement (quels que soient les regroupements faits), ne sont pas significativement associés aux niveaux d'alpha-HCH dans l'air intérieur.

Tableau 10. Facteurs influençant les concentrations aériennes en alpha-HCH

Variable étudiée	Alpha-HCH dans l'air (ng/m ³)			p*
	N	Médiane	Étendue	
Type de logement				
appartement	57	Nd	nd-2,3	<0,0001*
maison et divers	73	0,6	nd-5,8	
Intervention d'un spécialiste au domicile				
oui	49	Nd	Nd-4,3	0,0004
non	81	0,4	Nd-5,8	
Catégorie socioprofessionnelle				
cadres	83	0,4	Nd-5,8	0,0009
non-cadres	46	nd	Nd-5,3	
Étage du domicile				
rez-de-chaussée	76	0,5	Nd-5,8	0,0002
étages 1 et 2	25	nd	Nd-1,7	
étages supérieurs	29	nd	Nd-2,3	

* Test de Kruskal-Wallis

L'influence de la catégorie socioprofessionnelle sur les concentrations aériennes de lindane et d'alpha-HCH nous a conduits à rechercher les intercorrélations entre les variables explicatives. Nous avons étudié ces interactions en utilisant le test du chi-deux de Pearson.

Nous avons effectivement retrouvé une interaction entre la date de construction du logement et la catégorie socioprofessionnelle, les cadres habitant plus fréquemment un logement ancien que les non-cadres (p=0,002). Nous avons également retrouvé une répartition significativement différente des CSP selon le type de logement, les cadres vivant plus fréquemment en maison individuelle que les non-cadres (p=0,01), selon le département, (p=0,01) et selon l'étage du domicile (p=0,04). La superficie du logement est également supérieure pour les cadres (p=0,0006) et la présence d'un jardin ou d'une cour paysagée plus fréquente (p=0,007). Par contre, la CSP n'interagit pas avec le fait d'avoir un chat ou un chien dans le foyer.

III.7.2. Niveaux en OPs dans les différents milieux et en DAPs urinaires

Le tableau 11 montre les facteurs influençant les niveaux en OPs dans l'air des logements. L'aération passive des locaux et l'utilisation de produits anti-poux, mais aussi le nombre de plantes dans la maison et l'absence d'un jardin sont associés significativement aux niveaux en OPs dans l'air, quoique les niveaux médians et l'étendue des concentrations soient très comparables. Le nombre d'insecticides utilisés est associé, mais sans atteindre la significativité, aux niveaux d'OPs dans l'air intérieur.

Tableau 11. Facteurs influençant les niveaux en insecticides OPs dans l'air des logements

Variable étudiée	Somme totale des OPs dans l'air ($\mu\text{mol}/\text{m}^3$)			p*
	N	Médiane	Etendue	
Aération passive de la pièce				
Oui	70	26	nd-1930	0,05
Non	60	nd	nd-1012	
Présence de plantes à l'intérieur du logement				
Une ou aucune	22	29	nd-1012	0,05
Deux	43	nd	nd-87	
Trois ou plus	65	nd	nd-1930	
Utilisation d'insecticides anti-poux				
Oui	72	nd	nd-1930	0,02
Non	58	nd	nd-1012	
Présence d'un jardin ou d'une cour paysagée				
Oui	102	nd	nd-1930	0,04
Non	28	31	nd-813	
Nombre d'insecticides utilisés l'année passée				
Deux ou moins	65	26	nd-144	0,07
Trois ou plus	65	nd	nd-1930	

*Test de Kruskal-Wallis

Le type de logement n'influence pas significativement les niveaux d'insecticides OPs totaux dans l'air. Les logements les plus récents (après 1969) présentent les niveaux d'OPs dans l'air plus faibles que les logements anciens ($p=0,12$). Nous n'avons pas observé de différences significatives de niveaux d'OPs totaux dans l'air des logements selon la saison.

En revanche, les niveaux d'OPs dans les résidus cutanés sont associés au type de logement et à la saison, les niveaux étant plus élevés pour les enfants vivant en appartement, et pour les prélèvements effectués en automne-hiver, comme nous pouvons le voir dans le tableau 12.

Tableau 12. Facteurs influençant les niveaux en insecticides OPs sur les mains des enfants

Variable étudiée	Somme totale des OPs sur les mains (pmoles)			p*	
	N	Médiane	Etendue		
Type de logement					
	appartement	56	193	nd-1137	0,035
	maison et divers	73	nd	nd-2473	
Saison de l'enquête					
	Printemps-été	68	nd	nd-979	0,015
	automne-hiver	61	198	nd-2473	
Présence de plantes à l'intérieur du logement					
	Aucune ou une	21	222	nd-1137	0,025
	Deux	43	nd	nd-702	
	trois ou plus	65	173	nd-2473	

* Test de Kruskal-Wallis

Plus précisément, les niveaux en méthyl-OPs sur les mains diffèrent selon la saison (niveaux légèrement supérieurs en automne-hiver, $p=0,001$), mais pas les niveaux en éthyl-OPs. Le nombre d'OPs détectés sur les mains est sensiblement supérieur en automne-hiver (médianes de 1 *versus* 0, $p=0,005$). Si l'on étudie les quatre saisons séparément, les niveaux en OPs sur les mains sont significativement plus élevés en été (médiane=216) et en automne (médiane=256), qu'au printemps et en hiver ($p=0,0004$). La saison où le nombre moyen d'OPs sur les mains est le plus élevé est l'automne ($p=0,0002$).

Le contact avec des plantes (jardinage, manipulation de fruits et légumes) ou des animaux pendant l'enquête, de même que la durée séparant l'essuyage des mains par l'enquêteur du dernier lavage des mains ne sont pas significativement associés aux niveaux d'OPs mesurés sur les mains des enfants.

Niveaux en OPs totaux dans les poussières de sol

Concernant les prélèvements de poussières de sol, les niveaux en OPs totaux ne diffèrent pas significativement selon la saison, tandis que le nombre d'OPs détectés dans les poussières de sol est sensiblement supérieur en automne-hiver, quoique de façon non significative (médianes de 1 *versus* 0, $p=0,07$). Ni le type, ni l'étage du logement, ni la présence de tapis ou de moquettes, ni le nettoyage du sol pendant l'enquête n'apparaissent influencer significativement les niveaux d'OPs dans les poussières de sol.

Concentrations de DAPs urinaires totaux

Le traitement termiticide du logement apparaît être le seul facteur significativement associé à des taux plus élevés de DAPs urinaires (médiane 493 *versus* 123 nmol/g créatinine, $p=0,006$) et à un nombre supérieur de DAPs différents dans les urines (nombre médian de 3 *versus* 1 DAPs urinaires différents, $p=0,03$).

Aucune différence significative de niveaux de DAPs urinaires n'a été retrouvée selon le genre, l'âge ou les autres utilisations d'insecticides, ni selon la quantité d'insecticides utilisée durant l'année écoulée. De même, le type de logement et la saison de l'enquête ne sont pas associés à des niveaux différents de DAPs urinaires. Les facteurs d'exposition aux OPs, tels que l'utilisation d'insecticides, l'intervention d'un spécialiste au domicile et le contact avec des animaux ou des plantes pendant l'enquête, ne semblent pas influencer le nombre de DAPs excrétés. Le tabagisme au domicile n'influence pas les niveaux de DAPs urinaires de l'enfant.

La présence d'un chat et/ou d'un chien n'était pas associée à des niveaux plus élevés en OPs dans l'air, sur les mains de l'enfant ni dans les poussières de sol. La présence d'un jardin ou d'une cour paysagée au domicile n'était pas associée aux niveaux d'OPs sur les mains de l'enfant, dans les poussières de sol ou aux niveaux de DAPs urinaires. Il en est de même pour la présence de jardins publics ou d'espaces verts à moins de 100 mètres du logement.

III.7.3. Niveaux en propoxur dans les différents milieux

Le type de logement n'est pas associé à des taux différents de propoxur dans l'air ni sur les mains des enfants, ni dans les poussières de sol.

Par contre, le propoxur est mesuré à une concentration médiane de 4,0 ng/m³ (étendue : nd - 280 ng/m³) dans l'air intérieur en printemps-été, et inférieure à limite de quantification (étendue : nd-39,7 ng/m³) en automne-hiver (p<0,0001). De même, les niveaux cutanés en propoxur diffèrent significativement selon la saison ; les niveaux médians sont inférieurs à la limite de quantification pour les deux saisons, mais la valeur la plus élevée est de 425 ng en printemps-été versus 66,3 ng en automne-hiver (p=0,003). Les niveaux de propoxur dans les poussières, quoique plus élevés en printemps-été (maxima de 2213 *versus* 520 ng/m²), ne diffèrent pas significativement.

Le contact avec des plantes pendant l'enquête, de même que l'heure du dernier lavage des mains, n'influencent pas significativement les niveaux en propoxur mesurés sur les mains des enfants.

Concernant l'IPP urinaire, bien que le dosage n'ait été effectué que sur 30 échantillons (tableau 13), nous observons que les enfants habitant en maison excrètent des quantités significativement supérieures d'IPP, et une tendance est observée en relation avec la présence d'un chat ou d'un chien à domicile.

Par contre, aucune différence significative de niveaux d'IPP urinaire n'a été observée selon le contact avec un animal pendant l'enquête, ni selon le genre, l'âge, la saison ou les différents types d'utilisation d'insecticides ni selon la quantité d'insecticides utilisée durant l'année écoulée.

Tableau 13. Facteurs influençant les niveaux d'IPP urinaire

Variable étudiée	IPP $\mu\text{g/g}$ créatinine (n=30)			p*
	N	Médiane	Etendue	
Type de logement				
appartement	9	9,5	nd-16,0	0,035
maison et divers	21	14,1	5,5-75,1	
Présence d'un chat et/ou d'un chien au domicile				
oui	7	14,7	9,3-29,7	0,12
non	23	11,2	nd-75,1	

* Test de Kruskal-Wallis

III.7.4. Niveaux en herbicides dans les différents milieux

Les niveaux d'herbicides sur les mains des enfants ne diffèrent pas significativement selon le type de logement, mais sont plus élevés en automne-hiver pour la terbutylazine (maxima 235 ng *versus* 96 ng $p=0,003$) et pour la trifluraline (1 597 ng *versus* 165 ng, $p=0,02$). Ceci est également le cas pour les niveaux en terbutylazine et trifluraline sur le sol, significativement plus élevés en automne-hiver (valeurs médianes de 235 et 1 257 ng/m^2 *versus* inférieures à la limite de quantification, $p<0,0001$).

Le contact avec des plantes pendant l'enquête de même que l'heure du dernier lavage des mains n'influencent pas significativement les niveaux en herbicides mesurés sur les mains des enfants.

III.7.5. Nombre de pesticides, d'OCs, d'OPs et d'autres insecticides détectés dans l'air

Le tableau 14 résume les différents facteurs semblant influencer le nombre total de substances différentes retrouvées dans un même prélèvement d'air. Le nombre de pesticides différents dans l'air est significativement plus élevé dans les maisons, pendant la période printemps-été et en présence de plantes à l'extérieur du domicile. Le nombre total de pesticides différents dans l'air est significativement plus faible en hiver, comparativement aux trois autres saisons ($p=0,0002$). L'aération de la pièce, passive ou active, n'a pas été retrouvée comme influençant significativement le nombre de pesticides mesurés dans l'air.

Si l'on considère chaque famille chimique séparément, le nombre moyen d'organochlorés détectés dans l'air diminue, bien que de façon non significative, de $2,4 \pm 1,7$ au printemps-été à $1,9 \pm 1,3$ en automne-hiver ($p=0,10$). Le nombre d'autres insecticides (propraxur, carbamate, fipronil, pyréthrinés) diminue de $1,7 \pm 0,6$ à $0,2 \pm 0,4$ (médiane de 1 en saison printemps-été, de 0 en saison automne-hiver, $p<0,0001$) ; ceci est illustré surtout par le propraxur (voir paragraphe précédent). Par contre, le nombre d'OPs ne diffère pas selon la saison, et le nombre d'herbicides dans l'air est significativement plus élevé en automne-hiver qu'au printemps-été ($0,4 \pm 0,6$ *versus* $0,1 \pm 0,3$, $p=0,015$).

Le tabagisme au domicile n'influence pas le nombre d'organochlorés ou le nombre d'OPs mesurés dans l'air, ni le nombre total de pesticides mesurés dans l'air.

Nous avons observé une faible corrélation entre le nombre de pesticides mesurés dans l'air et le nombre de pesticides utilisés durant l'année ($R_{\text{Spearman}}=0,14$, $p=0,12$).

Tableau 14. Facteurs influençant le nombre total de pesticides détectés dans l'air

Variable étudiée	Nombre total de pesticides détectés dans l'air			p*
	N	Moyenne (écart-type)	Médiane (étendue)	
Type de logement				
appartement	57	3,0 (2,0)	3,0 (0-8)	0,04
maison et divers	73	3,8 (1,9)	4,0 (0-12)	
Saison de l'enquête				
printemps-été	69	3,7 (1,9)	4,0 (0-12)	0,024
automne-hiver	61	3,1 (2,0)	3,0 (0-8)	
Date de construction				
avant 1955	38	3,6 (2,1)	3,0 (1-12)	0,05
1955-1969	16	3,8 (1,7)	3,5 (2-8)	
après 1969	70	3,1 (1,9)	3,0 (0-8)	
Présence de plantes à l'extérieur du logement				
aucune	24	3,0 (1,8)	3,0 (0-7)	0,03
une ou deux	54	3,2 (2,1)	3,0 (0-8)	
trois ou plus	52	3,9 (1,9)	4,0 (1-12)	
Nombre d'insecticides utilisés l'année passée				
un ou aucun	37	3,0 (1,8)	3,0 (0-8)	0,06
deux ou trois	54	3,8 (1,8)	4,0 (0-7)	
plus de trois	39	3,4 (2,2)	3,0 (0-12)	

* Test de Kruskal-Wallis

III.8. Régression linéaire multiple

III.8.1 Concentrations de lindane dans l'air intérieur

Le modèle de régression linéaire multiple permet de mettre en évidence le rôle de différents paramètres sur les niveaux en lindane (tableau 15).

Tout d'abord, il apparaît que les maisons, et plus précisément les maisons anciennes (construites avant 1955), présentent des taux significativement plus élevés de lindane que les autres types de logement.

La catégorie socioprofessionnelle est, elle aussi, significativement associée aux concentrations en lindane ; il semble que les familles de la catégorie « cadres » vivent dans des logements où les niveaux de lindane sont supérieurs à ceux des logements des familles de la catégorie « non-cadres ».

Tableau 15. Déterminants des niveaux en lindane dans l'air intérieur de 130 logements franciliens : modèle de régression linéaire multiple

Log lindane ($r^2=0,22$)		$\beta \pm SE (p)$
Type et ancienneté du logement		
	(maison ancienne <i>versus</i> maison récente <i>versus</i> appartement ancien <i>versus</i> appartement récent)	0,17 \pm 0,06 (0,01)
Etage du domicile	augmentation de 1 étage	0,01 \pm 0,02 (0,45)
Superficie du domicile	augmentation de 1 m ²	0,001 \pm 0,0012 (0,32)
Présence de jardins ou espaces verts à proximité du logement	oui <i>versus</i> non	0,06 \pm 0,14 (0,65)
Aération de la pièce pendant l'enquête	oui <i>versus</i> non	- 0,06 \pm 0,11 (0,57)
Saison de l'enquête	automne – hiver <i>versus</i> printemps - été	-0,04 \pm 0,10 (0,75)
CSP	(cadre <i>versus</i> non cadre)	0,26 \pm 0,11 (0,02)
Intervention d'un spécialiste au domicile	oui <i>versus</i> non	0,10 \pm 0,12 (0,43)
Nombre de pesticides utilisés l'année passée	augmentation de 1	0,02 \pm 0,02 (0,35)

β : coefficient de régression ; SE : écart-type ; r^2 : coefficient de détermination

Aucune association n'est retrouvée avec la superficie ou l'étage du domicile, ni avec la présence d'espaces verts ou de jardins à proximité du logement. Aucun impact de l'aération de la pièce ou de la saison de l'enquête n'est mis en évidence lors de l'analyse multivariée.

Concernant les paramètres favorisant l'exposition aux pesticides, l'intervention d'un spécialiste de la désinsectisation et le nombre de pesticides utilisés l'année passée ne sont pas associés aux concentrations de lindane dans l'air intérieur.

III.8.2. Niveaux en insecticides organophosphorés, en propoxur et en métabolites urinaires

Concernant les niveaux en OPs dans l'air, la présence de plantes à l'intérieur du logement semble être associée à des taux plus faibles d'OPs ($\beta \pm SE = - 0,6 \pm 0,14$), tandis que la proximité de jardins, cours paysagées ou espaces verts est associée à des niveaux plus élevés d'OPs ($\beta \pm SE = 0,62 \pm 0,25$). La présence de plantes à l'intérieur du logement est également associée à des teneurs plus faibles en OPs dans les poussières de sols ($\beta \pm SE = - 0,14 \pm 0,04$). Les niveaux d'OPs sur les mains des enfants sont significativement plus élevés en automne - hiver par rapport à la période printemps - été ($\beta \pm SE = 0,11 \pm 0,04$).

La concentration en métabolites urinaires (somme des concentrations molaires des six DAPs) est significativement plus élevée pour les enfants dont les parents ont mentionné la réalisation d'un traitement anti-termite du logement ($\beta \pm SE = 0,67 \pm 0,23$).

L'analyse multivariée ne permet pas de montrer d'association entre les niveaux en métabolites urinaires et les niveaux en OPs dans l'air intérieur des logements et sur les mains des enfants.

Concernant l'IPP urinaire, malgré le faible nombre de valeurs, une association significative a été observée avec le type de logement (maison *versus* appartement, $\beta \pm SE = 0,20 \pm 0,09$).

Les niveaux en propoxur dans l'air intérieur et sur les mains des enfants semblent significativement plus élevés pendant la période printemps – été (automne-hiver *versus* printemps-été, $\beta \pm SE = - 0,75 \pm 0,18$ et $- 0,29 \pm 0,11$). Les niveaux de propoxur sur les sols sont plus faibles en présence de tapis et/ou de moquettes dans la pièce (revêtement rugueux *versus* lisse, $\beta \pm SE = - 0,26 \pm 0,11$).

IV. Discussion

Cette partie de notre travail de thèse concerne donc l'application aux enfants vivants en Ile-de-France des outils d'évaluation précédemment mis au point dont la faisabilité avait été vérifiée auprès d'une population d'adultes.

Il s'agit de la première étude de ce type en France, qui nous permet de tirer un grand nombre d'informations, aussi bien sur les pesticides détectés dans différents milieux que sur leurs niveaux dans ces milieux.

Avant de reprendre l'ensemble des résultats, un certain nombre de commentaires sont à faire sur la méthodologie employée.

Considérant le déroulement de l'étude et des mesurages, le choix de l'âge des enfants à recruter était lié au fait qu'à cet âge, les enfants jouent encore au sol, à l'extérieur comme à l'intérieur, mais sont déjà capables de participer de façon active à l'enquête et de recueillir leurs urines. Comme nous l'avons vu lors de l'estimation de la durée séparant l'heure du dernier lavage des mains du moment où l'essuyage des mains de l'enfant a été effectué par l'enquêteur, les enfants de cet âge ne se lavent pas spontanément et donc peu souvent les mains au cours d'une journée, ce qui est important dans la mesure où l'essuyage des mains doit refléter le plus fidèlement possible les différentes occasions d'exposition rencontrées pendant les activités journalières.

Cet âge de 6-7 ans correspond au cours préparatoire de l'école primaire ; cependant, sur le terrain, nous avons recruté également quelques enfants de CE1 ou de grande section de maternelle, ce qui a eu pour conséquence d'élargir quelque peu l'étendue de l'âge des enfants.

Le critère discriminant de recrutement à l'inclusion a été le type de logement. Concernant les zones géographiques, le Val d'Oise est le département où nous avons eu le plus grand nombre d'écoles sans aucune réponse positive, ce qui explique le nombre d'enfants recrutés inférieur à celui de l'Essonne. Par contre, dans certaines écoles de l'Essonne, un taux de réponse beaucoup plus élevé que ceux observés auparavant, nous a amené à ne pouvoir recruter tous les enfants dont les parents avaient répondu. En été, la majorité des enfants de notre étude partant en vacances pendant presque deux mois, il n'a pas été possible d'effectuer autant de prélèvements que pendant la période scolaire, malgré la plus grande disponibilité des parents. Le rythme des prélèvements pendant les petites vacances scolaires a par contre été comparable à celui des périodes d'école.

En pratique, la principale difficulté que nous avons rencontrée a concerné le recrutement des enfants. En effet, le recrutement par le biais des écoles élémentaires d'Ile de France, et notamment les contacts téléphoniques avec les directeurs d'établissement, ont nécessité un temps important, et ce, pour plusieurs raisons. Premièrement, les directeurs des écoles, excepté dans Paris intra-muros, ont charge d'enseignement, il s'est avéré par conséquent difficile d'arriver à les joindre. Ensuite, plusieurs directeurs nous ont demandé des garanties supplémentaires avant d'accepter de nous

rencontrer. Enfin, certains directeurs d'école ont observé un mouvement de grève de leurs activités administratives durant la période de l'étude. Par ailleurs, l'intervention de l'enquêteur dans les classes afin de présenter l'étude aux enfants n'a pas amélioré de façon sensible le taux de réponse des familles (qui reste, globalement, de 5% par classe). Etant donné le temps consacré aux déplacements afin de rencontrer les équipes enseignantes, nous avons alors décidé d'étendre le recrutement à toutes les classes de cours préparatoire des établissements sélectionnés, et de recruter en parallèle des enfants dans l'entourage des enfants déjà recrutés. Ce second type de recrutement, quoique sans modification des critères d'inclusion, a pu entraîner une homogénéité relativement plus importante de notre échantillon de population, notamment en ce qui concerne les catégories socioprofessionnelles.

Pour un sous-échantillon de la population enfantine, nous avons effectué un essuyage de sol, dans la pièce où s'est déroulé le prélèvement d'air, afin de mesurer les pesticides de notre liste dans les poussières déposées. En effet, la plupart des substances recherchées étant semi-volatiles, il nous a paru intéressant d'étudier leur répartition entre l'air intérieur et les poussières du sol. Ceci nous permet également de tester la corrélation avec la présence de résidus sur les mains de l'enfant, ce qui nous apporte des informations supplémentaires quant à l'origine possible de la contamination. Le sol de la pièce (celle où est posée la pompe) a été essuyé selon une technique d'essuyage, simple et reproductible et utilisée par de nombreuses équipes, notamment lors de l'étude MNCPEs, et par l'équipe de Fenske et coll (146).

Pour ce qui est du pré-traitement des échantillons, comme nous l'avons vu, le soxhlet est la méthode d'extraction la plus satisfaisante par rapport aux pesticides que nous avons choisi d'analyser. Cette technique implique un temps de traitement important, et ne permet pas d'extraire beaucoup d'échantillons en même temps. A l'avenir, une étude de mise au point de l'extraction à l'ASE serait souhaitable, afin d'optimiser les paramètres tels que pression et température, avant d'envisager son utilisation pour l'analyse de pesticides. En effet, la technique d'extraction accélérée par solvant, en augmentant la température et la pression, est à la fois plus économique et plus écologique (volumes de solvants utilisés beaucoup plus faibles), et permettrait certainement d'envisager une étude en population incluant un plus grand nombre de participants, et autorisant des mesures répétées à différentes saisons pour un même sujet ou logement.

Les difficultés rencontrées en analyse après extraction des compresses pour l'essuyage des mains des enfants, que nous n'avions pas rencontrées avec les adultes, soulèvent la question des purifications post-extraction. Les techniques de purification sur phase solide (alumine, silice, florisil[®], chromatographie d'exclusion stérique), éventuellement après traitement acide afin de séparer les lipides, sont certainement des voies prometteuses à explorer si l'on veut utiliser ce type

d'échantillon. En effet, l'extraction par solvant présente l'inconvénient d'être peu spécifique, et de nombreux autres composés chlorés (chloroalcanes, polychlorobiphényles, autres pesticides chlorés) co-élués peuvent ensuite interférer avec l'appareillage chromatographique. Les problèmes d'interférences rencontrés avec le coumaphos et l'éthyl-parathion pourraient également être minimisés voire résolus grâce à cette étape de purification.

La mauvaise récupération du dichlorvos, observée également par F. Marlière, probablement due à sa grande volatilité, pose problème quant à la validité des résultats (198). Néanmoins, ce pesticide, classé 2B pour le risque cancérigène par le CIRC, est retrouvé dans près de 15% des logements et sur les mains de plus de 8% des enfants, et ces résultats sont probablement sous-estimés.

Le lindane et la trifluraline, fréquemment détectés, sont eux aussi mal retenus sur la mousse et le filtre durant le prélèvement d'air, comme l'ont montré les essais de perçage réalisés par F. Marlière. En conséquence, les résultats des mesurages dans l'air intérieur présentés ici sont probablement sous-estimés aussi pour ces deux pesticides.

Il n'a pas été possible de mesurer de pyréthriinoïdes autres que la perméthrine, ni le glyphosate, avec les méthodes analytiques employées, pesticides pourtant très utilisés dans les produits destinés au marché des particuliers. En effet, ces composés auraient nécessité la recherche, la mise au point et la validation de méthodes analytiques dédiées, ce qui n'était pas l'objet de ce travail.

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'exposition à un certain nombre de pesticides dans l'air intérieur, les poussières de sol, les résidus cutanés, ainsi que d'évaluer la dose interne en OPs et en propoxur, par le biais de leurs métabolites. Nous avons associé à cette évaluation une étude concernant les habitudes d'utilisation de pesticides par les familles. Nos résultats sont comparables à ceux d'études américaines, Adgate et coll. ayant rapporté la présence de pesticides dans 97% des foyers, et leur utilisation durant l'année précédente dans 88% des foyers de l'étude MNCPEs (195), cette utilisation récente étant observée dans 98% des 238 foyers interrogés par Davis et coll. (215) et 94% des 513 foyers interrogés par Colt et coll. (134). L'étude auprès de femmes enceintes de New York a également mis en évidence l'utilisation de pesticides au domicile par 85% des familles, durant la grossesse (137). Dans l'étude MNCPEs, le nombre moyen de produits stockés a été estimé à 6,0 par foyer, le nombre moyen de produits utilisés à 3,1 par foyer (195) ; nos résultats sont similaires, avec un nombre moyen de produits stockés de 4,8 et utilisés de 3,6 par foyer.

Concernant les mesurages dans l'air, un premier résultat est la mise en évidence de la présence d'organochlorés dans l'air de nombreux logements, le lindane étant prépondérant. Aux Etats-Unis,

dans l'étude MNCPEs, le DDT, l'heptachlor et le chlordane étaient les OCs les plus fréquents, tous présents dans l'air de plus de 70% des logements ; nous retrouvons au contraire ces OCs dans 5% ou moins des logements. Par contre nous avons détecté l'endosulfan dans plus du tiers des logements, de façon comparable à Clayton et coll. dans l'étude MNCPEs, tandis que Whyatt et coll. ne l'ont pas détecté dans les mesurages d'air personnalisés (137, 139). Le lindane n'était pas recherché dans l'étude MNCPEs, et a été détecté une seule fois (n=44 femmes) dans les mesurages d'air personnalisés de l'étude de Whyatt et coll. (141). Globalement, les niveaux médians des différents OCs étaient compris entre 0,2 et 0,6 ng/m³ dans les logements de l'étude MNCPEs, niveaux supérieurs à ceux observés dans notre étude. Le lindane a été mesuré à des concentrations de 3,2 à 10,8 ng/m³ par Wilson et coll., dans tous les prélèvements d'air intérieur de 13 logements et crèches d'une étude pilote (145). Whitmore et coll., en 1994, ont mesuré le lindane dans 10 à 68% des logements, à des niveaux médians de 0,5 à 20 ng/m³, selon l'Etat et la saison étudiés (étude NOPEs, Floride et Massachusetts). Les niveaux élevés rencontrés dans certains des logements de notre étude sont supérieurs aux niveaux reportés, mais nous n'avons pas d'indications sur les valeurs les plus élevées observées dans l'étude NOPEs (133).

Nous avons montré que les niveaux de lindane étaient significativement plus élevés dans l'air intérieur des maisons, et *a fortiori* dans les maisons les plus anciennes. Les différences de concentrations en lindane observées selon la catégorie socio-professionnelle du foyer reflètent certainement des différences d'ancienneté du bâti entre les logements des cadres et ceux des non cadres, comme le montre la forte corrélation entre la catégorie « cadre » et l'ancienneté du logement (p=0,002). Il aurait été intéressant d'avoir une date plus précise de construction que notre catégorisation en trois classes (avant 1955, 1955-1969, après 1969), afin d'affiner la relation entre les concentrations en lindane dans l'air intérieur et l'âge du logement. L'intervention d'un professionnel de la désinsectisation au domicile n'était pas associée à des concentrations plus élevées, mais ceci était basé sur la connaissance que les parents avaient de cette intervention. Or cette connaissance était plus sûre pour les traitements récents, vraisemblablement à base de pyréthriinoïdes ou de fipronil, voire d'OPs, que pour les traitements plus anciens, qui ont pu être effectués plusieurs années auparavant, voire bien avant même l'arrivée de la famille dans le logement, et qui auraient pu être à base de lindane.

A l'inverse, nous n'avons pas détecté de perméthrine dans l'air intérieur, mais les quelques analyses de résidus cutanés indiquent effectivement la présence de perméthrine dans l'environnement des enfants. La perméthrine, bien que peu volatile, a été détectée dans l'air intérieur de 69% et 42% (cis et trans-perméthrine, respectivement) des logements de l'étude MNCPEs. Le niveau médian de cis-perméthrine était faible cependant, de 0,1 ng/m³ (139). Chez les

femmes enceintes de New York, et dans des mesurages d'air personnalisés, les cis et trans perméthrines ont été détectées pour 21 et 26% des femmes, à des niveaux atteignant au maximum 324 et 524 ng/m³, respectivement (141).

La grande variété de substances pyréthrinoïdes présentes sur le marché français explique peut-être l'absence de la perméthrine dans l'air, celle-ci étant un « vieux » produit, par ailleurs rarement présente dans la composition des produits présents dans les domiciles de notre étude (données non présentées). En outre, notre limite de quantification est assez élevée, ce qui limite la comparaison avec les études citées ci-dessus, dont les limites de détection pour la perméthrine sont comprises entre 2 et 5 ng/m³, voire inférieures à 1 ng/m³ en CG/SM.

Concernant les carbamates, la faible fréquence de détection du carbaryl dans les différents milieux est comparable aux résultats de Whyatt et coll., qui ne l'ont pas détecté (141), et de Whitmore et coll., qui l'ont détecté rarement, avec une fréquence maximale de 17% selon l'état et la saison (133), dans l'air intérieur.

En revanche, nous avons mis en évidence la présence de propoxur dans l'air intérieur de près de la moitié des logements, sur les mains de un enfant sur dix et dans les poussières de sol de un logement sur cinq. Dans l'étude de Whyatt et coll., les niveaux en propoxur sont supérieurs aux nôtres, la concentration médiane étant de 28 ng/m³ et s'échelonnant de 3,1 à 1420 ng/m³ (100% de détection). Dix ans auparavant, Whitmore rapportait, dans l'étude NOPEs, des niveaux de propoxur médians de 17 à 528,5 ng/m³, dans 38 à 98% des mesurages effectués dans l'air intérieur, selon l'Etat et la saison (133). Colt et coll. ont détecté le propoxur dans 77% (concentration médiane=68 ng/g) des poussières de sol récupérées dans les sacs à aspirateur de 513 logements aux Etats-Unis.

L'IPP urinaire est le marqueur spécifique de l'exposition au propoxur, lui-même insecticide utilisé uniquement comme anti-parasitaire pour animaux en France. Malgré la fréquence de détection élevée de propoxur dans l'environnement intérieur des logements, observée par différents auteurs (de 40 à 100% de détection selon les milieux) (133, 134, 141), le dosage de l'IPP urinaire n'a été que peu utilisé jusqu'à aujourd'hui. Hill et coll. ont décrit les niveaux d'IPP urinaire dans un échantillon représentatif de la population des Etats-Unis (70), Shealy et coll. ont étudié les niveaux en IPP urinaire d'un échantillon de 108 agriculteurs (216), et Hardt et coll. ont développé une méthode analytique, appliquée à un échantillon de dix personnes non exposées professionnellement (110). La fréquence de détection de l'IPP est faible dans ces études, de l'ordre de 6 à 8%, avec un P95 à 0,7 µg/L (216) et 1,7 µg/L (70). Récemment, Whyatt et coll. ont mesuré l'IPP dans le plasma maternel et du cordon ombilical chez 200 paires mère-enfant à New York, et la fréquence de détection était plus élevée (45% et 48%, respectivement) que celle observée dans les urines (141).

Malgré notre faible échantillon et notre limite de détection voisine du P95 déterminé par Hill et coll. (70), l'IPP a été quantifié dans la moitié des urines, ce qui semble indiquer une importante exposition des enfants franciliens étudiés. En outre, la technique de dosage de l'IPP employée, utilisant la détection par spectrométrie de masse, nous garantit une excellente spécificité. Les résultats (concentrations significativement plus élevées pour les enfants habitant en maison avec jardin par rapport aux autres enfants) sont prometteurs, et il aurait été intéressant de disposer du dosage de l'IPP urinaire pour tous les enfants.

Les herbicides que nous avons détectés (atrazine, terbutylazine et trifluraline), ont été peu étudiés en population générale. L'atrazine a été détectée dans 13 sur 60 prélèvements d'air intérieur dans l'étude MNCPEs, avec un P90 à 20,2 ng/m³ (139) ; sur les mains des enfants, elle a été détectée à des niveaux quantifiables pour 12% des enfants, mais les niveaux ne sont pas détaillés (144). Nous remarquons pour notre part une quasi-disparition de l'atrazine entre l'étude en population adulte, menée en 2002, et l'étude en population infantine, de 2003 à 2005, dans l'air intérieur comme sur les mains (de 32% et 55% chez les adultes non professionnels, à 0% et 3% chez les enfants, dans l'air et sur les mains respectivement). La terbutylazine et la trifluraline sont plus fréquentes, quoique moins détectées, dans l'air et sur les mains des enfants, qu'en population adulte. Ceci peut être dû à l'interdiction récente des chlorotriazines pour tout usage, à la moindre manipulation de fruits et légumes par les enfants, ainsi que par les activités de jardinage, peu fréquentes à cet âge et surtout limitées à quelques actions, comme planter des graines ou arroser, et non entretenir véritablement les plantations. Il est intéressant de constater que les niveaux en herbicides dans les poussières de sols peuvent atteindre 0,4 µg/m² (atrazine) à 300 µg/m² (trifluraline), et que les niveaux en terbutylazine et en trifluraline sont corrélés dans ce milieu, suggérant une origine commune. Une étude a mis en évidence le transport de 2,4-D à l'intérieur du logement par les animaux de compagnie, et sa remise en suspension par l'animal et les jeunes enfants, comme facteur principal expliquant la contamination de l'environnement intérieur, après utilisation de cet herbicide dans le jardin (217). Nous n'avons pas observé de différence de niveaux de résidus d'herbicides sur les mains ou le sol en fonction de la présence d'un animal domestique ou d'un jardin, voire d'une cour paysagée, ou des espaces verts publics à proximité du domicile. Cependant, nous n'avons recruté qu'un seul enfant dont le logement était dépourvu de tout espace vert, jardin, ou cour paysagée à proximité, ce qui peut expliquer cette absence apparente d'association. En outre, moins d'un tiers des foyers possédaient un animal domestique, dont beaucoup de chats, qui en appartement ne sortent pas dehors.

Si l'on compare les niveaux et les fréquences de détection des OPs que nous avons recherchés aux résultats des études antérieures, la différence majeure réside dans la prépondérance du chlorpyrifos, mesuré dans 90 à 100% des prélèvements d'air intérieur aux Etats-Unis (niveaux médians entre 1 et 7 ng/m³, maxima de 400 à 3280 ng/m³ selon les études) et seulement dans un logement sur dix de notre échantillon de logements franciliens.

Morgan et coll. ont observé des niveaux médians de 2 ng/m² (maximum = 70 ng/m²) sur les mains de 80% des enfants (n=129) de l'étude CTEPP (Children's Total Exposure to Persistent Pesticides and other Persistent organic Pollutants), après essuyage selon une méthodologie identique à la nôtre. D'autres auteurs rapportent des niveaux médians de contamination de 30 ng/main (maximum=2 140 ng/main) sur les mains de 51% des enfants de l'étude MNCPEs (144), et des niveaux élevés, jusqu'à plus de 500 µg/2 mains, sur les mains de 36% des adultes participant à l'étude NHEXAS-AZ (140).

Le chlorpyrifos a été détecté également très fréquemment dans les poussières de maison (70 à 100% de détection, concentrations médianes de 1 à 43 ng/m², maxima de 20 à 4000 ng/m²) (133, 134, 138, 144), les repas dupliqués et moins souvent dans les boissons (138, 140, 145, 149, 218).

Cet OP, ubiquitaire aux Etats-Unis, a fait par conséquent l'objet de nombreuses études évaluant l'exposition multi-voies et multi-sources de populations surtout enfantines (138, 139, 149, 159, 160, 219-222). Malheureusement, nous ne pouvons étendre notre description aux autres mesurages pour le chlorpyrifos, ce qui nous aurait permis de décrire les fréquences et niveaux sur les mains des enfants et les sols et d'étudier les relations entre ces différents prélèvements.

Le diazinon, deuxième OP le plus fréquemment étudié, est détecté dans l'air intérieur de 68% des logements de l'étude MNCPEs et 100% des mesurages d'air personnalisés de l'étude de Whyatt et coll. à New York, à des niveaux comparables à ceux du chlorpyrifos (concentrations médianes de 0,3 à 22 ng/m³, maxima de 114 à 6000 ng/m³) (139, 141, 145). Dans l'étude de Lu et coll., comparant des logements d'agriculteurs et de non agriculteurs (n=13), le diazinon était plus fréquent dans les logements urbains, à des niveaux médians de 1 à 3 ng/m³ et maximaux de 3 à 23 ng/m³ selon le type de logement et la saison (149). Les résidus de diazinon sont par contre présents à des niveaux plus faibles et moins fréquemment sur les mains (6% des enfants de MNCPEs), et à des niveaux médians de 1,3 et maximaux de 9,4 ng/mains pour 14 enfants sur 18 lors de l'étude pilote de Wilson et coll. (144, 145). Le diazinon a été détecté dans seulement 12/102 échantillons de poussières de l'étude MNCPEs (144). Colt et coll. ont mesuré le diazinon dans 39% des échantillons de poussières (n=513 poussières de sacs à aspirateurs analysées, de quatre états des Etats-Unis) à des niveaux moyens de 13 à 66 ng/g (moyennes géométriques calculées pour chaque état) (134). Dans les poussières de sol, les niveaux de diazinon atteignaient 5 390 ng/g de poussières dans les logements agricoles et 610 ng/g dans les logements non agricoles de l'étude de Lu et coll.

(149). Nous pouvons difficilement comparer nos résultats à ces dernières études, car nous n'avons pas rapporté la masse de pesticide mesurée à la masse de poussières prélevées, mais uniquement à la surface de sol essuyée.

Le malathion a été recherché dans l'étude MNCPEs et dans l'étude de Whyatt et coll. à New York, et les fréquences de détection sont très différentes, de 68% et de 2%, respectivement. Les niveaux sont comparables aux nôtres, de l'ordre de 0,1 à 11 ng/m³. Il a été mesuré sur les mains de 6% des enfants et dans 50% des échantillons de poussières de sol de MNCPEs.

Le dichlorvos a été détecté dans 11% des prélèvements d'air de MNCPEs, et dans 1 à 33% des logements de l'étude NOPEs, plus ancienne ; les niveaux ne sont pas détaillés, la concentration médiane la plus élevée étant de 135 ng/m³ dans NOPEs, en été et en Floride (133, 139). Les niveaux que nous avons observés dans les trois milieux, bien qu'assez élevés et concernant plus de 10% des échantillons, sont à considérer avec précaution, compte-tenu de la mauvaise performance de la méthode analytique pour le dichlorvos.

Concernant le fenthion et le méthyl-parathion, nous n'avons pas de données en population non exposée professionnellement et vivant en milieu urbain, excepté Whyatt et coll., qui ont détecté le méthyl-parathion dans 3% des prélèvements d'air personnalisé, à une concentration maximale de 0,9 ng/m³.

Nous n'avons pas mis en évidence de facteur prédictif de la concentration en OPs dans l'air intérieur, les niveaux étant très comparables selon le type de logement, la présence d'un jardin, ou l'utilisation d'insecticides, malgré les différences significatives observées avec le test de Kruskal-Wallis. Étonnamment, des niveaux plus faibles en OPs dans l'air et dans les poussières de sols ont été observés lors de la présence de plantes au domicile. La saison est le facteur le plus important influençant les niveaux en OPs sur les mains des enfants, ainsi que le type de logement ; en effet, les enfants vivant en appartement ont des niveaux plus élevés de résidus OPs sur les mains que les enfants vivant en maison. Nous n'avons effectué que très peu de prélèvements en été, mais les niveaux les plus élevés sur les mains ont été observés en été et en automne, et les plus faibles en hiver, ce qui est assez cohérent compte-tenu des utilisations de pesticides, plus rares en hiver.

Globalement, les utilisations de pesticides, la présence d'un jardin, ainsi que la présence d'un chien ou d'un chat au domicile, ne sont pas significativement associées dans notre étude aux niveaux d'OPs dans l'air, sur les mains et dans les poussières de sol.

D'autres auteurs ont évoqué la difficulté à classer correctement les enfants selon leur degré d'exposition évalué à partir des informations collectées par questionnaire ou des mesurages. La difficulté proviendrait probablement de l'origine des informations, en particulier l'incongruité entre les questions posées, générales et imprécises (qualitativement et temporellement), et des résultats

des mesurages, concernant une molécule donnée ou une famille de molécules donnée, à un moment donné (133, 153).

Nous avons aussi mesuré les métabolites communs de nombreux OPs, les DAPs urinaires. La fréquence de détection du DMP urinaire dans notre échantillon d'enfants est comparable à celle décrite par le CDC dans l'étude NHANES (63%, n=471 enfants) (223). Pour les autres DAPs, les fréquences de détection observées dans notre étude sont inférieures à celles des études antérieures, exceptées celles de O'Rourke et coll. et de Shalat et coll. (voir chapitre I, Article 1) (147, 224). Notre limite de quantification, plus élevée que celles obtenues par les études utilisant la GC/MS, peuvent être en partie à l'origine des différences de détection observées.

Les concentrations médianes de DAPs urinaires et les percentiles 95 sont plus élevées dans notre échantillon d'enfants que chez ceux de l'étude NHANES, ce qui est certainement dû à la meilleure représentativité de leur échantillon, sélectionné de façon aléatoire dans 64 régions des Etats-Unis (223, 225). Les niveaux les plus élevés observés dans notre échantillon sont très voisins de ceux de l'étude italienne en population infantine de Aprea et coll., et inférieurs à ceux de l'étude allemande de Heudorf et coll., pour les métabolites diméthyl, et comparables à ces deux études pour les métabolites diéthyl (96, 192).

Nous n'avons pas observé de différences d'excrétion des DAPs urinaires selon l'âge de l'enfant, contrairement à d'autres auteurs. En effet, deux équipes ont observé une diminution des concentrations en DAPs avec une augmentation de l'âge des enfants (147, 226), cependant, deux autres équipes n'ont pas observé de différence selon l'âge des enfants (99, 132). Nous avons recruté un échantillon assez homogène en âge, ce qui est probablement une explication à l'homogénéité des concentrations observées.

Notre étude n'était pas non plus conçue pour évaluer l'impact d'une alimentation utilisant des produits de l'agriculture biologique ; ce type d'aliments a été associé à des concentrations inférieures de dialkylphosphates urinaires, dans une étude comparant les métabolites urinaires chez des enfants ayant soit une alimentation conventionnelle, soit une alimentation utilisant à 80% des produits de l'agriculture biologique (227).

Nous avons, pour les OPs, des résultats issus de différents mesurages que l'on peut comparer entre eux. Les niveaux de méthyl-OPs dans l'air étaient corrélés avec les mesurages sur les mains et dans les poussières de sols dans notre étude, ainsi que ceux d'éthyl-OPs, et les niveaux de méthyl-OPs étaient corrélés sur les mains des enfants et les poussières de sol, suggérant une origine commune de contamination. Mais aucune corrélation n'a été retrouvée en considérant la somme totale des six OPs, ni avec les DAPs urinaires ; les niveaux en méthyl-OPs et éthyl-OPs n'étaient

pas corrélés dans les trois milieux, tandis que les méthyl et éthyl DAPs étaient corrélés chez un même enfant.

Dans l'étude MNCPEs, les niveaux de chlorpyrifos, malathion, atrazine et diazinon dans les poussières de sol et sur les mains n'étaient pas corrélés, et n'étaient pas non plus corrélés avec les niveaux de métabolites spécifiques pour les trois premiers pesticides (144).

Nous n'avons pas pu expliquer les concentrations en DAPs urinaires par les concentrations aériennes et cutanées en OPs. D'autres sources d'exposition échappent probablement à ce type d'étude environnementale, même lorsque les mesurages tendent à évaluer le plus de sources possibles d'exposition. En effet, même dans le cas d'une évaluation très complète de l'exposition au chlorpyrifos, et de l'utilisation d'un métabolite spécifique tel que le TCPy, dans l'étude CTEPP, toutes les sources (alimentaire, respiratoire et cutanée) d'exposition au chlorpyrifos expliquaient seulement 23% de la variabilité du TCPy urinaire dans un modèle de régression linéaire multiple. Les corrélations étaient fortes entre les concentrations urinaires de TCPy et la dose potentielle inhalée ainsi que la dose potentielle cutanée, mais pas avec la dose potentielle ingérée, alors que celle-ci était la principale source d'exposition au chlorpyrifos. D'ailleurs, de nombreux auteurs ont estimé que les quantités de TCPy excrétées excèdent largement les doses ingérées, inhalées et cutanées (138, 139, 159, 160, 219, 220).

Dans le cas des DAPs, reflétant l'exposition à de nombreux OPs, le problème est certainement encore plus difficile à résoudre. Il ne faut pas oublier que dans toutes ces études, les résultats dépendent fortement des performances des méthodes d'analyse (taux de récupération lors de l'extraction, limites de quantification, interférences, spécificité de la détection,...etc.) mais également des méthodes de prélèvement (piégeage, volatilisation et dégradation du composé sur le support pendant le prélèvement) qui résultent nécessairement de compromis, lors de la recherche simultanée de plusieurs substances. Ces résultats peuvent donc grandement différer entre les prélèvements d'air, de résidus cutanés et de poussières, et compliquent les comparaisons entre les niveaux dans ces différents milieux, et *a fortiori* avec les dosages dans les milieux biologiques.

La recherche de métabolites spécifiques permet une évaluation plus fine parce que plus spécifique d'un pesticide. Cependant, cette évaluation est compliquée dans le cas des insecticides OPs du fait de leurs usages multiples et par la méconnaissance initiale des OPs les plus fréquemment détectés dans l'environnement domestique de la population française. L'exemple du chlorpyrifos est une bonne illustration de cette problématique : cet OP, détecté dans l'air intérieur de 80 à 100% des logements dans les études menées aux Etats-Unis (138-141), n'a été détecté que dans 10% des logements de notre échantillon. Il est probable que l'utilisation du dosage du trichloropyridinol, le métabolite spécifique du chlorpyrifos, comme le font de plus en plus les

équipes nord-américaines, nous aurait certes apporté des renseignements sur l'exposition spécifique des enfants à ce pesticide, mais en laissant de côté les expositions aux autres OPs, plus fréquemment détectés dans notre échantillon. Grâce aux informations apportées par notre étude, nous pouvons maintenant suggérer que l'utilisation du dosage des métabolites spécifiques du dichlorvos, du diazinon, voire du malathion serait certainement plus adaptée au contexte français dans une étude ultérieure. Il n'en reste pas moins que les DAPs, métabolites non spécifiques communs à de nombreux insecticides OPs, nous fournissent une estimation de l'exposition intégrée, toutes sources confondues et pour une majorité des OPs confondus.

Le manque de corrélation entre les mesurages micro-environnementaux, personnalisés des OPs et le dosage des DAPs nous conduit à apporter plusieurs éléments de réflexion.

Tout d'abord, l'exposition alimentaire aux OPs, non évaluée dans le cadre de notre étude, est certainement un facteur crucial pour l'explication des variations de niveaux observées entre les enfants. En effet, plusieurs équipes, s'attachant à dégager la part respective de la voie orale, alimentaire et non alimentaire, de la voie cutanée et de la voie respiratoire dans l'exposition au chlorpyrifos, ont montré la part prédominante de la voie orale alimentaire par rapport à la voie respiratoire, bien que celle-ci puisse être importante (138, 139, 159).

Ensuite, l'élimination urinaire des DAPs peut être la conséquence d'une exposition aux DAPs eux-mêmes, présents dans l'environnement après dégradation par photolyse des OPs. Lu et coll. ont observé la présence de DAPs dans différents jus de fruits commerciaux, conventionnels et de l'agriculture biologique, et après 72 heures de conservation au réfrigérateur dans des jus de fruits artificiellement chargés en OPs (211). Dans le même esprit, l'étude CTEPP a mis en évidence la présence du métabolite TCPy dans quasiment 100% de prélèvements effectués dans des milieux divers, poussières de sols, essuyages de sols et des mains des enfants, air, aliments, à des niveaux inférieurs mais corrélés à ceux du chlorpyrifos (138, 145). Cependant, cette hypothèse n'a pas encore été confirmée par une étude de toxicocinétique, afin de déterminer le devenir dans l'organisme des métabolites environnementaux, et en particulier des DAPs, après ingestion. Seule une équipe japonaise a étudié le devenir des DAPs après ingestion, chez le rat, et a retrouvé de façon majoritaire dans les urines des phosphates, organique et inorganique (228).

Enfin, nous n'avons pas évalué l'exposition aux OPs de façon exhaustive, et l'exposition à de nombreux composés, autres que les six mesurés dans notre étude, peut contribuer à l'excrétion urinaire des DAPs mesurés chez les enfants participants.

Au cours de la thèse, nous avons appliqué nos outils d'évaluation de l'exposition aux pesticides à deux populations différentes, mais certaines caractéristiques communes peuvent nous permettre de mettre les résultats en parallèle.

En effet, les prélèvements d'air intérieur sont comparables entre les logements des adultes non professionnellement exposés et ceux des enfants, ces logements étant tous en zone non agricole et en région parisienne. Globalement, les niveaux maximaux rencontrés dans l'air des logements des enfants sont du même ordre de grandeur que ceux observés chez les adultes.

Concernant les résidus cutanés, la surface des mains des enfants de cet âge est inférieure à celle des adultes mais leur lavage des mains est moins fréquent, et ceux-ci ont plus fréquemment des activités (jeux, sports, contacts avec le sol, les animaux de compagnie, et avec les équipements de type agrès en bois dans les espaces verts, activités scolaires ou au centre de loisirs de type jardinage) susceptibles de les exposer indirectement aux pesticides. Néanmoins, l'utilisation des pesticides au domicile ou au jardin est quasiment exclusivement le fait des adultes. Les niveaux maximaux rencontrés chez les enfants sont du même ordre de grandeur que ceux observés chez les adultes. Étonnamment, le malathion est beaucoup moins fréquent sur les mains des enfants que sur les mains des adultes. Ceci peut peut-être s'expliquer par la moindre manipulation de fruits et légumes par les enfants ; en effet, si le contact avec des fruits et légumes était fréquemment reporté dans notre étude, l'épluchage n'était effectué que par une petite minorité des enfants, et concernait principalement les fruits de type banane ou clémentine. Or le malathion est un insecticide très utilisé en agriculture maraîchère en France (16).

Concernant les urines, la comparaison est beaucoup plus difficile, si on s'intéresse aux niveaux urinaires des métabolites des OPs. En effet, les résultats sont exprimés par rapport à la créatinine, dont l'excrétion urinaire est fonction de la masse musculaire, elle-même fonction de l'âge. La prise en compte de la créatininurie permet de s'affranchir de la diurèse, qui dépend de la quantité de liquide absorbée, et donc aussi de l'âge. Aussi, nous nous bornerons à comparer les fréquences de détection. Ainsi, malgré l'abaissement de la limite de quantification entre les deux études, les fréquences de détection sont inférieures à celles observées chez les adultes, de même que les valeurs maximales. Le DMP et le DMTP sont les plus fréquents, suivis du DEP, comme chez les adultes.

L'absence de relation entre les niveaux observés dans les différents types de prélèvements nous amène à revenir sur l'intérêt et les informations apportées par chacun de ces mesurages. En effet, l'air (contenant la fraction gazeuse des pesticides), et les particules en suspension (contenant la fraction particulaire des pesticides) qu'il contient, est le milieu qui permet l'évaluation directe de l'exposition respiratoire. Les niveaux dans les poussières de sol permettent d'approcher la voie

d'exposition orale non alimentaire et éventuellement l'exposition par contact cutané. Les pesticides moins volatils sont *a priori* plus présents dans les poussières que dans l'air, mais, lors de leur remise en suspension active, lors du ménage, ou passive, par des courants d'air, ces particules pourront aussi participer à l'exposition respiratoire. Les niveaux dans les résidus cutanés ont un intérêt lors de l'exploration de la voie cutanée mais aussi orale non alimentaire, et même peuvent aussi être un marqueur de la contamination alimentaire, due aux aliments manipulés pendant la préparation des repas.

Le choix du type de mesurage à étudier est donc fonction de la question posée, à savoir, de la (les) voie (s) d'exposition à étudier, mais aussi des caractères physico-chimiques du (des) pesticide (s) en question. En l'occurrence, notre étude étant exploratoire et notre objectif étant d'évaluer l'exposition aux pesticides en population générale, nous nous devions d'étudier différents milieux et un grand nombre de pesticides.

Dans cette évaluation environnementale, les biomarqueurs ont une place à part. Ils représentent la dose interne, et donc ne donnent en général aucune information à eux seuls sur la voie d'exposition. En revanche, les concentrations urinaires observées, mises en relation avec celles des pesticides dont ils sont les métabolites dans les milieux environnementaux que nous avons étudiés, de rechercher la part des voies étudiées dans l'exposition totale. En l'occurrence, dans notre étude, le manque de corrélation entre les différents milieux et les DAPs nous indique que la voie d'exposition non explorée, l'apport alimentaire, est certainement prépondérante dans l'exposition des enfants franciliens urbains aux insecticides OPs.

V. Conclusion de l'étude en population infantine

Nous avons mis en évidence l'exposition d'enfants urbains franciliens, dont les parents ne sont pas professionnellement exposés, à des pesticides variés, dont certains interdits depuis plusieurs années. Les niveaux observés sont globalement du même ordre de grandeur que ceux des études antérieures, menées pour la plupart aux Etats-Unis, mais les composés les plus fréquents diffèrent sensiblement. Le lindane, le propoxur, le diazinon et le dichlorvos sont les composés pour lesquels une évaluation plus approfondie des expositions en population générale nous semble nécessaire.

Notre hypothèse de départ était que le type d'habitat, la présence d'un jardin et l'environnement de l'habitat, sont des facteurs influençant l'exposition non alimentaire des enfants aux pesticides. Cependant, le critère principal de recrutement dans notre étude concernait l'habitat, et les autres paramètres n'étaient connus qu'au moment de l'enquête. A l'avenir, un recrutement permettant de sur-représenter au préalable les foyers possédant un animal domestique (chat/chien) ainsi que les logements où un traitement anti-termite a été effectué, permettrait d'apporter des

réponses aux questions soulevées par notre étude. Les variations saisonnières seraient étudiées de façon plus rigoureuse par des mesurages répétés dans les mêmes logements, et auprès des mêmes enfants, à deux ou quatre saisons différentes sur une même année.

Conclusion générale – perspectives

Dans le contexte actuel où l'exposition de l'homme à la pollution chimique est une préoccupation grandissante, nous avons, à notre petite échelle, tenté de contribuer à mieux connaître, qualitativement et quantitativement, l'exposition non alimentaire de la population urbaine francilienne à certains pesticides.

Avec des outils d'évaluation assez simples, nous avons pu décrire l'exposition, méconnue, de certains professionnels comme les fleuristes et les vétérinaires, et de la population générale francilienne, particulièrement les enfants. Tous sont exposés à des pesticides variés, dont certains interdits depuis plusieurs années. Les différents types de prélèvements apportent des informations complémentaires sur les sources et voies d'exposition, et notamment les prélèvements de poussières de sol et de résidus cutanés, même s'ils nécessitent une amélioration de la méthode d'extraction et de purification. Cependant, l'utilisation du dosage des métabolites urinaires communs à de nombreux insecticides organophosphorés, probablement à cause du caractère peu spécifique de ces métabolites, n'a pas permis de distinguer les différents types d'expositions professionnelles et environnementales.

Nous avons par ailleurs montré que certains paramètres du cadre et du mode de vie influencent les niveaux d'exposition aériens, cutanés ou urinaires à certains pesticides, comme les organochlorés et les organophosphorés.

Nos observations nous permettent de suggérer plusieurs pistes à explorer dorénavant.

1. Il serait utile qu'en collaboration avec les laboratoires de chimie analytique de l'environnement, la méthode de prélèvement choisie pour la mesure des résidus présents sur les mains et dans les poussières de sol soit validée, les études étant peu nombreuses et incomplètes dans ce domaine.

En parallèle, des méthodes fiables et suffisamment sensibles afin de mesurer d'autres familles de pesticides, telles que les pyréthriinoïdes et les pesticides plus récents (glyphosate, amitraze, ...etc.) seraient à développer.

En outre, la mise en oeuvre du dosage d'indicateurs biologiques d'exposition aux pesticides spécifiques des pesticides les plus fréquemment détectés permettrait d'estimer de façon plus fine la dose interne des individus à un pesticide donné.

2. En utilisant une méthodologie comparable, notre étude en population infantine urbaine pourrait servir de base à une étude de **l'exposition aux pesticides d'enfants d'agriculteurs et d'enfants vivant en milieu rural**, ce qui permettrait ultérieurement de comparer les expositions (qualitativement et quantitativement) entre les enfants urbains et ruraux.

3. Il serait intéressant de confirmer les résultats observés chez les professionnels en étendant l'étude à des groupes plus importants **de fleuristes et de vétérinaires, voire de toiletteurs et de soigneurs**, ce qui constituerait une étude novatrice de l'exposition aux pesticides de ces professionnels.

4. Enfin, une étude d'**exposition multi-voies et multi-sources**, incluant des mesurages dans différents micro-environnements autres que résidentiels (écoles, bureaux, autres lieux fréquentés), des dosages alimentaires, ainsi que des dosages d'indicateurs biologiques d'exposition, est à envisager pour les pesticides les plus fréquemment détectés, de façon comparable aux études menées aux Etats-Unis, afin de pouvoir évaluer précisément le risque lié à l'exposition à ces substances pour différentes catégories de la population française.

Pour conclure, nous espérons que ce travail aura convaincu le lecteur de la nécessité d'étendre le champ des connaissances dans le domaine vaste et encore méconnu de l'exposition humaine aux pesticides.

REFERENCES

1. UIPP. Repères. Les chiffres-clés 2004 : Union des Industries de Protection des Plantes. <http://www.uipp.org/repere/chiffre.asp>, 2004.
2. Mandin C. Les biocides en France : état actuel de leur réglementation et étude du marché français. Paris : INERIS, 1999.
3. Fournier J. Chimie des Pesticides. Paris, 1988.
4. Stevens JT, Sumner DD. Herbicides. In : Hayes WJ, Laws ER, eds. Handbook of Pesticide Toxicology. San Diego : Academic Press, 1991:1317-1408.
5. USEPA. Integrated Risk Information System (IRIS). <http://www.epa.gov/iris/subst> : United States Environmental Protection Agency, 2004.
6. IARC. (4-Chloro-2-Methylphenoxy) Acetic Acide (MCPA). IARC Monographs. Vol.30, p255. <http://monographs.iarc.fr/htdocs/monographs/vol30/mcpa.html>, 1983.
7. ExToxNet. Pesticide Information Profiles. ExToxNet database. <http://ace.orst.edu/info/extoxnet> : The Extension Toxicology Network, Oregon State University, USA, 2004.
8. McDuffie HH, Pahwa P, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Fincham S, Dosman JA, Robson D, Skinnider LF, Choi NW. Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men : cross-Canada study of pesticides and health. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; **10**:1155-63.
9. Thorn A, Gustavsson P, Sadigh J, Westerlund-Hannestrand B, Hogstedt C. Mortality and cancer incidence among Swedish lumberjacks exposed to phenoxy herbicides. *Occup Environ Med* 2000; **57**:718-20.
10. Hardell L, Eriksson M. A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides. *Cancer* 1999; **85**:1353-60.
11. IARC. Chlorophenoxy Herbicides. IARC Monographs.Suppl 7. p156. <http://monographs.iarc.fr/htdocs/monographs/suppl7/chlorophenoxyherbicides.html>, 1987.
12. Herbicide Site of Action and Injury Symptoms. Herbicide Manual for Agricultural Professionals. Iowa State Weed Science. <http://www.weeds.iastate.edu/reference/wc92/WC92-2005/SiteofAction.pdf> : Iowa State University Extension and Department of Agronomy. Iowa State University of Science and Technology, 2005.
13. Dearfield KL, McCarroll NE, Protzel A, Stack HF, Jackson MA, Waters MD. A survey of EPA/OPP and open literature on selected pesticide chemicals. II. Mutagenicity and carcinogenicity of selected chloroacetanilides and related compounds. *Mutat Res* 1999; **443**:183-221.
14. IARC. Occupational exposure in insecticide application, and some pesticides. Atrazine. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1991; **53**:441.
15. IARC. Occupational exposure in insecticide application, and some pesticides. Simazine. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1991; **53**:495.
16. EPHY. Catalogue officiel francais des produits phytopharmaceutiques et de leurs usages. <http://e-phy.agriculture.gouv.fr/wiphy/> : Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation, de la Pêche et des Affaires rurales, Paris, France, 2004.
17. Richard S, Moslemi S, Sipahutar H, Benachour N, Seralini GE. Differential effects of glyphosate and roundup on human placental cells and aromatase. *Environ Health Perspect* 2005; **113**:716-20.
18. Marc J, Le Breton M, Cormier P, Morales J, Belle R, Mulner-Lorillon O. A glyphosate-based pesticide impinges on transcription. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; **203**:1-8.
19. USEPA. Notice of filing of pesticide petitions. Federal Register Environmental Documents : Federal Register, United States Environmental Protection Agency, 1997.
20. Testud F, Marcotullio E. Les Dithiocarbamates. In : Testud F, Garnier R, Delemotte B, eds. Toxicologie humaine des produits phytosanitaires. Paris : Eska - Lacassagne, 2001:149-159.

21. Ralph Edwards I, Ferry DG, Temple WA. Fungicides and Related Compounds. In : Hayes WJ, Laws ER, eds. Handbook of Pesticide Toxicology. San Diego : Academic Press, 1991:1409-1470.
22. IARC. Some thyrotropic agents. Ethylenethiourea. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2001; **79**:659.
23. IARC. Occupational exposure in insecticide application, and some pesticides. Thiram. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1991; **53**:403.
24. IARC. Occupational exposure in insecticide application, and some pesticides. Ziram. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1991; **53**:423.
25. Wood A. Compendium of Pesticide Common Names. <http://www.hclrss.demon.co.uk/>, 2003.
26. Testud F. Les Carbamates. In : Testud F, Garnier R, Delemotte B, eds. Toxicologie humaine des produits phytosanitaires. Paris : Eska - Lacassagne, 2001:143-148.
27. Testud F. Les Dicarboximides. In : Testud F, Garnier R, Delemotte B, eds. Toxicologie humaine des produits phytosanitaires. Paris : Eska - Lacassagne, 2001:161-166.
28. Testud F. Le Chlorothalonil. In : Testud F, Garnier R, Delemotte B, eds. Toxicologie humaine des produits phytosanitaires. Paris : Eska - Lacassagne, 2001:167-170.
29. Gasiewicz TA. Nitro Compounds and Related Phenolic Pesticides. In : Hayes WJ, Laws ER, eds. Handbook of Pesticide Toxicology. San Diego : Academic Press, 1991:1191-1269.
30. IARC. Occupational exposure in insecticide application, and some pesticides. Pentachlorophenol. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1991; **53**:371.
31. Testud F, Fritsch E. Le Soufre. In : Testud F, Garnier R, Delemotte B, eds. Toxicologie humaine des produits phytosanitaires. Paris : Eska - Lacassagne, 2001:187-192.
32. Fritsch E, Testud F. Le sulfate de cuivre. In : Testud F, Garnier R, Delemotte B, eds. Toxicologie humaine des produits phytosanitaires. Paris : Eska - Lacassagne, 2001:177-186.
33. Testud F. Annexe : Fongicides CCA. In : Testud F, Garnier R, Delemotte B, eds. Toxicologie humaine des produits phytosanitaires. Paris : Eska - Lacassagne, 2001:205-207.
34. Collat C. Foie et toxiques d'origine professionnelle. L'arsenic. <http://www.sdv.fr/aimt67/dossier/foie.htm#ARSENIC> : Association de Médecine du Travail; Alsace Santé au Travail (AST67), 2005.
35. Pichard A, Bisson M, Houeix N, Hulot C, Lacroix G, Lefevre JP, Leveque S, Magaud H, Morin A. Arsenic et ses dérivés inorganiques. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. www.ineris.fr/index.php?module=doc&action=getFile&id=136 : INERIS, 2005.
36. Testud F. Le fentine. In : Testud F, Garnier R, Delemotte B, eds. Toxicologie humaine des produits phytosanitaires. Paris : Eska - Lacassagne, 2001:171-176.
37. Testud F. Les Organochlorés. In : Testud F, Garnier R, Delemotte B, eds. Toxicologie humaine des produits phytosanitaires. Paris : Eska - Lacassagne, 2001:53-65.
38. Smith AG. Chlorinated Hydrocarbon Insecticides. In : Hayes WJ, Laws ER, eds. Handbook of Pesticide Toxicology. San Diego : Academic Press, 1991:731-915.
39. Quintana PJ, Delfino RJ, Korrick S, Ziogas A, Kutz FW, Jones EL, Laden F, Garshick E. Adipose tissue levels of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Environ Health Perspect* 2004; **112**:854-61.
40. Cantor KP, Strickland PT, Brock JW, Bush D, Helzlsouer K, Needham LL, Zahm SH, Comstock GW, Rothman N. Risk of non-Hodgkin's lymphoma and prediagnostic serum organochlorines : beta-hexachlorocyclohexane, chlordane/heptachlor-related compounds, dieldrin, and hexachlorobenzene. *Environ Health Perspect* 2003; **111**:179-83.
41. Cocco P, Kazerouni N, Zahm SH. Cancer mortality and environmental exposure to DDE in the United States. *Environ Health Perspect* 2000; **108**:1-4.
42. Rogan WJ, Chen A. Health risks and benefits of bis(4-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (DDT). *Lancet* 2005; **366**:763-73.
43. Testud F. Les Organophosphorés. In : Testud F, Garnier R, Delemotte B, eds. Toxicologie humaine des produits phytosanitaires. Paris : Eska - Lacassagne, 2001:67-90.

44. Testud F. Les carbamates anticholinestérasiques. In : Testud F, Garnier R, Delemotte B, eds. Toxicologie humaine des produits phytosanitaires. Paris : Eska - Lacassagne, 2001:91-104.
45. Gallo MA, Lawryck NJ. Organic Phosphorus Pesticides. In : Hayes WJ, Laws ER, eds. Handbook of Pesticide Toxicology. San Diego : Academic Press, 1991:917-1123.
46. Clegg DJ, van Gemert M. Expert panel report of human studies on chlorpyrifos and/or other organophosphate exposures. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 1999; **2**:257-79.
47. Slotkin TA. Developmental cholinotoxicants : nicotine and chlorpyrifos. *Environ Health Perspect* 1999; **107 Suppl 1**:71-80.
48. Whitney KD, Seidler FJ, Slotkin TA. Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos : cellular mechanisms. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995; **134**:53-62.
49. Lauwerys R. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Paris : Masson, 1992.
50. Jamal GA. Neurological syndromes of organophosphorus compounds. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1997; **16**:133-70.
51. Colosio C, Tiramani M, Maroni M. Neurobehavioral effects of pesticides : state of the art. *Neurotoxicology* 2003; **24**:577-91.
52. Farahat TM, Abdelrasoul GM, Amr MM, Shebl MM, Farahat FM, Anger WK. Neurobehavioural effects among workers occupationally exposed to organophosphorous pesticides. *Occup Environ Med* 2003; **60**:279-86.
53. Davies DR, Ahmed GM, Freer T. Chronic organophosphate induced neuropsychiatric disorder (COPIND) : results of two postal questionnaire surveys. *J Nutr Environ Med* 1999; **9**:123-134.
54. Ray DE, Richards PG. The potential for toxic effects of chronic, low-dose exposure to organophosphates. *Toxicol Lett* 2001; **120**:343-51.
55. Steenland K, Dick RB, Howell RJ, Chrislip DW, Hines CJ, Reid TM, Lehman E, Laber P, Krieg EF, Jr., Knott C. Neurologic function among termiticide applicators exposed to chlorpyrifos. *Environ Health Perspect* 2000; **108**:293-300.
56. Pilkington A, Buchanan D, Jamal GA, Gillham R, Hansen S, Kidd M, Hurley JF, Soutar CA. An epidemiological study of the relations between exposure to organophosphate pesticides and indices of chronic peripheral neuropathy and neuropsychological abnormalities in sheep farmers and dippers. *Occup Environ Med* 2001; **58**:702-10.
57. Yang PY, Tsao TC, Lin JL, Lyu RK, Chiang PC. Carbofuran-induced delayed neuropathy. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; **38**:43-6.
58. Zheng T, Zahm SH, Cantor KP, Weisenburger DD, Zhang Y, Blair A. Agricultural exposure to carbamate pesticides and risk of non-Hodgkin lymphoma. *J Occup Environ Med* 2001; **43**:641-9.
59. Ray DE. Pesticides derived from plants and other organisms. In : Hayes WJ, Laws ER, eds. Handbook of Pesticide Toxicology. San Diego : Academic Press, 1991:585-636.
60. Soderlund DM, Clark JM, Sheets LP, Mullin LS, Piccirillo VJ, Sargent D, Stevens JT, Weiner ML. Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity : implications for cumulative risk assessment. *Toxicology* 2002; **171**:3-59.
61. Wilks MF. Pyrethroid-induced paresthesia--a central or local toxic effect? *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; **38**:103-5.
62. Muller-Mohnssen H. Chronic sequelae and irreversible injuries following acute pyrethroid intoxication. *Toxicol Lett* 1999; **107**:161-76.
63. Testud F. Les pyrétrinoïdes de synthèse. In : Testud F, Garnier R, Delemotte B, eds. Toxicologie humaine des produits phytosanitaires. Paris : Eska - Lacassagne, 2001:105-116.
64. Colin ME, Bonmatin JM, Moineau I, Gaimon C, Brun S, Vermandere JP. A method to quantify and analyze the foraging activity of honey bees : relevance to the sublethal effects induced by systemic insecticides. *Arch Environ Contam Toxicol* 2004; **47**:387-95.
65. Tingle CC, Rother JA, Dewhurst CF, Lauer S, King WJ. Fipronil : environmental fate, ecotoxicology, and human health concerns. *Rev Environ Contam Toxicol* 2003; **176**:1-66.
66. Gingomard MA, Testud F. Le fipronil. In : Testud F, Garnier R, Delemotte B, eds. Toxicologie humaine des produits phytosanitaires. Paris : Eska - Lacassagne, 2001:137-139.

67. Testud F. L'amitrazé. In : Testud F, Garnier R, Delemotte B, eds. Toxicologie humaine des produits phytosanitaires. Paris : Eska - Lacassagne, 2001:125-129.
68. Séverin F, Delemotte B. L'utilisation des produits phytosanitaires. In : Testud F, Garnier R, Delemotte B, eds. Toxicologie humaine des produits phytosanitaires. Paris : Eska - Lacassagne, 2001:17-24.
69. Maroni M, Colosio C, Ferioli A, Fait A. Biological monitoring of pesticide exposure : a review. *Toxicology* 2000; **143**:1-118.
70. Hill RH, Jr., Head SL, Baker S, Gregg M, Shealy DB, Bailey SL, Williams CC, Sampson EJ, Needham LL. Pesticide residues in urine of adults living in the United States : reference range concentrations. *Environ Res* 1995; **71**:99-108.
71. Kolmodin-Hedman B, Hoglund S, Swensson A, Akerblom M. Studies on phenoxy acid herbicides. II. Oral and dermal uptake and elimination in urine of MCPA in humans. *Arch Toxicol* 1983; **54**:267-73.
72. Catenacci G, Barbieri F, Bersani M, Ferioli A, Cottica D, Maroni M. Biological monitoring of human exposure to atrazine. *Toxicol Lett* 1993; **69**:217-22.
73. Lucas AD, Jones AD, Goodrow MH, Saiz SG, Blewett C, Seiber JN, Hammock BD. Determination of atrazine metabolites in human urine : development of a biomarker of exposure. *Chem Res Toxicol* 1993; **6**:107-16.
74. Perry MJ, Christiani DC, Mathew J, Degenhardt D, Tortorelli J, Strauss J, Sonzogni WC. Urinalysis of atrazine exposure in farm pesticide applicators. *Toxicol Ind Health* 2001; **16**:285-90.
75. Perry M, Christiani D, Dagenhart D, Tortorelli J, Singzoni B. Urinary biomarkers of atrazine exposure among farm pesticide applicators. *Ann Epidemiol* 2000; **10**:479.
76. Scherrmann JM, Houze P, Bismuth C, Bourdon R. Prognostic value of plasma and urine paraquat concentration. *Hum Toxicol* 1987; **6**:91-3.
77. Aprea C, Colosio C, Mammone T, Minoia C, Maroni M. Biological monitoring of pesticide exposure : a review of analytical methods. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002; **769**:191-219.
78. Wittke K, Hajimiragha H, Dunemann L, Begerow J. Determination of dichloroanilines in human urine by GC-MS, GC-MS-MS, and GC-ECD as markers of low-level pesticide exposure. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001; **755**:215-28.
79. Jauhainen A, Rasanen K, Sarantila R, Nuutinen J, Kangas J. Occupational exposure of forest workers to glyphosate during brush saw spraying work. *Am Ind Hyg Assoc J* 1991; **52**:61-4.
80. 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**:71-80.
81. ACGIH. Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, OH, 2000.
82. Kurttio P, Savolainen K. Ethylenethiourea in air and in urine as an indicator of exposure to ethylenebisdithiocarbamate fungicides. *Scand J Work Environ Health* 1990; **16**:203-7.
83. Kurttio P, Vartiainen T, Savolainen K. Environmental and biological monitoring of exposure to ethylenebisdithiocarbamate fungicides and ethylenethiourea. *Br J Ind Med* 1990; **47**:203-6.
84. Aprea C, Sciarra G, Sartorelli P, Mancini R, Di Luca V. Environmental and biological monitoring of exposure to mancozeb, ethylenethiourea, and dimethoate during industrial formulation. *J Toxicol Environ Health A* 1998; **53**:263-81.
85. Canossa E, Angiuli G, Garasto G, Buzzoni A, De Rosa E. [Dosage indicators in farm workers exposed to mancozeb]. *Med Lav* 1993; **84**:42-50.
86. Kutz FW, Cook BT, Carter-Pokras OD, Brody D, Murphy RS. Selected pesticide residues and metabolites in urine from a survey of the U.S. general population. *J Toxicol Environ Health* 1992; **37**:277-91.
87. Treble RG, Thompson TS. Normal values for pentachlorophenol in urine samples collected from a general population. *J Anal Toxicol* 1996; **20**:313-7.

88. Hoekstra EJ, Kiefer M, Tepper A. Monitoring of exposure to benomyl in nursery workers. *J Occup Environ Med* 1996; **38**:775-81.
89. Lavy TL, Mattice JD, Massey JH, Skulman BW. Measurements of year-long exposure to tree nursery workers using multiple pesticides. *Arch Environ Contam Toxicol* 1993; **24**:123-44.
90. Leenheers LH, Engel R, Spruit WE, Meuling WJ, Jongen MJ. Determination of methyl 5-hydroxy-2-benzimidazole carbamate in urine by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr* 1993; **613**:89-94.
91. Inmaculada Sanz-Gallardo M, Guallar E, van Tveer P, Longnecker MP, Strain JJ, Martin BC, Kardinaal AF, Fernandez-Crehuet J, Thamm M, Kohlmeier L, Kok FJ, Martin-Moreno JM. Determinants of p,p-dichlorodiphenyldichloroethane (DDE) concentration in adipose tissue in women from five European cities. *Arch Environ Health* 1999; **54**:277-83.
92. Drevenkar V, Vasilic Z, Stengl B, Frobe Z, Rumenjak V. Chlorpyrifos metabolites in serum and urine of poisoned persons. *Chem Biol Interact* 1993; **87**:315-22.
93. Vasilic Z, Stengl B, Drevenkar V. Dimethylphosphorus metabolites in serum and urine of persons poisoned by malathion or thiometon. *Chem Biol Interact* 1999; **119-120**:479-87.
94. Aprea C, Sciarra G, Sartorelli P, Desideri E, Amati R, Sartorelli E. Biological monitoring of exposure to organophosphorus insecticides by assay of urinary alkylphosphates : influence of protective measures during manual operations with treated plants. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; **66**:333-8.
95. Aprea 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**:37-41.
96. Aprea 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**:521-5.
97. Hardt J, Angerer J. Determination of dialkyl phosphates in human urine using gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 2000; **24**:678-84.
98. Davies JE, Peterson JC. Surveillance of occupational, accidental, and incidental exposure to organophosphate pesticides using urine alkyl phosphate and phenolic metabolite measurements. *Ann N Y Acad Sci* 1997; **837**:257-68.
99. Koch D, Lu C, Fisker-Andersen J, Jolley L, Fenske RA. Temporal association of children's pesticide exposure and agricultural spraying : report of a longitudinal biological monitoring study. *Environ Health Perspect* 2002; **110**:829-33.
100. Padungtod C, Savitz DA, Overstreet JW, Christiani DC, Ryan LM, Xu X. Occupational pesticide exposure and semen quality among Chinese workers. *J Occup Environ Med* 2000; **42**:982-92.
101. Adgate JL, Barr DB, Clayton CA, Eberly LE, Freeman NC, Liroy PJ, Needham LL, Pellizzari ED, Quackenboss JJ, Roy A, Sexton K. Measurement of children's exposure to pesticides : analysis of urinary metabolite levels in a probability-based sample. *Environ Health Perspect* 2001; **109**:583-90.
102. Hines CJ, Deddens JA. Determinants of chlorpyrifos exposures and urinary 3,5,6-trichloro-2-pyridinol levels among termiticide applicators. *Ann Occup Hyg* 2001; **45**:309-21.
103. Aprea C, Betta A, Catenacci G, Lotti A, Magnaghi S, Barisano A, Passini V, Pavan I, Sciarra G, Vitalone V, Minoia C. Reference values of urinary 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in the Italian population--validation of analytical method and preliminary results (multicentric study). *JAOAC Int* 1999; **82**:305-12.
104. MacIntosh DL, Needham LL, Hammerstrom KA, Ryan PB. A longitudinal investigation of selected pesticide metabolites in urine. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1999; **9**:494-501.
105. Ito S, Kudo K, Imamura T, Suzuki T, Ikeda N. Sensitive determination of methomyl in blood using gas chromatography-mass spectrometry as its oxime tert butyldimethylsilyl derivative. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998; **713**:323-30.
106. Sharma VK, Jadhav RK, Rao GJ, Saraf AK, Chandra H. High performance liquid chromatographic method for the analysis of organophosphorus and carbamate pesticides. *Forensic Sci Int* 1990; **48**:21-5.

107. Leng G, Lewalter J. Role of individual susceptibility in risk assessment of pesticides. *Occup Environ Med* 1999; **56**:449-53.
108. Hussain M, Yoshida K, Atiemo M, Johnston D. Occupational exposure of grain farmers to carbofuran. *Arch Environ Contam Toxicol* 1990; **19**:197-204.
109. Brouwer R, van Maarleveld K, Ravensberg L, Meuling W, de Kort W, van Hemmen JJ. Skin contamination, airborne concentrations, and urinary metabolite excretion of propoxur during harvesting of flowers in greenhouses. *Am J Ind Med* 1993; **24**:593-603.
110. Hardt J, Angerer J. Gas chromatographic method with mass-selective detection for the determination of 2-isopropoxyphenol in human urine. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999; **723**:139-45.
111. Hardt J, Appl U, Angerer J. Biological monitoring of exposure to pirimicarb : hydroxypyrimidines in human urine. *Toxicol Lett* 1999; **107**:89-93.
112. Hardt J, Angerer J. Determination of metabolites of pirimicarb in human urine by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999; **730**:229-38.
113. Gupta RC. Carbofuran toxicity. *J Toxicol Environ Health* 1994; **43**:383-418.
114. Parilla Vazquez P, Martinez Vidal JL, Martinez Fernandez M. Reversed-phase liquid chromatographic column switching for the determination of N-methylcarbamates and some of their main metabolites in urine. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2000; **738**:387-94.
115. Leng G, Leng A, Kuhn KH, Lewalter J, Pauluhn J. Human dose-excretion studies with the pyrethroid insecticide cyfluthrin : urinary metabolite profile following inhalation. *Xenobiotica* 1997; **27**:1273-83.
116. Yao PP, Li YW, Ding YZ, He F. Biological monitoring of deltamethrin in sprayers by HPLC method. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1992; **36**:31-6.
117. Leng G, Kuhn KH, Idel H. Biological monitoring of pyrethroid metabolites in urine of pest control operators. *Toxicol Lett* 1996; **88**:215-20.
118. Llewellyn DM, Brazier A, Brown R, Cocker J, Evans ML, Hampton J, Nutley BP, White J. Occupational exposure to permethrin during its use as a public hygiene insecticide. *Ann Occup Hyg* 1996; **40**:499-509.
119. Schettgen T, Heudorf U, Drexler H, Angerer J. Pyrethroid exposure of the general population-is this due to diet. *Toxicol Lett* 2002; **134**:141-5.
120. Heudorf U, Angerer J. Metabolites of pyrethroid insecticides in urine specimens : current exposure in an urban population in Germany. *Environ Health Perspect* 2001; **109**:213-7.
121. 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.
122. Jorens PG, Zandijk E, Belmans L, Schepens PJ, Bossaert LL. An unusual poisoning with the unusual pesticide amitraz. *Hum Exp Toxicol* 1997; **16**:600-1.
123. Analytical Method for the Determination of Glyphosate in Human Urine. http://www.farmfamilyexposure.org/AnalytMeth_Glyphosate.pdf : Farm Family Exposure Study., 2000.
124. Hernandez F, Pitarch E, Beltran J, Lopez FJ. Headspace solid-phase microextraction in combination with gas chromatography and tandem mass spectrometry for the determination of organochlorine and organophosphorus pesticides in whole human blood. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002; **769**:65-77.
125. Aprea C, Sciarra G, Lunghini L. Analytical method for the determination of urinary alkylphosphates in subjects occupationally exposed to organophosphorus pesticides and in the general population. *J Anal Toxicol* 1996; **20**:559-63.
126. Hill RH, Jr., Shealy DB, Head SL, Williams CC, Bailey SL, Gregg M, Baker SE, Needham LL. Determination of pesticide metabolites in human urine using an isotope dilution technique and tandem mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 1995; **19**:323-9.
127. Shafik MT, Sullivan HC, Enos HF. A method for the determination of 1-naphthol in urine. *Bull Environ Contam Toxicol* 1971; **6**:34-9.

128. Ward SA, May G, Branch RA. Quantitative determination of carbaryl and carbaryl metabolites by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1987; **388**:462-6.
129. Vilchez JL, Prieto A, Araujo L, Navalon A. Determination of fipronil by solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2001; **919**:215-21.
130. Adgate JL, Clayton CA, Quackenboss JJ, Thomas KW, Whitmore RW, Pellizzari ED, Lioy PJ, Shubat P, Stroebel C, Freeman NC, Sexton K. Measurement of multi-pollutant and multi-pathway exposures in a probability-based sample of children : practical strategies for effective field studies. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2000; **10**:650-61.
131. Moate TF, Lu C, Fenske RA, Hahne RM, Kalman DA. Improved cleanup and determination of dialkyl phosphates in the urine of children exposed to organophosphorus insecticides. *J Anal Toxicol* 1999; **23**:230-6.
132. Lu C, Knutson DE, Fisker-Andersen J, Fenske RA. Biological monitoring survey of organophosphorus pesticide exposure among pre-school children in the Seattle metropolitan area. *Environ Health Perspect* 2001; **109**:299-303.
133. Whitmore RW, Immerman FW, Camann DE, Bond AE, Lewis RG, Schaum JL. Non-occupational exposures to pesticides for residents of two U.S. cities. *Arch Environ Contam Toxicol* 1994; **26**:47-59.
134. Colt JS, Lubin J, Camann D, Davis S, Cerhan J, Severson RK, Cozen W, Hartge P. Comparison of pesticide levels in carpet dust and self-reported pest treatment practices in four US sites. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2004; **14**:74-83.
135. Royster MO, Hilborn ED, Barr D, Carty CL, Rhoney S, Walsh D. A pilot study of global positioning system/geographical information system measurement of residential proximity to agricultural fields and urinary organophosphate metabolite concentrations in toddlers. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2002; **12**:433-40.
136. Meeker JD, Barr DB, Ryan L, Herrick RF, Bennett DH, Bravo R, Hauser R. Temporal variability of urinary levels of nonpersistent insecticides in adult men. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2005; **15**:271-81.
137. Whyatt RM, Camann DE, Kinney PL, Reyes A, Ramirez J, Dietrich J, Diaz D, Holmes D, Perera FP. Residential pesticide use during pregnancy among a cohort of urban minority women. *Environ Health Perspect* 2002; **110**:507-14.
138. Morgan MK, Sheldon LS, Croghan CW, Jones PA, Robertson GL, Chuang JC, Wilson NK, Lyu CW. Exposures of preschool children to chlorpyrifos and its degradation product 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in their everyday environments. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 2005; **15**:297-309.
139. Clayton CA, Pellizzari ED, Whitmore RW, Quackenboss JJ, Adgate J, Sexton K. Distributions, associations, and partial aggregate exposure of pesticides and polynuclear aromatic hydrocarbons in the Minnesota Children's Pesticide Exposure Study (MNCPEs). *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2003; **13**:100-11.
140. Gordon SM, Callahan PJ, Nishioka MG, Brinkman MC, O'Rourke MK, Lebowitz MD, Moschandreas DJ. Residential environmental measurements in the national human exposure assessment survey (NHEXAS) pilot study in Arizona : preliminary results for pesticides and VOCs. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1999; **9**:456-70.
141. Whyatt RM, Barr DB, Camann DE, Kinney PL, Barr JR, Andrews HF, Hoepner LA, Garfinkel R, Hazi Y, Reyes A, Ramirez J, Cosme Y, Perera FP. Contemporary-use pesticides in personal air samples during pregnancy and blood samples at delivery among urban minority mothers and newborns. *Environ Health Perspect* 2003; **111**:749-56.
142. Simcox NJ, Fenske RA, Wolz SA, Lee IC, Kalman DA. Pesticides in household dust and soil : exposure pathways for children of agricultural families. *Environ Health Perspect* 1995; **103**:1126-34.

143. Lewis RG, Fortmann RC, Camann DE. Evaluation of methods for monitoring the potential exposure of small children to pesticides in the residential environment. *Arch Environ Contam Toxicol* 1994; **26**:37-46.
144. Liroy PJ, Edwards RD, Freeman N, Gurunathan S, Pellizzari E, Adgate JL, Quackenboss J, Sexton K. House dust levels of selected insecticides and a herbicide measured by the EL and LWW samplers and comparisons to hand rinses and urine metabolites. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2000; **10**:327-40.
145. Wilson NK, Chuang JC, Lyu C, Menton R, Morgan MK. Aggregate exposures of nine preschool children to persistent organic pollutants at day care and at home. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2003; **13**:187-202.
146. Lu C, Fenske RA, Simcox NJ, Kalman D. Pesticide exposure of children in an agricultural community : evidence of household proximity to farmland and take home exposure pathways. *Environ Res* 2000; **84**:290-302.
147. Shalat SL, Donnelly KC, Freeman NC, Calvin JA, Ramesh S, Jimenez M, Black K, Coutinho C, Needham LL, Barr DB, Ramirez J. Nondietary ingestion of pesticides by children in an agricultural community on the US/Mexico border : preliminary results. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2003; **13**:42-50.
148. Thompson B, Coronado GD, Grossman JE, Puschel K, Solomon CC, Islas I, Curl CL, Shirai JH, Kissel JC, Fenske RA. Pesticide take-home pathway among children of agricultural workers : study design, methods, and baseline findings. *J Occup Environ Med* 2003; **45**:42-53.
149. Lu C, Kedan G, Fisker-Andersen J, Kissel JC, Fenske RA. Multipathway organophosphorus pesticide exposures of preschool children living in agricultural and nonagricultural communities. *Environ Res* 2004; **96**:283-9.
150. Colt JS. Comparison of pesticides and other compounds in carpet dust samples collected from used vacuum cleaner bags and from a high-volume surface sampler. *Environ Health Perspect* 1998; **106**:721-4.
151. Roberts JW, Budd WT, Ruby MG, Bond AE, Lewis RG, Wiener RW, Camann DE. Development and field testing of a high volume sampler for pesticides and toxics in dust. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1991; **1**:143-55.
152. Geno PW, Camann DE, Harding HJ, Villalobos K, Lewis RG. Handwipe sampling and analysis procedure for the measurement of dermal contact with pesticides. *Arch Environ Contam Toxicol* 1996; **30**:132-8.
153. Sexton K, Adgate JL, Eberly LE, Clayton CA, Whitmore RW, Pellizzari ED, Liroy PJ, Quackenboss JJ. Predicting Children's Short-Term Exposure to Pesticides : Results of a Questionnaire Screening Approach. *Environ Health Perspect* 2003; **111**:123-8.
154. Griffin P, Mason H, Heywood K, Cocker J. Oral and dermal absorption of chlorpyrifos : a human volunteer study. *Occup Environ Med* 1999; **56**:10-3.
155. Vale JA. Toxicokinetic and toxicodynamic aspects of organophosphorus (OP) insecticide poisoning. *Toxicol Lett* 1998; **102-103**:649-52.
156. Carrier G, Brunet RC. A toxicokinetic model to assess the risk of azinphosmethyl exposure in humans through measures of urinary elimination of alkylphosphates. *Toxicol Sci* 1999; **47**:23-32.
157. Kuhn K, Wieseler B, Leng G, Idel H. Toxicokinetics of pyrethroids in humans : consequences for biological monitoring. *Bull Environ Contam Toxicol* 1999; **62**:101-8.
158. Baron RL. Carbamate Insecticides. In : Hayes WJ, Laws ER, eds. Handbook of Pesticide Toxicology. San Diego : Academic Press, 1991:1125-1189.
159. MacIntosh DL, Kabiru C, Echols SL, Ryan PB. Dietary exposure to chlorpyrifos and levels of 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in urine. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2001; **11**:279-85.
160. Pang Y, MacIntosh DL, Camann DE, Ryan PB. Analysis of aggregate exposure to chlorpyrifos in the NHEXAS-Maryland investigation. *Environ Health Perspect* 2002; **110**:235-40.

161. Freeman NC, Jimenez M, Reed KJ, Gurunathan S, Edwards RD, Roy A, Adgate JL, Pellizzari ED, Quackenboss J, Sexton K, Lioy PJ. Quantitative analysis of children's microactivity patterns : The Minnesota Children's Pesticide Exposure Study. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2001; **11**:501-9.
162. Quackenboss JJ, Pellizzari ED, Shubat P, Whitmore RW, Adgate JL, Thomas KW, Freeman NC, Stroebel C, Lioy PJ, Clayton AC, Sexton K. Design strategy for assessing multi-pathway exposure for children : the Minnesota Children's Pesticide Exposure Study (MNCPEs). *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2000; **10**:145-58.
163. Berkowitz GS, Wetmur JG, Birman-Deych E, Obel J, Lapinski RH, Godbold JH, Holzman IR, Wolff MS. In utero pesticide exposure, maternal paraoxonase activity, and head circumference. *Environ Health Perspect* 2004; **112**:388-91.
164. Castorina R, Bradman A, McKone TE, Barr DB, Harnly ME, Eskenazi B. Cumulative organophosphate pesticide exposure and risk assessment among pregnant women living in an agricultural community : a case study from the CHAMACOS cohort. *Environ Health Perspect* 2003; **111**:1640-8.
165. Eskenazi B, Harley K, Bradman A, Weltzien E, Jewell NP, Barr DB, Furlong CE, Holland NT. Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environ Health Perspect* 2004; **112**:1116-24.
166. Perera FP, Rauh V, Tsai WY, Kinney P, Camann D, Barr D, Bernert T, Garfinkel R, Tu YH, Diaz D, Dietrich J, Whyatt RM. Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population. *Environ Health Perspect* 2003; **111**:201-5.
167. Whyatt RM, Rauh V, Barr DB, Camann DE, Andrews HF, Garfinkel R, Hoepner LA, Diaz D, Dietrich J, Reyes A, Tang D, Kinney PL, Perera FP. Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environ Health Perspect* 2004; **112**:1125-32.
168. Ostrea EM, Morales V, Ngoumgna E, Prescilla R, Tan E, Hernandez E, Ramirez GB, Cifra HL, Manlapaz ML. Prevalence of fetal exposure to environmental toxins as determined by meconium analysis. *Neurotoxicology* 2002; **23**:329-39.
169. Whyatt RM, Barr DB. Measurement of organophosphate metabolites in postpartum meconium as a potential biomarker of prenatal exposure : a validation study. *Environ Health Perspect* 2001; **109**:417-20.
170. Ostrea EM. Meconium Analysis - A Promising Tool to Detect Fetal Exposure to Environmental Toxins. Abstract of the 2003 Progress Report. http://cfpub.epa.gov/ncer_abstracts/index.cfm/fuseaction/display.abstractDetail/abstract/2239/report/2003 : Wayne State University, 2003.
171. Bradman A, Whyatt RM. Characterizing exposures to nonpersistent pesticides during pregnancy and early childhood in the National Children's Study : a review of monitoring and measurement methodologies. *Environ Health Perspect* 2005; **113**:1092-9.
172. Baldi I, Filleul L, Mohammed-Brahim B, Fabrigoule C, Dartigues JF, Schwall S, Drevet JP, Salamon R, Brochard P. Neuropsychologic effects of long-term exposure to pesticides : results from the French Phytoner study. *Environ Health Perspect* 2001; **109**:839-44.
173. Baldi I, Lebailly P, Mohammed-Brahim B, Letenneur L, Dartigues JF, Brochard P. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol* 2003; **157**:409-14.
174. Baldi I, Mohammed-Brahim B, Brochard P, Dartigues JF, Salamon R. [Delayed health effects of pesticides : review of current epidemiological knowledge]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1998; **46**:134-42.
175. Bell EM, Hertz-Picciotto I, Beaumont JJ. A case-control study of pesticides and fetal death due to congenital anomalies. *Epidemiology* 2001; **12**:148-56.
176. Kato I, Watanabe-Meserve H, Koenig KL, Baptiste MS, Lillquist PP, Frizzera G, Burke JS, Moseson M, Shore RE. Pesticide product use and risk of non-Hodgkin lymphoma in women. *Environ Health Perspect* 2004; **112**:1275-81.

177. Fleming LE, Gomez-Marin O, Zheng D, Ma F, Lee D. National Health Interview Survey mortality among US farmers and pesticide applicators. *Am J Ind Med* 2003; **43**:227-33.
178. Xiang H, Nuckols JR, Stallones L. A geographic information assessment of birth weight and crop production patterns around mother's residence. *Environ Res* 2000; **82**:160-7.
179. Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, Bye AS, Sundheim L. Gestational age, birth weight, and perinatal death among births to Norwegian farmers, 1967-1991. *Am J Epidemiol* 1997; **146**:329-38.
180. Dabrowski S, Hanke W, Polanska K, Makowiec-Dabrowska T, Sobala W. Pesticide exposure and birthweight : an epidemiological study in Central Poland. *Int J Occup Med Environ Health* 2003; **16**:31-9.
181. Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, Bye AS, Sundheim L. Birth defects among offspring of Norwegian farmers, 1967-1991. *Epidemiology* 1997; **8**:537-44.
182. Garry VF, Harkins M, Lyubimov A, Erickson L, Long L. Reproductive outcomes in the women of the Red River Valley of the north. I. The spouses of pesticide applicators : pregnancy loss, age at menarche, and exposures to pesticides. *J Toxicol Environ Health A* 2002; **65**:769-86.
183. Garry VF, Harkins ME, Erickson LL, Long-Simpson LK, Holland SE, Burroughs BL. Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA. *Environ Health Perspect* 2002; **110 Suppl 3**:441-9.
184. Garry VF, Holland SE, Erickson LL, Burroughs BL. Male reproductive hormones and thyroid function in pesticide applicators in the Red River Valley of Minnesota. *J Toxicol Environ Health A* 2003; **66**:965-86.
185. Meinert R, Schuz J, Kaletsch U, Kaatsch P, Michaelis J. Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides : results of a register-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2000; **151**:639-46; discussion 647-50.
186. Leiss JK, Savitz DA. Home pesticide use and childhood cancer : a case-control study. *Am J Public Health* 1995; **85**:249-52.
187. Pogoda JM, Preston-Martin S. Household pesticides and risk of pediatric brain tumors. *Environ Health Perspect* 1997; **105**:1214-20.
188. Infante-Rivard C, Labuda D, Krajinovic M, Sinnett D. Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms. *Epidemiology* 1999; **10**:481-7.
189. Blondell JM. Problems encountered in the design of epidemiologic studies of cancer in pesticide users. *Med Lav* 1990; **81**:524-9.
190. Blain PG. Aspects of pesticide toxicology. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev* 1990; **9**:37-68.
191. 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**:67-72.
192. Heudorf U, Angerer J. Metabolites of organophosphorous insecticides in urine specimens from inhabitants of a residential area. *Environ Res* 2001; **86**:80-7.
193. Cocker J, Mason HJ, Garfitt SJ, Jones K. Biological monitoring of exposure to organophosphate pesticides. *Toxicol Lett* 2002; **134**:97-103.
194. Garcia AM, Sabater MC, Mendoza MT, Ballester F, Carrasco JM. Exposure to organophosphate pesticides in a general population living in a rice growing area : an exploratory study. *Bull Environ Contam Toxicol* 2000; **65**:764-71.
195. Adgate JL, Kukowski A, Stroebel C, Shubat PJ, Morrell S, Quackenboss JJ, Whitmore RW, Sexton K. Pesticide storage and use patterns in Minnesota households with children. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2000; **10**:159-67.
196. SIMV. Communiqués de l'Association Interprofessionnelle d'Etude du Médicament vétérinaire (AIEMV) : Syndicat des industries du médicament vétérinaire (SIMV). <http://www.simv.org>, 2002.

197. DMV. Produits de soin externe des animaux de compagnie : antiparasitaires. Dictionnaire des médicaments vétérinaires. Paris : Editions du Point Vétérinaire-Lavoisier, 2002.
198. Marlière F. Pesticides dans l'air ambiant. Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l'Air. Paris : LCSQA, DRC, INERIS, DRC02-39271 AIRE781/FMr, 2002.
199. Wooddrow JE, Crosby DG, Mast T, Moilanen KW, Seiber JN. Rates of transformation of trifluralin and parathion vapors in air. *J Agric Food Chem* 1978; **26**:1312-1316.
200. Spencer W, Shoup T, Spear R. Conversion of parathion to paraoxon on soil dusts as related to atmospheric oxidants at three California locations. *J Agric Food Chem* 1980; **28**:1295-1300.
201. Foreman WT, Majewski MS, Goolsby DA, Wiebe FW, Coupe RH. Pesticides in the atmosphere of the Mississippi River Valley, part II--air. *Sci Total Environ* 2000; **248**:213-26.
202. Coupe RH, Manning MA, Foreman WT, Goolsby DA, Majewski MS. Occurrence of pesticides in rain and air in urban and agricultural areas of Mississippi, April-September 1995. *Sci Total Environ* 2000; **248**:227-40.
203. Majewski MS, Foreman WT, Goolsby DA. Pesticides in the atmosphere of the Mississippi River Valley, part I--rain. *Sci Total Environ* 2000; **248**:201-12.
204. Sanusi A, Millet M, Mirabe P, Wortham H. Comparison of atmospheric pesticide concentrations measured at three sampling sites : local, regional and long-range transport. *Sci Total Environ* 2000; **263**:263-77.
205. Glotfelty DE, Seiber JN, Liljedahl LA. Pesticides in fog. *Nature* 1987; **325**:602-5.
206. Gryniewicz M, Polkowska Z, Gorecki T, Namiesnik J. Pesticides in precipitation in the Gdansk region (Poland). *Chemosphere* 2001; **43**:303-12.
207. INRS. Threshold Limit Values for occupational exposure to chemicals in France. : Institut National de Recherche et de Sécurité. <http://www.inrs.fr>, 2004.
208. ACGIH. Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, OH, 2002.
209. Aprea C, Sciarra G, Sartorelli P, Ceccarelli F, Centi L. Multiroute exposure assessment and excretion of urinary metabolites of fenitrothion during manual operations on treated ornamental plants in greenhouses. *Arch Environ Contam Toxicol* 1999; **36**:490-7.
210. DGAL-AFSSA. Données d'exposition de la population française aux résidus de pesticides, plomb, cadmium, arsenic et radionucléides présents dans la chaîne alimentaire. <http://www.agriculture.gouv.fr/medi/kios/D24.pdf>. Dossier de la revue "Notre Alimentation" n°24 : Direction Générale de l'Alimentation, Ministère de l'Agriculture et de la Pêche, 2000.
211. Lu C, Bravo R, Caltabiano LM, Irish RM, Weerasekera G, Barr DB. The presence of dialkylphosphates in fresh fruit juices : implication for organophosphorus pesticide exposure and risk assessments. *J Toxicol Environ Health A* 2005; **68**:209-27.
212. Bearer CF. How are children different from adults? *Environ Health Perspect* 1995; **103 Suppl 6**:7-12.
213. Faustman EM, Silbernagel SM, Fenske RA, Burbacher TM, Ponce RA. Mechanisms underlying Children's susceptibility to environmental toxicants. *Environ Health Perspect* 2000; **108 Suppl 1**:13-21.
214. Le Barbier M, Dugay A, Bouvier G, Galliot-Guilley M, Momas I, Seta N. Dosage de l'isopropoxyphénol urinaire, métabolite du propoxur, dans une population enfantine. *Actualités en Pharmacie et Biologie Cliniques* 2005; **13**:286-295.
215. Davis JR, Brownson RC, Garcia R. Family pesticide use in the home, garden, orchard, and yard. *Arch Environ Contam Toxicol* 1992; **22**:260-6.
216. Shealy DB, Mab JV, Wooten JV, Ashley DL, Needham LL, Bond AE. Application of an improved method for the analysis of pesticides and their metabolites in the urine of famer applicators and their families. *Environment International* 1996; **22**:657-778.
217. Nishioka MG, Lewis RG, Brinkman MC, Burkholder HM, Hines CE, Menkedick JR. Distribution of 2,4-D in air and on surfaces inside residences after lawn applications : comparing exposure estimates from various media for young children. *Environ Health Perspect* 2001; **109**:1185-91.

218. MacIntosh DL, Kabiru CW, Ryan PB. Longitudinal investigation of dietary exposure to selected pesticides. *Environ Health Perspect* 2001; **109**:145-50.
219. Moschandreas DJ, Karuchit S, Kim Y, Ari H, Lebowitz MD, MK OR, Gordon S, Robertson G. On predicting multi-route and multimedia residential exposure to chlorpyrifos and diazinon. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2001; **11**:56-65.
220. Buck RJ, Ozkaynak H, Xue J, Zartarian VG, Hammerstrom K. Modeled estimates of chlorpyrifos exposure and dose for the Minnesota and Arizona NHEXAS populations. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2001; **11**:253-68.
221. Gurunathan S, Robson M, Freeman N, Buckley B, Roy A, Meyer R, Bukowski J, Lioy PJ. Accumulation of chlorpyrifos on residential surfaces and toys accessible to children. *Environ Health Perspect* 1998; **106**:9-16.
222. Zartarian VG, Ozkaynak H, Burke JM, Zufall MJ, Rigas ML, Furtaw EJ, Jr. A modeling framework for estimating children's residential exposure and dose to chlorpyrifos via dermal residue contact and nondietary ingestion. *Environ Health Perspect* 2000; **108**:505-14.
223. CDC. Second national report on human exposure to environmental chemicals. NCEH Publication No 02-0716. National Center for Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA : National Center for Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention, 2003.
224. O'Rourke MK, Lizardi PS, Rogan SP, Freeman NC, Aguirre A, Saint CG. Pesticide exposure and creatinine variation among young children. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2000; **10**:672-81.
225. 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**:186-200.
226. 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**:1344-53.
227. Curl CL, Fenske RA, Elgethun K. Organophosphorus pesticide exposure of urban and suburban preschool children with organic and conventional diets. *Environ Health Perspect* 2003; **111**:377-82.
228. Imaizumi H, Nagamatsu K, Hasegawa A, Ohno Y, Takanaka A. Metabolism of toxicity of acid phosphate esters, metabolites of organophosphorus insecticides, in rat [in Japanese]. *Jpn J Toxicol Environ Health* 1993; **39**:566-71.

RESUME

L'utilisation des pesticides, en agriculture, dans les différentes industries et par les particuliers dans les logements et les jardins, n'est pas sans conséquence pour les êtres vivants et les milieux écologiques. L'exposition non alimentaire des populations est méconnue, notamment en France. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à la pollution de l'environnement intérieur et à la contamination cutanée par les pesticides, ainsi qu'à la dose interne d'exposition aux insecticides organophosphorés de différentes populations d'Ile-de-France. Nous avons conduit ce travail en trois temps.

En premier lieu, nous avons mis au point et validé les outils d'évaluation : des questionnaires détaillant l'environnement, le mode de vie, les caractéristiques socio-démographiques de notre population et les sources possibles d'exposition aux pesticides ; des prélèvements de résidus présents dans l'air intérieur et de résidus cutanés manuportés ; un recueil d'urines pour doser les dialkylphosphates, métabolites urinaires communs à de nombreux insecticides organophosphorés. Une sélection de composés d'action insecticide, herbicide ou fongicide a été définie au préalable, en fonction de leurs utilisations, de leur toxicité et de leur rémanence. Les méthodes analytiques ont été adaptées et validées en collaboration avec l'INERIS.

L'application de ces outils à un groupe de 41 adultes franciliens, professionnels et particuliers, a constitué le **second volet** du travail de thèse. Les prélèvements ont été effectués sur le lieu de travail de jardiniers, de fleuristes et de vétérinaires ainsi qu'au domicile de personnes non exposées professionnellement. Les insecticides organochlorés, organophosphorés, le propoxur et certains herbicides et fongicides ont été détectés dans tous les types de lieux et sur les mains de tous les sujets. Dans notre échantillon, les jardiniers et les fleuristes étaient significativement plus exposés aux méthyl-OPs, et les vétérinaires au propoxur et aux éthyl-OPs. La population générale était exposée, quoique de façon plus faible, aux mêmes pesticides. Le dosage des métabolites urinaires des insecticides OPs n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative d'exposition entre les quatre catégories de sujets. Ce travail nous a permis de valider la faisabilité de notre protocole.

Le **troisième volet** de cette thèse correspond à l'application des outils développés et modifiés à l'issue de l'étude précédente à une population enfantine francilienne. L'étude a été menée chez 73 enfants vivant en pavillon et 57 enfants vivant en appartement, âgés de 6-7 ans, scolarisés en écoles élémentaires de trois zones d'Ile-de-France. Outre les prélèvements décrits précédemment et les questionnaires, un prélèvement de poussières de sols a été effectué chez 50% des enfants recrutés. Un jardin et un chien et/ou un chat étaient présents dans 55,5% et 29% des foyers, respectivement. Au moins un produit pesticide était présent dans 94% des foyers, la majorité étant constituée par les insecticides. Durant l'année précédant l'enquête, 87% des familles ont utilisé au moins un pesticide, le plus souvent un insecticide. Plus d'un quart des familles a rapporté l'intervention d'un professionnel de la désinsectisation au domicile. Le lindane, l'alpha-HCH et le propoxur étaient les pesticides les plus fréquemment retrouvés dans l'air (dans 88%, 49% et 44% des logements, respectivement). Les niveaux d'OPs dans l'air et sur les mains étaient significativement corrélés, mais aucune corrélation n'a été retrouvée avec les niveaux de métabolites urinaires. Les niveaux de propoxur dans l'air et sur les mains étaient également significativement corrélés. Le type de logement et son ancienneté sont des facteurs influençant les concentrations aériennes en lindane et en alpha-HCH. La présence d'un jardin ou d'une cour paysagée influence de façon significative les concentrations d'insecticides OPs dans l'air. La saison, le type de logement ainsi que la présence de plantes à l'intérieur du domicile sont significativement associés aux niveaux de résidus cutanés d'insecticides OPs. Le traitement anti-termite est significativement associé à des niveaux plus élevés de dialkylphosphates urinaires. Le fait d'habiter en maison est associé à des concentrations plus importantes d'IPP urinaire.

En conclusion, le principal enseignement de ces travaux est que la méthodologie mise en œuvre nous a permis de documenter l'exposition non alimentaire aux pesticides de populations urbaines d'Ile-de-France, et l'étude des facteurs influençant ces expositions permet de suggérer de nouvelles pistes à explorer, afin de mieux connaître les populations à risque de surexposition.

Liste des annexes

Annexe 1 : Description non exhaustive des produits insecticides à usage domestique vendus en France contenant des organophosphorés

Annexe 2 : Liste des 38 pesticides dosés dans les prélèvements environnementaux et personnalisés en population adulte

Annexe 3: Photographie de l'appareillage utilisé pour le prélèvement d'air

Annexe 4 : Formulaire d'information et de consentement de l'étude en population adulte

Annexe 5 : Questionnaires de l'étude en population adulte

Annexe 6 : Fiche d'information à destination des parents d'élèves de cours préparatoire

Annexe 7 : Fiche d'inclusion (étude en population enfantine)

Annexe 8 : Formulaire d'information et de consentement (étude en population enfantine)

Annexe 9 : Questionnaire (population enfantine)

Annexe 10 : Budget Espace-Temps-Activités de l'enfant

Annexe 11 : Fiche Technique de l'étude en population enfantine

Annexe 12 : Fiche Planning de l'étude en population enfantine

Annexe 13 : Liste des 31 pesticides dosés dans les prélèvements environnementaux et personnalisés (population enfantine)

Annexe 14 : Limites de quantification (moyenne des différentes limites de quantification observées durant l'étude en population enfantine)

Annexe 15 : Essais de comparaison de deux méthodes d'extraction pour les mesurages micro-environnementaux et personnalisés

Annexe 16 : Spectrométrie de masse pour la confirmation du coumaphos et de l'éthyl-parathion : exemples de chromatogrammes

Annexe 17 : Essais complémentaires pour la validation de l'analyse des DAPs urinaires

**Annexe 1 : Description non exhaustive des produits
insecticides à usage domestique vendus en France
contenant des organophosphorés**

Description non exhaustive des produits insecticides à usage domestique vendus en France contenant des organophosphorés

Produits à usage vétérinaire (anti-puces et anti-tiques)

Type de produit	Composé chimique	Marques ou Laboratoire fabricant
Colliers Antiparasitaires	diazinon	Préventef® (Virbac) Biocanina, Clément, autres laboratoires
	tétrachlorvinphos	Perlicat®, Tétratik® (Thékan)
Shampoings	propétamphos	Foug® (Clément), Jean-Pierre Héry
Lotions, bains	coumaphos	Asuntol 50® (Bayer)
Spot-on systémiques	fenthion	Tiguvon® (Bayer)
Sprays, aérosols	dichlorvos+fénitrothion	Clément, Tiquanis® (Vétoquinol)

Pédiculicides à usage humain

Type de produit	Composé chimique	Marques ou Laboratoire fabricant
Shampooing	malathion	Para-plus Poux®
Lotion	pirimiphos-méthyl	Prioderm®

Insecticides ménagers

Type de produit	Type d'insectes cibles	Composé chimique	Marques ou Laboratoire fabricant
Sprays, aérosols	guêpes, mouches, moustiques, puces,...	OP non précisé chlorpyrifos	Fulgurator® Raid®, autres marques
Foggers	guêpes, mouches, moustiques, puces,...	chlorpyrifos	Caussade®
Plaquettes à délitement progressif	moustiques et mouches	dichlorvos	Catch®, Baygon®
Pièges	blattes, fourmis	chlorpyrifos	Baygon®
Poudres, formes ± liquides	fourmis, araignées	diazinon	Baygon®, autres marques

Insecticides pour plantes

Type de produit	Type d'insectes cibles	Composé chimique	Marques ou Laboratoire fabricant
Granulés pour le sol	larves	diazinon	KB jardin, SEM, ...
Bâtonnets à planter	variés	diméthoate	Carrefour
Huile à pulvériser	cochenilles	malathion	Bayer

**Annexe 2 : Liste des 38 pesticides dosés dans les
prélèvements environnementaux et personnalisés en
population adulte**

Liste des 38 pesticides dosés dans les prélèvements environnementaux et personnalisés en population adulte

Analyse par CG/TSD :

Insecticides :

diazinon
dichlorvos
méthidathion (remplacé ensuite par le fenthion)
malathion
parathion méthyle
parathion éthyle

herbicides :

atrazine
terbuthylazine
trifluraline

Analyse par CLHP/UV-DAD :

Insecticides :

tau-fluvalinate
deltaméthrine

herbicides :

diuron
isoproturon
diflufénican
fénoxaprop-p-éthyle

fongicides :

chlorothalonil
folpet

Analyse par CLHP/FLUO après réaction post colonne :

Insecticides :

carbaryl
propoxur

Analyse par CG/ECD :

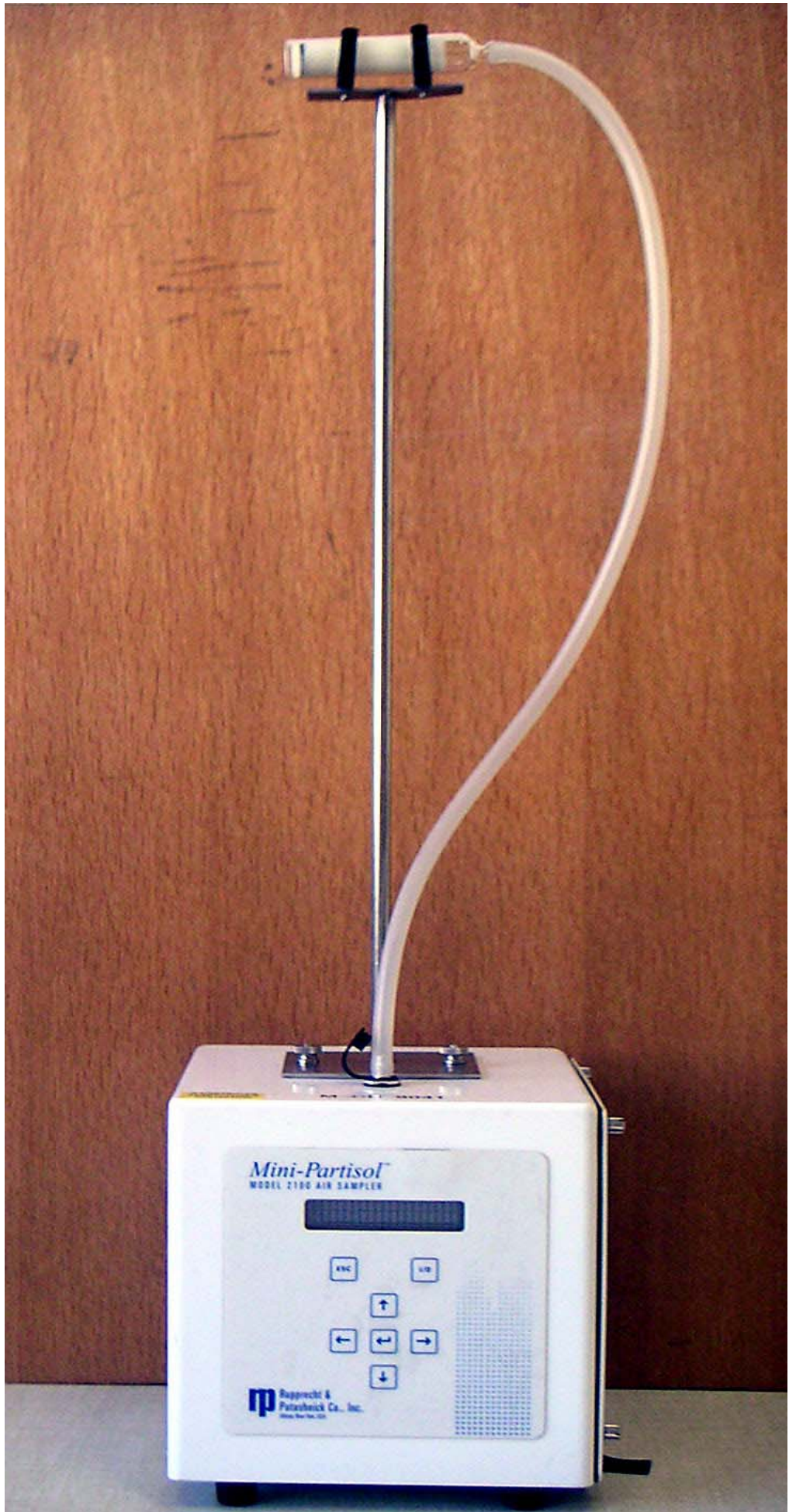
Insecticides :

chlorpyrifos éthyle
perméthrine cis / trans
alpha-HCH
lindane
4,4'-DDT
dieldrine
aldrine
gamma- / alpha- chlordane
alpha- / beta- endosulfan
heptachlore (et ses époxydes A et B)

herbicides :

alachlore
métolachlore
oxadiazon

**Annexe 3 : Photographie de l'appareillage
utilisé pour le prélèvement d'air**



**Annexe 4 : Formulaire d'information et de consentement
de l'étude en population adulte**

UNIVERSITE RENE DESCARTES - PARIS 5
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
4, Avenue de l'Observatoire 75006 PARIS

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

Je soussigné(e), M....., déclare accepter de participer à l'étude EXPOPE, « Évaluation de l'exposition aux pesticides organophosphorés dans la population générale en France », menée conjointement par le laboratoire d'Hygiène et de Santé Publique de la Faculté de Pharmacie de Paris V et l'unité Evaluation des Risques Sanitaires de l'INERIS.

Je déclare avoir reçu et bien compris les informations suivantes concernant l'étude EXPOPE :

Les insecticides organophosphorés sont très utilisés par la population générale, notamment pour lutter contre les insectes indésirables des logements, des animaux domestiques et des plantes. Cette utilisation a pour conséquence une présence de ces insecticides dans l'air, ainsi que sur les sols et les meubles, à l'intérieur des logements. Les niveaux d'exposition de la population française aux insecticides organophosphorés sont méconnus, ainsi que les caractéristiques du lieu de vie influençant cette exposition.

L'étude EXPOPE a pour objectif principal de contribuer à une meilleure connaissance de l'exposition actuelle ou récente de la population générale aux insecticides organophosphorés. Pour cela, un groupe d'adultes d'exposition contrastée sera recruté, c'est-à-dire comprenant des sujets en contact avec les insecticides et des sujets n'étant pas en contact avec les insecticides. Une étude de l'exposition externe (dosage dans l'air, sur les mains) et interne (dosage de produits de dégradation urinaires des insecticides) est effectuée pour chaque personne participant à l'étude.

La participation à l'étude consiste donc à :

- répondre à un questionnaire portant sur quelques renseignements personnels, sur les habitudes de vie et d'utilisation des insecticides,
- recueillir les premières urines du matin dans leur totalité trois jours différents sur une période d'une semaine,
- se prêter à un lavage des mains (effectué avec une lingette alcoolisée).

Par ailleurs, des mesurages d'organophosphorés dans l'air seront effectués dans la pièce principale du domicile ou du lieu de travail des personnes.

J'accepte que les données me concernant et recueillies à l'occasion de cette étude puissent, après avoir été rendues anonymes, faire l'objet d'un traitement automatisé par les organisateurs de la recherche. Le droit d'accès et de rectification prévu par la loi « Informatique et Liberté » s'exerce à tout moment auprès des responsables de l'étude. Les données recueillies demeureront strictement confidentielles.

Après en avoir discuté et avoir obtenu réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à l'étude décrite ci-dessus. Je suis parfaitement conscient que je peux à tout moment retirer mon consentement à ma participation à l'étude EXPOPE et cela, quelles que soient mes raisons. Il m'est également possible, à tout moment, de demander des informations complémentaires à Mademoiselle Ghislaine Bouvier, responsable de l'étude, joignable au 01.53.73.97.28 (Laboratoire Hygiène et Santé Publique, Faculté de Pharmacie).

Personne donnant le consentement :

Nom :

Prénom :

Date :

Fait à.....,

Signature :

Annexe 5 : Questionnaires de l'étude en population adulte

QUESTIONNAIRE PROFESSIONNELS 1

Questionnaire pour les jardiniers et horticulteurs

Code :

SEMAINE DUAU2002

1. Avez-vous effectué une des activités suivantes pendant la semaine d'étude :

a. Utilisation d'insecticides à votre domicile (pour plantes, jardin, animaux, locaux, personnes) :

oui non

Précisez le(s) jour(s) et le(s) produit(s) utilisé(s) :

.....

b. Sport(s) intensif(s) : oui non

Si oui, précisez le(s) jour(s) et la durée ainsi que le type de sport :

.....

c. Consommation de boissons type vin, alcools, café, thé : oui non

Si oui, précisez le(s) jour(s) et la quantité :

.....

2. Temps passé dans la serre traitée :

jour	lundi	mardi	mercredi	jeudi	vendredi
Temps en minutes/heures					

jour	samedi	dimanche
Temps en minutes/heures		

3. Temps passé dans le local central desservant les serres :

jour	lundi	mardi	mercredi	jeudi	vendredi
Temps en minutes/heures					

jour	samedi	dimanche
Temps en minutes/heures		

4. Superficie des serres et du local central :

.....

QUESTIONNAIRE PROFESSIONNELS 2

Questionnaire pour les fleuristes

Code :

SEMAINE DUAU2002

1. Avez-vous effectué une des activités suivantes pendant la semaine d'étude :

a. Utilisation d'insecticides à votre domicile (pour plantes, jardin, animaux, locaux, personnes) :

oui non

Précisez le(s) jour(s) et le(s) produit(s) utilisé(s) :

.....
.....

b. Sport(s) intensif(s) : oui non

Si oui, précisez le(s) jour(s) et la durée ainsi que le type de sport :

.....
.....

c. Consommation de boissons type vin, alcools, café, thé : oui non

Si oui, précisez le(s) jour(s) et la quantité :

.....
.....
.....

2. Temps passé dans le local professionnel :

jour	lundi	mardi	mercredi	jeudi	vendredi
Temps en minutes/heures					

jour	samedi	dimanche	lundi
Temps en minutes/heures			

3. Dates des livraisons de plantes pendant la semaine de l'étude :

.....

4. Superficie du magasin :

.....

QUESTIONNAIRE PROFESSIONNELS 3

Questionnaire pour les vétérinaires

Code :

SEMAINE DUAU2002

1. Avez-vous effectué une des activités suivantes pendant la semaine d'étude :

a. Utilisation d'insecticides à votre domicile (pour plantes, jardin, animaux, locaux, personnes) :
oui non

Précisez le(s) jour(s) et le(s) produit(s) utilisé(s) :

.....
.....
.....
.....

b. Sport(s) intensif(s) : oui non

Si oui, précisez le(s) jour(s) et la durée ainsi que le type de sport :

.....
.....
.....
.....

c. Consommation de boissons type vin, alcools, café, thé : oui non

Si oui, précisez le(s) jour(s) et la quantité :

.....
.....
.....
.....

2. Temps passé dans les locaux professionnels de l'Ecole Vétérinaire (préciser si nécessaire le temps passé dans le local ou était la pompe) :

jour	lundi	mardi	mercredi	jeudi	vendredi
Temps en heures/minutes					

jour	samedi	dimanche	lundi
Temps en heures/minutes			

3. Superficie du local :

QUESTIONNAIRE COMPLEMENTAIRE pour la population générale

Code :

SEMAINE DUAU2002

1. Avez-vous effectué une des activités suivantes pendant la semaine d'étude :

a. Utilisation d'insecticides à votre domicile (pour plantes, jardin, animaux, locaux, personnes) :
 oui non

Précisez le(s) jour(s) et le(s) produit(s) utilisé(s) :

.....

b. Sport(s) intensif(s) : oui non

Si oui, précisez le(s) jour(s) et la durée ainsi que le type de sport :

.....

c. Consommation de boissons type vin, alcools, café, thé : oui non

Si oui, précisez le(s) jour(s) et la quantité :

.....

2. Avez-vous nettoyé le sol de la pièce choisie pour les mesurages ?

Oui

Non

Si oui, préciser le(s) jour(s) :

Si oui, préciser le type de nettoyage effectué :

3. Temps passé au domicile (préciser si nécessaire le temps passé dans la pièce où était la pompe):

jour	samedi	dimanche	lundi	mardi	mercredi
Temps en minutes/heures					

jour	jeudi	vendredi	samedi	dimanche
Temps en minutes/heures				

QUESTIONNAIRE POUR LA POPULATION GÉNÉRALE

Code :

I. Généralités

1. Date de l'interview :

2. Enquêteur :

3. Adresse de la personne :

.....

.....

4. Personne répondant au questionnaire :

âge :

sexe :

statut tabagique :

5. Caractéristiques du foyer :

- préciser l'activité professionnelle et le temps passé à la maison par 24 heures (jour travaillé) pour chaque membre du foyer :

activité professionnelle

temps passé à la maison

père / homme:.....

mère / femme:.....

enfants :

1.....

2.....

3.....

4.....

autres personnes :

.....

- statut tabagique des membres du foyer

(indiquer le nombre de cigarettes fumées par jour) :

père / homme :

mère / femme :

enfants :

autres personnes.....

- nombre de personnes vivant dans ce logement :

adultes

enfants

- âge(s) du (des) enfant(s) :

1.....

2.....

3.....

4.....

II. Le milieu professionnel

1. L'un des membres du foyer travaille-t-il dans l'un des secteurs suivants :

- | | | | |
|-----------------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| Agriculture | <input type="checkbox"/> | Horticulture | <input type="checkbox"/> |
| Vente de fleurs | <input type="checkbox"/> | Jardinerie | <input type="checkbox"/> |
| Pépinière | <input type="checkbox"/> | Culture maraîchère | <input type="checkbox"/> |
| Médecine vétérinaire | <input type="checkbox"/> | Désinsectisation professionnelle | <input type="checkbox"/> |
| Toilettage animalier | <input type="checkbox"/> | Équitation | <input type="checkbox"/> |
| Soins aux animaux, préciser | | | <input type="checkbox"/> |
| Elevage, préciser | | | <input type="checkbox"/> |

2. Etes-vous en contact avec des substances pesticides dans votre environnement professionnel ?

- oui non ne sait pas

Si oui, connaissez-vous le type de produits manipulés ?

- | | | | |
|--------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| insecticides | <input type="checkbox"/> | fongicides | <input type="checkbox"/> |
| herbicides | <input type="checkbox"/> | autre, préciser | <input type="checkbox"/> |
| ne sait pas | <input type="checkbox"/> | | |

3. Un des membres du foyer est-il en contact avec des substances pesticides dans son environnement professionnel ?

- oui non ne sait pas

4. Si oui, connaissez-vous le type de produits manipulés ?

- | | | | |
|--------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| insecticides | <input type="checkbox"/> | fongicides | <input type="checkbox"/> |
| herbicides | <input type="checkbox"/> | autre, préciser | <input type="checkbox"/> |
| ne sait pas | <input type="checkbox"/> | | |

5. Si vous avez répondu par oui à l'une de ces questions, pouvez-vous indiquer :

produits employés / substances actives	périodicité / fréquence d'utilisation
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

6. Lors de l'utilisation de ces produits, utilisez-vous des moyens de protection ?

- oui non

7. Si oui, lesquels ?

- | | | | |
|-----------------------|--------------------------|-------------|--------------------------|
| gants | <input type="checkbox"/> | blouse | <input type="checkbox"/> |
| masque | <input type="checkbox"/> | combinaison | <input type="checkbox"/> |
| autres, préciser..... | | | |

III. Le logement

1. Dans quel type de domicile habitez-vous ?

- appartement sans jardin
- maison individuelle avec jardin
- maison individuelle sans jardin
- appartement avec jardin
- autre, précisez

2. Le logement est-il entouré d'habitations avec jardins/espaces verts ?

- Oui non

3. Quelle est la date de construction de votre logement ?

- avant 1955
- 1955-1969
- > 1969

4. Depuis combien de temps habitez-vous dans ce logement ?

.....

5. Y a-t-il eu des habitants précédemment ?

- oui non ne sait pas

6. Quelle est la superficie globale du logement ?

.....

7. Existe-t-il un paillason à l'entrée du domicile ?

- oui non

8. Les habitants ont-ils l'habitude de se déchausser en entrant ?

- oui non

IV. Les caractéristiques du lieu de vie

IV.1. Les plantes et espaces verts

1. Possédez-vous des plantes d'intérieur ?

- oui non

si oui, combien de plantes d'intérieur possédez-vous ?

.....

2. Achetez-vous des bouquets de fleurs coupées ?

- souvent (1 fois/sem.)
- de temps en temps (1 fois/mois)
- rarement (<1 fois/mois)
- jamais

3. Possédez-vous un jardin ?

oui non

cultivez-vous des fleurs/plantes/arbres d'ornement ?

oui non

si oui, cueillez-vous les fleurs/plantes cultivées ?

oui non

4. Possédez-vous un potager ?

oui non

si oui, cueillez-vous les légumes/fruits cultivés ?

oui non

si oui, consommez-vous les légumes/fruits cultivés ?

oui non

5. Avez-vous des arbres fruitiers ?

oui non

si oui, cueillez-vous les fruits des arbres ?

oui non

si oui, consommez-vous les fruits des arbres ?

oui non

6. Si vous êtes en appartement, avez-vous une cour intérieure ?

oui non

si oui, est-elle plantée (terrain paysagé) ?

oui non

avez-vous accès aux zones plantées ?

oui non

effectuez-vous des activités de jardinage ?

oui non

cueillez-vous les fleurs/légumes/fruits plantés ?

oui non

consommez-vous les légumes/fruits plantés ?

oui non

7. Possédez-vous un balcon / rebords de fenêtres avec des plantes ?

Oui non

Si oui, combien de plantes y-a-t-il à cet endroit ?

.....

8. Existe-t-il un espace vert public (square, parc, jardin pour enfant, promenade plantée,...)
près de chez vous (<100 mètres) ?

oui non

9. Adresse de l'espace vert public le plus proche :

.....

10. Allez-vous dans un espace vert public (parcs / squares) :

jamais

rarement (< 1 sortie/semaine)

souvent (2-3 sorties/semaine)

tous les jours

11. Le logement donne-t-il sur une rue plantée d'arbres ?

oui non

12. Existe-t-il des champs cultivés près de l'habitation ?

aucun un > 1

si oui, préciser les types de cultures :

.....

13. Existe-t-il des établissements industriels près de l'habitation ?

aucun un > 1

si oui, préciser le type d'industrie :

.....

14. Possédez-vous une maison de campagne ?

Oui non

Si oui, y allez-vous :

< 1 fois par mois

> 1 fois par mois

1 fois par semaine

15. Allez-vous à la campagne (dans la famille, chez des amis,...) :

Jamais

Rarement (< 1 fois/mois)

Souvent (> 1 fois/mois)

1 fois / semaine

IV.2. Les animaux domestiques

1. Avez-vous des animaux domestiques ?

oui non

si oui :

préciser quelle(s) espèce(s) et nombre d'animaux de chaque espèce :

chien

chat.....

hamster

cobaye

autre animal à poils ou à plumes, préciser

2. En avez-vous eu auparavant dans ce logement ?

oui non

si oui :

quelle(s) espèce(s), durée globale et nombre total par espèce :

chien

chat.....

hamster

cobaye

autre animal à poils ou à plumes, préciser

.....

jusqu'à quelle date avez-vous eu des animaux dans ce logement :.....
.....
.....

3. Les animaux sont-ils autorisés à pénétrer dans le logement ?

oui non

Si oui, dans quelles pièces ?

toutes
toutes sauf les chambres à coucher
uniquement la cuisine²
autre, préciser

4. Les animaux vont-ils dehors :

jamais
rarement (< 2 sorties/jour)
souvent (> 2 sorties/ jour)
tout le temps

Si oui, vont-ils (plusieurs réponses possibles) :

dans le jardin
dans un parc
dans la rue
autre, préciser

5. Qui les caresse/joue avec eux ?

toute la famille
seulement les enfants
seulement les adultes
autre, préciser

6. Qui s'occupe de leurs soins d'hygiène ? (brossage, lavage, traitements antiparasitaires, soins divers,... : plusieurs réponses possibles)

vous
autre adulte
enfant
toiletteur
autre, préciser

préciser la fréquence des soins d'hygiène :

.....
.....

IV.3. L'utilisation d'insecticides au domicile

1. Avez-vous déjà eu recours (vous-même ou le syndic) à une entreprise spécialisée dans la désinsectisation/désinfestation des locaux ?

oui non ne sait pas

Si vous avez répondu oui à cette question :

- quels ont été les locaux concernés ? (plusieurs réponses possibles)

- parties communes
- vide-ordures
- appartements
- caves
- autres, préciser.....
- ne sait pas

- savez-vous quand a eu lieu la dernière campagne ?

- oui non ne sait pas

- pouvez-vous nous indiquer la(les) date(s) approximative(s) :

.....

- avez-vous été informé des produits utilisés et/ou des nuisibles visés par la campagne ?

- oui non ne sait pas

- si oui, pouvez-vous nous indiquer les produits utilisés et/ou les nuisibles visés ?

.....

2. Est ce que des traitements insecticides sont effectués par la municipalité / le syndic sur les arbres / plantations (de la rue ou de la résidence)?

- oui non ne sait pas

- savez-vous quand a eu lieu la dernière campagne ?

- oui non ne sait pas

- pouvez-vous nous indiquer la(les) date(s) approximative(s) :

.....

- avez-vous été informé des produits utilisés et/ou des nuisibles visés par la campagne ?

- oui non ne sait pas

- si oui, pouvez-vous nous indiquer les produits utilisés et/ou les nuisibles visés ?

.....

.....

.....

3. Avez-vous déjà utilisé dans ce logement des produits destinés à lutter contre les poux et/ou la gale pour un des membres du foyer ?

- oui non ne sait pas

date de la dernière utilisation :

> 5 ans

1 an – 5 ans

< 1 an

4. Avez-vous déjà utilisé dans ce logement des produits destinés à lutter contre les insectes de l'habitat ?

- oui non ne sait pas

date de la dernière utilisation :

> 5 ans

1 an – 5 ans

< 1 an

5. Avez-vous déjà utilisé dans ce logement des produits destinés à lutter contre les parasites des animaux ?

oui non ne sait pas

date de la dernière utilisation :

> 5 ans

1 an – 5 ans

< 1 an

6. Si vous avez des plantes d'intérieur :

avez-vous déjà utilisé un produit destiné à lutter contre les insectes sur vos plantes ?

oui non ne sait pas

date de la dernière utilisation :

> 5 ans

1 an – 5 ans

< 1 an

7. Si vous avez des plantations extérieures / jardin :

avez-vous déjà utilisé un produit destiné à lutter contre les insectes sur vos plantations (fleurs/ornements/potager) ou sur votre gazon ?

oui non ne sait pas

date de la dernière utilisation :

> 5 ans

1 an – 5 ans

< 1 an

8. Essayez-vous de cultiver / d'entretenir vos plantations selon les principes de l'agriculture biologique ?

Oui non

V. L'alimentation

1. Consommez-vous des aliments provenant de l'agriculture biologique ?

Oui non

Si oui, précisez :

Végétaux :	toujours	<input type="checkbox"/>	de temps en temps	<input type="checkbox"/>	jamais	<input type="checkbox"/>
Viandes :	toujours	<input type="checkbox"/>	de temps en temps	<input type="checkbox"/>	jamais	<input type="checkbox"/>
Œufs :	toujours	<input type="checkbox"/>	de temps en temps	<input type="checkbox"/>	jamais	<input type="checkbox"/>
produits cuisinés :	toujours	<input type="checkbox"/>	de temps en temps	<input type="checkbox"/>	jamais	<input type="checkbox"/>

2. Consommez-vous de l'alcool (vin, bière, etc.) :

A tous les repas
1 fois par jour
1 fois par semaine
1 fois par mois ou moins
jamais

3. Etes-vous végétarien ?

oui non

Tableau 1. Produits insecticides existant au domicile : présentation et type d'utilisation

	spray / bombe aérosol	fogger (spray à retardement)	poudre	formulation liquide	granulés	collier	shampooing	plaquette se branchant sur prise de courant	piège fermé	spot-on (pipettes)	spirale à brûler	plaquette gélifiée	support autocollant	rouleau tue- mouche	bâtonnets à planter en terre
Moustiques et autres volants															
Blattes/ cafards															
Fourmis															
Puces animaux															
Puces bois															
Poux cheveux															
Gale															
Acaricides															
Parasites des plantes (pucerons, larves,...)															
Autres, préciser															

Indiquer dans les cases correspondantes les noms commerciaux et les substances actives des produits existant en stock au domicile

Tableau 2. Produits insecticides pour lesquels une utilisation récente (1 an) est rapportée

	Date de la dernière utilisation	Pièce(s) du domicile concernée(s) et surfaces	Quantités appliquées	Fréquence de l'utilisation	Problème à l'origine de cette utilisation	Nom du produit (marque et/ou substance active)
spray/bombe aérosol						
fogger (spray à retardement)						
poudre						
formulations liquides						
granulés						
collier						
shampooing						
plaquette se branchant sur une prise de courant						
piège fermé						
spot-on (pipettes)						
spirale à brûler						
rouleau tue-mouche						
support autocollant						
autre						

Reporter dans ce tableau les produits que les personnes interrogées se souviennent avoir utilisé dans l'année précédente, même si ces produits n'existent pas actuellement au domicile

VI. Les caractéristiques de la pièce étudiée (mesurages environnementaux)

1. Pièce étudiée :

- séjour (salon / salle à manger)
- pièce principale
- salle à manger
- salon
- autre, préciser

2. Dimensions :

- largeur
- longueur
- hauteur

3. Nombre de fenêtres dans la pièce :

.....

4. Système d'aération :

- oui non

5. Ventilation mécaniquement contrôlée :

- oui non

6. Aération de la pièce :

- très souvent (> ou =1 fois/j)
- souvent (3/4 fois/semaine)
- rarement (1 fois/semaine)
- jamais

7. Caractéristiques de la pièce :

- revêtement du sol (plusieurs réponses possibles) :

- moquette
- parquet
- linoléum
- carrelage
- autre, préciser
- tapis/ natte (préciser nombre et âge).....

8. Fréquence du nettoyage des sols/ tapis/ nattes :

- 1 fois par jour
- >1 fois/semaine
- < 1 fois/semaine
- autre, préciser

9. Ustensiles de nettoyage:

- aspirateur
- balai
- serpillière
- autre, préciser

**Annexe 6 : Fiche d'information à destination des
parents d'élèves de cours préparatoire**



Service "Santé Publique et Environnement"
 Faculté de Pharmacie – Université Paris 5 René Descartes
 4, avenue de l'Observatoire - 75270 Paris cedex 06
 Téléphone : 01 53 73 97 28



Unité Evaluation des Risques Sanitaires
 Direction des Risques Chroniques

Madame, Monsieur,

Depuis quelques années, l'étude de l'**environnement intérieur** des logements, et des substances chimiques qui le composent, s'est beaucoup développée. En effet, nous passons une grande partie de notre temps à l'intérieur de nos habitations. Les **insecticides** font partie des nombreux produits chimiques qui peuvent être utilisés à la maison, pour lutter contre les insectes indésirables (cafards, moustiques, fourmis, mouches, termites,...), contre les parasites des animaux domestiques (puces, tiques) ou encore contre les insectes nuisibles des plantes d'intérieur ou du jardin.

C'est pourquoi le service « Santé Publique et Environnement » de la **Faculté de Pharmacie** de l'Université Paris 5 et l'INERIS, Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques, dépendant du **Ministère de l'Environnement**, ont souhaité mettre en place une étude pour étudier l'**exposition aux insecticides des enfants habitant en Ile-de-France**.

Cette étude est réalisée par Ghislaine Bouvier, pharmacien étudiante en thèse d'Université. Si vous êtes intéressés pour que votre enfant participe, nous prendrons contact avec vous afin de convenir d'un rendez-vous à votre domicile. Nous effectuons alors un prélèvement d'air dans la pièce principale du logement, un essuyage des mains des enfants et un essuyage du sol, afin de mesurer les insecticides présents. Nous recherchons également la présence de certains composés dérivés des insecticides dans les urines des enfants, recueillies dans un flacon que nous vous fournissons à cet effet. Enfin, un questionnaire nous permettra de mieux connaître les caractéristiques de l'environnement des enfants.

L'ensemble des données recueillies sera rendu anonyme en vue d'un traitement informatisé par l'équipe de recherche. La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a rendu un avis favorable à notre étude au mois d'août 2003. Nous avons également obtenu les autorisations nécessaires auprès de l'inspection académique de (voir courrier joint). Cette étude bénéficie du soutien du Ministère de l'Environnement.

Madame, Monsieur, en acceptant que votre enfant participe à cette étude, vous apporterez une très précieuse contribution à la Recherche.

Nous comptons vivement sur votre aide et nous vous en remercions par avance !

Ghislaine Bouvier

Professeur Nathalie Seta

Numéro de tél. pour tous renseignements : 01.53.73.97.28.



Coupon à découper et à transmettre à l'instituteur de votre enfant

Si vous êtes intéressés par cette étude, merci de nous indiquer ci-dessous vos coordonnées afin que nous puissions vous contacter.

Nom, prénom :

Adresse :

Numéro(s) de téléphone :

Jour et heure où nous pouvons vous joindre :

Signature :

Annexe 7 : Fiche d'inclusion (étude en population enfantine)

FICHE D'INCLUSION

I. Renseignements généraux sur l'enfant :

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Adresse :

.....

Téléphone :

II. L'environnement professionnel :

Activité professionnelle du père :

Activité professionnelle de la mère :

Préciser si un ou plusieurs des membres du foyer familial travaille dans l'un des secteurs suivants (cocher la (les) case(s) correspondante(s)) :

- Agriculture
- Culture maraîchère
- Horticulture
- Fleuristerie
- Jardinier
- Désinsectisation professionnelle
- Médecine vétérinaire
- Toilettage animalier
- Soins aux animaux, préciser
- Élevage, préciser

L'un des membres du foyer familial est-il en contact avec des substances phytosanitaires, encore appelées pesticides ou biocides, dans son environnement professionnel ?

- oui
- non
- ne sait pas

Si oui, connaissez-vous le type de produits manipulés (plusieurs réponses possibles)?

- insecticides
- fongicides
- herbicides
- autre, préciser
- ne sait pas

III. Le logement :

Dans quel type de domicile habitez-vous ?

- appartement :
 - sans jardin privatif
 - avec jardin privatif

- maison individuelle :
 - avec jardin privatif
 - sans jardin privatif

- autre, précisez

IV. L'environnement du lieu de vie :

Existe-t-il des champs cultivés près de l'habitation ?

- oui
- non
- ne sait pas

Existe-t-il une zone aéroportuaire près de l'habitation ?

- oui
- non
- ne sait pas

Existe-t-il des établissements industriels près de l'habitation ?

- oui
- non
- ne sait pas

si oui, préciser le type d'industrie :

.....

V. Temps que passe l'enfant au domicile par jour en heures (jour d'école) :

.....

**Annexe 8 : Formulaire d'information et de consentement
(étude en population enfantine)**



Unités AIRE - ERSA
Parc technologique ALATA - BP n°2
60550 Verneuil en Halatte



Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques
Service "Santé Publique et Environnement"
4, avenue de l'Observatoire - 75270 Paris cedex 06
☎ 01 53 73 97 26 à 31 ; Fax 01 43 25 38 76

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

La participation de mon enfant à l'étude « **Contribution à l'évaluation de l'exposition infantine francilienne aux insecticides** » menée conjointement par le Service « Santé Publique et Environnement » de la Faculté de Pharmacie de Paris V et l'unité AIRE de l'Institut National de l'Environnement industriel et des Risques (INERIS), m'a été proposée.

Je déclare avoir reçu et bien compris les informations suivantes concernant l'étude :

Les insecticides sont très utilisés, notamment pour lutter contre les insectes indésirables des logements, des animaux domestiques et des plantes. Cette utilisation a pour conséquence une présence de ces insecticides dans l'air, ainsi que sur les sols et les meubles, à l'intérieur des logements.

L'étude a pour objectif principal de contribuer à une meilleure connaissance de l'exposition actuelle ou récente de la population infantine aux insecticides. Pour cela, un groupe d'enfants habitant en Ile-de-France et scolarisé en cours préparatoire sera recruté. Une étude de l'exposition externe (dosage dans l'air, sur les mains) et interne (dosage de produits de dégradation des insecticides dans les urines) est effectuée pour chaque enfant participant à l'étude.

La participation à l'étude consiste donc, pour vous et votre enfant, à :

- recevoir un enquêteur à domicile, après avoir convenu d'un rendez-vous,
- répondre à un questionnaire portant sur quelques renseignements personnels, sur des caractéristiques concernant votre logement, vos habitudes de vie et d'utilisation des insecticides,
- recueillir les premières urines de votre enfant dans leur totalité le matin d'un jour fixé avec l'enquêteur, au moyen d'un récipient fourni par l'enquêteur,
- autoriser l'enquêteur à effectuer un lavage des mains de votre enfant (effectué avec une lingette alcoolisée),
- à permettre le dépôt d'une petite pompe dans la pièce principale du domicile pour mesurer les insecticides dans l'air pendant 24 heures.

J'accepte que les données concernant mon enfant et moi et recueillies à l'occasion de cette étude puissent, après avoir été rendues anonymes, faire l'objet d'un traitement informatisé par les organisateurs de la recherche. Je pourrai avoir accès aux informations nous concernant en m'adressant aux responsables de l'étude, conformément aux dispositions prévues par la loi « Informatique et Libertés ». Les données recueillies demeureront strictement confidentielles.

Après en avoir discuté et avoir obtenu réponse à mes questions, j'accepte **librement et volontairement** que mon enfant participe à l'étude décrite ci-dessus. Je suis parfaitement conscient(e) que je peux à tout moment retirer mon consentement à la participation de mon enfant à cette recherche et cela, quelles que soient mes raisons et sans en supporter aucune responsabilité. Il m'est également possible, à tout moment, de demander des informations complémentaires à Mademoiselle Ghislaine Bouvier, responsable de l'étude, joignable au 01.53.73.97.28 (Service « Santé Publique et Environnement », Faculté de Pharmacie).

Fait àle
Je soussigné(e),

Père :

Nom :

Prénom :

Signature :

Mère :

Nom :

Prénom :

Signature :

donne le consentement pour la participation de mon enfant à cette étude.

Le responsable de l'étude :

Nom

Prénom :

Signature :

(toutes les pages doivent être paraphées).

Ce document est à réaliser en deux exemplaires originaux : l'un doit être gardé par les responsables de l'étude et l'autre remis à l'un des titulaires de l'autorité parentale donnant son consentement pour la participation de son enfant.

Annexe 9 : Questionnaire (population enfantine)

QUESTIONNAIRE DE L'ETUDE BIOCIDES

Numéro :
Date de l'interview :
Interviewer :

Personne répondant au questionnaire :

- père
 mère

L'enfant et son alimentation

1. Date de naissance de l'enfant :

2. Sexe de l'enfant :

- masculin
 féminin

3. A quelle fréquence l'enfant consomme-t-il à la maison les aliments suivants :

fruits et légumes :	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / jour	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / semaine	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / mois	<input type="checkbox"/> jamais
produits céréaliers :	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / jour	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / semaine	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / mois	<input type="checkbox"/> jamais
laitages :	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / jour	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / semaine	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / mois	<input type="checkbox"/> jamais
viandes :	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / jour	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / semaine	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / mois	<input type="checkbox"/> jamais
poissons :	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / jour	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / semaine	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / mois	<input type="checkbox"/> jamais
oeufs :	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / jour	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / semaine	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / mois	<input type="checkbox"/> jamais

4. L'enfant est-il végétarien ?

- oui
 non

5. L'enfant consomme-t-il à la maison des aliments provenant de l'agriculture biologique ?

- oui
 non

6. Si oui, précisez à quelle fréquence :

fruits et légumes :	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / jour	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / semaine	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / mois	<input type="checkbox"/> jamais
produits céréaliers :	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / jour	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / semaine	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / mois	<input type="checkbox"/> jamais
laitages :	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / jour	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / semaine	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / mois	<input type="checkbox"/> jamais
viandes :	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / jour	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / semaine	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / mois	<input type="checkbox"/> jamais
poissons :	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / jour	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / semaine	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / mois	<input type="checkbox"/> jamais
oeufs :	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / jour	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / semaine	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / mois	<input type="checkbox"/> jamais
produits cuisinés :	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / jour	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / semaine	<input type="checkbox"/> ≥ 1 / mois	<input type="checkbox"/> jamais

7. L'enfant prend-il ses repas de midi dans une cantine scolaire ?

- oui
- non
- parfois

8. La cantine scolaire de l'enfant utilise-t-elle des aliments provenant de l'agriculture biologique ?

- oui
- non
- ne sait pas

Le logement

9. Type de domicile (reprendre la fiche d'inclusion) :

- appartement sans jardin privatif
- appartement avec jardin privatif
- maison individuelle sans jardin privatif
- maison individuelle avec jardin privatif
- autre, précisez

10. Quelle est la date de construction de votre logement ?

- avant 1955
- 1955-1969
- > 1969
- ne sait pas

11. Depuis combien de temps habitez-vous dans ce logement ?

.....

12. Y a-t-il eu des habitants précédemment ?

- oui
- non
- ne sait pas

13. Nombre de personnes vivant dans ce logement :

adultes :

enfants :

14. Précisez à quel étage habitez-vous et le nombre d'étages en plus du rez-de-chaussée de l'immeuble ou de la maison:

immeuble :

maison :

15. Existe-t-il un paillason à l'entrée du domicile ?

- oui
- non

16. Les habitants ont-ils l'habitude de se déchausser en entrant ?

- oui
- non

17. Quelle est la superficie globale du logement ?

.....

18. Y a-t-il du tabagisme au domicile ?

- oui
- non

Le lieu et le mode de vie

Les plantes et espaces verts

19. Possédez-vous des plantes d'intérieur ?

- oui
- non

Si oui, combien de plantes d'intérieur possédez-vous?

.....

20. A quelle fréquence avez-vous des bouquets de fleurs coupées ?

- 1 fois/semaine ou plus
- 1 fois/mois ou plus
- moins d'1 fois/mois
- jamais

21. Possédez-vous un jardin privatif ?

- oui
- non

Si la réponse est non, passer à la question 30

Si oui :

22. Cultivez-vous des fleurs/plantes/arbres d'ornement ?

- oui
- non

23. Y cueillez-vous les fleurs ?

- oui
- non

24. Cultivez-vous des légumes/fruits ?

- oui
- non

25. Si oui, les cueillez-vous?

- oui
- non

26. Si oui, les consommez-vous ?

- oui
- non

27. Avez-vous des arbres fruitiers ?

- oui
- non

28. Si oui, cueillez-vous les fruits de ces arbres ?

- oui
- non

29. Si oui, les consommez-vous ?

- oui
- non

30. Si vous êtes en appartement, avez-vous une cour intérieure ?

- oui
- non

Si la réponse est non, passer à la question 36

Si oui :

31. La cour est-elle plantée (terrain paysagé) ?

- oui
- non

32. Si oui, avez-vous accès aux zones plantées ?

- oui
- non

33. Y effectuez-vous des activités de jardinage ?

- oui
- non

34. Y cueillez-vous des fleurs/légumes/fruits ?

- oui
- non

35. Consommez-vous les légumes/fruits cueillis ?

- oui
- non

36. Possédez-vous un balcon / rebords de fenêtres avec des plantes (jardinières,...) ?

- oui
- non

Si oui, combien de plantes y-a-t-il à cet endroit ?

.....

37. Le logement est-il entouré d'habitations avec jardins ou d'espaces verts ?

- oui
- non

38. Existe-t-il un espace vert public (square, parc, jardin pour enfant, promenade plantée,...) près de chez vous (en vis-à-vis ou à moins de 100 mètres) ?

- oui
- non

39. Adresse ou nom de l'espace vert public le plus proche :

.....

40. Le logement donne-t-il sur une rue plantée d'arbres ?

- oui
- non

41. A quelle fréquence allez-vous avec l'enfant dans un espace vert public (parcs / squares) :

- 1 fois / jour ou plus
- 1 fois / semaine ou plus
- moins d' 1 fois / semaine
- jamais

42. Allez-vous avec l'enfant à la campagne (dans une résidence secondaire, dans la famille, chez des amis,...) :

- 1 fois par semaine ou plus
- 1 fois par mois ou plus
- moins d'1 fois par mois
- jamais

Les animaux domestiques

43. Avez-vous des animaux domestiques (à poils/plumes) dans ce logement ?

- oui
- non

Si oui :

44. Préciser quelle(s) espèce(s) et le nombre d'animaux de chaque espèce :

- chien
 - chat.....
 - hamster
 - cobaye
 - autre animal à poils ou à plumes, préciser
-

Si non :

45. En avez-vous eu auparavant dans ce logement ?

- oui
- non

Si la réponse est non, passer à la question 54

Si oui:

46. Préciser quelle(s) espèce(s), le nombre total par espèce et combien de temps :

- chien
- chat.....
- hamster
- cobaye

autre animal à poils ou à plumes, préciser

.....

Jusqu'à quelle date avez-vous eu des animaux dans ce logement :

.....

47. Les chiens et/ou les chats sont-ils / étaient-ils autorisés à pénétrer dans le logement ?

- oui
- non

48. Si oui, dans quelles pièces ?

- toutes
- toutes sauf les chambres à coucher
- uniquement la cuisine
- autre, préciser

49. Les chiens et/ou les chats vont-ils / allaient-ils dehors :

- 1 fois / jour ou plus
- 1 fois / semaine ou plus
- 1 fois / mois ou plus
- jamais

50. Si oui, préciser où (plusieurs réponses possibles) :

- dans le jardin
- dans la cour
- dans un espace vert
- dans la rue
- autre, préciser.....

Si présence actuelle d'animaux :

51. L'enfant les caresse-t-il / joue-t-il avec eux ?

- oui
- non

52. L'enfant participe-t-il à leurs soins d'hygiène ? (brossage, lavage, traitements antiparasitaires, soins divers,... : plusieurs réponses possibles)

- oui
- non

53. Si oui, préciser la fréquence des soins d'hygiène effectués par l'enfant :

- 1 fois / jour ou plus
- 1 fois par semaine ou plus
- 1 fois par mois ou plus
- moins d'1 fois par mois

L'utilisation de biocides au domicile

54. Est ce que des traitements (insecticides, fongicides, herbicides) sont effectués par la municipalité / le syndic / la copropriété sur les arbres / plantations (de la rue ou de la résidence)?

- oui
- non
- ne sait pas

Si oui :

55. Pouvez-vous nous indiquer la(les) date(s) approximative(s) de la dernière campagne :

- oui, préciser :
- ne sait pas

56. Pouvez-vous nous indiquer les produits utilisés et/ou des nuisibles visés par la campagne ?

- oui, préciser :
- ne sait pas

57. Avez-vous déjà eu recours (vous-même ou le syndic) à une entreprise spécialisée dans la désinsectisation/désinfestation des locaux ?

- oui
- non
- ne sait pas

Si oui :

58. Quels ont été les locaux concernés ? (plusieurs réponses possibles)

- parties communes
vide-ordures
- appartements
- caves
- autres, préciser :
- ne sait pas

59. Pouvez-vous nous indiquer les dates approximatives des dernières campagnes?

- oui, préciser :
- ne sait pas

60. Pouvez-vous nous indiquer les produits utilisés et/ou les nuisibles visés, ou encore l'entreprise sollicitée ?

- oui, préciser.....
- ne sait pas

61. Avez-vous déjà utilisé dans ce logement des produits destinés à lutter contre les insectes (blattes/cafards, puces, mouches, moustiques, fourmis), araignées, acariens, mites,...de l'habitat ?

- oui
- non
- ne sait pas

Si oui, date de la dernière utilisation :

- > 5 ans
- 1 an – 5 ans
- ≤ 1 an

62. Votre logement a-t-il été traité contre les termites?

- oui
- non
- ne sait pas

Si oui, date du dernier traitement :

- > 5 ans

- 1 an – 5 ans
- ≤ 1 an

Si oui, pouvez-vous préciser l'entreprise et/ou les techniques ou produits utilisés :

- oui, préciser :
- ne sait pas

63. Avez-vous déjà utilisé dans ce logement des produits destinés à lutter contre les parasites des animaux (puces, tiques,...)?

- oui
- non
- ne sait pas

Si oui, date de la dernière utilisation :

- > 5 ans
- 1 an – 5 ans
- ≤ 1 an

64. Avez-vous déjà utilisé dans ce logement des produits destinés à lutter contre les poux et/ou la gale pour un des membres du foyer ?

- oui
- non
- ne sait pas

Si oui, date de la dernière utilisation :

- > 5 ans
- 1 an – 5 ans
- ≤ 1 an

Préciser la/les personne(s) traitée(s) :

.....

65. Avez-vous des éléments de mobilier (literie, textiles, couvertures, tapis, moquettes,...) traités contre les acariens ?

- oui, préciser
- non
- ne sait pas

66. Avez-vous des éléments de mobilier (literie, textiles, couvertures, tapis, moquettes,...) traités contre les mites ?

- oui
- non
- ne sait pas

Si vous avez des plantes d'intérieur :

67. Avez-vous déjà utilisé un produit destiné à lutter contre les insectes (cochenilles, pucerons, larves...) sur vos plantes ?

- oui
- non
- ne sait pas

Si oui, date de la dernière utilisation :

- > 5 ans
- 1 an – 5 ans
- ≤ 1 an

68. Avez-vous déjà utilisé un produit destiné à lutter contre les champignons / moisissures (oïdium, mildiou, tavelure, chancre, rouille,...) sur vos plantes ?

- oui
- non
- ne sait pas

Si oui, date de la dernière utilisation :

- > 5 ans
- 1 an – 5 ans
- ≤ 1 an

69. Avez-vous déjà utilisé un produit destiné à lutter contre les mauvaises herbes (herbicide, désherbant) sur vos plantes ?

- oui
- non
- ne sait pas

Si oui, date de la dernière utilisation :

- > 5 ans
- 1 an – 5 ans
- ≤ 1 an

Si vous avez des plantes d'extérieur (fleurs/ornements/potager) et/ou un gazon :

70. Avez-vous déjà utilisé un produit destiné à lutter contre les insectes (cochenilles, pucerons, larves...) sur vos plantes ?

- oui
- non
- ne sait pas

Si oui, date de la dernière utilisation :

- > 5 ans
- 1 an – 5 ans
- ≤ 1 an

71. Avez-vous déjà utilisé un produit destiné à lutter contre les champignons / moisissures (oïdium, mildiou, tavelure, chancre, rouille,...) sur vos plantes ?

- oui
- non
- ne sait pas

Si oui, date de la dernière utilisation :

- > 5 ans
- 1 an – 5 ans
- ≤ 1 an

72. Avez-vous déjà utilisé un produit destiné à lutter contre les mauvaises herbes (herbicide, désherbant) sur vos plantes ?

- oui
- non
- ne sait pas

Si oui, date de la dernière utilisation :

- > 5 ans
- 1 an – 5 ans
- ≤ 1 an

Tableau 2. Produits biocides pour lesquels une utilisation récente (1 an) est rapportée

	Problème à l'origine de cette utilisation	Nom du produit (marque et/ou substance active)	Date de la dernière utilisation	Pièce(s) concernée(s) et surfaces	Quantités appliquées	Fréquence de l'utilisation
spray/bombe aérosol						
fogger (spray à retardement)						
poudre						
formulations liquides						
granulés						
collier						
shampooing						
plaquette se branchant sur le courant						
piège fermé						
spot-on (pipettes)						
spirale à brûler						
rouleau tue-mouche						
support autocollant						
autres						

Annexe 10 : Budget Espace-Temps-Activités de l'enfant

BUDGET ESPACE-TEMPS-ACTIVITES de l'enfant

Numéro :

Duau2004

1. Jour n°1 : date :.....

1. Sur les 24 heures, indiquer combien de temps l'enfant a-t-il passé :
à la maison :heures
à l'école - garderie - centre de loisirs :heures
dans un autre habitat (nourrice, grands-parents, ...) :heures
à l'extérieur de locaux (jardins, squares, campagne,...) :heures
dans la pièce où est la pompe :heures

2. L'enfant a-t-il eu des contacts avec des animaux (chiens, chats, bétail de ferme) :

- oui
 non

3. L'enfant a-t-il eu des contacts avec des plantes ou de la terre :

3.1. jeux à l'extérieur (récréations, sport,...):

- oui
 non

3.2. jardinage :

- oui
 non

3.3. épluchage de fruits et légumes :

- oui
 non

4. Avez-vous utilisé des insecticides ou autres pesticides (fongicides, herbicides) au domicile ou dans le jardin (produits pour les plantes, les animaux, la maison, traitements anti-poux) ?

- oui
 non

si oui, préciser :

.....

5. L'enfant a-t-il consommé :

5.1. des fruits crus :

- oui
 non

5.3. des fruits cuits :

- oui
 non

5.2. des légumes crus :

- oui
 non

5.4. des légumes cuits :

- oui
 non

2. Jour n°2 : date :.....

1. Sur les 24 heures, indiquer combien de temps l'enfant a-t-il passé :
à la maison :heures
à l'école - garderie - centre de loisirs :heures
dans un autre habitat (nourrice, grands-parents, ...) :heures
à l'extérieur de locaux (jardins, squares, campagne,...) :heures
dans la pièce où est la pompe :heures

2. L'enfant a-t-il eu des contacts avec des animaux (chiens, chats, bétail de ferme) :
 oui
 non

3. L'enfant a-t-il eu des contacts avec des plantes ou de la terre :

3.1. jeux à l'extérieur (récréations, sport,...):

oui
 non

3.2. jardinage :

oui
 non

3.3. épluchage de fruits et légumes :

oui
 non

4. Avez-vous utilisé des insecticides ou autres pesticides (fongicides, herbicides) au domicile ou dans le jardin (produits pour les plantes, les animaux, la maison, traitements anti-poux) ?

oui
 non

si oui, préciser :

.....

5. L'enfant a-t-il consommé :

5.1. des fruits crus :

oui
 non

5.3. des fruits cuits :

oui
 non

5.2. des légumes crus :

oui
 non

5.4. des légumes cuits :

oui
 non

3. Jour n°3 : date :.....

1. Sur les 24 heures, indiquer combien de temps l'enfant a-t-il passé :
à la maison :heures
à l'école - garderie - centre de loisirs :heures
dans un autre habitat (nourrice, grands-parents, ...) :heures
à l'extérieur de locaux (jardins, squares, campagne,...) :heures
dans la pièce où est la pompe :heures

2. L'enfant a-t-il eu des contacts avec des animaux (chiens, chats, bétail de ferme) :

- oui
- non

3. L'enfant a-t-il eu des contacts avec des plantes ou de la terre :

3.1. jeux à l'extérieur (récréations, sport,...):

- oui
- non

3.2. jardinage :

- oui
- non

3.3. épluchage de fruits et légumes :

- oui
- non

4. Avez-vous utilisé des insecticides ou autres pesticides (fongicides, herbicides) au domicile ou dans le jardin (produits pour les plantes, les animaux, la maison, traitements anti-poux) ?

- oui
- non

si oui, préciser :

.....

5. L'enfant a-t-il consommé :

5.1. des fruits crus :

- oui
- non

5.3. des fruits cuits :

- oui
- non

5.2. des légumes crus :

- oui
- non

5.4. des légumes cuits :

- oui
- non

4. Activités particulières avant le prélèvement cutané :

date du prélèvement cutané :

heure du prélèvement cutané :

heure du dernier lavage des mains :

activités depuis le dernier lavage des mains :

.....
.....
.....
.....
.....
.....

**Annexe 11 : Fiche Technique de l'étude en population
enfantine**

FICHE TECHNIQUE DE L'ÉTUDE « BIOCIDES »

Numéro :

1. Les caractéristiques de la pièce étudiée

1. Type de pièce étudiée :

- séjour (salon / salle à manger)
- salle à manger
- salon
- autre, préciser

2. Dimensions :

largeur

longueur

hauteur

3. Nombre de fenêtres dans la pièce :

.....

4. Niveau / étage où est située la pièce :

.....

5. Y a-t-il un système d'aération dans la pièce :

- oui
- non

6. Y a-t-il une ventilation mécaniquement contrôlée :

- oui
- non

7. Revêtement du sol de la pièce (plusieurs réponses possibles) :

- moquette laine
- moquette synthétique
- linoléum
- carrelage
- autre, préciser
- tapis/ natte (préciser nombre).....

Age de ce revêtement :

8. Revêtement des murs :

- papier peint
- peinture
- autre, préciser.....

9. Des peintures insecticides ont-elles été utilisées dans cette pièce ?

- oui
- non
- ne sait pas

Si oui, indiquer la date :

.....

10. Des peintures insecticides ont-elles été utilisées dans d'autres pièces de la maison ?

- oui
- non
- ne sait pas

Si oui, indiquer la date et préciser les pièces concernées :

.....

.....

2. Pendant la période de mesurage

11. Avez-vous nettoyé le sol de la pièce ou est installée la pompe pendant les 3 jours?

- Oui
- Non

Si oui, préciser le(s) jour(s) et le type de nettoyage effectué:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

12. Avez-vous aéré la pièce ou est installée la pompe pendant les 3 jours ?

- Oui
- Non

Si oui, préciser le(s) jour(s) et combien de temps :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

**Annexe 12 : Fiche Planning de l'étude
en population enfantine**

Etude « exposition aux insecticides d'enfants d'Ile-de-France »

PLANNING DE L'ETUDE

Dates	Dimanche	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi	Dimanche	Lundi
	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Questionnaire									
Pompe n° Volume (m ³): Temps (h): Température (°C): Pression (mb):									
Urines du matin au lever									
Lavage des mains (nombre d'heures depuis le dernier lavage : h)									

Éviter de passer l'aspirateur ou le balai pendant les 24 heures dans la pièce où a lieu le prélèvement d'air.
 Eviter de laver les mains de l'enfant avant l'heure prévue du lavage des mains par l'enquêteur.
 Placer la cartouche au congélateur et les urines au réfrigérateur jusqu'au retour de l'enquêteur.
 Penser à remplir le **budget espace-temps-activités** de l'enfant.

**Annexe 13 : Liste des 31 pesticides dosés dans les
prélèvements environnementaux et personnalisés (population
enfantine)**

Liste des 31 pesticides dosés dans les prélèvements environnementaux et personnalisés en population infantine

Analyse par CG/TSD :

insecticides :

- coumaphos
- diazinon
- dichlorvos
- fenthion
- malathion
- parathion méthyle
- parathion éthyle

herbicides :

- atrazine
- terbuthylazine
- trifluraline

Analyse par CLHP/FLUO après réaction post colonne :

insecticides :

- carbaryl
- propoxur

Analyse par CG/ECD :

insecticides :

- aldrine
- gamma / alpha chlordane
- chlorpyrifos éthyle
- dieldrine
- 4,4'-Diphényl Dichloro Trichloroéthane
- alpha- / beta- endosulfan
- fipronil
- heptachlore (et ses époxydes A et B)
- alpha-Hexa Chloro cycloHexane
- lindane
- perméthrine cis / trans

herbicides :

- alachlore
- métolachlore
- oxadiazon

Annexe 14 : Limites de quantification
(moyenne des différentes limites de quantification observées
durant l'étude en population enfantine)

Limites de quantification moyennes

	lindane	α -HCH	α - endosulfan	β - endosulfan	4,4'-DDT	aldrine	dieldrine	heptachlore	hept. ép.A	hept. ép.B	α -chlordane	γ - chlordane
air (ng/m ³)	0,5	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,15	0,15	0,2	0,2
mains (ng)	4,2	2	3	2,3	3,2	3,3	3,2	3,9	1,1	1,2	1,5	1,4
sols (ng/m ²)	16,8	8	12	9,2	12,8	13,2	12,8	15,6	4,4	4,8	6,0	5,6

	coumaphos	dichlorvos	fenthion	malathion	m.parathion	chlorpyrifos	diazinon	e.parathion	propoxur	carbaryl	fipronil
air (ng/m ³)	4,5	2,9	2,9	2,8	2,9	1,2	0,8	2,9	2,8	1,8	2,7
mains (ng)	32	21	21	20	21	9	6	21	20	13	19,5
sols (ng/m ²)	129	84	84	80	84	36	24	84	80	52	78

	trans-		atrazine	terbuthylazine	trifluraline	alachlore	métolachlore	oxadiazon
	cis-perméthrine	perméthrine						
air (ng/m ³)	8,6	3,1	5,4	5,4	4,2	5,2	2,9	0,7
mains (ng)	62	22	39	39	31	37	21	5
sols (ng/m ²)	248	88	156	156	122	149	84	21

**Annexe 15 : Essais de comparaison
de deux méthodes d'extraction pour les mesurages
micro-environnementaux et personnalisés**

Essais de comparaison de deux méthodes d'extraction

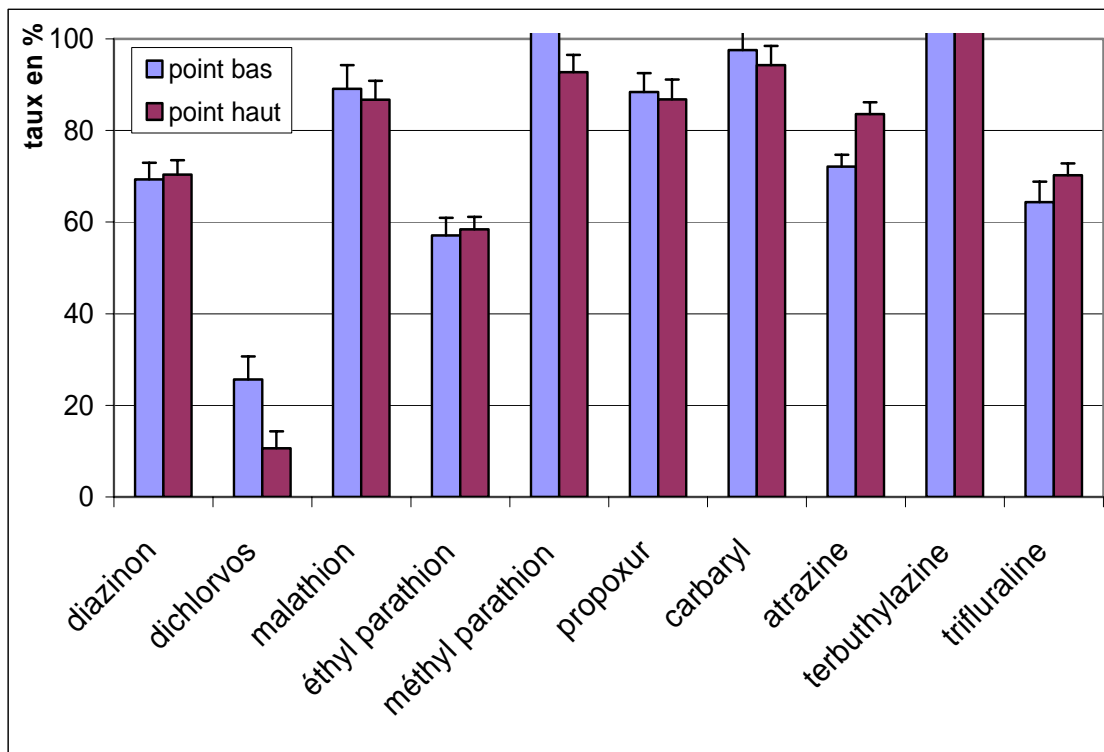


Figure 1. Taux de récupération moyen des pesticides dosés par HPLC ou CG-TSD après extraction au soxhlet de compresses (n=7) dopées à deux concentrations différentes (points haut et bas).

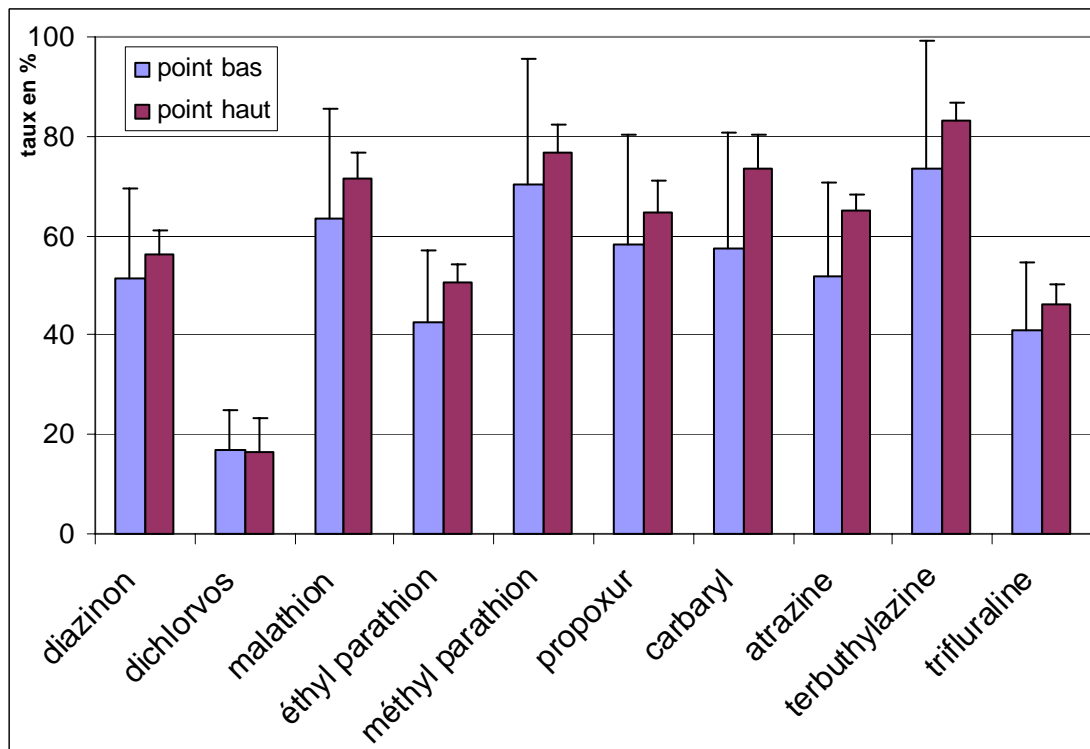
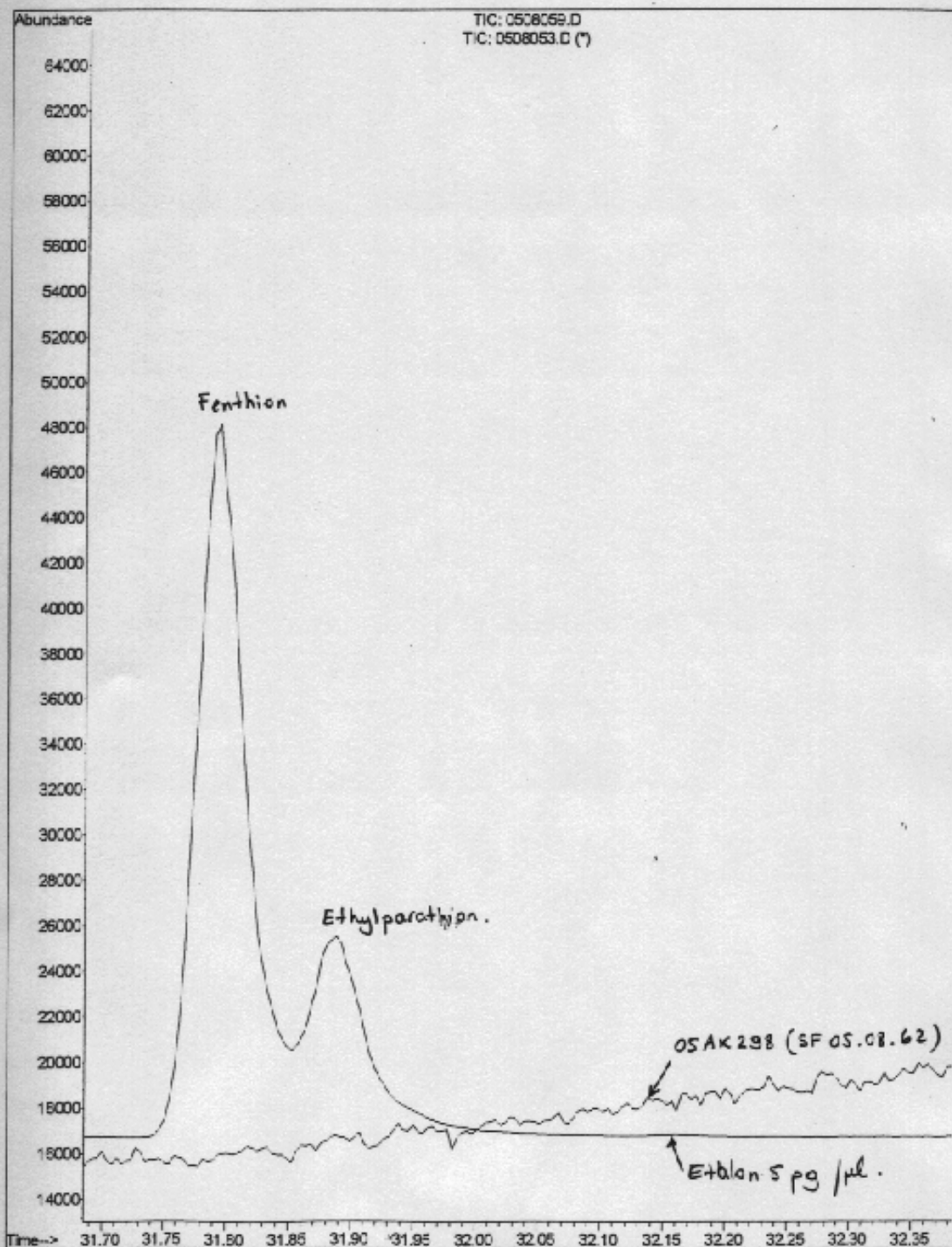


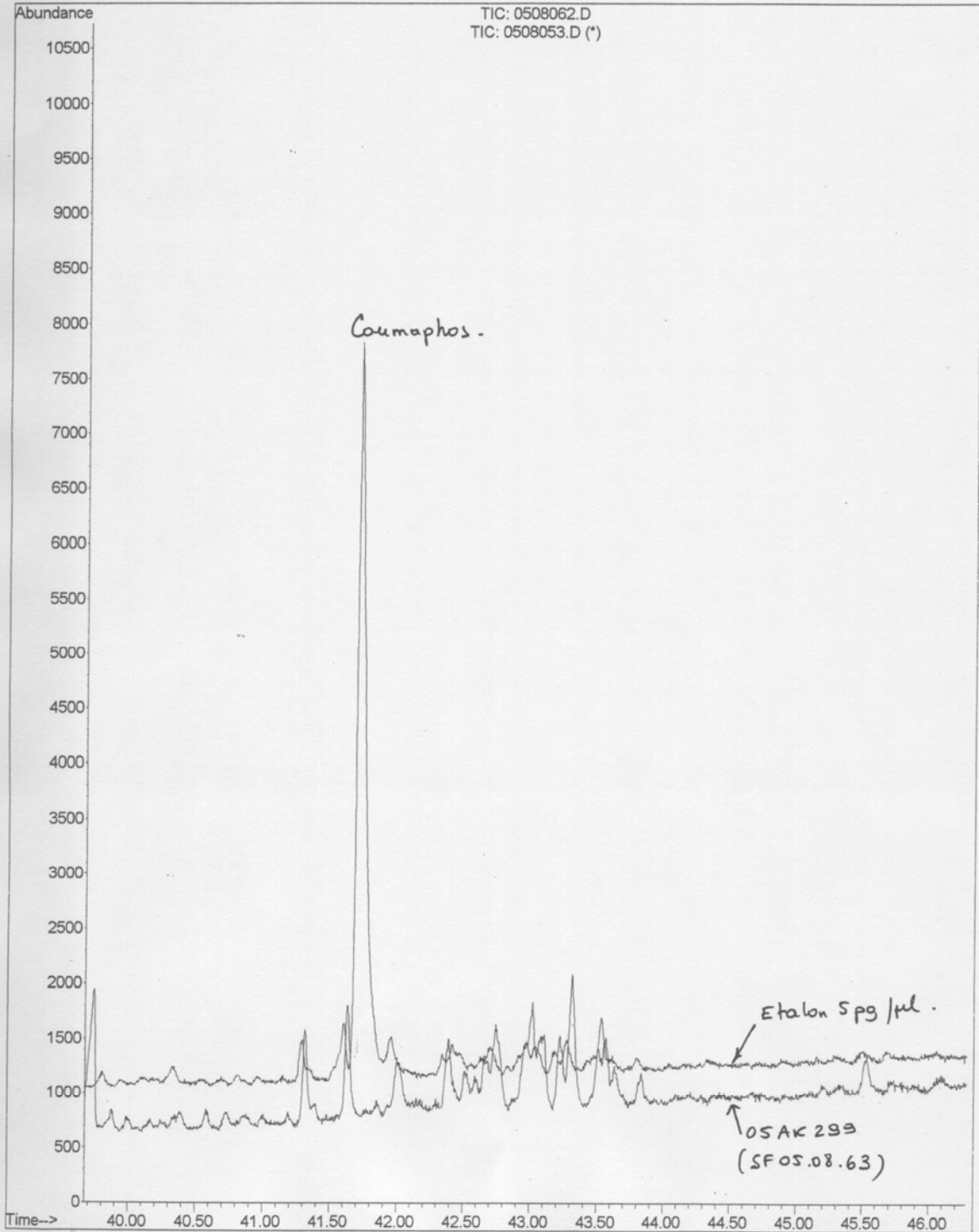
Figure 2. Taux de récupération moyen des pesticides dosés par HPLC ou CG-TSD après extraction à l'ASE de compresses (n=7) dopées à deux concentrations différentes (points haut et bas).

**Annexe 16 : Spectrométrie de masse
pour la confirmation du coumaphos et de l'éthyl-parathion :
exemples de chromatogrammes**

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\05-08\0508059.D
Operator :
Acquired : 10 Aug 2005 23:19 using AcqMethod BLAN-SIS
Instrument : Instrumen
Sample Name: 05AK298 SF05.08.62
Misc Info :
Vial Number: 14



File : C:\MSDCHEM\1\DATA\05-08\0508062.D
Operator :
Acquired : 11 Aug 2005 3:36 using AcqMethod BLAN-SIS
Instrument : Instrumen
Sample Name: 05AK299 SF05.08.63
Misc Info :
Vial Number: 15



**Annexe 17 : Essais complémentaires pour la validation
de l'analyse des DAPs urinaires**

Essais complémentaires pour la validation de l'analyse des DAPs urinaires

1. Reproductibilité de l'analyse des DAPs urinaires

Tableau 1. Analyse d'échantillons urinaires en duplicats (n=5 duplicats)

écart relatif moyen*	DMP	DMTP	DMDTP	DEP	DETP	DEDTP
en % (n=5)	30,9	4,9	0,0	0,0	0,0	0,0

* différence entre la concentration mesurée dans les deux échantillons rapportée à la valeur moyenne des deux concentrations

2. Essai de conservation des urines à +4°C

Tableau 2. Analyse des DAPs urinaires après différents temps de conservation des urines au réfrigérateur (+4°C)

écart relatif moyen* (%)	DMP	DMTP	DMDTP	DEP	DETP	DEDTP
24h (n=4 essais)	21,7	14,1	0,6	12,2	0,0	0,0
72 h (n=2 essais)	47,3	1,9	0,0	5,9	0,0	0,0
120 h (n=2 essais)	33,3	0,0	0,0	24,1	0,0	0,0

* différence entre la concentration mesurée à T0 et celle mesurée à T1 rapportée à la valeur moyenne des deux concentrations

3. Essais de stabilité des DAPs urinaires pendant la congélation

Tableau 3. Analyse des DAPs urinaires après 24 heures et après huit mois de conservation à -20°C

	DMP	DMTP	DMDTP	DEP	DETP	DEDTP
Concentration (µg/L)	12	13	13	12	13	13
Recouvrement* (%) T0=1 j	88	81	104	66	89	101
T1=244 j	137	126	104	124	109	100
Concentration (µg/L)	180	192	198	183	193	193
Recouvrement (%) T0=1 j	79	93	96	91	98	104
T1=244 j	123	113	96	100	106	94

* rapport entre la concentration mesurée et la concentration calculée dans la solution étalon