

EHESP

IGS

Promotion : **2009-2010**

Avril 2010

Projet d'Estimation des Risques SANitaires

Estimation des expositions de la population générale aux insecticides : les Organochlorés, les Organophosphorés et les Pyréthriinoïdes

Damien ALIGON

Justine BONNEAU

Julian GARCIA

Didier GOMEZ

Damien LE GOFF

Sommaire

Introduction	7
Présentation du contexte : généralités	8
1. Biocides et produits phytosanitaires - Règlementation et définition	8
2. Emploi des pesticides	8
3. Organochlorés, organophosphorés et pyréthri-noïdes	8
CHAPITRE 1 : Les insecticides organochlorés	10
1 Les organochlorés	10
1.1 Généralités	10
1.2 Utilisation et production des principaux pesticides organochlorés	10
1.3 Propriétés physico-chimiques des pesticides organochlorés et répartition dans l'environnement	10
2 Toxicité des organochlorés	11
2.1 Effets des pesticides organochlorés	11
2.2 Toxicocinétique des pesticides organochlorés	12
2.3 Mécanisme d'action	13
3 Estimation des expositions	14
3.1 Choix des molécules	14
3.2 Milieux d'exposition	15
4 Identification et contribution des couples milieu d'exposition/voie d'exposition pour les organochlorés	19
CHAPITRE 2 : Les insecticides organophosphorés	21
1 Les Organophosphorés	21
1.1 Généralités	21
1.2 Production et utilisation des organophosphorés	21
1.3 Propriétés physico-chimiques des organophosphorés et répartition dans l'environnement	22
2 Toxicité des organophosphorés	22
2.1 Effets	22
2.2 Toxicocinétique : le système ADME	24
2.3 Mécanisme d'action	25
3 Estimation des expositions	25
3.1 Choix des molécules	25
3.2 Milieux d'exposition	26
4 Voies d'exposition	30

5	Identification et contribution des couples milieu/voie d'exposition pour les Organophosphorés	30
	CHAPITRE 3 : Les Pyréthrinoïdes	31
1	Les pyréthrinoïdes.....	31
1.1	Généralités.....	31
1.2	Production et utilisation des pyréthrinoïdes	31
1.3	Propriétés physico-chimiques.....	32
2	Toxicité des pyréthrinoïdes.....	33
2.1	Effets.....	33
2.2	Toxicocinétique : le système ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination)	33
2.3	Mécanisme d'action	34
3	Estimation des expositions.....	35
3.1	Choix des molécules	35
3.2	Milieus d'exposition	36
3.3	Voies d'exposition	37
4	Identification et contribution des couples milieu/voie d'exposition à l'exposition totale.....	37
	CHAPITRE 4 : Discussion : Estimation globale de l'exposition aux insecticides - Limites - Perspectives.....	39
4.1	Estimation globale de l'exposition	39
4.2	Limites	40
4.3	Perspectives	43
	Bibliographie	46
	Liste des annexes	57

Table des illustrations

Tableau 1 : concentration moyenne (en µg/Kg de poids frais) des principaux pesticides organochlorés retrouvés dans 51 aliments en Suède (S) (Darnerud et al. 2006), en Allemagne (A) et en Pologne (P) (Galassi S. 2008).	18
Tableau 2 : évaluation de la contribution de chaque milieux d'exposition à la contamination de l'homme au OC	20
Tableau 3 : Fréquences de détection et concentrations médianes en pesticides dans l'air en Aquitaine, Centre et Poitou-Charente (prélèvements hebdomadaires). Etude InVS, 2004.	27
Tableau 4 : fréquences de détection et concentration des six insecticides organophosphorés recherchés par Bouvier G. et al., 2005 au niveau de 130 logements franciliens.	28
Tableau 5 : Molécules responsables de dépassements de LMR supérieurs à la moyenne (pour les fraises, agrumes, pommes de terre et endives).	29
Tableau 6 : Molécules les plus fréquemment retrouvée sur les céréales en plan de surveillance.	29
Tableau 7 : Evaluation de la contribution de chaque couple milieu/voie d'exposition à la contamination de l'homme aux OP (si non spécifié, les mesures données sont adaptées à l'adulte).	30
Tableau 8 : Pyréthrinoïdes de types I et II (non exhaustif).	32
Tableau 9 : évaluation de la contribution de chaque couple milieu/voie d'exposition à la contamination de l'homme aux pyréthrinoïdes.	38

Table des figures

Figure 1 : évolution temporelle des concentrations en DDT dans le lait maternel (> 7000 personnes étudiées en Allemagne) (d'après The EFSA journal, 2006).....	19
Figure 2 : Groupement cyclopropanecarboxylate.....	35

Liste des sigles utilisés

AASQA	Associations Agréées de Surveillance de la Qualité de l'Air
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
CEC	Conseil d'Ethique Clinique
CIRC	Centre International de Recherche contre le Cancer
DGCCRF	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DL ₅₀	Dose Létale 50
EEA	European Environment Agency
EFSA	Autorité européenne de sécurité des aliments
FACCO	Chambre Syndicale des Fabricants d'Aliments pour Chiens, Chats, Oiseaux et autres animaux familiers
FAO	Food and Agriculture Organization
HSDB	Hazardous Substances Data Bank
IFEN	Institut Français de l'Environnement
INERIS	(Institut National de l'Environnement industriel et des RISques
INRS	Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles.
InVS	Institut de Veille Sanitaire
OC	Organochloré
OP	Organophosphoré
POPs	Persistent Organic Pollutants
SIMV	Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et Réactif
SNC	Système Nerveux Central
TRI	Toxics Release Inventory
UIPP	Union des Industries de la Protection des Plantes
UPJ	Union des entreprises pour la Protection des Jardins et des espaces verts
US EPA	United States Environmental Protection Agency
VTR	Valeur Toxicologique de Référence
WHO	World Health Organization

Introduction

Les effets des pesticides sur la santé humaine sont loin de faire l'objet d'un consensus au sein de la communauté scientifique. La recherche scientifique est importante et des milliers d'études visent à établir un lien, ou une absence de lien, entre l'exposition à ces substances et le déclenchement de certaines maladies dont le cancer. Pour ce dernier, aucune preuve épidémiologique d'un effet significatif sur le risque de cancer n'a pu être apportée.

Les pesticides sont classés en grandes familles, soit par fonction (insecticides, herbicides, fongicides et pesticides spéciaux, tels que les répulsifs de rongeurs, fumigènes), soit par groupe chimique, selon la molécule principale utilisée. Il existe plus d'une centaine de familles chimiques, qui ont toutes été mises sur le marché au cours des quelques dizaines d'années passées. Parmi les plus importantes, on retrouve, les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les organoazotés, ainsi que les pyrethrinoïdes.

Nous traiterons, dans cette étude, les grandes familles d'insecticides et en particulier, les trois familles des organochlorés, organophosphorés et pyrethrinoïdes qui se sont substituées progressivement et qui sont par ailleurs parmi les plus étudiées.

Bien que commercialisées sous des marques différentes, sous des formulations différentes, les mêmes molécules actives sont utilisées dans les produits biocides ou phytosanitaires. Evaluer l'exposition imputable aux biocides en particulier est extrêmement difficile. C'est pourquoi le champ des études intègrera l'exposition de la population générale, hors travailleurs, aux trois familles d'insecticides précitées. Nous intégrerons, pour ce faire, l'apport du aux usages agricoles, en particulier dans le cadre de l'alimentation.

Nous ferons un point sur les connaissances actuelles sur ces trois familles. Nous étudierons leurs propriétés physico-chimiques, leurs effets, la toxicocinétique associée ainsi que leur mécanisme d'action. Compte tenu de l'importance du nombre de substances, nous justifierons la sélection des molécules qui seront investiguées.

Enfin, nous tenterons de déterminer les contributions relatives des différents milieux à l'exposition totale de la population générales aux trois familles étudiées.

Présentation du contexte : généralités

1. Biocides et produits phytosanitaires - Règlementation et définition

Les pesticides sont composés de deux grandes familles, les produits phytosanitaires et les biocides. Leur mise sur le marché est règlementée par les deux grandes directives suivantes :

- Produits phytosanitaires : Directive 91/414/CEE du Conseil, du 15 juillet 1991, concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.
- Biocides : Directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil, du 16 février 1998, concernant la mise sur le marché des produits biocides. Cette directive a été instituée pour remédier à l'absence de réglementation concernant les pesticides non agricoles.

L'article 2 de la directive de 1991 définit les produits phytopharmaceutiques comme étant les substances actives et les préparations contenant une ou plusieurs substances actives qui sont destinées, entre autres usages à protéger les végétaux ou les produits végétaux contre tous les organismes nuisibles ou à prévenir leur action.

L'article 2 de la directive de 1998, dite « biocides », réduit le domaine des biocides aux substances destinées à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière, par une action chimique ou biologique.

Ces deux textes ne distinguent pas le cadre d'utilisation des deux familles de pesticides. Nous considérerons dans l'étude que le terme de biocide s'applique, comme il est admis communément, aux pesticides à usage non agricole.

2. Emploi des pesticides

La France est le premier consommateur européen de pesticides en tonnage, de 70 000 à 100 000 tonnes de substances actives y sont commercialisées chaque année (78 600 tonnes de substances actives ont été utilisées en 2008 –*chiffres UIPP- Union des Industries de la Protection des Plantes*).

Sur l'ensemble des pesticides consommés chaque année en France, environ 10% sont utilisés pour un usage non agricole. (Mandin C., Ciccollella A. *Les biocides en France : Etat actuel de leur règlementation et étude du marché français*. 1999) Les biocides sont utilisés principalement dans le traitement des bois (charpentés) et des textiles, l'entretien de la maison (dont traitements anti-odeurs des systèmes d'assainissement non collectifs), les soins des animaux domestiques ou encore insecticides pour les plantes d'intérieur et du jardin. A ces emplois domestiques s'ajoutent une large utilisation des produits biocides, et surtout des insecticides, pour l'entretien des espaces verts. Il existe très peu d'informations françaises dressant le bilan des substances actives présentes sur le marché et encore moins sur la part relative de chaque catégorie.

3. Organochlorés, organophosphorés et pyréthriinoïdes

Première génération d'insecticides, les organochlorés, chimiquement très stables, sont parmi les plus anciens et les plus persistants. Ils sont surtout utilisés comme insecticides en agriculture et dans les métiers du bois. Très utilisés entre 1940 et 1970, ils sont en aujourd'hui en très nette régression.

La toxicité aiguë des organochlorés envers l'homme est relativement faible, dans les conditions normales d'utilisation mais ce sont des substances très stables et bioaccumulables, donnant des produits de dégradation et

de biotransformation (métabolites) encore plus stables. Certains peuvent persister très longtemps dans les sols, les tissus végétaux et les graisses. C'est pourquoi ces insecticides de première génération ont été interdits au cours des années 70.

Deuxième génération d'insecticide, les organophosphorés se sont alors développés sur les marchés. Ces produits sont, à l'inverse des organochlorés très toxiques pour l'homme et les animaux à sang chaud mais sont peu rémanents dans l'environnement qui nécessite de renouveler les traitements pour assurer une longue protection. Les pyréthrinoïdes de synthèse sont les insecticides de troisième génération. Développés dans les années 1970/80 à partir de la structure des pyrèthres naturels, ils sont moins toxiques pour l'homme mais plus efficaces pour la cible (dose d'emploi réduite) et peu persistants dans l'environnement.

CHAPITRE 1 : Les insecticides organochlorés

1 Les organochlorés

1.1 Généralités

Les pesticides organochlorés (OC), en tant que biocides, sont des molécules aromatiques de synthèse possédant un ou plusieurs atomes de chlore. Ils ont été massivement utilisés partout dans le monde comme insecticides de contact et dans une moindre mesure comme fongicides et acaricides. Leur spectre d'action est donc très large. En raison de leur utilisation ubiquitaire et répétée, l'efficacité des OC s'est amenuisée progressivement, obligeant les utilisateurs à augmenter concomitamment les doses appliquées. Comme ces composés sont très persistants dans l'environnement et s'accumulent facilement dans les graisses, ils font l'objet d'une biomagnification (ou bioamplification) le long de la chaîne alimentaire. L'homme, situé en toute fin de chaîne alimentaire, consommera donc le plus de OC. Les OC sont classés parmi les Polluants Organiques Persistants (POPs) dont les usages sont aujourd'hui interdits dans un grand nombre de pays par le biais d'accords internationaux tels que la convention de Stockholm (Porta M. et Zumeta E., 2002).

1.2 Utilisation et production des principaux pesticides organochlorés

Nous avons choisi de ne tenir compte que des OC retrouvés le plus fréquemment dans les tissus humains (voir partie sélection des molécules). Parmi ces OC, les données concernant les quantités et les usages se référant à la France sont quasi inexistantes (Annexe 1).

1.3 Propriétés physico-chimiques des pesticides organochlorés et répartition dans l'environnement

Les propriétés physicochimiques des organochlorés sélectionnés sont similaires (Annexe 2). Ce sont toutes des substances de poids moléculaire élevé (de 266 à 406 g/mol) possédant 3 à 9 substitutions par des atomes de chlore, responsables d'une stabilité chimique très élevée. Leur fort coefficient de sorption au carbone organique (K_{oc}) leur confère une excellente affinité pour les sols riches en matières organiques. Ainsi, ces substances ont tendance à persister longtemps dans les sols (plus de 10 ans) qui constituent ainsi un milieu d'accumulation privilégié. De ce fait l'exposition au OC par ingestion de sol ou de poussières est à considérer

Peu soluble à pratiquement insoluble dans l'eau (leur solubilité varie de $4.7 \cdot 10^{-3}$ à 7.3 mg/L à 20°C, et d'après la directive 67/548/CEE, une substance chimique est considérée comme insoluble si la solubilité est inférieure à 1 mg/L), ce compartiment n'est théoriquement pas un milieu d'accumulation privilégié. Qui plus est, nous considérons que l'eau consommée en France ne contient pas plus de 0.1µg/L qui correspond à la limite réglementaire de potabilité de l'eau pour chaque molécule de pesticide. Ainsi, on peut exclure l'eau comme milieu d'exposition aux OC.

Leur faible pression de vapeur est responsable d'une faible volatilité (Selon la norme NFX 31-251, une substance chimique est considérée comme volatile si la pression de vapeur est supérieure à 0.0133 Pa ou si la constante de la loi de Henry est supérieure à 1). Les OC étudiés ne participent donc que de façon négligeable à la contamination de l'air. Nous étudierons cependant ce milieu dans l'analyse des voies d'expositions, car les OC s'adsorbent aux poussières et peuvent être véhiculés par l'air.

Enfin, ces substances ont toutes un fort pouvoir bio-accumulatif et une lipophilie marquée, illustrés par un logarithme du coefficient de répartition octanol/eau ($\log K_{ow}$) supérieur à 3,5. Elles auront donc tendance à s'accumuler dans les tissus riches en graisses des organismes vivants (tissu adipeux, foie, système nerveux central)

et à contaminer la chaîne alimentaire. Les aliments, et tout particulièrement ceux d'origine animale seront étudiés en tant que milieu d'exposition potentielle.

2 Toxicité des organochlorés

2.1 Effets des pesticides organochlorés

En raison de l'interdiction de la production et de l'utilisation des OC en France, on ne considèrera que les effets liés à une exposition subchronique à chronique (de 90 jours à la vie entière), liés à la rémanence des OC dans l'environnement. De plus, nous ne retiendrons que les effets les plus documentés en privilégiant ceux pour lesquels nous disposons de données humaines car, pour quelques OC, le manque de cohérence entre les données animales et les données humaines est important (*Bonvalot N. et Dor F., 2004*). Face au nombreux OC détectables dans l'environnement, nous ne considérerons que les principaux pour voir s'il se dégage des similitudes en termes d'effets. Nous prendrons donc principalement en compte les diverses formes du DDT et du HCH, l'Endosulphane et le l'HCB. L'essentiel des données ont été recueillies dans les rapports de l'ATSDR réalisés pour chacune des quatre molécules et complété par les publications les plus récentes.

2.1.1 La voie d'inhalation et la voie cutanée

Les effets documentés des quatre OC par la voie cutanée par l'inhalation sont peu nombreux, surtout lorsqu'on ne considère que les expositions subchroniques et chroniques. Les données plus probantes et exploitables sont surtout rapportées pour l'HCH, dont l'usage en tant qu'application domestique est à l'origine de quelques cas de contaminations chroniques. Une anémie aplastique et une hyperplasie de la moelle osseuse, résultèrent du contact avec une préparation contenant 2% de HCH, 1 fois par semaine pendant 2 ans, en nettoyant un chien (*Woodliff et al. 1966*). Une réduction de l'hémoglobine, de la l'hématocrite, et la disparition presque complète de précurseurs des globules rouges de la moelle osseuse furent rapportées chez un enfant de deux ans fréquemment en contact avec un chien traité régulièrement avec une préparation contenant 12% γ -HCH (*Vodopick 1975*). Pour les autres molécules, seule une possible augmentation du nombre de cancer du poumon chez les travailleurs ayant été exposés pendant une à plusieurs dizaines d'années est à signaler pour le DDT (*De Stefani et al. 1996*).

2.1.2 La Voie d'ingestion

La voie d'ingestion serait la principale voie d'entrée des OC dans l'organisme, ce qui justifie les très nombreuses études qui relatent des effets en tout genre par le biais de cette dernière. Même si de très nombreuses études attribuent le déclenchement de différents types de cancer chez l'animal pour chacune des quatre molécules étudiées, les investigations épidémiologiques sont souvent contradictoires et contestables, notamment pour le cancer de la prostate et du sein (*Romieu et al. 2000; Dorgan JF et al., 1999; Gammon MD et al., 2002; Høyer AP et al., 1998*). Les autres raisons de la difficulté à attribuer un effet cancérigène à un type d'OC est leur détection concomitante, leur possibles effets synergiques, et souvent le manque de puissance statistique des études. Parmi ces études recensées par le rapport de l'ATSDR, celle d'Hoyer AP et al., de 1998, est sans doute la plus recevable, car c'est notamment la seule à avoir tenu compte de la remobilisation des OC lors de l'amaigrissement consécutif à la maladie. Cette étude cas/témoin montre que la concentration en OC dans le sérum augmenterait significativement la probabilité de développer un cancer du sein (OR ajusté de 1.94 et 2.05 significatif pour un risque à 5%, concernant la Dieldrine).

Les OC auraient tous, plus ou moins, une action cancérigène en raison de leur structure et de leurs propriétés physico-chimiques relativement proches. En effet des études expérimentales suggèrent que les OC ont un faible effet oestrogénique ou antioestrogénique (*Soto et al. 1995*). Par ce biais, les OC pourraient agir comme des promoteurs de tumeurs (*Hansen and Matsumura 2001*). Quelques études épidémiologiques plus récentes ont montré que les OC sont liés à l'apparition de certains cancers associés aux hormones tels que celui de l'endomètre (*Weiderpass et al., 2000*) et du testicule (*Biggs et al., 2008*). Plus récemment encore, une nouvelle étude vient

asseoir l'hypothèse d'un lien entre concentration en OC et cancer du sein et de la prostate (Xu X. et al., 2010). Pour l'instant, le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) classe l'ensemble des OC mentionnés dans ce rapport dans la catégorie 2B à savoir, potentiellement cancérigène.

Ensuite, les autres effets résultants d'une exposition subchronique et chronique sont surtout documentés chez l'animal. Il existe presque autant d'effets qu'il a d'études et de molécules (voir exemple des différents effets en annexe 1 pour la famille du DDT et du HCH). Parmi les effets les plus singuliers recensés chez l'homme, il y a la diminution de la durée de la lactation par le DDE toujours en raison d'une perturbation endocrinienne (Guyton and Hall 2000).

2.2 Toxicocinétique des pesticides organochlorés

2.2.1 Absorption

A) Par inhalation

Bien que considéré comme voie minoritaire, certaines données sur l'exposition des travailleurs dans les usines de production des OC, montre qu'une quantité non négligeable est susceptible, notamment pour le DDT, de traverser la membrane respiratoire. Néanmoins, si une quantité importante de OC peuvent pénétrer dans les poumons par le biais d'une forte contamination atmosphérique, une quantité relativement faible de OC atteint la membrane alvéolaire. En effet, en raison de leur forte adsorption aux particules atmosphériques, les OC sont évacués en même temps que les poussières vers le pharynx et sont alors ingérés (Hayes 1982). Cependant, aucune étude ne fait état du taux de pénétration des OC par cette voie.

B) Par voie cutanée

Quelques données animales ont permis de conférer un ordre de grandeur du taux de pénétration de certains OC à travers la peau, mais ces dernières restent sporadiques et très différentes. L'endosulphane serait absorbée avec un taux variant de 0.1 à 6.3 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{jour}$ (Hoechst 1986). Pour le HCB, certains modèles suggèrent que l'absorption par la peau contribue significativement à son entrée dans le corps chez les travailleurs exposés. L'absorption du HCB, sur la base des résultats obtenus chez la souris, augmente avec la durée et la dose d'exposition et peut engendrer, à partir de seulement 2.5 mg, après une année d'exposition, une concentration sanguine de 200 ppb (Currier et al., 1980). Pour le DDT, environ 3 % de la quantité appliquée sur l'abdomen d'un singe passe dans l'organisme à travers la peau (Wester et al., 1990). Pour l'HCH, la pénétration dans l'organisme par le biais de la peau, en cas de d'application directe de lotion, serait très importante (Davies et al. 1983).

C) Par voie d'ingestion

L'absorption gastro-intestinale par le biais du système lymphatique jouerait un rôle majeur dans l'absorption des OC, qui seraient intégrés aux chylomicrons (Trevaskis NL et al., 2006 ; Noguchi et al. 1985; Pocock and Vost 1974). Ce système d'entrée est sans doute à l'origine de l'importante accumulation des OC sous leur forme native dans les tissus graisseux, car en passant dans la lymphe, ils évitent en partie la circulation sanguine et donc la dégradation par le foie (Latropoulos et al. 1975). Néanmoins d'autres études montrent que les OC pourraient passer directement dans le sang depuis la lumière de l'intestin grêle (Palin et al. 1982). L'absorption des OC est d'autant plus rapide et importante lorsque la teneur en lipide des aliments est forte (Ingebrigtsen et Nafstad, 1983). Selon le type de OC, la biodisponibilité peut varier de 50 à plus de 95% (Albro and Thomas, 1974 ; Keller and Yearly, 1980 ; Rothe et al. 1957). La voie orale reste de loin, le moyen le plus efficace pour les OC pour pénétrer dans l'organisme.

2.2.2 Distribution

Bien qu'il existe des différences entre les OC, leur caractère lipophile fait qu'ils passent facilement dans le système lymphatique puis dans le système sanguin et s'accumulent d'autant mieux dans les tissus que ces derniers présentent une teneur en graisse importante (Morgan and Roan 1971). Le coefficient de répartition des OC entre le sang et les divers autres tissus graisseux varie en fonction de leur degré de lipophilie mais également de l'organe en

question (*Morgan and Roan 1971*). Pour le DDE, certains modèles montrent que les coefficients de répartition tissu/sang pour le tissu adipeux, le foie, le rein, le placenta et les glandes mammaires furent respectivement de 50, 7, 6, 2 et 12 (*You et al., 1999*). La remobilisation des OC depuis les tissus adipeux vers le sang ou le lait maternel entretient une concentration importante de OC dans ces fluides biologiques. Ainsi, un amaigrissement lors d'une maladie telle qu'un cancer engendre une augmentation importante des OC dans le sang par remobilisation des graisses. Dans le cas de certaines contaminations aiguës (empoisonnement), on a pu démontré que le lindane est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique (BCE) et de s'accumuler dans le système nerveux central (SNC) (*Davies et al., 1983*). Les études chez l'animal montrent que le lindane s'accumule préférentiellement dans la substance blanche du SNC, riche en lipides (*Davies et al., 1983*). La BCE a en effet un pouvoir de sélection fort pour les molécules hydrophiles mais n'est pas un obstacle pour les molécules lipophiles (*Bernthet J., 2006*). Néanmoins, la composition lipidique différente des membranes des cellules impliquées dans la BCE par rapport aux autres tissus, permettrait de limiter l'entrée des OC dans le SNC. Enfin, il est même rapporté un équilibre des concentrations entre le sang du cordon ombilical et le sang de la mère, avec une accumulation possible dans le liquide amniotique, le placenta et le fœtus (*Waliszewski et al., 2000 ; Saxena et al. 1981 ; Srivastava and Raizada 2000*).

2.2.3 Métabolisme

Plus encore que la distribution, la métabolisation des OC diffère fortement d'une molécule à l'autre. Généralement, les OC se dégradent très lentement dans l'organisme (plusieurs dizaines d'années pour le DDT). Le nombre de métabolites intermédiaires varie également fortement en fonction de la molécule (plus d'une dizaines de molécules recensées pour le lindane). En outre, les molécules de dégradation peuvent présenter une durée de vie dans l'organisme aussi longue que la molécule initiale avec des effets aussi délétères (cas du DDT qui se transforme en DDE). Parmi les métabolites intermédiaires du lindane et du HCB, il y a un certain nombre de molécules actives de produits commerciaux (pentachlorophénol, les diverses formes du trichlorophénols etc.). Les voies anaboliques impliquées comprennent très souvent une phase de déchlorination, de déhydroxychlorination et d'hydroxylation. Le foie reste le principal organe de dégradation des molécules avec une action importante du cytochrome P450. Néanmoins, le DDT implique le foie et le rein pour être entièrement dégradé en DDA (Acide Acétique 2,2-bis(p-chlorophenyl). Enfin, pour de nombreux OC (endosulphane, dieldrine, HCB etc.) il n'existe que des données animales, voire aucune donnée (cas du mirex).

2.2.4 Elimination

La participation de chacune des voies d'élimination varie beaucoup. Certains OC ne sont pas faiblement absorbés par l'intestin et sont évacués par les fèces sans avoir été métabolisés (*Koss et Koransky, 1975*). Pour d'autres, tels que le DDT, l'excrétion par les fèces dépend de la quantité ingérée. Certains métabolites secondaires des OC sont conjugués à d'autre composés (glycine, acide glucuronique etc.) qui les rendent plus solubles et éliminables par la voie urinaire, la bile ou encore la salive (cas du Lindane, du DDT et du Chlordécone).

2.3 Mécanisme d'action

Là encore la diversité des mécanismes d'action et le degré d'information selon les OC rendent très difficile la réalisation d'une synthèse.

2.3.1 Effet sur le système nerveux central

Les organochlorés inhibent la Mg^{2+} ATPase du SNC et la pompe Na^+/K^+ ATP-dépendante, enzymes respectivement associées aux phosphorylations oxydatives et au maintien des potentiels de membrane (essentiel à une activité nerveuse normale). Il est rapporté que certains OC, tel le DDT, inhibent également l'ouverture des canaux potassium voltage-dépendant et la fermeture de la porte des canaux sodium. Ces divers mécanismes d'action seraient responsables de la neurotoxicité des OC (*Ecobichon 1995*). L'endosulphane, par contre, agirait

essentiellement comme un antagonisme non compétitif du GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux.

2.3.2 Effet sur le foie

Etant tous des inducteurs enzymatiques plus ou moins puissants, les OC entraînent une prolifération microsomale essentiellement hépatique avec stimulation du système des mono-oxygénases (cytochromes P450). Ils amplifient donc leur propre métabolisme. Ce mécanisme d'action est en partie responsable de la toxicité sur le foie, commune à tous les OC étudiés, plus clairement montrée dans les expérimentations animales que chez l'homme (le foie est souvent un des principaux organes cibles de la toxicité chronique des organochlorés chez les rongeurs). L'HCB agirait également sur le foie en modifiant l'activité de certaines enzymes hépatiques à l'origine de l'apparition de porphyrie.

2.3.3 Effets sur le système endocrinien

La question d'une éventuelle altération des fonctions endocriniennes par les molécules organochlorées est actuellement soulevée. La mise en évidence de propriétés estrogéniques ou anti-estrogéniques pour le DDE, le chlordécone, le lindane ou la dieldrine, rend possible leur implication dans différents effets sanitaires liés à une perturbation de l'équilibre hormonal chez l'homme ou chez la femme (Cocco P., 2002). Ces effets semblent clairement démontrés dans le cas du DDT et ses formes de dégradation avec une action à la fois sur les hormones males et femelles (Zacharewski 1998, Maness et al., 1998). Les OC agissent en rentrant en compétition avec les hormones sexuelles dans leur fixation aux récepteurs cytosoliques et empêcheraient ainsi l'action régulatrice au niveau du génome de ces hormones.

2.3.4 Effets cancérigène

Comme nous l'avons déjà mentionné, les OC sont fortement soupçonnés d'induire ou d'accélérer la progression de certains cancers, notamment au niveau d'organes dont la physiologie est fortement régulée par les hormones sexuelles (sein, prostate, endomètre, testicule etc.). Les mécanismes d'action in-vitro des OC sur le cancer du sein sont les plus documentés. Parmi les publications les plus applicables au contexte de contamination actuelle par les OC, il y a celle de Pilar F. et al., 2009. Ils ont mis en évidence une augmentation de la synthèse de nombreuses protéines kinases au niveau de cellules humaines normales de l'épithélium mammaire, suite à l'action d'un mélange de plusieurs organochlorés (*p,p'*-DDD plus *p,p'*-DDE plus *o,p'*-DDE plus aldrin plus dieldrin) en concentration équivalente à celle présente dans le corps humain. Des études in-vitro similaires ont montré que le lindane est capable d'activer les récepteurs cytosoliques des œstrogène et d'activer certaines protéines kinases et autres facteurs biochimiques caractéristiques de celles trouvées lors du développement d'un cancer du sein (Wong P.S. et Matsumura F., 2007; Enmin Z. et Fumio M., 2003).

3 Estimation des expositions

3.1 Choix des molécules

Une des façons de juger de l'importance de l'exposition d'une molécule est de mesurer sa concentration dans le corps humain. La mesure de la concentration dans les fluides biologiques (sang et urine) est une bonne façon de juger de la contamination à l'instant de la mesure. A l'inverse, une mesure de la teneur dans les graisses résulte d'une accumulation de la molécule sur du long terme. Une revue publiée en 2008, regroupant toutes les études à travers le monde concernant la contamination chez l'homme par les POPs montre qu'il n'y a pas de données pour les OC en France (Porta M. et al., 2008). Il ressort que les principaux OC détectés dans les tissus humains sont les différentes formes du DDT et du HCH. Viennent ensuite toute une série d'autres OC plus ou moins fréquemment détectés tels que l' α -endosulfane, le β -endosulfane, l'aldrine, la dieldrine, le methoxychlore, HCB et le pentachlorophénole (PCP), et l'heptachlore époxide (HE) (Carreño J. et al., 2007; Jakszyn et al., 2009; Lopez-Espinosa et al., 2007 et 2008; Cruz S. et al, 2003; Celeste Matos L. et Noronha da Silveira C., 2006; Wittsiepe J. et

al., 2008 ; Heudorf U., 2003) L'essentiel des études proviennent d'Espagne et dans une moindre mesure du Portugal, de l'Allemagne et de la Belgique. La France est connue pour être l'un des pays les plus utilisateurs de pesticides (3ème consommateur actuel au monde). Bien que ne disposant d'aucune donnée comparative en termes de quantité de produits utilisés par la France vis-à-vis de ses congénères européens, il est concevable d'admettre, au vue des similitudes en termes des productions agricoles et de la proximité géographique, que la population française est également exposée à ces même molécules. Nous sommes partis de ces différents OC pour faire l'analyse physico-chimique des OC.

3.2 Milieux d'exposition

3.2.1 Contamination des sols par les pesticides organochlorés

Une récente étude, réalisée dans le nord de la France montre que la concentration en lindane, dans l'une des régions de France les plus utilisatrices en cette molécule, atteint un maximum de 1.33 µg/Kg de sol (au niveau de la couche arable), avec une moyenne de 0.73 µg/kg de sol sur l'ensemble du territoire investigué (Villanneau E., 2009). De manière plus générale, les niveaux de concentration en Lindane des sols français seraient compris entre 1 et 100 µg/kg (Fabre et al., 2005). Cette forte dispersion des OC par le biais de l'atmosphère depuis les régions fortement agricoles, leur permet de se retrouver partout dans les sols. Les détections de DDT et du HCB à des concentrations moyennes respectives de 1.7-13 et 0.15-0.91 µg/Kg de sol, au niveau de sols de hautes altitudes des Pyrénées espagnoles illustrent cette importante mobilité des OC, (Grimalt J. O et al., 2003).

Aucune autre publication ne fait état de la contamination des sols pour d'autres OC et dans d'autres zones de la France. Il y a donc une méconnaissance importante de la répartition spatio-temporelle des OC au niveau des sols français mais également européens. Parmi les investigation récentes en Europe, il y a la mesure des concentrations en OC au niveau de 41 stations horticoles helvétiques rapportant des concentrations les importantes en p,p'-DDT (0.5 mg/Kg de sol), en p, p'-DDE et en Dieldrine (0.4mg/Kg de sol) (Hilber I. et Mäder P., 2008). En 2000, une étude allemande s'est intéressée à la mesure des OC au niveau de 11 champs agricoles situés sous le vent dominant d'anciennes industries productrices de OC. Les concentrations retrouvées sont globalement de même ordre de grandeur pour les formes du DDT (de 23 à 173 µg/Kg de sol), celles du HCH (de 4.5 à 11.5 µg/Kg de sol) et en HCB (0.7 à 3.70 µg/Kg de sol) (Manz M et al., 2000).

Ainsi, sur la base des publications les plus récentes, on voit que les OC les plus rencontrés dans les sols européens et français sont le DDTs, le HCHs et le HCB. Néanmoins, ces molécules ont été largement détectées en partie parce qu'elles sont également les plus recherchées. L'annexe 3 rapporte certaines concentrations retrouvées dans le monde et plus spécifiquement en Europe. Les données recueillies proviennent essentiellement de la base de données de l'USDB (Hazardous Substances Data Bank) et sont parfois relativement anciennes. On constate que des molécules comme l'endosulphane, le pentachlorophénol, dont aucune étude récente ne fait mention aujourd'hui en France, furent retrouvées au niveau de pays frontaliers à des concentrations supérieures au DDTs, HCHs ou encore l'HCB. Néanmoins, des molécules comme l'endosulphane, le pentachlorophénol ont une demi-vie courte dans les sols et ne devrait en théorie plus être rencontrés en l'état dans les sols français à l'heure actuelle (Annexe 3).

Par contre, dans certains pays comme la Chine, de très nombreuses publications existent sur la contamination des sols par les OC. La Chine fut en effet le principal producteur de HCH et DDT pour l'agriculture avec des productions respectives de 4.9 millions de tonnes et 0.4 million de tonnes entre les années 1950 et 1983, soit 33 et 20% de la production mondiale. Les concentrations moyennes en HCHs, DDTs varient sur une large gamme de 13.2-148.71 mg/Kg de sol et 3.02-67.43 mg/Kg de sol respectivement, au niveau de Pékin (Wenrui Y. et al., 2008). Par contre, d'autres publications rapportent des concentrations moyennes en OC de 1 000 à 50 000 fois moindres dans d'autres régions de Chine telle que les sols de Shanghai où 24 OC furent analysés (Yu-Feng J. et al., 2009).

Ceci illustre bien la difficulté d'attribuer une concentration représentative de la contamination des sols par les OC, pour un même pays.

3.2.2 Contamination des poussières dans l'habitat

De par leur fort K_{ow} , les OC sont enclins à s'adsorber facilement aux particules de poussières et sont ainsi susceptibles de s'accumuler dans l'habitat par ce biais. En outre, les OC à l'intérieur des habitations sont considérés comme plus persistants qu'à l'extérieur puisqu'ils sont moins soumis au processus de dégradation par les rayonnement UV, les températures extrêmes et l'activité biologique (Lewis et al., 1994). A notre connaissance, aucune publication ne fait état de mesures des concentrations en OC dans les poussières en France.

Parmi les récentes études, il y a celle pratiquée sur l'île de Singapour au niveau de 31 logements où les HCHs, le Chlordane et les DDTs furent détectés à des concentrations maximales de 240, 110 et 770 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de poussière (Tan J. et al., 2007). Néanmoins, les concentrations des même OC mesurées à Singapour sont plus de 10 fois inférieures à celles mesurées au Etats-Unis (Vorhees D.J. et al., 1999). En l'absence de données Européenne à ce sujet, nous considèreront que la teneur en OC dans les poussières des habitats français est de l'ordre de 1 mg/Kg .

3.2.3 Contamination de l'air extérieur

Le compartiment atmosphérique joue un rôle majeur dans le transport et le devenir des polluants organochlorés dans l'environnement (Eisenreich S. et Looney B., 1981). Dans l'atmosphère, les OC peuvent co-exister sous formes gazeuse et particulaire (Brorström-Lundén, 1996). Certains chercheurs estiment que l'apport de composés organochlorés à la mer se fait pour 80% à 99% (selon la molécule) par le biais d'un apport atmosphérique plutôt que par les rivières (GES AMP, 1990).

Dans le nord de la France, certains chercheurs ont tenté de quantifier les concentrations et le flux atmosphériques des différents OC de manière spatio-temporelle, pendant une année, sur un « transect » ouest-est (Teil et al., 2004). Les résultats de cette étude menée en France montre tout d'abord que le HCB n'est pas soumis à une répartition spatiale particulière et que les concentrations détectées restent faibles, allant de 0.1 à 13.3 ng/L (nous pensons qu'il y a une erreur dans l'unité utilisée dans cette publication, nous la reprenons cependant à titre comparatif). Les concentrations en DDE sont quant à elles restées en dessous de la limite de détection quelque soit le site de prélèvement (<6.6 ng/L). Enfin, le lindane fut retrouvé à des concentrations allant de 0.5 à 43 ng/L pour tous les sites. La plus faible valeur fut retrouvée sur l'île d'Ouessant (moyenne de 1.7 ng/L) ce qui est concordant avec les résultats de Carrera et al. (2001) dans un autre site reculé dans les Pyrénées (0.52 ng/L). D'ouest en est, une augmentation générale des concentrations fut observée, avec les valeurs les plus fortes rencontrées dans la zone d'agriculture intensive.

Dix ans auparavant, des concentrations similaires en DDE et HCB furent mesurées au sein des mêmes zones rurales et urbaines (Chevreuil et al., 1996). Les concentrations en lindane, ont quant à elles fortement diminué entre 1992-1993 et 1999-2000 passant de 160 à 16 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{an}$ pour la zone la plus agricole.

En France, une autre étude à Strasbourg ayant mesuré un panel très large de OC dans l'atmosphère, sur trois années, montre que le lindane et sa forme de dégradation, l' α -HCH, sont les deux principales molécules détectées dans l'atmosphère (concentrations respectives de 0.05 à 4 ng/m^3 d'air et de 0.01 ng/m^3 à 1 ng/m^3 d'air respectivement) (Scheyer et al., 2005). Viennent ensuite l'aldrine et la dieldrine (entre 0.01 et 0.08 ng/m^3 d'air et entre 0.02 et 0.09 ng/m^3 respectivement). Les autres pesticides dont le DDT et ses différentes formes d'altération (DDD et DDE) ne furent détectés qu'en très faible concentration et de manière sporadique. En utilisant le rapport entre l' α -HCH et le γ -HCH (lindane), les auteurs ont pu émettre l'hypothèse d'une contamination locale suite à la remise en suspension dans l'air des molécules, très largement utilisées dans la région avant l'interdiction de ces dernières. L'endosulphane, utilisé en France jusqu'en 2005 n'a été détecté qu'en 2003, sans doute à la faveur de conditions météorologiques propices à la remise en suspension et la volatilisation de cet OC dans l'air (sol sec et vent important, situation rencontrée en été).

Enfin, un état des lieux des pesticides les plus retrouvés dans l'atmosphère française, publié en mars 2009, montre que le lindane reste la molécule la plus fréquemment détectée (68% des mesures soit plus de 14 000 détections). Les autres OC sont beaucoup moins fréquemment détectés (Malière F. et Yahyaoui A., 2009). La concentration maximale mesurée dans l'air à partir du suivi de quatre sites en Auvergne est de 1.35 ng/m^3 d'air pour le lindane et de 1.16 ng/m^3 pour l'endosulphane (Atmo Auvergne, 2006).

A l'image de sa source d'alimentation qu'est le sol, l'air extérieur contient donc principalement les différentes formes du HCH et du DDT. Ceci est également en concordance avec les demi-vies longues de ces molécules dans l'atmosphère (Annexe 4).

Nous considérerons donc que l'ordre de grandeur de la concentration en OC dans l'air extérieur est de 2 ng/m³.

3.2.4 Contamination de l'air intérieur

En France, la principale étude relative à la mesure des OC dans l'air intérieur est celle ayant été menée lors de la thèse de Bouvier G. et al., en 2005. Un total de 12 OC a été recherché afin de quantifier l'exposition au niveau de 130 logements franciliens comprenant une population d'enfants et 90 logements de la région parisienne chez une population adulte. Dans les deux études, le lindane, l'alpha-HCH et l'endosulphane ont été les OC les plus fréquemment détectés. Les concentrations maximales détectées en lindane, α -HCH et α -endosulphane sont de 72, 1.8 et 13.5 ng/m³ d'air pour l'étude concernant l'exposition des adultes et de 209, 5.80 et 11.90 ng/m³ d'air pour l'étude impliquant l'exposition d'enfants.

Globalement on constate que les concentrations en OC dans l'air intérieur sont de 10 à 100 fois plus importantes que celles présentes dans l'air extérieur. Le lindane constitue, comme pour l'air extérieur et les sols, la principale molécule retrouvée en France. Néanmoins, la concentration du lindane dans les logements à partir d'une contamination unique par le biais de l'air extérieur est impossible dans ces proportions. Bouvier G. et al. ont notamment mis en évidence des concentrations significativement plus fortes en lindane au niveau des maisons individuelles et tout particulièrement les maisons anciennes par rapport aux logements. L'explication qui est avancée est l'émission continue de lindane depuis les charpentes des maisons individuelles.

3.2.5 Recherche des pesticides organochlorés dans les aliments

A) Aliments d'origine végétale

De nombreuses études reportent la présence de OC tels que le DDT, chlordane, l'aldrine, (*Wania et Mackay, 1996*) dans les légumes (*White, 2001 ; Schroll et Scheumert, 1992 ; Mattina et al., 2000*). L'importance avec laquelle les OC entrent dans la plante par le biais des racines depuis le sol contaminé dépend des propriétés physico-chimiques des molécules, telles que la solubilité dans l'eau, la constante de Henry, le coefficient de partage octanol/eau et d'autres facteurs comme la teneur en matière organique du sol. La concentration bioaccumulée dépend aussi beaucoup de la variété et de l'espèce en question, du mode cultural et des concentrations dans le sol et l'air ambiant (*Simonich et Hites, 1995 ; White, 2001 ; Ryan et al, 1988*). En outre, la contamination des parties aériennes des légumes peut se faire par simple dépôt via les particules en suspension dans l'air auxquelles sont adsorbés les OC. Cette voie permet d'expliquer pourquoi certaines plantes cultivées en mode biologique depuis de nombreuses années peuvent quand même accumuler des OC (*Gonzalez et al, 2003 a et b*).

En France, d'après une vaste étude ayant trait à la surveillance des résidus de pesticides dans les denrées d'origine végétale, mandatée par le ministère de l'économie, des finances et de l'industrie en 2004, les aliments d'origine végétale (fruits, légumes et céréales) consommés par les français ne contiennent pas des concentrations en pesticides organochlorés dépassant la limite maximale de résidu (LMR) fixée par l'UE (*DGCCRF, 2004*). Des résultats similaires sont trouvés en Espagne concernant les fruits (*Iñigo-Nuñez S. et al., 2010*).

B) Aliments d'origines animales

L'ingestion d'aliments d'origines animales serait la principale source de contamination humaine par les OC, qui compterait pour plus de 90% de l'exposition (*Smith A.G. et Gangolli S.D., 2002*). Malgré ces allégations, les publications en Europe se font rares et en France aucune étude publiée ne s'est intéressée à la mesure des OC dans les aliments d'origine animale. Parmi les résultats potentiellement applicables à la France, il y a ceux obtenus en Espagne où 22 OC au niveau de divers aliments vendus dans la ville de Barcelone sur la période de 2001 à 2006 ont été recherchés (*Fontcuberta M. et al., 2007*). Sur les 1484 échantillons, un seul révéla la présence de OC au niveau du lait de vache, principalement du lindane (10 μ g/Kg de poids frais). Cette dernière étude montre qu'en Espagne la présence des OC dans les aliments, et notamment les produits laitiers (diminution d'un facteur 12 en terme de fréquence de détection), a drastiquement diminué entre la période 1989-2000 et 2000-2006, les rendant quasiment

indétectables à l'exception du lindane et de l'endosulphane. En Italie, les principaux OC détectés dans la chair de 12 espèces de poissons marins tout au long de la cote Est-Adriatique furent, par ordre d'importance, les différentes formes du DDT (de 0.5 à 30 µg/Kg de poids frais avec le DDE comme principale forme retrouvée), l'HCB (0.1 à 0.56 µg/Kg de poids frais), l'alpha-HCH (0.05-0.40 µg/Kg de poids frais), le gamma HCH (0.05-0.83 µg/Kg) et la dieldrine (0.05-1.17 µg/Kg de poids frais) (Stefanelli P. et al., 2004). En Suède, une étude équivalente à celle menée en Espagne, montre que le poisson serait le principal aliment contaminé par les OC (Darnerud et al. 2006) (Tableau 1). Là encore, les différentes formes du DDT (surtout le p-p'-DDE) et celles du lindane sont retrouvées en concentration non négligeables. A noter également la forte concentration en chlordane (2.84 µg/Kg d'aliment frais). En Belgique, des concentrations importantes de DDT sont rapportées au niveau de la matière grasse des œufs produits chez 58 poulaillers domestiques (jusqu'à 2mg/Kg) en raison de l'utilisation importante de cette molécule pour le traitement anti-parasitaire des poules (Windal I. et al., 2009). Enfin, une étude italienne se voulant représentative de l'Europe Centrale, vient confirmer que le p-p'-DDE est l'OC que l'on retrouve le plus à l'heure actuelle dans les aliments (Galassi S., 2008).

L'importante fréquence de détection et les concentrations non négligeables en OC dans les aliments d'origine animale permettent de considérer comme importante cette voie d'exposition pour la population générale en France. Nous retiendrons uniquement les concentrations en Suède et en Allemagne, concordantes entre elles, et plus à même de convenir au contexte français.

Tableau 1 : concentration moyenne (en µg/Kg de poids frais) des principaux pesticides organochlorés retrouvés dans 51 aliments en Suède (S) (Darnerud et al. 2006), en Allemagne (A) et en Pologne (P) (Galassi S. 2008).

Aliments	DDTs (S)	p-p'-DDE			HCB (S)	HCHs (S)	Chlordane (S)	TOTAL (S)	Ingestion Française en g/j (d'après enquête INCA II 2006-2007)
		S	A	P					
Poissons et crustacés	7.00	4.50	5.22	1.42	0.98	0.96	2.4	15,84	30
Viandes	0.53	0.33	0.93	0.95	0.12	0.06	0.04	1,08	61
Produits laitiers	0.16	0.13	1.67	2.80	0.01	0.05	0.01	0,36	210
Oeufs	0.73	0.55	1.31	6	0.15	0.06	0.07	1,56	16
Graisse	1.5	0.3	0.5	15	0.21	0.18	0.24	2,43	27
TOTAL (S)	~10~	~6			~1,5	~1,5	~3	~ 25	

Le lait maternel reste une préoccupation majeure du suivi de la teneur en OC car les personnes exposées sont des nouveaux nés. Néanmoins, comme dans les autres aliments, les teneurs en OC aujourd'hui retrouvées sont très faibles et aux alentours du seuil de détection dans des pays comme la Belgique (Colles C. Et al., 2008), l'Italie (Abballe A. et al., 2008) ou l'Allemagne. Cependant, en comparaison aux autres sources alimentaires, les concentrations en OC dans le lait demeurent très importantes (aux alentours de 100 µg/L en Allemagne en 2003, rien que pour le DDT, figure 1). En Australie, les concentrations retrouvées dans le lait maternel chez 157 femmes en 2002 dépassaient les 400 µg de OC/Kg de matière grasse (Mueller et al., 2008).

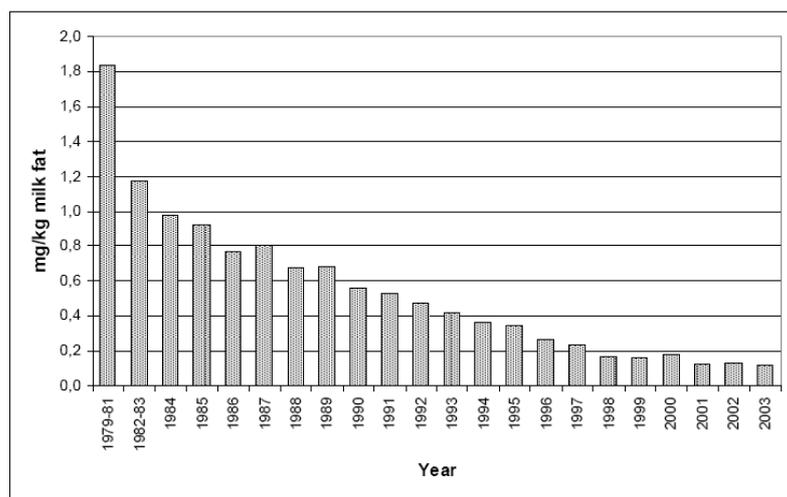


Figure 1 : évolution temporelle des concentrations en DDT dans le lait maternel (> 7000 personnes étudiées en Allemagne) (d'après The EFSA journal, 2006).

3.2.6 Synthèse sur les milieux d'exposition aux pesticides organochlorés

Un des premiers constats de l'étude bibliographique précédente est le manque criant de connaissances sur la répartition des OC en France. Hormis pour l'air extérieur et les fruits et légumes, nous ne disposons pas d'étude française d'envergure et représentative pour les autres milieux d'exposition et notamment les aliments d'origine animale considérés comme le principal milieu d'exposition.

Le deuxième constat est la détection systématique des différentes formes du DDT, du lindane dans toutes les études relatives au OC. Parmi les autres OC, l'endosulphane et l'HCB sont, de manière générale, les plus fréquemment détectés.

Il faut cependant souligner qu'il reste hasardeux de comparer les résultats d'études provenant de différents pays pour plusieurs raisons. L'absence de données en termes d'utilisation (quantité et type de molécule), la méthode d'échantillonnage, le nombre et la source des échantillons et les méthodes de laboratoire (extraction, méthode analytique et limite de quantification), la qualité des contrôles sont autant de paramètres qui rendent difficile les comparaisons.

4 Identification et contribution des couples milieu d'exposition/voie d'exposition pour les organochlorés

Tableau 2 + Annexe 5

Au vu de la variabilité des concentrations rencontrées dans la littérature, il est difficile d'attribuer une importance précise à un couple milieu/voie d'exposition et tout particulièrement en France où un manque d'étude sur les OC est à déplorer. Néanmoins, on peut reprendre les concentrations des principaux OC détectés dans la littérature pour essayer d'évaluer un ordre de grandeur dans les divers milieux d'exposition considérés. En l'absence de données françaises (non accès à la base de données CIBLEX élaboré par l'ADEME), les quantités de chaque milieu d'exposition entrant dans l'organisme sont celles fournies par « l'exposure handbook » de l'US-EPA. Hormis pour les aliments, la fréquence de contact avec un milieu d'exposition est très variable d'un adulte ou d'un enfant à l'autre. Elle varie en effet en fonction de l'âge, du type d'activité professionnelle (à l'intérieur ou à l'extérieur des habitations) etc. L'appréciation qualitative de la part de chaque couple milieu/voie d'exposition ne tient pas compte de la fréquence et du temps de contact avec le milieu en question. Les quantités moyennes pouvant entrer quotidiennement dans l'organisme n'ont pas pour vocation à être précises, elles sont juste un appui à la notation qualitative. En outre, pour les voies d'exposition, nous avons considéré la voie d'ingestion comme étant la plus

importante (voir partie les voies d'absorption des OC en toxicologie). Par contre, quelque soit le milieu d'exposition, la biodisponibilité pour une voie donnée est considérée arbitrairement comme identique.

Tableau 2 : évaluation de la contribution de chaque milieu d'exposition à la contamination de l'homme au OC

(Si non spécifié, les mesures données sont adaptées à l'adulte).

Les parties grisées mettent en évidence les différents couples milieu/voie d'exposition possible avec pour chacun un critère de pondération quant à l'importance de chacun de couple : « ++++ » : Extrêmement important « +++ » : Très Important ; « ++ » Important ; « + » Moyennement Important ; « - » : Peu Important ; « - - » : Négligeable.

Milieux d'exposition où les PO sont les plus fréquemment détectés		Voies d'ingestion		
		Ingestion	Inhalation	Cutanée
Air extérieur			+	- -
Air intérieur d'une ancienne maison			+++	- -
Air intérieur d'un logement			+	- -
Poussières Habitat	Adulte	-	-	- -
	Enfant (2.5 ans)	+	-	- -
Sol	Adulte	-		-
	Enfant (2.5 ans)	-		-
	Syndrome de Pika)	+		-
Aliments d'origine animale (pour un adulte)		+++		
Lait maternel (nourrisson de 0 à 3 mois)		++++		

CHAPITRE 2 : Les insecticides organophosphorés

1 Les Organophosphorés

1.1 Généralités

Les organophosphorés sont des insecticides synthétiques, commercialisés à partir de 1942 avec le TEPP (tétra-éthylpyrophosphate), très toxique et rapidement abandonné, puis le parathion, en 1944. 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 usages agricole et domestique.

Ils peuvent être classés en trois groupes, selon la nature du groupe X :

- les aliphatiques (formothion, malathion...). Ils sont généralement hautement toxiques et peu stables.
- les aromatiques (parathion,...) Ils sont plus stables que le groupe précédent (meilleure rémanence).
- les hétérocycliques (phosalone,...)

Ils peuvent aussi être classés selon la présence d'atomes de soufre : les organophosphorés (le dichlorvos), les thio-organophosphorés (le diazinon) et les dithio-organophosphorés (le malathion).

Les organophosphorés aromatiques et les dérivés soufrés sont les plus persistants, la plupart des composés étant 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. Ils pénètrent facilement dans l'organisme des insectes par leur liposolubilité élevée.

1.2 Production et utilisation des organophosphorés

Les insecticides organophosphorés (OP) sont des composés dans lequel un atome de phosphore est lié à une molécule qui contient du carbone et de l'hydrogène. En 1996, la consommation européenne était estimée à 5000 tonnes/an, dont 1200 tonnes/an en France. (*Guide toxique de l'agence de l'eau Seine-Normandie, 2008*). Aujourd'hui, les OP sont beaucoup moins utilisés qu'auparavant en France, avec des usages très restreints, en particulier en ce qui concerne les usages agricoles.

Au niveau mondial, quoiqu'on leur connaisse de multiples usages : insecticides, rodenticides, nématocides, herbicides, traitement direct sur l'humain (cas des glaucomes), additifs dans certains produits de plastique et de pétrole, les OP sont principalement utilisés aujourd'hui comme insecticides sur les plantes, les animaux et les humains (contre les poux, les mites et la malaria dans les pays de forte endémie). Ils sont utilisés en agriculture, horticulture et entretien paysager, autant dans le milieu industriel que dans le milieu domestique. Le milieu industriel se prête essentiellement à la désinsectisation des surfaces agricoles, en traitement de sol et de parties aériennes des végétaux, ainsi que des locaux agricoles. En milieu domestique, les OP se retrouvent principalement

dans les jardins personnels, en traitement de la maison, et dans les colliers anti-puces et tiques des animaux domestiques. Cet usage concerne toujours une quantité importante d'utilisateurs aujourd'hui en France. En effet, d'après l'enquête du FACCO (*Chambre Syndicale des Fabricants d'Aliments pour Chiens, Chats, Oiseaux et autres animaux familiers*) réalisée avec TNS Sofres en 2008 sur la place des animaux de compagnie en France, 51.2% des foyers possèdent au moins un animal de compagnie. Or, d'après les chiffres 2007 du SIMV (*Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et Réactif*), les produits antiparasitaires externes qu'utilisent les particuliers représentaient presque 10% du marché des produits de santé animale, donc une quantité non négligeable. De plus, selon un sondage réalisé en 2001, 69% des Français jardinent, 59% des ménages possèdent au moins un jardin et 21% ont un balcon ou une terrasse (d'après UPJ, 2004). Les usages non-domestiques des biocides sont donc très variés.

1.3 Propriétés physico-chimiques des organophosphorés et répartition dans l'environnement

Il apparaît que les organophosphorés présentent des caractéristiques physico-chimiques dans l'ensemble assez proches, avec quelques spécificités.

De masses moléculaires élevée (220 à 368 g/mol), ils sont plus ou moins stables selon la nature du groupe X et de la présence d'un atome de soufre : aromatiques et composés sulfurés sont plus rémanents.

Leur grande solubilité dans l'eau induit l'hypothèse de leur présence dans ce milieu, d'autant plus que la rémanence globalement faible des organophosphorés oblige à plusieurs applications, dont la majeure part n'atteint même pas la plante.

Le coefficient de sorption au carbone organique, exprimé par $\log K_{oc}$, est peu élevé, ce qui traduit une faible affinité pour les sols riches en matière organique, et une faible rémanence dans les sols (35 jours pour le chlorpyrifos, selon les conditions plus ou moins aérobiques (Gouzy et al., 2005)).

Leur pression de vapeur est relativement faible, ce qui implique une faible volatilité ; le chlorpyrifos, le dichlorvos et le fenthion sont toutefois à considérer au vu des résultats plus élevés. Cette volatilité fait prendre en compte le milieu aérien comme milieu possible d'exposition.

Enfin, les organophosphorés sont très lipophiles, plus ou moins selon les substances, ce qui est traduit par le logarithme du coefficient de répartition octanol/eau ($\log K_{ow}$), qui est largement positif et parfois supérieur à 4. Cette caractéristique en fait une source de contamination des organismes vivants, par accumulation dans les graisses. Certains composés en particulier peuvent être stockés en partie dans les graisses, c'est le cas du diazinon, du fénitrothion et du parathion (d'après profils toxicologiques).

Le milieu alimentaire sera ainsi étudié en tant que milieu probable d'exposition de la population générale.

Le tableau en annexe 6 donne les caractéristiques physico-chimiques d'OP rencontrés fréquemment, où dont les propriétés mentionnées précédemment induisent des effets particuliers tels que l'accumulation dans les graisses. Les tonnages étant mal renseignés en France, les OP « couramment rencontrés » sont définis ici comme les OP recherchés dans plusieurs études.

2 Toxicité des organophosphorés

2.1 Effets

Toxicité des organophosphorés

La toxicité des OP 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) (Gallo M et Lawryck NJ., 1991)

Les OP sont responsables d'une inhibition irréversible de l'acétylcholinestérase. 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 pour la première fois.

Les études de cancérogenèse animale sont négatives, sauf pour le dichlorvos (classé 2B par le CIRC, et cancérogène possible par l'US EPA) 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.

Certaines études portant sur l'animal montrent que l'exposition à certains OP 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 (*Slotkin TA., 1999*).

Chez les hommes, les effets à long terme sont discutés, notamment autour de l'exposition chronique des professionnels, chez qui certains auteurs auraient noté des troubles neuropsychiques (asthénie, céphalées, baisse de l'attention et de la mémoire...) mais d'autres n'ont pas trouvé d'effets significatifs. Notre étude porte sur la population générale, mais des effets sur les professionnels auraient pu alerter sur un risque éventuel d'apparition d'effets identiques.

Les pesticides organophosphorés inhibent l'activité acétylcholinestérase uniquement à des doses relativement fortes et observées suite à des expositions aiguës ou accidentelles. Une étude très récente a pu montrer qu'à faibles doses, certains pesticides organophosphorés sont capables de se lier d'une façon spécifique à des protéines au niveau du cerveau et du thymus. Ces propriétés pourraient être à l'origine de leurs effets neurotoxiques et immunotoxiques à long terme (*Carter et al., 2007*).

Des troubles du comportement peuvent survenir après une intoxication chronique ou aiguë, même mineure. Ils sont associés à une baisse importante des cholinestérases plasmatiques et globulaires. Ils se traduisent par une baisse des performances intellectuelles, avec des modifications de l'électroencéphalogramme considérées par certains comme spécifiques (*Levin H et Rodnitsky RL, 1976*).

Concernant l'exposition des enfants aux OP, il existe peu d'études épidémiologiques concernant les effets sur le développement neuronal chez l'enfant. Une perturbation des hormones thyroïdiennes et sexuelles associée aux organophosphorés serait possible chez l'enfant (*Colborn et al., 1993; Anderson et al., 1999*).

Plusieurs études cas-témoins ont suggéré des liens possibles entre l'exposition au diazinon et les cancers de l'enfant et les lymphomes non hodgkinien (*Draft Toxicological Profile for Diazinon.*).

Dans l'une de ces études, les familles qui utilisaient du diazinon dans leurs jardins montraient une incidence élevée des leucémies (*Davis Jr. et al, 1993*).

Voies d'exposition

Les OP peuvent être absorbés par les voies cutanée, respiratoire et orale. Le degré d'exposition dépend de plusieurs facteurs : le type de formulation, les techniques de préparation et d'application des mélanges, ou encore le milieu d'utilisation.

La population générale est exposée de façon accidentelle durant l'utilisation domestique ou le jardinage que ce soit par inhalation ou par voie percutanée. Ces accidents surviennent essentiellement de juin à septembre période durant laquelle les conditions climatiques représentent un facteur favorisant par la sudation, facteur de pénétration cutanée et par le manque de protection en raison de la chaleur. L'ingestion accidentelle est plus rare, on la rencontre essentiellement chez les enfants.

L'épandage est un mode d'intoxication fréquent, les particules aéroportées après épandage étant retrouvées à plus de 1 à 2 km du lieu de l'épandage. En revanche, le risque de contamination alimentaire est faible, au vu de la faible rémanence dans les sols des OP.

Bien que souvent insoupçonnée, l'exposition cutanée est la principale voie d'exposition à ces substances toxiques et est responsable de la plupart des intoxications en milieu de travail (*Temple et Smith, 1996; Aprea et al., 1994; Lander et al., 1992*). Pour la population générale, un contact prolongé ou répété avec un OP, ou un sol contaminé, peut entraîner des dermatoses irritatives.

Toutefois, l'ingestion et l'inhalation provoquent des effets plus importants chez l'homme, à un niveau plus important via l'ingestion.

L'exemple du dichlorvos (retenu car c'est le seul cancérigène) illustre ceci : après ingestion chez l'adulte, une inhibition des cholinestérases (d'environ 50%) apparaît dès 2 mg/kg, alors que pour des concentrations de dichlorvos de 1 mg/m³, aucune anomalie clinique n'est relevée, mais uniquement une baisse des cholinestérases (6h après exposition).

Quelque soit la voie de pénétration, l'intoxication induit des symptômes de type cholinergique apparaissant entre quelques minutes et 12h après exposition.

- Inhalation

Des symptômes respiratoires et oculaires apparaissent dans les minutes suivant l'exposition.

- Ingestion

Des troubles digestifs (nausées, vomissements, hypersalivation, diarrhées) sont les premiers signes qui apparaissent de 15 minutes à 2h après exposition. S'y ajoutent des troubles musculaires (faiblesse, crampes, mouvements involontaires), voire après une forte dose, des convulsions, des troubles de la vision, une paralysie des muscles respiratoires et parfois le coma.

2.2 Toxicocinétique : le système ADME

- Absorption

Après une revue des caractéristiques toxicologiques de différents OP, les OP semblent être absorbés facilement par toutes les voies, notamment la voie cutanée en milieu professionnel, mais aussi digestive, respiratoire (aérosols, poussières) et oculaire.

La transformation rapide ne permet pas vraiment de quantifier de l'absorption, surtout avec la variabilité des molécules ; les données d'excrétion indiquent qu'au moins 85% d'une dose orale sont absorbés pour le dichlorvos, et 30% pour le parathion par exemple. Bien que peu étudiée, l'absorption par inhalation serait aussi rapide et importante.

- Distribution

Après l'absorption, les OP sont transportés par le sang vers les tissus. Les demi-vies plasmatiques des OP sont courtes (10 minutes pour le dichlorvos) et par conséquent les OP s'accumulent peu dans les tissus. Toutefois, lors de nombreuses études, des concentrations importantes ont été retrouvées en particulier dans le cœur et la rate, mais aussi dans le sang, les urines, le cerveau, le foie et les reins. Des OP ont aussi été retrouvés dans les tissus graisseux (parathion, diazinon, fénitrothion), avec un passage transplacentaire rapporté chez le rat et le mouton. La contamination du lait maternel a été montrée (données ATSDR), avec un échantillon testé sur 10 contenant du chlorfenvinphos.

Enfin, les données indiquent que les OP peuvent être retrouvés dans les organes de reproduction humains, ce qui présente un risque d'interférence avec le processus de reproduction (*Wagner et al. 1990*).

- Métabolisme

Les OP sont transformés dans le foie, par différentes voies hépatiques. Ils sont ensuite détoxifiés par hydrolyse enzymatique, en donnant alors des métabolites spécifiques à chaque OP, mais aussi en grande partie des alkylphosphates, métabolites communs à de très nombreux OP.

- Élimination

Les métabolites des OP sont éliminés très largement dans les urines (à plus de 50%), de façon rapide, mais aussi dans les fécès et par l'air expiré pour les OP et leurs métabolites plus volatils.

Ainsi, après ingestion, 30 à 40% du parathion est éliminé en 24h. Après absorption cutanée, l'excrétion est plus lente (10% en 5 jours). Comme on l'a vu, il s'accumule dans les graisses.

Le dichlorvos, lui est un exemple d'OP plus volatil, éliminé totalement de l'organisme (en 10 jours). L'élimination du [³²P]-dichlorvos dans l'urine se fait sous forme de diméthylphosphate (50-85%) et quelques autres alkylphosphates ; le [¹⁴C]-dichlorvos et le [³⁶Cl]-dichlorvos sont éliminés dans l'air expiré sous forme de CO₂ et aussi dans l'urine.

2.3 Mécanisme d'action

Les organophosphorés (OP) sont des toxiques létaux, à action systémique prédominante, dont le mécanisme d'action principal est, comme on l'a vu précédemment, de bloquer la dégradation de l'acétylcholine au niveau des synapses cholinergiques par inhibition irréversible des cholinestérases (*Sidell FR et al, 1992.*). Cliniquement, l'accumulation d'acétylcholine provoque une réponse exagérée des récepteurs cholinergiques, qui peut conduire à des convulsions ou des troubles respiratoires.

a) Activation

Après absorption, de nombreux OP doivent être activés par des oxydases, des hydrolases et des transférases au niveau hépatique avant d'être toxiques pour l'homme (*Hayes W., 1982*), la connaissance de ces mécanismes permettant de déterminer le délai d'apparition des manifestations toxiques.

b) Action sur la synapse cholinergique : inhibition des cholinestérases

Les OP, très lipophiles, franchissent aisément toutes les barrières biologiques et se fixent de façon covalente aux cholinestérases, que ce soit les acétylcholinestérases du système nerveux central, des muscles et des globules rouges ou les pseudocholinestérases du système nerveux central et plasmatique. Même si une faible quantité franchit la barrière hémato-encéphalique, elle suffit pour inhiber en quelques secondes pratiquement toute l'activité cholinestérasique (*Blanchet G et al, 1991*). Les OP viennent alors occuper en le site de l'enzyme, en s'opposant à l'hydrolyse physiologique de l'acétylcholine en choline et en acide acétique. L'enzyme, ne pouvant plus être hydrolysée, vieillit et devient non fonctionnelle et non réactivable : à ce moment-là, le processus est irréversible. Seule la synthèse de nouvelles cholinestérases permettra le retour à une activité fonctionnelle normale. Cette difficulté, voire impossibilité de réactivation des cholinestérases différencie les intoxications par OP de celles par les carbamates au cours desquelles les cholinestérases sont spontanément et rapidement réactivées. Voilà pourquoi les OP présentent une haute toxicité lors d'accidents où l'exposition a lieu à hautes doses.

3 Estimation des expositions

L'objectif de ce chapitre est d'estimer la contribution de chaque couple milieu-voie d'exposition dans l'exposition totale aux organophosphorés de la population générale vivant en France.

3.1 Choix des molécules

Les organophosphorés sont de plus en plus restreints dans leurs usages, au vu de leur toxicité supérieure aux nouveaux insecticides comme les pyréthriinoïdes. Cependant, ils restent utilisés notamment dans les domaines domestiques, ce qui expose la population via de multiples voies.

La mesure de ces molécules, ou de leurs métabolites, dans les fluides biologiques fournit une indication concernant cette exposition environnementale et alimentaire. Les organophosphorés sont très étudiés, car leurs usages sont variés, les quantités utilisées étaient très importantes, et certains sont associés avec le développement de cancers et de troubles neuro-comportementaux (le dichlorvos a été classé cancérigène possible par l'US EPA (groupe 2)). La mesure des métabolites produits par hydrolyse, les dialkylphosphates (DAP) dans l'urine est un moyen de caractériser l'exposition globale aux organophosphorés (exposition multi-voies). Les six DAP étant très communs, ils ne permettent pas de remonter jusqu'à l'OP source de l'exposition ; une différence groupe éthyle/groupe méthyle peut être faite cependant.

Remarque : les six DAP sont les suivants : DMP: dimethylphosphate, DMTP: dimethylthiophosphate, DMDTP: dimethyldithiophosphate, DEP: diethylphosphate, DETP: diethylthiophosphate, DEDTP : diethyldithiophosphate. Dans l'étude de l'exposition des franciliens aux pesticides de G.Bouvier (2005), les mesures ont montré que 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.

Les OP retenus pour les différentes mesures par les études américaines dans l'environnement intérieur (MNCPEs, NHANES, NOPES), sont repris dans la thèse « Contribution à l'évaluation de l'exposition de la population francilienne aux pesticides » de Ghislaine Bouvier en 2005 étaient les suivants : diazinon, dichlorvos, fenthion, malathion, parathion méthyle, parathion éthyle, chlorpyrifos éthyl.

Ces substances ayant été retrouvées fréquemment dans les urines des personnes étudiées, et faisant partie des pesticides couramment employés, il semble judicieux d'orienter l'étude sur ces sept molécules. De plus, le diazinon et le parathion sont aussi retrouvés dans les graisses, ce qui en fait des substances d'intérêt, car entraînant des effets biologiques.

Voir l'annexe 7 pour le détail des substances et leurs utilisations.

3.2 Milieux d'exposition

Dans cette partie seront déterminés les milieux d'exposition préférentiels aux organophosphorés, avec, quand elles sont disponibles, des données de concentration dans les milieux respectifs.

3.2.1 Contamination des sols par les organophosphorés

Les OP se dégradent rapidement dans l'environnement, et en particulier dans les sols humides, à cause de leur grande solubilité, et de leur faible coefficient de sorption au carbone organique, qui est rappelé dans l'annexe 8. Les temps de demi-vie sont fonction de nombreux paramètres environnementaux où le pH et la température du milieu, de même que l'exposition à la lumière, jouent un rôle majeur. Selon le mode d'utilisation de l'insecticide, traitement des parties aériennes des cultures ou traitement des sols, la persistance est sensiblement différente.

Voir l'annexe 8 pour les temps de demi-vie.

Ainsi, globalement, les OP persistent peu dans les sols, et sont plutôt lessivés et entraînés par ruissellement dans les cours d'eau.

3.2.2 Contamination des eaux par les organophosphorés

Dans l'étude de l'US-EPA de 2002 sur l'évaluation du risque cumulé des OP (Organophosphate Pesticides: Revised Cumulative Risk Assessment), une revue des études de surveillance montre que les OP sont bien présents dans les eaux, et notamment dans les eaux de surface qui sont parfois utilisées pour la consommation humaine.

Toutefois, la fréquence est généralement très basse ; les molécules d'intérêt peuvent être réduites au chlorpyrifos, au diazinon et au malathion, avec des concentrations n'excédant pas quelques ppm (soit 0.1 à 2 à 3 mg/l au maximum).

Or, le diazinon et le malathion ont été retirés effectivement du marché français le 1^{er} décembre 2008, donc ne sont plus présents dans les eaux; et concernant le chlorpyrifos, cette substance n'est pas présente en quantité suffisante pour être identifiée dans les eaux de boisson d'Ile de France (Ministère de la santé et de la protection sociale, 2004). De même, malgré la rareté des informations françaises sur la présence de chlorpyrifos dans les eaux de surface et les eaux souterraines, on peut estimer que cette substance n'est présente dans ces milieux que de façon exceptionnelle (IFEN, 2002).

Le milieu eau semble donc peu pertinent aujourd'hui en France pour l'évaluation du risque lié aux biocides organophosphorés. Nous ne l'avons en conséquence pas plus exploré.

3.2.3 Contamination atmosphérique

Dans le rapport (*Niveaux d'imprégnation de la population générale aux pesticides : sélection des substances à mesurer en priorité, 2005-2006*), une liste des molécules les plus souvent recherchées et une liste des plus communément retrouvées a été établie à partir de différentes études. Le seul OP d'intérêt est le chlorpyrifos éthyl (molécule quantifiée dans 38 études sur 63), avec une concentration maximale de 42.3 ng/m³. Notons que dans l'air extérieur, le comportement des pesticides (concentrations et nombre) dépend essentiellement de la période de traitement (pour les insecticides encore autorisés sur le marché).

Les OP étant peu persistants dans l'environnement, et peu employés sur le marché, cela explique l'absence de détection lors des études pour la majorité d'entre eux.

Une autre étude (*Évaluation de l'exposition aérienne aux pesticides de la population générale. Étude en air extérieur dans quatre sites de l'Hérault en 2006*) menée en Languedoc en 2006 confirme ces résultats : voici une comparaison faite ensuite avec une enquête INVS en 2004, qui montre les molécules les plus souvent retrouvées dans l'air de trois régions françaises (Tableau 3).

Tableau 3 : Fréquences de détection et concentrations médianes en pesticides dans l'air en Aquitaine, Centre et Poitou-Charente (prélèvements hebdomadaires). Etude INVS, 2004.

Aquitaine			Centre			Poitou-Charentes		
Juillet-septembre			Juillet-novembre			Avril-octobre		
Molécules	Fréq.	Méd. (ng/m ³)	Molécules	Fréq.	Méd. (ng/m ³)	Molécules	Fréq.	Méd. (ng/m ³)
Folpel	100 %	37,64	Trifluraline	94 %	1,24	Trifluraline	96 %	1,46
Chlorpyrifos éthyl	100 %	1,82	Lindane	83 %	0,25	Lindane	96 %	0,2
Terbutylazine	100 %	0,15	Oxadiazon	83 %	0,68	Pendiméthaline	96 %	0,37
Chlorothalonil	100 %	0,38	Tolyfluanide	56 %	5,57	Endosulfan	87 %	0,21
<i>Métalaxyl</i>	100 %	0,35	Chlorpyrifos éthyl	39 %	0,32	Folpel	83 %	0,26
Endosulfan α	100 %	0,23	Endosulfan α	39 %	0,36	Tolyfluanide	70 %	0,03
Vinchlorzoline	89 %	0,31	Pendiméthaline	39 %	0,50	Alachlore	70 %	0,12
<i>Fenhexamide</i>	67 %	0,55	Métazalachlore	28 %	0,32	Chlorothalonil	61 %	0,09
Tébuconazole	67 %	0,16	Chlorothalonil	22 %	0,48	Aclonifen	57 %	0,1
Krésoxim méthyl	56 %	0,24	Folpel	11 %	4,43	<i>Acétolachlore</i>	52 %	0,03
<i>Iprodione</i>	44 %	0,06	Captane	6 %	1,31	Cyprodinil	43 %	0
Fluzilazole	33 %	0,07	Diazinon	6 %	0,49	<i>Flurochloridone</i>	43 %	0
Azoxystrobine	22 %	0,21	Phosmet	6 %	0,58	Flusilazole	35 %	0
<i>Triadimenol</i>	33 %	0,18			Métolachlore	35 %	0	
Alachlore	22 %	0,05			Atrazine	30 %	0	
					Diméthénamide	30 %	0	
					Epoxiconazole	26 %	0	
					Terbutylazine	22 %	0	
					Métazalachlore	17 %	0	
					Tébutame	13 %	0	
					Tébuconazole	9 %	0	

NB : en italique : molécules non recherchées en Languedoc-Roussillon ; en gras : molécules détectées en Languedoc-Roussillon.

L'exposition à prendre en compte pour les OP est donc principalement liée à l'emploi du chlorpyrifos éthyl (notons que les concentrations détectées entre les deux études varient de deux ordres, ce qui montre la grande variabilité des substances dans l'espace et le temps). Le temps de demi-vie dans l'air est faible : inférieure à 2 jours (*Gouzy et al., 2005*). De plus, la volatilisation ne semble pas être une source de dissipation majeure pour le chlorpyrifos : en laboratoire, le résultat est de moins de 10% de volatilisation en un mois (*EPA, 2000*).

La pollution atmosphérique ne semble donc pas être une voie d'exposition prépondérante aux OP.

En conclusion, la part relative contributive de l'air extérieur à l'exposition totale est mineure face à l'environnement intérieur, que nous allons voir immédiatement.

Si l'on met en relation le budget espace-temps, cette part diminue encore, puisqu'un individu moyen passe rarement plus de 30% de son temps à l'extérieur.

3.2.4 Contamination de l'environnement intérieur

La contamination de l'environnement intérieur est bien décrite dans l'étude menée par Ghislaine Bouvier en 2005, qui a mesuré la contamination par les pesticides dans 130 logements franciliens. Cette étude a l'avantage d'être spécifique à la France et relativement récente. Trois types de mesures ont été effectués ; les concentrations dans l'air intérieur, les résidus cutanés et les poussières de sol. La région francilienne étant fortement exposée aux pesticides de par son environnement très agricole, et par les traitements utilisés pour l'entretien de la métropole, les valeurs obtenues semblent de bons indicateurs pour l'exposition chronique en France (Tableau 4).

Tableau 4 : fréquences de détection et concentration des six insecticides organophosphorés recherchés par Bouvier G. et al., 2005 au niveau de 130 logements franciliens.

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
Poussières de sols (ng/m ²)	Maximum	114	280,9	598,8	549,4	13,6	240,2
	Fréquence de détection	11%	15%	23%	14%	0/11	26%
	Médiane	nd	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

A) Contamination de l'air intérieur

L'OP le plus fréquemment rencontré dans l'air intérieur est le diazinon (1 logement sur 5), puis le dichlorvos (1 logement sur 7), avec des concentrations maximales de 300 et 422.5 ng/m³ respectivement, qui sont aussi les plus élevées.

Ces deux organophosphorés contribuent donc majoritairement à l'exposition par l'air intérieur. Notons que les concentrations retrouvées sont 10 à 100 fois plus élevées que celles retrouvées dans l'air extérieur, alors même que le temps passé dans l'habitat est de 80% en moyenne.

B) Contamination des poussières dans l'habitat

Les OP les plus fréquents dans les poussières de sol sont le diazinon et le fenthion, présents dans environ 25% des logements de l'échantillon. Les concentrations maximales atteignent 1 à 6 µg/m² de sol.

Notons que par contre, sur les mains des enfants, c'est le méthyl-parathion qui a été le plus fréquemment mesuré, et les concentrations maximales sont pour le malathion et le méthyl-parathion, qui contribue donc aussi à l'exposition principalement des enfants.

3.2.5 Recherche des pesticides organophosphorés dans les aliments

L'alimentation a été montrée comme une source d'exposition majeure des enfants aux pesticides organophosphorés (Lu et al., 2006 ; Lu et al., 2008). L'exposition de l'enfant aux pesticides peut avoir lieu très tôt, *in utero* via le placenta suite à l'exposition de la mère (Saunders et al., 2004), mais également après la naissance, soit directement par exposition aux contaminations domestiques (pesticides utilisés dans la maison ou le jardin ou par un habitat dans une zone agricole) (EEA and WHO, 2002) ou via le lait maternel (WHO, 2004; Jurewicz et al., 2006) et l'alimentation (CEC, 2002; Jurewicz et al., 2006). Reste à déterminer quelle est la part la plus importante.

- Aliments d'origine végétale

Pour l'exposition de la population générale, une étude française intéressante est celle menée par la DGCCRF en 2004, dont voici des éléments extraits de la « *Synthèse des résultats des plans de surveillance et de contrôles des résidus de pesticides dans les denrées d'origine végétale* ».

Le seul OP retrouvé fréquemment sur les fruits et légumes et le chlorpyrifos-éthyl, présent sur 7% des échantillons testés. Concernant les molécules responsables cette fois des dépassements des LMR supérieurs à la moyenne, les OP sont différents : Diazinon, fenthion. (Tableau 5).

Tableau 5 : Molécules responsables de dépassements de LMR supérieurs à la moyenne (pour les fraises, agrumes, pommes de terre et endives).

Denrée	Molécules dont la teneur trouvée dépasse la LMR
Fraises	Acrinathrin, groupe bénomyl, cyprodinil, endosulfan, fludioxonil, groupe manèbe, méthomyl, tébufenpyrad, tolyfluanide
Mandarines	Diazinon, methoate, fenthion, thiabendazole
Citrons	Mecarbam, quinalphos, tebufenpyrad, tetradifon
Oranges	Fenthion, iprodione, procymidone, thiabendazole
Pommes de terre	Chlorpropham, orthophénylphénol, tolclophos méthyl
Endives	Groupe bénomyl, diméthoate, thiabendazole

Concernant les céréales, les OP sont parmi des pesticides les plus retrouvés (encore beaucoup étaient en utilisation en 2004). Le dichlorvos, le malathion et le pirimiphos méthyl en particulier ont des fréquences de détection, toutes supérieures à 20% (tableau 6).

Tableau 6 : Molécules les plus fréquemment retrouvée sur les céréales en plan de surveillance.

molécule	Nombre d'échantillons sur lesquels la molécule a été recherchée	Nombre d'échantillons sur lesquels la molécule a été quantifiée	%
dichlorvos	330	81	24,5
malathion	330	78	23,6
Pirimiphos méthyl	330	70	21,2
deltamethrine	330	35	10,6
chlorpyriphos-méthyl	330	21	6,4
bifenthrine	330	8	2,4
chlorpyriphos-éthyl	330	2	0,6
parathion-éthyl	330	1	0,3

Toutefois, les limites maximales ne sont que très rarement atteintes, ce qui permet d'affirmer que le milieu des légumes, fruits et céréales contribue pour une faible part à l'exposition totale.

- Aliments d'origine animale

Pour l'année 2004, les non-conformités concernant les produits d'origine animale sont rares (DGAL 2005). Les analyses effectuées sur des animaux de boucherie et des poissons d'élevage sont les seules à montrer des non-conformités (3 échantillons sur 740 et 1 échantillon sur 95 respectivement). Les 114 analyses réalisées sur les produits de la pêche en eau douce et marine étaient conformes aussi. Toutefois, un manque d'information concernant les substances actives recherchées ainsi que leur nombre est un facteur limitant de l'analyse.

D'autres études, focalisées plus sur la bioaccumulation dans la faune aquatique, montrent des résultats intéressants. D'une manière générale, les OP qui présentent les plus faibles solubilités dans l'eau montrent un comportement lipophile qui explique leur bioaccumulation dans les graisses et le tissu hépatique des animaux aquatiques. Chez des anguilles contaminées par 0,056 mg/l de diazinon, les facteurs de bioconcentration sont de 800 dans le foie et 1 600 dans le muscle (Sancho et al., 1993). Barcelo et al., (1991) ont mesuré des concentrations en fénitrothion atteignant 60 µg/kg de chair chez des moules et 90 µg/kg chez des palourdes prélevées dans le delta de l'Ebre (Espagne) plusieurs semaines après le traitement aérien des rizières de la région ; le même produit a été trouvé à une concentration stable de 3 µg/kg de sédiment 8 mois après l'épandage (Durand et Barcelo, 1992).

Au final, l'exposition via les aliments d'origine animale ne peut pas être exclue, même si elle reste limitée puisque globalement peu d'organophosphorés s'accumulent dans les tissus graisseux. Selon la géographie et les usages courants, les concentrations pourront énormément varier.

4 Voies d'exposition

Comme on l'a vu, les organophosphorés sont susceptibles de pénétrer dans l'organisme par toutes les voies d'exposition : inhalation, contact cutané et ingestion.

5 Identification et contribution des couples milieu/voie d'exposition pour les Organophosphorés

Rappelons que les expositions considérées ici sont chroniques (les résultats seraient très différents sinon). (Tableau 7).

Tableau 7 : Evaluation de la contribution de chaque couple milieu/voie d'exposition à la contamination de l'homme aux OP (si non spécifié, les mesures données sont adaptées à l'adulte).

Critère de pondération quant à l'importance de chacun des couples : « ++++ » : Extrêmement important « +++ » : Très Important ; « ++ » Important ; « + » Moyennement Important ; « - » : Peu Important ; « - - » : Négligeable.

	Inhalation	Ingestion	Contact cutané
Eau		--	
Sols		-/+ (enfants)	+
Air intérieur	+++		
Poussières	++	++	+
Aliments		++ (origine animale)	
Air extérieur	-		

CHAPITRE 3 : Les Pyréthriinoïdes

1 Les pyréthriinoïdes

1.1 Généralités

Les pyréthriinoïdes sont des insecticides chimiques synthétiques. Leur structure est adaptée de celle des pyréthrines, des insecticides botaniques naturels produits par les fleurs de chrysanthèmes (*Chrysanthemum cinerariaefolium* et *Chrysanthemum cinereum* : espèces retrouvées essentiellement en Afrique et en Australie). Les pyréthrines, qui altèrent les fonctions nerveuses, sont peu résistantes et peu stables dans l'environnement. Agissant selon le même mode d'action, les pyréthriinoïdes sont synthétisés de telle sorte que leur stabilité dans l'environnement est bien supérieure pour des propriétés toxiques au moins égales.

Depuis une quarantaine d'années, les pyréthriinoïdes ont peu à peu remplacé les insecticides organophosphorés tels que le diazinon et le chlorpyrifos (qui eux-mêmes substituaient les insecticides organochlorés). Ils sont un premier choix car ils présentent une toxicité moindre pour les oiseaux et les mammifères mais une grande efficacité sur leurs cibles (Jürgen Pauluhn, 1999).

Environ un millier de molécules différentes ont été développées à partir de la structure chimique des pyréthrines présentant des degrés de modification très variables et ainsi des propriétés de persistance et de toxicité également très différentes.

La première génération de pyréthriinoïdes présentait des propriétés toxiques nettement supérieures à celles des pyréthrines naturelles mais restait très instable dans l'environnement notamment à la lumière, ils ne présentaient donc que peu d'intérêts pour l'agriculture. Ceux-ci ont rapidement été supplantés, à la fin des années 70 par une nouvelle génération beaucoup plus résistante à la dégradation par la lumière.

1.2 Production et utilisation des pyréthriinoïdes

Des chiffres sur la production et l'utilisation (mondiale, européenne ou française) sont difficiles à obtenir. Quelques données sont disponibles pour les Etats-Unis grâce aux enquêtes Toxics Release Inventory (TRI 99-2001). Elles ne concernent que certains types d'industries et d'entreprises et une liste raccourcie de seulement 10 molécules pyréthriinoïdes. Aucun volume de production n'est disponible et les données ne sont rapportées que pour la bifenthrine, la cyfluthrine, la perméthrine, la resmethrine, and la tetraméthrine. On peut citer quelques grands noms de l'industrie chimique producteur de pyréthriinoïdes : Bayer (cyfluthrine), BASF (fluvalinate).

Parmi le millier de molécules développées, un peu plus d'une quinzaine sont actuellement utilisées et régulièrement retrouvées dans les différents compartiments environnementaux et chez l'Homme (ATSDR, 2003). Les pyréthriinoïdes sont inclus dans plus de 3500 produits enregistrés pour des usages divers (US-EPA, 2009). Les pyréthriinoïdes sont utilisés dans les domaines suivants (Annexe 9):

Hygiène publique : Toutes les activités de lutte pratiquées dans le respect des règles en matière d'hygiène et de santé publique et dans un cadre professionnel contre des organismes nuisibles telles que la dératisation, la désinsectisation, la désinfection, capture de pigeons, etc.

Hygiène domestique : Toutes les activités de lutte contre les parasites (insectes, etc...) pratiquée par des particuliers dans leur périmètre résidentiel intra et péri-domiciliaire pour l'hygiène de leur cadre de vie et de leur environnement. et leur hygiène corporelle (shampooing, anti-poux, crèmes répulsives, etc.)

Pharmacie et paravétérinaire : Toutes les activités relatives à l'utilisation ou à la fabrication de produits antiparasitaires à usage humain (shampooing/lotion anti-poux, crèmes/lotions répulsives, etc.) et de produits antiparasitaires pour animaux (antipuces, anti-tiques) et leur environnement (couverture pour corbeille de chats et niches de chiens, etc.).

Préservation des matériaux : Toutes activités relatives à l'utilisation ou à la fabrication de produits de préservation des matériaux (bois, laine, etc.) et d'imprégnation des textiles en vue de leur conférer une activité biologique répulsive anti-moustique ou anti-acariens ...

Aux Etats-Unis, les formulations concentrées de pyréthrinoïdes sont soumises à des restrictions depuis 1995, c'est-à-dire qu'ils ne peuvent être utilisés que par des opérateurs certifiés ou sous la supervision directe d'un opérateur certifié. Certaines de ces restrictions sont aujourd'hui en cours de réévaluation.

Les pyréthrinoïdes sont les substances actives de produits à usage domestique connus du grand public tels que Raid®, Anvil® ou encore Baygon®.

1.3 Propriétés physico-chimiques

Il existe six pyréthrines naturelles que l'on peut extraire des fleurs de chrysanthème : pyrethrine I, cinerine I, jasmoline I qui sont des esters de l'acide chrysanthémique et pyrethrine II, cinerine II, jasmoline II qui sont des esters de l'acide pyréthrique. Les pyréthrinoïdes sont des esters synthétiques dérivés de ces 6 pyréthrines, on en distingue 2 types selon que la molécule possède un groupe cyano (– CN) ou non (Tableau 8). La présence de ce groupe influe sur le mécanisme d'action toxique.

Tableau 8 : Pyréthrinoïdes de types I et II (non exhaustif).

<p style="text-align: center;">Type I Pyréthrinoïdes ne possédant pas de groupe – CN</p>	<p style="text-align: center;">Alléthrine Bifenthrine Perméthrine Phénothrine Resméthrine Tefluthrine Tetraméthrine</p>
<p style="text-align: center;">Type II Pyréthrinoïdes possédant un groupe – CN</p>	<p style="text-align: center;">Cyfluthrine Cyhalothrine Cyperméthrine Deltaméthrine Fenvalérate Fenpropathrine Flucythrinate Fluméthrine Fluvalinate Tralométhrine</p>

A l'exception de la deltaméthrine que l'on est capable de synthétiser pure, les autres pyréthrinoïdes sont des mélanges d'isomères. Il a été démontré que les différents isomères d'un même pyréthrinoïde (présence d'un centre chiral) peuvent avoir des propriétés toxicologiques tout à fait différentes (Ray, 1991 et Dorman and Beasley, 1991). Lors de la production, les ratios isomériques peuvent varier résultant ainsi en des produits dont la toxicité est également différente. Par exemple, la cyperméthrine peut être formulée selon 4 insecticides qui diffèrent par le ratio des différents isomères (α -, β -, θ - et ξ - cyperméthrine), les 4 formulations possèdent des propriétés toxicologiques différentes.

Mises à part ces différences notables entre les différents isomères, tous les pyréthriinoïdes sont très peu solubles dans l'eau (Kow élevé) et ont des pressions de vapeur saturante et des constantes de Henry plutôt basses. Les annexes 10 et 11 regroupent les principales propriétés physiques et chimiques des pyréthrinines et de quelques pyréthriinoïdes.

2 Toxicité des pyréthriinoïdes

2.1 Effets

Malgré une utilisation extensive des pyréthriinoïdes comme insecticides, il ressort globalement des études toxicologiques et des rapports de synthèse que les pyréthriinoïdes présentent relativement peu de dangers pour les mammifères compte tenu des caractéristiques toxicologiques intrinsèques des pyréthriinoïdes, des voies d'exposition et des niveaux auxquels les populations sont susceptibles d'être exposés. Certains présentent en revanche un important danger pour les abeilles et les organismes aquatiques. Les signes et symptômes diffèrent en fonction de la molécule en question mais tous les effets systémiques sont dus à un mécanisme d'action unique.

Les paragraphes suivants se proposent de décrire les effets aigus des pyréthriinoïdes en fonction des différentes voies d'exposition possibles. A ce jour, aucune étude toxicologique ou épidémiologique n'a mis en évidence un pouvoir cancérigène imputable aux pyréthriinoïdes.

- Exposition par inhalation

L'inhalation ne constitue pas, à priori, la voie d'exposition principale aux pyréthriinoïdes.

Consécutivement à une exposition aiguë (chez des travailleurs ou après une opération de contrôle des nuisibles), les effets sur le système respiratoire sont : des irritations (nez, gorge), de la toux, une respiration accélérée, des congestions (Lessenger, 1992). Ces effets sont amplifiés chez les personnes présentant des pathologies pulmonaires sous-jacentes telles que l'asthme. Des nausées, des céphalées, une salivation excessive, des tremblements, et des convulsions ont également pu être observés chez des personnes exposées par la voie aérienne.

- Exposition par voie orale

L'exposition par la voie orale et notamment par l'ingestion d'aliments contaminés est vraisemblablement la voie majeure d'exposition aux pyréthriinoïdes.

Les effets rapportés sur le système gastro-intestinal de personnes consommant des quantités jugées élevées de pyréthriinoïdes sont des nausées, des vomissements et des diarrhées (Gotoh et al, 1998; He et al, 1989). Des effets rénaux, hépatiques ou sur le système endocrinien ne sont pas rapportés. L'ingestion de quantité importante peut provoquer des tremblements, des convulsions et des céphalées importantes.

- Exposition par voie cutanée

L'exposition par contact aux pyréthriinoïdes entraîne directement une irritation de la zone de contact (Schoenig, 1995). Des sensations anormales (brûlure, fourmis...) au niveau de la zone de contact peuvent être observées (LeQuesne and Maxwell, 1980 ; Tucker and Flannigan, 1983).

2.2 Toxicocinétique : le système ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination)

- Absorption

Très peu d'études s'intéressent au mécanisme d'absorption des pyréthriinoïdes au niveau du tractus gastro-intestinal (l'ingestion étant la voie d'exposition majeure). Compte tenu de leur lipophilie, il est supposé qu'ils passent les parois intestinales par diffusion au travers de la membrane lipidique. Il est établi que la majeure partie de cette absorption se fait dans l'intestin où la surface d'échange est la plus importante.

De même, il n'y a pas d'informations concernant l'absorption via la peau où les alvéoles pulmonaires. On suppose qu'ils franchissent ces barrières par diffusion à travers les membranes lipidiques.

- Distribution

Le transport des pyréthriinoïdes dans le sang n'est pas documenté. On peut en retrouver dans tous les tissus mais ils se concentrent surtout dans les tissus riches en lipides comme les graisses ou les tissus nerveux (*Anadón et al, 1991 ; Anadón et al 1996*) en raison de leur liposolubilité.

- Métabolisme

La métabolisation des pyréthriinoïdes se déroule généralement en trois étapes. La première est un clivage hydrolytique de la liaison ester centrale (*Gray and Soderlund, 1985*). Pour les pyréthriinoïdes halogénés, cette rapide détoxification hydrolytique est suivie d'une étape d'oxydation conduisant à des dérivés acide carboxylique ou acide phénoxybenzoïque (*Leng et al, 1997a ; Leng et al, 1997b*). Les métabolites obtenus se conjuguent ensuite généralement avec des composés comme la glycine, des sulfates ou l'acide glucuronique pour former des complexes très hydrosolubles et ainsi facilement excrétables par voie urinaire (*Casida et al, 1983*). Bien que la formation d'intermédiaires toxiques ou réactifs ne peut être exclue, les métabolites formés ne démontrent que peu ou pas de toxicité, il semblerait que dès l'hydrolyse le pyréthriinoïde perde tout son potentiel toxique.

Concernant les enzymes en jeu lors de la métabolisation, les informations sont limitées. Il semblerait que ce sont des oxydases et des carboxyestérases non spécifiques et présentes dans à peu près tous les tissus qui interviennent.

- Elimination

Comme évoqué précédemment, la formation de métabolites hydrosolubles permet une élimination via la voie urinaire. Une excrétion par les sels biliaires et par la salive est également envisageable mais les mécanismes restent inconnus. Il n'existe pas de données concernant le passage des pyréthriinoïdes dans le lait maternel. Cela ne peut cependant pas être écarté car le phénomène se déroule par diffusion à travers les membranes lipidiques puis rétention dans les graisses du lait.

2.3 Mécanisme d'action

Comme indiqué précédemment, les effets systémiques sont dus à un même mécanisme d'action qui se produit sur le système nerveux. Les études toxicologiques animales n'indiquent pas d'autre « endpoint » que le système nerveux pour les pyréthriinoïdes.

Ils agissent quand une cellule nerveuse est excitée sur la phase d'ouverture des canaux sodiques en prolongeant celle-ci. Le mode d'action est le même pour les pyréthriinoïdes de type I et ceux de type II possédant un groupement cyano (- CN) mais la cinétique d'ouverture des canaux sodiques est différente. Les pyréthriinoïdes de type I provoquent une ouverture prolongée sur de brèves périodes tandis que les pyréthriinoïdes de type II prolongent cette ouverture sur une période plus longue (*Coats, 1990*). Les pyréthriinoïdes de type I provoquent un syndrome dit « T » caractérisé par des tremblements, des convulsions et une hyper-excitation. Ceux de type II provoquent un syndrome dit « CS » qui se caractérise par une choréo-athétose (mouvements de muscles moteurs incontrôlés) et une hypersalivation. Ces signes témoignent généralement d'une intoxication aiguë.

Si le mécanisme d'action est identique quel que soit le pyréthriinoïde en question, les relations structure-activité jouent un rôle très important dans le potentiel toxique. C'est aussi sur ce point que repose toute l'évolution des pyréthriinoïdes synthétiques et le choix de molécules les plus performantes. Ainsi, parmi les pyréthriinoïdes comprenant un groupement cyclopropanecarboxylate (Figure 2), ceux de configuration 1R, cis sont plus toxiques pour les mammifères que ceux dont la conformation du carbone 1 est S ou ceux de géométrie trans. Il est alors évident de comprendre l'importance d'une synthèse maîtrisée pour un produit actif aux propriétés toxiques voulues. On comprend aussi les possibles divergences d'effets observés pour des produits contenant à priori les mêmes molécules.

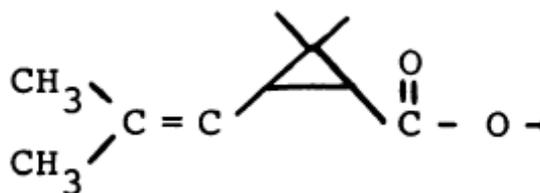


Figure 2 : Groupement cyclopropanecarboxylate.

De même, la présence de certains groupes (halogénés par exemple) procure à certaines molécules, un potentiel toxique plus important (*Gray and Soderlund, 1985*) ou des capacités de persistance accrues.

Les propriétés physico-chimiques ont aussi un impact sur le potentiel toxique d'un pyréthri-noïde, la lipophilie en tête. Les molécules les plus lipophiles pénètrent plus facilement les tissus et sont moins bien métabolisées (*Nishimura et al, 1985*).

3 Estimation des expositions

L'objectif de ce chapitre est d'estimer la contribution de chaque couple milieu-voie d'exposition dans l'exposition totale de la population générale vivant en France. Les travailleurs étant exposés différemment, ils ne sont pas inclus dans cette étude.

3.1 Choix des molécules

Devant la multiplicité des molécules présentes dans chaque famille nous avons décidé de sélectionner quelques molécules pour l'estimation des expositions. Cette partie présente la façon dont nous avons procédé pour le choix des molécules d'intérêt dans le cadre délimité de notre étude.

Environ un millier de molécules ont été développées depuis le début de l'utilisation des pyréthri-noïdes. Nous nous sommes dans un premier temps intéressés aux 18 molécules (Cf. Propriétés physiques et chimiques des pyréthri-noïdes) sélectionnées par l'ATSDR (*Toxicological profile for pyrethrins and pyrethroids, 2003*). Notre sélection s'est ensuite affinée par l'analyse de quelques rapports s'intéressant à la mesure des pesticides dans l'atmosphère en France. Ainsi, l'INERIS hiérarchise une liste de pesticides à mesurer dans l'air (*Institut de Veille Sanitaire, 2006*) selon 4 critères :

- Les quantités de substances utilisées
- Le temps de résidence des substances dans l'air
- La source (proportion susceptible d'aller dans l'air après traitement)
- La dose journalière admissible (DJA)

Soit trois critères correspondant à une approche « exposition » et un critère toxicologique. Couplé à des investigations des Associations Agréées de Surveillance de la Qualité de l'Air (*Air Breizh, 2008 et Air Paris, 2007*) sélectionnant leurs molécules d'intérêt selon des critères de capacité à se retrouver dans le compartiment atmosphérique, tonnage, toxicité, rémanence dans l'environnement ou encore des spécificités régionales comme le type de culture. Une première liste de 7 pyréthri-noïdes est retenue :

- Cyfluthrine (I + II + III)
- λ - Cyhalothrine
- Cyperméthrine (I + II + III + IV)
- Deltaméthrine
- Esfenvalerate
- Tau - fluvalinate
- Bifenthrine

Tous figurent dans les 18 molécules retenues par l'ATSDR et ne font l'objet d'aucune restriction particulière en France.

Ne possédant que peu de données sur leurs utilisations en France en tant que produit phytosanitaire ou biocide mais compte tenu de leur mention dans la liste de l'ATSDR et se basant sur des critères de toxicité, nous choisissons d'ajouter à cette liste de pyréthriinoïdes, les 4 molécules suivantes :

- Alléthrine
- Perméthrine
- Resméthrine
- Tétraméthrine

En raison de la faible persistance des pyréthriinoïdes dans l'environnement, la fenpropathrine présente dans la liste de l'ATSDR est écartée de notre étude car interdite d'usage en France depuis plusieurs années. La probabilité de la retrouver encore aujourd'hui est quasi-nulle.

3.2 Milieux d'exposition

Les pyréthriinoïdes sont régulièrement détectés à des niveaux généralement très bas dans l'air intérieur et extérieur, l'eau, les sols et les aliments.

3.2.1 Air

Les dégagements dans l'air représentent le cheminement d'émission le plus important des pyréthriinoïdes car ils sont le plus souvent appliqués par voie aérienne.

Les pyréthriinoïdes sont utilisés en intérieur comme en extérieur. Très peu résistants dans l'environnement, ils se dégradent rapidement dans l'atmosphère (photolyse ou réaction d'oxydation), les temps de demi-vie par photodégradation seule pour la perméthrine, la deltaméthrine et la cyperméthrine sont situés entre 5 et 7 jours (*Chen et al, 1984*). Ils ne sont donc détectés en extérieur qu'immédiatement après leur application. L'atmosphère extérieure ne constitue donc pas un milieu d'exposition significatif pour la population générale (elle l'est en revanche pour le travailleur qui applique directement les substances). Dans l'air intérieur, les concentrations en pyréthriinoïdes peuvent être relativement élevées consécutivement à une opération de désinsectisation (18.1 ng/m³ pour la perméthrine, 20.8 ng/m³ pour la deltaméthrine, 45.7 ng/m³ pour la cyperméthrine) ou à une autre application domestique. Les teneurs dans l'air diminuent ensuite progressivement les jours qui suivent (*Leng et al, 2005*). Les matériaux de construction traités pour résister aux insectes diffusent les composés semi-volatiles progressivement et constituent donc aussi une source d'émission des pyréthriinoïdes dans l'air intérieur. L'air intérieur est un milieu d'exposition pour la population générale.

3.2.2 Eau

Les rejets directs de pyréthriinoïdes dans l'eau (de surface ou souterraine) sont vraisemblablement peu envisageables. Ils s'y retrouvent si l'application des produits se fait à proximité immédiate d'un point d'eau ou par ruissellement depuis les lieux d'application.

Ils sont rapidement dégradés par photolyse, les temps de demi-vie dans l'eau n'excèdent pas 2 jours pour la perméthrine ou la cyperméthrine (*Rawn et al, 1982 ; Takahashi et al 1985*) et par hydrolyse. L'hydrolyse seule met plus de temps à dégrader les pyréthriinoïdes jusqu'à une 50^{ème} de jour pour le tau-fluvalinate selon le pH de l'eau (*Tomlin, 1997*). La présence de microorganismes environnementaux contribue aussi beaucoup à leur dégradation.

Compte tenu de leur faible solubilité, de leur forte tendance à s'absorber sur les sédiments et de la dégradation rapide dans l'eau, on les retrouve en concentrations très faibles dans les eaux (0.018 µg/L en perméthrine 6 heures après application (*Frank et al, 1991*)) et uniquement dans des délais restreints après application. Ce milieu ne représente donc pas un milieu d'exposition aux pyréthriinoïdes pour la population générale.

3.2.3 Sols, sédiments et poussières

La présence de pyréthriinoïdes dans les sols est le résultat de la déposition après des applications aériennes. En milieu aquatique, ils s'adsorbent très facilement sur les sédiments. Après application en environnement intérieur, leur présence dans les poussières est aussi très importante.

Les études au laboratoire et au champ montrent que les pyréthriinoïdes sont rapidement dégradés dans les sols et sédiments. Ainsi, les pourcentages de pyréthriinoïdes retrouvés après 8 jours dans un sol minéral sont les suivants : 2% de perméthrine, 6% de cyperméthrine, 4% d'esfenvalerate et 12% de deltaméthrine (*Chapman et al, 1981*). En raison des émissions diffuses depuis les matériaux de construction et des applications de pyréthriinoïdes dans l'air intérieur, ils persistent dans les poussières, on peut ainsi en retrouver dans des concentrations relativement importantes, jusqu'à 70 mg/kg de poussière en perméthrine, 54.5 mg/kg en deltaméthrine et 14 mg/kg en cyperméthrine (*Leng et al, 2005*). Ces concentrations peuvent persister plusieurs mois après une intervention de désinsectisation.

Les poussières de l'environnement intérieur ainsi que les sols des jardins et potagers où sont utilisés des pyréthriinoïdes constituent un milieu d'exposition pour la population générale.

3.2.4 Aliments

Le dernier milieu susceptible d'être contaminé par des pyréthriinoïdes est constitué par les aliments. Le programme de recherche de pesticides de la Food and Drug Administration (1999) a montré que plusieurs pyréthriinoïdes étaient détectés dans une très large gamme d'aliments (fruits et légumes, lait, viandes, aliments pour bébés, plats préparés...) (Annexe 12) Le compartiment alimentaire est un milieu d'exposition aux pyréthriinoïdes pour la population générale. Un rapport français de 2004 sur la surveillance et le contrôle des résidus de pesticides sur les denrées alimentaires d'origine végétale montre que la λ -cyhalothrine figure parmi les 14 pesticides les plus retrouvés sur les fruits et légumes à une fréquence de détection de 2.4 %. La deltaméthrine et la bifenthrine sont elles retrouvées sur respectivement 10.6 et 2.4 % des échantillons de céréales (*DGCCRF, 2004*).

3.3 Voies d'exposition

Les pyréthriinoïdes sont susceptibles de pénétrer dans l'organisme par toutes les voies d'exposition : inhalation, contact cutané et ingestion.

4 Identification et contribution des couples milieu/voie d'exposition à l'exposition totale

Compte tenu des concentrations observables dans les différents compartiments de l'environnement, des propriétés physico-chimiques et de persistance des pyréthriinoïdes et des constats qualitatifs faits au cours de notre revue de littérature, nous avons identifié les couples milieu/voie d'exposition pouvant intervenir dans l'exposition globale de la population générale et attribué à chacun de ces couples une contribution à cette exposition globale (Tableau 9). Il ressort des différentes études un consensus pour dire que le milieu d'exposition aux pyréthriinoïdes prépondérant pour la population générale est l'alimentation. Il est en revanche plus difficile d'estimer les contributions relatives des autres milieux. On peut cependant dire que l'eau peut être écartée sans risque et l'environnement intérieur (poussière, air) à une part non négligeable dans l'exposition.

Les contributions ne tiennent en aucun cas compte des comportements et pratiques ni d'un éventuel budget espace-temps.

Tableau 9 : évaluation de la contribution de chaque couple milieu/voie d'exposition à la contamination de l'homme aux pyréthriinoïdes.

Les parties grisées mettent en évidence les différents couples milieu/voie d'exposition possible avec pour chacun un critère de pondération quant à l'importance de chacun de couple : « +++ » : Extrêmement important ; « ++ » : Très Important ; « + » Important ; « - » Moyennement Important ; « - » : Peu Important ; « - - » : Négligeable.

	Inhalation	Ingestion	Contact cutané
Air extérieur			
Air intérieur	++		
Eau			
Sols		+	-
Poussières (intérieur)	--	++	-
Aliments		+++	

CHAPITRE 4 : Discussion : Estimation globale de l'exposition aux insecticides - Limites - Perspectives

4.1 Estimation globale de l'exposition

L'objectif de ce rapport est de montrer la contribution relative des milieux à l'exposition, selon les familles. Les tableaux ci-après dressent un bilan qualitatif de l'exposition par famille.

Les trois tableaux suivants reprennent, pour chacune des familles, l'évaluation de la contribution de chaque couple milieu/voie d'exposition à la contamination de l'homme.

Milieux d'exposition où les OC sont les plus fréquemment détectés		Voies d'ingestion		
		Ingestion	Inhalation	Contact cutané
eau				
Air extérieur			+	--
Air intérieur d'une ancienne maison			+++	--
Air intérieur d'un logement			+	--
Poussières Habitat	Adulte	-	-	--
	Enfant (2.5 ans)	+	-	--
Sol	Adulte	-		-
	Enfant (2.5 ans)	-		-
	Syndrome de Pika)	+		-
alimentation	Aliments d'origine animale (pour un adulte)	+++		
	Lait maternel (nourrisson de 0 à 3 mois)	++++		

(OP)	Inhalation	Ingestion	Contact cutané
Eau		--	
Sols		-/+ (enfants)	+
Air intérieur	+++		
Poussières	++	++	+
Aliments		++ (origine animale)	
Air extérieur	-		

(Pyr)	Inhalation	Ingestion	Contact cutané
Air extérieur			
Air intérieur	++		
Eau			
Sols		+	-
Poussières (intérieur)	--	++	-
Aliments		+++	

Après identification et analyse de la contribution relative des couples milieux/voies d'exposition pour chacune des trois familles, il apparaît que les milieux alimentaire et environnement intérieur (poussières et air), via l'ingestion et l'inhalation contribuent le plus à l'exposition totale de la population générale.

4.2 Limites

Données :

Notre champ d'étude se limitant à la France, l'une des principales difficultés est de trouver des données spécifiques à la France, que ce soit pour la production des molécules, les quantités et tonnages utilisés pour l'agriculture et tous les autres usages, et les utilisations qui sont faites de ces produits. Pour une même molécule utilisée dans deux pays occidentaux relativement similaires (même niveau de développement), les comportements des usagers peuvent être très différents : nature de l'utilisation, fréquence de l'utilisation, moyens de protection individuelle mis en œuvre, préoccupations environnementales... Ces paramètres sont une limite importante à notre étude, car nous basant très souvent sur des données européennes (Allemagne, Espagne,...) et sur des données américaines, les extrapolations à la situation française peuvent engendrer des biais, des non conformités par rapport à la situation réelle. Il en est de même pour les études utilisées pour documenter l'exposition de la population générale en France.

Pour les pyréthri-noïdes, nous avons constaté un fort manque de données françaises pour les expositions non-alimentaires. Nous ne disposons que de quelques études faites par les Associations Agréées de Surveillance de la Qualité de l'Air pour estimer les concentrations atmosphériques. Nous avons utilisé ces mêmes études pour la sélection d'une partie des pyréthri-noïdes car ce sont les seules dont nous disposons pour avoir une idée des molécules susceptibles d'être trouvées (ou au moins recherchées) en France. On notera alors que cette sélection se base sur des usages essentiellement agricoles et bien que cette liste soit complétée par d'autres molécules que nous avons jugé nécessaire à prendre en compte (par des critères toxicologiques et de récurrence dans la

littérature), il est possible que d'autres molécules soient intéressantes à intégrer (usage essentiellement domestique par exemple).

Il existe à l'échelle française très peu d'études concernant l'environnement intérieur qui est devenu un milieu de plus en plus investigué dans de nombreux pays pour des polluants très divers.

Pour les organophosphorés, de nombreuses études toxicologiques ont été réalisées, en France, notamment suite à leur utilisation en tant que gaz de combat (neurotoxiques). Cependant, les effets décrits correspondent le plus souvent aux intoxications liées à une exposition aiguë. Les effets chroniques sont moins documentés et beaucoup plus discutés. La rémanence des OP est faible, et la quantification des effets susceptibles de se développer suite à une exposition faible et répétée s'avère complexe. En 2009, une thèse de JB Braquenier a montré comment l'exposition des souris femelles au chlorpyrifos à des doses subtoxiques induisait des effets plus importants (stress et anxiété) pour 1mg/kg que pour 5 mg/kg. Ceci n'est qu'un des résultats qui impliquent que l'exposition au chlorpyrifos durant le développement du cerveau serait susceptible de produire des troubles comportementaux persistants apparaissant chez l'adulte, à partir de doses bien inférieures à celles décrites jusqu'ici dans la littérature. Voilà un des nombreux exemples qui illustre le manque de données fiables en ce qui concerne précisément la toxicité chronique des OP.

Ensuite, pour les études d'exposition, là aussi un manque de données françaises fiables et concordantes s'observe, même si ces dernières années sont parues plusieurs études sur l'exposition aux OP via l'environnement intérieur, avec des résultats que l'on découvre spécifiques (très loin des résultats des USA par exemple ; l'utilisation du chlorpyrifos massive dans les habitations ne s'est pas retrouvée dans les habitats français). Enfin, notons que certaines substances OP sont recherchées spécifiquement dans les eaux, dans le cadre de la Directive Cadre Européenne, dans un but de protection de la faune aquatique et non dans un but sanitaire, ce qui explique qu'elles n'aient pas été retenues dans la sélection faite ici. Concernant les aliments, rares sont ceux qui dépassent les limites autorisées en OP, d'autant plus que très peu de molécules sont encore autorisées.

Les organochlorés sont indéniablement la famille d'insecticides pour laquelle nous disposons du plus grand nombre de données chiffrées dans la littérature scientifique. Néanmoins à l'image des pyréthrinoïdes et des organophosphorés, il existe très peu de données françaises hormis le cas très spécifique des départements d'outremer. Les insecticides organochlorés ont globalement tous été interdits en même temps dans l'union européenne (signature de la convention de Stockholm et autorisation de mise sur le marché régie à l'échelle européenne). Pour la sélection des molécules, nous nous sommes appuyés sur les nombreuses études concernant l'exposition interne par les organochlorés des populations en Espagne et en Allemagne notamment. A notre connaissance, aucune étude de ce genre ne fut publiée en France, rendant le choix des molécules à prendre en considération hasardeux. Face au manque quasi total de données relatives aux tonnages d'organochlorés utilisés et produits en France, nous sommes partis du principe arbitraire que les molécules retrouvées dans les tissus humains des populations frontalières (surtout celles de l'Espagne pour laquelle beaucoup d'études existent) étaient applicables au contexte français. Cette extrapolation est forcément source d'une incertitude non maîtrisée, car même si l'Espagne et la France sont des pays développés attenants, des différences notables peuvent exister quant à l'utilisation des pesticides organochlorés pour divers usages. Sur le plan agricole, principal usage des organochlorés, les types de productions en Espagne diffèrent sensiblement des nôtres, avec beaucoup plus de cultures maraichères, arboricoles et viticoles et beaucoup moins de cultures céréalières. Même s'il est fort probable que les molécules actives soient les mêmes d'un type de culture à l'autre, la quantité et la fréquence d'application par unité de surface est beaucoup plus importante dans le cas de culture à forte valeur ajoutée telles que l'arboriculture, la viticulture ou le maraichage. En outre, la forte diversification de l'agriculture espagnole est favorable à l'utilisation de nombreuses molécules actives. L'agriculture espagnole est ainsi plus propice à la formation de zone très chargées en pesticides organochlorés constituant des réservoirs qui entretiennent une pollution de longue durée et étendue, par le biais de l'air atmosphérique, principal milieu vecteur des organochlorés. Tout ceci explique sans doute pour partie, la multiplicité des molécules organochlorées retrouvées dans les tissus des espagnols. Les données allemandes sont, du point de vue de l'usage agricole des organochlorés, plus à même de s'appliquer au contexte français mais demeurent moins nombreuses. Pour résumer, les seules données dont on dispose pour la contamination des milieux en France pour les organochlorés, sont l'air extérieur, l'air intérieur, les sols et les produits alimentaires d'origine végétale. Parmi ces données, seules celles des produits

d'origine végétale sont représentatives de l'exposition de la population générale, les autres études étant trop ciblées pour être extrapolables à la France entière. Néanmoins, il ressort de ces quelques études françaises, que la molécule organochlorée la plus retrouvée en France, est le lindane (interdit en 1999) suivi de l'endosulphane (interdite en 2005). Contrairement aux données allemandes, espagnoles et suédoises, le DDT et ses diverses formes de dégradation n'ont été retrouvés que sporadiquement en France dans les milieux sus-cités. Il est possible que le DDT n'ait pas été utilisé en grande quantité en France, au bénéfice de l'utilisation du lindane par exemple. Or, dans les aliments d'origine animale et le lait maternel, les différentes formes du DDT sont retrouvées systématiquement et en quantité importante, en Allemagne, en Espagne, en Suède et en Pologne. Dans le doute, et en l'absence d'étude représentative française, nous avons considéré des données étrangères pour la contamination des aliments d'origine animale, (celles retrouvées en Suède et en Allemagne surtout), le lait maternel (données allemandes), les poussières (données de Singapour). Pour chaque milieu d'exposition nous avons donc estimé, sur la base des concentrations retrouvées dans les études les plus récentes, un ordre de grandeur de la concentration en organochlorés (somme des différentes formes les plus retrouvées). Il ressort, en tenant compte d'un temps d'exposition identique et de la voie d'exposition principale pour chaque milieu, que les trois scénarii d'exposition principaux sont l'inhalation d'air intérieur, l'ingestion d'aliments d'origine animale et l'ingestion de lait maternel. L'inhalation d'air intérieur apparaît relativement importante uniquement dans un contexte particulier d'habitations traitées au lindane. L'exposition par l'alimentation en produits d'origine animale et part le lait maternel, qui ne reposent que sur des données étrangères, sont les plus à même de toucher la population générale. Le lait maternel, d'après notre analyse, reste un milieu d'exposition privilégié et sans doute le plus dangereux. En effet, le lait maternel est riche en matière grasse dans laquelle se stockent préférentiellement les organochlorés. En outre, ce milieu touche uniquement les nourrissons dont le poids est faible et dont le lait constitue la nourriture exclusive. Néanmoins, pour ces deux derniers milieux, il semblerait, notamment pour le DDT, que les concentrations ont très fortement diminué depuis les mesures d'interdiction d'utilisation. Il est vrai, que les ordres de grandeur que nous avons estimé sont très en dessous des doses journalières admissibles (DJA) fournies par l'EFSA (rapport EFSA, 2007). A titre d'exemple, la DJA de l'endosulphane est de $6\mu\text{g}/\text{Kg de pc/j}$ soit $420\mu\text{g/j}$ pour un adulte de 70 Kg, c'est-à-dire très en dessous de ce que nous avons estimé pour la consommation de l'ensemble des PO par le biais de l'alimentation animale par exemple (d'environ $1\mu\text{g/j}$). Les organochlorés n'en restent pas moins préoccupant pour la population générale, car leur métabolisation par l'organisme est lente et leur effet sur la santé, notamment cancérigène, ne peuvent être négligés. Il faut également signaler, que de manière générale, les raisons du choix des molécules investiguées dans les diverses études scientifiques ne sont pas explicitées. Ainsi, pour certains pesticides organochlorés tels que les dérivés du chlorophénol, quasiment aucune étude européenne ne les recherche alors qu'ils ont été fortement utilisés aux Etats-Unis (« *Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals* » du CDC 2005 et Weschler C.J., 2009), qu'on les retrouve dans certains tissus humains au Portugal notamment, et qu'il existe une fiche INERIS pour certain d'entre eux (les différents trichlorophénols, le pentachlorophénol etc.). En outre, les chlorophénols sont potentiellement cancérigènes (Cooper G.S. et Jones S., 2008) et ont été utilisés pour de multiples usages hors milieu agricole et notamment très largement comme fongicide pour protéger le bois.

Données toxicologiques :

Du point de vue de la toxicologie, ce rapport ne mentionne que les principaux effets qui sont avérés chez l'homme, les effets observés chez les animaux sont plus nombreux et peuvent différer d'une molécule à l'autre. En effet, les résultats obtenus chez les animaux peuvent être totalement incohérents avec les effets chez l'homme. Les doses quotidiennes d'exposition des animaux dans un contexte d'exposition subchronique à chronique sont en outre, bien souvent supérieures à celles retrouvées dans les milieux d'exposition principaux auxquels la population générale française est susceptible d'être en contact. Dans un contexte d'exposition de longue durée, aucun effet cancérigène chez l'homme n'a été prouvé de manière indubitable à l'aide d'étude épidémiologique pour les trois familles de molécules (Multigner et al., 2008).

Pour les organochlorés, le lien avec le cancer du sein semble cependant envisageable au vu des nombreuses études qui vont dans ce sens. Une fois de plus, les études épidémiologiques françaises manquent pour caractériser le lien entre cancer et exposition aux pesticides (Multigner et al., 2008). Les seules études françaises cherchant à éclaircir le lien entre cancer et exposition aux pesticides (notamment avec les insecticides organochlorés) concernent la

Martinique dans un contexte particulier d'exposition (Landau-Ossondo et al., 2009). L'absence de registre national qui recense les personnes ayant un cancer, comme il en existe dans certains pays européens, rend en outre, plus difficile la réalisation d'études épidémiologiques cas-témoin d'envergure et de qualité (choix moins judicieux des cas notamment).

Comme très fréquemment, on peut regretter que les études de toxicité ne portent que sur les molécules elles-mêmes et pas directement sur les mélanges d'isomères que l'on peut retrouver ou les formulations commerciales dont les compositions sont très souvent secrètes. Pour ce qui est des pyréthriinoïdes, il est montré qu'ils sont généralement formulés avec un synergiste non toxique en lui-même mais qui empêche l'organisme de se détoxifier et rend donc le pyréthriinoïde plus efficace. De plus, les solutions commerciales de pyréthriinoïdes sont formulées avec des solvants et autres ingrédients « inertes » dont certains sont suspectés d'être des cancérrogènes ou des produits agissant sur le système nerveux central. En 2003, l'EPA a publié une liste exhaustive de tous les produits inertes retrouvés dans les pesticides enregistrés et autorisés aux Etats-Unis. Ils sont classés en 4 catégories :

- Ingrédients inertes d'intérêt toxicologique
- Ingrédients inertes potentiellement toxiques
- Ingrédients inertes de toxicité inconnue
- Ingrédients inertes d'intérêt minimum

Malgré cela, il n'existe aucune restriction ni aucune obligation pour les industriels de spécifier la composition exacte de leur produits commerciaux. Il est facile d'envisager des différences notables de toxicité entre les produits commerciaux et les produits purs.

4.3 Perspectives

Effets cumulés de plusieurs substances actives

Dans notre rapport, nous avons abordé les prémices d'une évaluation de risque pour trois familles d'insecticides, avec une approche par molécule. Les études concernant les effets et les risques cumulés des mélanges de substances sont rares, alors que nous sommes en permanence exposés à de très nombreux pesticides. Notons de plus que l'observatoire des résidus de pesticides (ORP) précise qu'il existe peu ou pas d'études françaises ou européennes sur les usages domestiques des pesticides. Les principales données disponibles concernent les pays d'Amérique du Nord. Elles montrent que les pesticides sont présents dans 82 à 90% des ménages, avec en moyenne au moins 3 à 4 produits différents, dont 75% sont des insecticides utilisés à la maison et 22% des produits de jardins. Les usages sont multiples et variés, souvent difficiles à décrire, ce qui implique la difficulté d'évaluation des risques cumulés.

Quelques études commencent toutefois à prendre en compte les interactions possibles, dont voici des exemples.

Un groupe de travail de l'EFSA, dans le cadre de l'identification de nouvelles approches d'évaluation des risques cumulés et synergiques que présentent les pesticides pour la santé humaine (2006), a noté qu'une évaluation des risques pour des combinaisons de pesticides spécifiques pourrait être réalisée en présence d'une solide hypothèse biologique selon laquelle ils peuvent interagir en dessous de leurs doses sans effet néfaste observé (NOAEL) respectives. Les travaux réalisés aujourd'hui commencent à prendre en compte les effets cumulés des pesticides, mais quantifier les effets de l'interaction entre molécules se révèle difficile au vu de la variété des molécules employées, et des facteurs d'incertitude à appliquer.

La toxicité combinée de deux composés ou plus peut prendre trois formes différentes: l'addition des doses, l'addition des réponses ou l'interaction.

Les effets produits par la combinaison de plusieurs matières actives sont supérieurs à l'addition des effets individuels, à cause de l'interaction entre les molécules simultanément présentes. Ainsi, d'après une étude menée en 1999 (*Levine et Oris*), le penconazole, un fongicide, stimule la toxicité des organophosphorés envers les mammifères, suite à une induction du cytochrome P450 responsable de la réaction d'activation des OP en leur métabolite toxique (l'oxon). De la même façon, le propiconazole, fongicide aussi, augmente l'action toxique du parathion en activant la formation du paraoxon ; la toxicité des pesticides organophosphorés envers des

organismes non ciblés serait donc induite par une exposition antérieure au propiconazole. Aussi, le mélange des quatre OP suivants : diméthoate, azinphos-méthyle, diazinon et pyrimiphos-méthyle avec le bénomyl (fongicide) exerce une toxicité très élevée par rapport aux substances testées individuellement sur des cellules humaines ; les concentrations habituellement trouvées sur les fruits (0,4 à 100 ppm) entraînent une inhibition de l'acétylcholine estérase et de la synthèse protéique, et l'effet du mélange ne peut pas être estimé à partir des tests réalisés séparément pour chaque matière active (Marinovich et al, 1996). Ainsi, si les effets d'un mélange peuvent être observés a posteriori, ils ne peuvent pas être prédits à partir des résultats obtenus séparément pour chacune des molécules. Cela est une difficulté pour évaluer les risques quantitativement, au vu du nombre de pesticides différents auxquels nous sommes exposés.

Nous l'avons vu, le marché des insecticides a beaucoup évolué au cours de ces 50 dernières années. Au fur et à mesure des avancées de la recherche, les trois familles aux propriétés toxicologiques et de persistance différentes se sont substituées. Cela apporte-t-il un gain ? Si oui, quel est-il ? Pour illustrer cela, on peut utiliser l'exemple de l'interdiction progressive de l'utilisation des organophosphorés à domicile aux Etats-Unis entre 2000 et 2005 (Laura E. Power and Daniel L. Sudakin, 2007). La figure 3 montre le pourcentage d'incidents impliquant une exposition aux pyréthriinoïdes et aux organophosphorés par an. On voit clairement le phénomène de substitution s'opérer. Compte tenu des propriétés toxicologiques des deux familles on peut sans risque dire qu'une telle substitution présente un gain sanitaire non négligeable pour la population générale, si l'on considère les autres facteurs, notamment de pratique, égaux par ailleurs. Si l'on considère les capacités de rémanence et de bioaccumulation des insecticides organochlorés et les doutes quant à leur cancérogénicité on peut aisément envisager que leur interdiction constitue aussi une avancée en terme de santé et également plus généralement pour l'environnement.

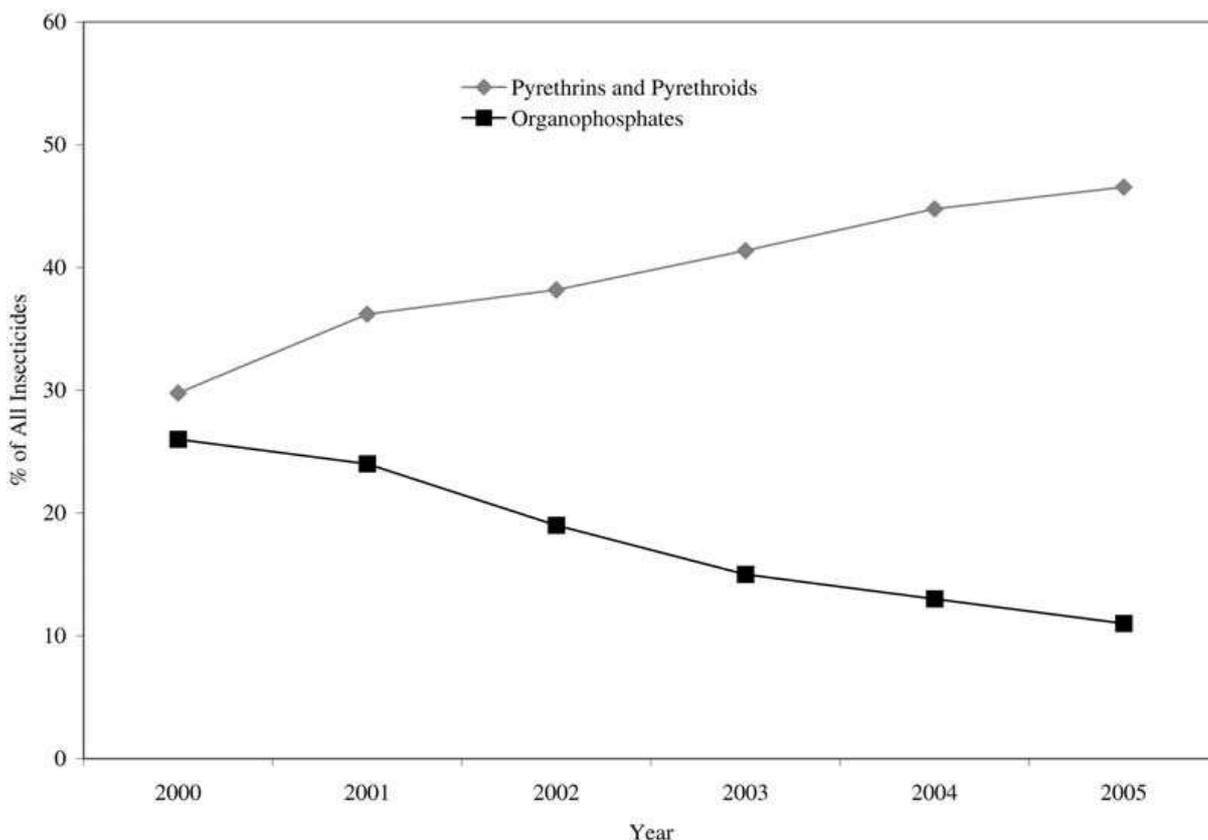


Figure 3 : Pourcentage d'incidents impliquant une exposition aux pyréthriinoïdes et aux organophosphorés par an (Laura E. Power and Daniel L. Sudakin, 2007).

Choix des molécules

En l'état actuel des connaissances sur le contexte français, notre rapport permet de faire ressortir les principales molécules de chacune des trois familles pouvant être exploitées dans une évaluation quantitative des risques sanitaires. En conséquence, cette liste de molécules n'est ni exhaustive ni figée. Une évaluation quantitative des risques devrait prendre en compte les dernières études, car les pesticides commencent juste à être étudiés sous l'angle biocide en particulier, pour lequel il n'y a encore que très peu de données. De plus, l'évolution dans le temps est un facteur à ne pas négliger. Les organochlorés que l'on avait interdits depuis longtemps, sont quand même aujourd'hui l'une des sources principales de l'exposition chronique des populations, par le relargage dans l'atmosphère (donc l'air intérieur) des OC contenus dans les sols. De plus, par rapport aux risques aigus liés à la manipulation et à l'application des pyréthinoïdes et des organophosphorés par certaines catégories socioprofessionnelles (agriculteurs, jardiniers, usages domestiques), le risque chronique de la population générale lié à la contamination des divers milieux de l'environnement par ces deux familles, apparaît très faible. A l'inverse, pour les organochlorés, seule la contamination chronique de la population générale peut être considérée aujourd'hui en raison de l'interdiction de leur utilisation. De par leur forte rémanence dans l'environnement et l'organisme, les organochlorés constituent un risque potentiel qu'il conviendrait d'éclaircir en caractérisant par exemple, le degré d'exposition par des mesures dans les fluides biologiques (sang et urine pour une caractérisation de l'exposition au moment de l'analyse) et les tissus graisseux (estimation de l'importance de la contamination passée et du potentiel de remobilisation en cas d'amaigrissement) au sein de la population française. L'intérêt de telles mesures est renforcé par une utilisation très certainement massive des organochlorés par la France et la publication d'études relatant d'un potentiel cancérigène de ces molécules à de très faibles concentrations (*Pilar F. et al., 2009*). A l'image de ce qui a été fait pour l'évaluation de la contamination des produits végétaux par les pesticides actuels (*rapport EFSA, 2007*) il ressort de notre rapport, qu'il serait judicieux de concentrer les efforts de recherche des organochlorés plutôt dans le lait maternel, les aliments d'origine animale et l'air intérieur d'habitats anciens ayant subis un traitement de la charpente.

Bibliographie

- Avis aux fabricants, distributeurs et utilisateurs de produits phytopharmaceutiques contenant les substances triflumizole, propachlore, diniconazole-M, dicloran, dichlobenil, cyanamide, bromure de méthyl, buprofézine, dicofol, tricyclazole, propanil, Beauveria brongniartii, permanganate de potassium, butraline, bromuconazole, napropamide et chlorate. Available at: <http://textes.droit.org/JORF/2009/02/03/0028/0121/> [Accédé Avril 16, 2010].
- Abballe, A., Ballard, T. & Dellatte, E., 2008. Persistent environmental contaminants in human milk: Concentrations and time trends in Italy. *Chemosphere*, 73(1), 220-227.
- AFSSA, 2006. *Étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2)*,
- Ahmad, R., M. Salem, N. & Estaitieh, H., 2010. Occurrence of organochlorine pesticide residues in eggs, chicken and meat in Jordan. *Chemosphere*, 78, 667–671.
- Air Breizh,, 2008. *Mesures de pesticides à Mordelles : Résultats de la campagne 2008*,
- AirParif, 2007. *Evaluation des concentrations en pesticides dans l'air francilien : campagne exploratrice*,
- Albro, P. & Thomas, R., 1974. Intestinal absorption of hexachlorobenzene and hexachlorocyclohexane isomers in rats. *Bull Environ Contam Toxicol*, 12, 289-294.
- Alin, K., Wilson, C. & Davis, S., 1982. The effects of oils on the lymphatic absorption of DDT. *J Pharm Pharmacol*, 34, 707-710.
- Anadón, A., Martinez-Larranaga, M. & Díaz, M., 1991. Effect of deltamethrin on antipyrine pharmacokinetics and metabolism in rat. *Archives of Toxicology*, 65, 156-159.
- Anadón, A., Martinez-Larranaga, M. & Fernandez-Cruz, M., 1996. Toxicokinetics of deltamethrin and its 4'-HO-metabolite in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 141, 8-16.
- Berthet, J., 2006. *Dictionnaire de biologie de Boeck.*,
- Biggs, M., Davis, M. & Eaton, D., 2008. Serum organochlorine pesticide residues and risk of testicular germ cell carcinoma: a population-based case-control study. , 17, 2012–2018.
- Bonvalot, N. & Dor, F., 2004. *Insecticides organochlorés Antilles : identification des dangers et valeurs toxicologiques de référence (VTR)*, INVS.
- Botella, B., Crespo, J. & Rivas, A., 2004. Exposure of women to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environmental Research*, 96, 34–40.
- Bouvier, G., 2005. *Contribution à l'évaluation de l'exposition de la population francilienne aux pesticides*. UNIVERSITE RENE DESCARTES - PARIS 5.
- Braquenier, J., 2009. *Etude de la toxicité développementale d'insecticides organophosphorés : Analyse comportementale de la souris CD1*. Département des Sciences et Gestion de l'Environnement: Université de

Liège.

- Brorstrom-Lunden, E., 1996. Atmospheric deposition of persistent organic compounds to the sea surface. . *J. Sea Res.*, 35, 81–90.
- Calabrese, E., Pastides, H. & Barnes, R., How much soil do young children ingest: an epidemiologic study. In: *Petroleum Contaminated Soils, Lewis Publishers, Chelsea, MI*, 363-397.
- Campoy, C. & Jimé'ne, M., 2001. Analysis of organochlorine pesticides in human milk: preliminary results. *Early Human Development*, 65, S183–S190.
- Carreño, J., Rivas, A. & Granada, A., 2003. Exposure of young men to organochlorine pesticides in Southern Spain. *The Science of the total environment*, 317 (1-3), 23-35.
- Carreño, J., Rivas, A. & Granada, A., 2007. Exposure of young men to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environmental Research*, 103(1), 55-61.
- Carrera, G., Fernandez, P. & Vilanova, R., 2001. Persistent organic pollutants in snow from European high mountain areas. *Atmos. Environ.*, 35, 245–254.
- Carrier, G., Brunet, R. & Bouchard, M., 2005. *Évaluation de l'exposition humaine aux organophosphorés et des risques associés à l'aide de biomarqueurs urinaires* -, Institut de recherche Robert Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) Québec.
- Carrizo, D., Grimalt, J. & Ribas-Fito, N., 2008. Pentachlorobenzene, hexachlorobenzene, and pentachlorophenol in children's serum from industrial and rural populations after restricted use. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 71 (1), 260-266.
- Carvalho, F., 2006. Agriculture, pesticides, food security and food safety. *Environmental Science and Policy*, 9(7), 685-692.
- Casida, J., Gammon, D. & Glickman, A., 1983. Mechanisms of selective action of pyrethroid insecticides. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 23, 413-438.
- Celeste Matos, L. & Noronha da Silveira, M., 2006. Evaluation of organochlorine pesticides in serum from students in Coimbra, Portugal: 1997–2001. *Environmental Research*, 102, 339–351.
- Chapman, R., Tu, C. & Harris, C., 1981. Persistence of five pyrethroid insecticides in sterile and natural, mineral and organic soil. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 26, 513-519.
- Chen, Z., Zabik, M. & Leavitt, R., 1984. Comparative study of thin film photodegradative rates for 36 pesticides. *Industrial and Engineering Chemistry Product Research and Development*, 23, 5-11.
- Chevreuril, M., Garmouma, M. & Teil, M., 1996. Occurrence of organochlorines (PCBs, pesticides) and herbicides (triazines, phenylureas) in the atmosphere and in the fallout from urban and rural stations of the Paris area. *Sci. Tot. Environ.*, 182, 25–37.
- Chrysikou, L., Panagiotis, G. & Athanasios, K., 2008. Distribution of persistent organic pollutants, polycyclic aromatic hydrocarbons and trace elements in soil and vegetation following a large scale landfill fire in northern Greece. *Environment International*, 34 (2), 210-225.
- Coats Joel, R., 1990. Mechanisms of Toxic Action and Structure-Activity Relationships for Organochlorine and

Synthetic Pyrethroid Insecticides. *Environmental Health Perspectives*, 87, 255-262.

- Cocco, P., 2002. On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. *Cad Saude Publica*, 18(2), 379-402.
- Cocco, P. & Brennan, P., 2008. Plasma polychlorobiphenyl and organochlorine pesticide level and risk of major lymphoma subtypes. *Occup Environ Med.*, 65(2), 132-40.
- Colles, A., Koppen, G. & Hanot, V., 2008. Fourth WHO-coordinated survey of human milk for persistent organic pollutants (POPs): Belgian results. *Chemosphere*, 73(6), 907-914.
- Cooper, G. & Jones, S., 2008. Pentachlorophenol and Cancer Risk: Focusing the Lens on Specific Chlorophenols and Contaminants. *Environmental Health Perspectives*, 116(8), 1001-1008.
- Cruz, S. & Lino, C., 2003. Evaluation of organochlorine pesticide residues in human serum from an urban and two rural populations in Portugal. *Sci Total Environ.*, 30;(317(1-3)), 23-35.
- Currier, M. & Barna-Lloyd, G., 1980. Hexachlorobenzene blood levels and the health status of men employed in the manufacture of chlorinated solvents. *J Toxicol Environ Health*, 6, :367-377.
- Darnerud, P., Atuma, S. & Aune, M., 2006. Dietary intake estimations of organohalogen contaminants (dioxins, PCB, PBDE and chlorinated pesticides, e.g. DDT) based on Swedish market basket data. *Food Chem. Toxicol.*, 44, 1597-1606.
- Davies, J., Dedhia, H. & Morgade, C., 1983. Lindane poisonings. *Arch Dermatol*, 119, 142-144.
- Davis, J., Brownson, B. & Garcia, R., 1993. Family Pesticide Use and Childhood Brain Cancer. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 24(1), 87-92.
- Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, 2005. *Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*, Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention.
- Dewailly, E., Ayotte, P. & Bruneau, S., 2000. Susceptibility to infections and immune status in inuit infants exposed to organochlorines. *Environ Health Perspect*, 108(3), 205-211.
- DGCCRF, 2004. *Synthèse des résultats des plans de surveillance et de contrôles des résidus de pesticides dans les denrées d'origine végétale*,
- Dorgan, J., Brock, J. & Rothman, N., 1999. Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: Results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes Control*, 10, 1-11.
- Dorman, D. & Beasley, V., 1991. Neurotoxicology of pyrethrin and the pyrethroid insecticides. *Veterinary and Human Toxicology*, 33(3), 238-243.
- Dougherty, C., Henricks Holtz, S. & Reinert, J., 2000. Dietary Exposures to Food Contaminants across the United States. *Environmental Research Section A* 84, 170-185.
- Ecobichon, D., 1995. Toxic effects of pesticides. In: Klaassen C, et al., eds. Casarett and Doull's toxicology. 5th ed. New York, NY: Macmillan Co., Inc., 643-689.

- EFSA, 2007. *2007 Annual Report on Pesticide Residues according to Article 32 of Regulation (EC) No 396/2005*,
- EFSA, 2005. *OPINION OF THE SCIENTIFIC PANEL ON CONTAMINANTS IN THE FOOD CHAIN ON A REQUEST FROM THE COMMISSION RELATED TO ALDRIN AND DIELDRIN AS UNDESIRABLE SUBSTANCES IN ANIMAL FEED*, EFSA.
- EFSA, 2006. *OPINION OF THE SCIENTIFIC PANEL ON CONTAMINANTS IN THE FOOD CHAIN ON A REQUEST FROM THE COMMISSION RELATED TO DDT*. *The EFSA Journal*, 433, 1 - 69.
- Eisenreich, S. & Looney, B., 1981. Airborne organic contaminants in the Great Lakes ecosystems. *Environ. Sci. Technol.*, 15, 30–38.
- Enmin, Z. & Fumio, M., 2003. Long-term exposure to β -hexachlorocyclohexane (β -HCH) promotes transformation and invasiveness of MCF-7 human breast cancer cells.
- EXTOXNET, Pesticide Information Profiles. Available at: <http://extoxnet.orst.edu/pips/ghindex.html> [Accédé Avril 24, 2010].
- Fabre, B., Heintz, V. & Roth, E., 2005. *Les isomères de l'hexachlorocyclohexane*, Available at: http://www.ademe.fr/alsace/pdf/PDF_LINDANE.pdf.
- Feng, K., Yu, B. & Ge, D., 2003. Organo-chlorine pesticide (DDT and HCH) residues in the Taihu Lake Region and its movement in soil–water system I. Field survey of DDT and HCH residues in ecosystem of the region. *Chemosphere*, 50, 683–687.
- Fenster, L., Eskenazi, B. & Anderson, M., 2006. Association of in utero organochlorine pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environmental health perspectives*, 114(4), 597-602.
- Fontcuberta, M., Arqués, J. & Villalbí, J., 2007. Chlorinated organic pesticides in marketed food: Barcelona, 2001-06. *The Science of the total environment*, 181(2), 133-135.
- Frank, R., Johnson, K. & Braun, H., 1991. Monitoring air, soil, stream and fish for aerial drift of permethrin. *Environmental Monitoring and Assessment*, 127-150.
- Gabriele, L., Edith, B. & Karsten, L., 2005. Pyrethroids used indoor - ambient monitoring of pyrethroids following a pest control operation. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 208, 193-199.
- Galassi, S., Bettinetti, R. & Maria, C., pp DDE contamination of the blood and diet in central European populations. *SCIENCE OF THE TOTAL ENVIRONMENT*, 390, 45–52.
- Gammon, M., Wolff, M. & Neugut, A., 2002. Environmental toxins and breast cancer on Long Island. II. Organochlorine compound levels in blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 11(8), 686-697.
- GES AMP, 1990. Review of potentially harmful substances. Choosing priority organochlorines for marine hazard assessment. *Report Study*, 42, 10 pp.
- Gonzalez, M., Miglioranza, K. & Aizpu'n de Moreno, J., Occurrence and distribution of organochlorine pesticides (OCP) in tomato (*Lycopersicon esculentum*) crops from organic production. *J. Agric. Food Chem.*, 51, 1353–1359.
- Gonzalez, M., Miglioranza, K. & Aizpu'n de Moreno, J., Organochlorine pesticide residues in leek (*Allium porrum*) crops grown on untreated soils from an agricultural environment. *J. Agric. Food Chem.*, 51, 5024–5029.

- Gotoh, Y. & Kawakami, M., Permethrin emulsion ingestion: Clinical manifestations and clearance of isomers. *Clinical Toxicology*, 36(1&2), 57-61.
- Gray, A.J. & Soderlund, D.M., 1985. *Mammalian toxicology of pyrethroids*. In: *Insecticides* D. H. Hutson and T. R. Roberts., New York: John Wiley and Sons.
- Grimalt, J., van Drooge, B. & Ribes, A., 2004. Persistent organochlorine compounds in soils and sediments of European high altitude mountain lakes. *Chemosphere*, 54, 1549–1561.
- Guyton, A., *Pregnancy and lactation*. 10 éd., Hall JE.
- Hansen, M. & Matsumura, F., 2001. Effects of heptachlor epoxide on components of various signal transduction pathways important in tumor promotion in mouse hepatoma cells. Determination of the most sensitive tumor promoter related effect induced by heptachlor epoxide. *Toxicology*, 160, 139–153.
- Hawley, H., 1985. Assessment of health risk from exposure to contaminated soil. *Risk Anal.*, (5), 289-302.
- Hayes, W., 1982. *Chlorinated hydrocarbon insecticides*. Pesticides studied in man., Williams and Wilkins,
- Hayes, W., 1991. *Handbook of Pesticide Toxicology*. San Diego : Academic Press, 917-1123.
- He, F., Wang, S. & Liu, L., 1989. Clinical manifestations and diagnosis of acute pyrethroid poisoning. *Archives of Toxicology*, 63, 54-58.
- Heudorf, U., Angerer, J. & Drexler, H., 2003. Current internal exposure to pesticides in children and adolescents in Germany: blood plasma levels of pentachlorophenol (PCP), lindane (gamma-HCH), and dichloro(diphenyl)ethylene (DDE), a biostable metabolite of dichloro(diphenyl)trichloroethane (DDT). *International journal of hygiene and environmental health*, 206 (6), 485-491.
- Hilber, I. & Mäder, P., 2008. Survey of organochlorine pesticides in horticultural soils and there grown Cucurbitaceae. *Chemosphere*, 73 (6), 954-961.
- Hoyer, A. et al., 2001. Organochlorine exposures influence on breast cancer risk and survival according to estrogen receptor status: a Danish cohort-nested case-control study. *BMC Cancer.*, (1), 8.
- Høyer, A., Grandjean, P. & Jørgensen, T., 2000. Organochlorine exposure and breast cancer survival. *J Clin Epidemiol*, 53(3), 323-30.
- Høyer, A., Grandjean, P. & Jørgensen, T., 1998. Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet*, 352(9143), 1816-182.
- Iatropoulos, M., Milling, A. & Muller, W., 1975. Absorption, transport and organotropism of dichlorobiphenyl (DCB), dieldrin, and hexachlorobenzene (HCB) in rats. *Environ Res*, 10, 384-389.
- INERIS, 2005. 2,4,6-trichlorophénol.
- INERIS, 2006. Chlorfenvinphos.
- INERIS, 2005. Chlorpyrifos.
- INERIS, 2006a. Malathion.

INERIS, 2006b. Methyl parathion.

INERIS, 2005. Pentachlorophénol.

INERIS-DRC/MECO-CGR, 2005. *Détermination des pesticides à surveiller dans le compartiment aérien : approche par hiérarchisation (synthèse du comité de pilotage)*, INERIS-DRC/MECO-CGR.

Ingebrigtsen, K. & Nafstad, I., 1983. Distribution and elimination of ¹⁴C-hexachlorobenzene after single oral exposure in the male rat. *Acta Pharmacol Toxicol*, 52, 254-260.

Iñigo-Nuñez, S., Herreros, M. & Encinas, T., 2010. Estimated daily intake of pesticides and xenoestrogenic exposure by fruit consumption in the female population from a Mediterranean country (Spain). *Food Control*, 21(4), 471-477.

INRS, 2007a. Dichlorvos.

INRS, 2007b. Parathion.

INVS, 2006. *Evaluation de l'exposition aérienne aux pesticides de la population générale, Etude en air extérieur dans quatre sites de l'Hérault*,

Iwata, H., Tanabe, S. & Sakai, N., 1993. Distribution of persistent organochlorines in the oceanic air and surface seawater and the role of ocean on their global transport and fate. *Environ. Sci. Technol.*, 27, 1080–1098.

Jakszyn, P., Goñi, F. & Etxeandia, A., 2009. Serum levels of organochlorine pesticides in healthy adults from five regions of Spain. *Chemosphere*, 76, 1518–1524.

Jimenez Torres, M. & Campoy Folgado, C., 2006. Organochlorine pesticides in serum and adipose tissue of pregnant women in Southern Spain giving birth by cesarean section. *Science of the Total Environment*, 372, 32–38.

Jürgen, P., 1999. Hazard identification and risk assessment of pyrethroids in the indoor environment. *Toxicology letters*, 107, 193-199.

Keller, W. & Yeary, R., 1980. A comparison of the effects of mineral oil, vegetable oil, and sodium sulfate on the intestinal absorption of DDT in rodents. *Clin Toxicol*, 16(2), 223-231.

Koss, G. & Koransky, W., 1975. Studies on the toxicology of hexachlorobenzene: I. Pharmacokinetics. *Arch Toxicol*, 34, 203-212.

Laden, F., Hankinson, S. & Woll, M., 2001. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer: an extended follow-up in the Nurses' Health Study. *Int J Cancer.*, 91(4).

Landau-Ossondo, M., Rabia, N. & Jos-Pelage, J., 2009. Why pesticides could be a common cause of prostate and breast cancers in the French Caribbean Island, Martinique. An overview on key mechanisms of pesticide induced cancer. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 63(6), 383-395.

Leng, G., Kühn, K. & Idel, H., Biological monitoring of pyrethroids in blood and pyrethroid metabolites in urine: Applications and limitations. *Science of the Total Environment*, 199, 173-18.

Leng, G., Leng, A. & Kühn, K., Human dose-excretion studies with the pyrethroid insecticide cyfluthrin: Urinary

metabolite profile following inhalation. *Xenobiotica*, 27(12), 1273-1283.

LeQuesne, P. & Maxwell, I., 1980. Transient facial sensory symptoms following exposure to synthetic pyrethroids: A clinical and electrophysiological assessment. *Neurotoxicology*, 2, 1-11.

Lessenger, J., 1992. Five office workers inadvertently exposed to cypermethrin. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 35, 261-267.

Lewis, R., Fortmann, R. & Camann, D., 1994. Evaluation of methods for monitoring the potential exposure of small children to pesticides in the residential environment. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 26, 37-46.

Lopez-Espinosa, M. & Granada, A., 2007. Organochlorine Pesticides in Placentas from Southern Spain and Some Related Factors. *Placenta*, 28, 631-638.

Lopez-Espinosa, M., Lopez-Navarrete, E. & Rivas, A., 2008. Organochlorine pesticide exposure in children living in southern Spain. *Environmental Research*, 106(1), 1-6.

Lu, C., Barr, D. & Pearson, M., 2008. Dietary Intake and Its Contribution to Longitudinal Organophosphorus Pesticide Exposure in Urban/Suburban Children. *Environmental Health Perspectives*.

Malière, F. & Yahyaoui, A., 2009. Contamination de l'air par les pesticides : état des lieux et enseignement. *rapport de lig'Air-Atmo France-ENERIS-LCSQA*.

Maness, S., McDonnell, D. & Gaido, K., 1998. Inhibition of androgen receptor-dependent transcriptional activity by DDT isomers and methoxychlor in HepG2 human hepatoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, 151, 135-142.

Manz, M., Wenzel, K. & Dietze, U., 2001. Persistent organic pollutants in agricultural soils of central Germany. *The Science of the Total Environment*, 277, 187-198.

Mattina, M., Ianucci-Berger, W. & Dykas, L., 2000. Chlordane uptake and its translocation in food crops. *J. Agric. Food Chem.*, 48, 1909-1915.

Miquel, G., 2003. *La qualité de l'eau et de l'assainissement en France*, Séna.

Morgan, D. & Roan, C., 1971. Absorption, storage and metabolic conversion of ingested DDT and DDT metabolites in man. *Arch Environ Health*, 22, 301.

Morgan, D. & Roan, C., 1971. Absorption, storage and metabolic conversion of ingested DDT and DDT metabolites in man. *Arch Environ Health*, 22, 301.

Mueller, J., Harden, F. & Toms, L., 2008. Persistent organochlorine pesticides in human milk samples from Australia. *Chemosphere*, 70, 712-720.

Multigner, L., Ndong, J. & Oliva, A., 2008. Polluants environnementaux et cancer de la prostate : données épidémiologiques. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 36(9), 848-856.

Nishimura, K. et al., 1985. Quantitative structure-activity studies of substituted benzyl chrysanthemates: 5. Physicochemical substituent factors and neurophysiological effects in knockdown and lethal activities against the house fly. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 23, 314-327.

Noguchi, T., Charman, W. & Stella, V., Lymphatic appearance of DDT in thoracic or mesenteric lymph duct cannulated rats. *Int J Pharm*, 24, 185-192.

- Peterson, J. & Robison, W., 1964. Metabolic products of p,p'-DDT in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 6, 321-327.
- Pilar, F. & Pestano, J., 2009. Differential effects exerted on human mammary epithelial cells by environmentally relevant organochlorine pesticides either individually or in combination. *Chemico-biological interactions*, 180(3), 485-491.
- Pocock, D. & Vost, A., 1974. DDT absorption and chylomicron transport in rat. *Lipids*, 9(6), 374-381.
- Porta, M. & Zumeta, E., 2002. Implementing the Stockholm Treaty on Persistent Organic Pollutants. *Occupational and environmental medicine*, 59, 651-652.
- Power, L. & Sudakin, D., 2007. Pyrethrin and pyrethroid exposures in the United States: A longitudinal analysis of incidents reported to poison centers. *Journal of Medical Toxicology*, 3, 94-99.
- Rawn, G., Webster, G. & Muir, D., 1982. Fate of permethrin in model outdoor ponds. *Journal of Environmental Science and Health part B*, 17(5), 463-486.
- Ray, D., 1991. *Pesticides derived from plants and other organisms*. In: *Handbook of Pesticide Toxicology Volume 2*. Academic Press, Inc., Hayes W.J., Laws E.R.
- Roan, C., Morgan, D. & Paschal, E., 1971. Urinary excretion of DDA following ingestion of DDT and DDT metabolites in man. *Arch Environ Health*, 22, 309-315.
- Romieu, I., Hernandez-Avila, M. & Lazcano-Ponce, E., Breast cancer, lactation history, and serum organochlorines. *Am J Epidemiol*, 152(4), 363-370.
- Rothlein, J., Rohlman, D. & Lasarev, M., 2006. Organophosphate Pesticide Exposure and Neurobehavioral Performance in Agricultural and Nonagricultural Hispanic Workers. *Environmental Health Perspectives*, 114(5).
- Ryan, J., Bell, R. & Damidson, J., 1988. Plant uptake of non-ionic organic chemicals from soils. *Chemosphere*, 17(12), 2299-2323.
- Saxena, M., Siddiqui, M. & Seth, T., 1981. Organochlorine pesticides in specimens from women undergoing spontaneous abortion, premature or full-term deliver. *J Anal Toxicol*, 5, :6-9.
- Schade, G. & Heinzow, B., 1998. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human milk of mothers living in northern Germany: Current extent of contamination, time trend from 1986 to 1997 and factors that influence the levels of contamination. *The Science of the Total Environment*, 215 (1), 31-39.
- Scheyer, A., Graeff, C. & Morville, S., 2005. Analysis of some organochlorine pesticides in an urban atmosphere (Strasbourg, east of France). *Chemosphere*, 5, 1517-152.
- Schoenig, G., 1995. *Mammalian toxicology of pyrethrum extract* Pyrethrum flowers: Production, chemistry, toxicology, and uses., New York: Oxford University Press.
- Schroll, R. & Scheunert, I., 1992. Uptake of the lipophilic model compound hexachlorobenzene by different plant species during the vegetation period. *Fresenius Environ. Bull*, 1, 334-338.
- Siddiqui, M., Srivastava, S. & Scrivastava, S., 2003. Persistent chlorinated pesticides and intrauterine foetal growth retardation: A possible solution. *Int Arch Occup Environ Health*, 76(1), 75-80.

- Simonich, S. & Hites, R., 1995. Organic pollutant accumulation in vegetation. *Environ. Sci. Technol.*, 29, 2905–2914.
- Slotkin, T., 1999. Developmental cholinotoxicants : nicotine and chlorpyrifos. *Environ Health Perspect*, 107(1), 71-80.
- Smith, A. & Gangolli, S., 2002. Organochlorine chemicals in seafood: occurrence and health concerns. *Food and Chemical Toxicology*, 40, 67–779.
- Soto, A., Sonnenschein, C. & Chung, K., 1995. The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environ Health Perspect*, 103(suppl 7), 113–122.
- Srivastava, M. & Raizada, R., 2000. A limited three-generation reproduction study on hexachlorocyclohexane (HCH) in rats. *Food Chem Toxicol*, 38, 195-201.
- Stefanelli, P., Di Muccio, A. & Ferrara, F., 2004. Estimation of intake of organochlorine pesticides and chlorobiphenyls through edible fishes from the Italian Adriatic Sea during 1997. *Food Control*, 15, 27–38.
- Takahashi, N., Mikami, N. & Matsuda, T., 1985. Hydrolysis of the pyrethroid insecticide cypermethrin in aqueous media. *Journal of Pesticide Science*, 10, 643-648.
- Tan, J., Cheng, S.M. & Loganath, A., 2007. Selected organochlorine pesticide and polychlorinated biphenyl residues in house dust in Singapore. *Chemosphere*, 68, 1675–1682.
- Tebourbi, O., Driss, M. & Sakly, M., 2006. Metabolism of DDT in different tissues of young rats. *ournal of environmental science and health. Part. B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes*, 41(2), 167-176.
- Teil, M., Blanchard, M. & Chevreuil, M., 2004. Atmospheric deposition of organochlorines (PCBs and pesticides) in northern France. *Chemosphere*, 55, 501–514.
- Tomlin, 1997. *The pesticide manual - world compendium. 11th ed.* Surrey, England: British Crop Protection Council.
- Torres, M. & Folgoso, C., 2006. Organochlorine pesticides in serum and adipose tissue of pregnant women in Southern Spain giving birth by cesarean section. *The Science of the total environment*, 372 (1), 32-38.
- Trevaskis, N., Tso, P. & Rider, T., 2006. Tissue uptake of DDT is independent of chylomicron metabolism. *Archives of toxicology*, 80(4), 196-200.
- Tucker, S. & Flannigan, S., 1983. Cutaneous effects from occupational exposure to fenvalerate. *Archives of Toxicology*, 54, 195-202.
- U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2002. *TOXICOLOGICAL PROFILE FOR HEXACHLOROBENZENE*, Available at: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp90.pdf>.
- U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Atlanta, 2006. *Draft Toxicological Profile for Diazinon*,
- U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2003. *Toxicological Profile for Pyrethrins and Pyrethroids*, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service: Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

- US EPA, 2002. *Organophosphate Pesticides: Revised Cumulative Risk Assessment*, US EPA.
- US-EPA, Pyrethroids and Pyrethrins Pesticides. Available at : <http://www.epa.gov/oppsrrd1/reevaluation/pyrethroids-pyrethrins.html> [Accédé Avril 14, 2010].
- Vigouroux-Villard, A., 2006. *Niveaux d'imprégnation de la population générale aux pesticides : sélection des substances à mesurer en priorité*, Afsset.
- Villanneau, E., Saby, P. & Arrouays, D., 2009. Spatial distribution of lindane in topsoil of Northern France. *Chemosphere*, 77, 1249–1255.
- Vorhees, D., Cullen, A. & Altshul, L., 1999. Polychlorinated biphenyls in house dust and yard soil near a superfund site. *Environ. Sci. Technol.*, 33, 2151–2156.
- Waliszewski, S., Aguirre, A. & Infanzon, R., Partitioning coefficients of organochlorine pesticides between mother blood serum and umbilical blood serum. *Bull Environ Contam Toxicol*, 65, 293-299.
- Wania, F. & Mackay, D., 1996. Tracking the distribution of persistent organic pollutants. *Environ.* 30, 390–396.
- Wenrui, Y. et al., 2008. Distribution and health risk assessment of organochlorine pesticides (OCPs) in industrial site soils: A case study of urban renewal in Beijing, China. *Journal of Environmental Sciences*, 21, 366–372.
- Weschler, C., 2009. Changes in indoor pollutants since the 1950s. *Atmospheric Environment*, 4, 153–169.
- Wester, R., Maibach, H. & Bucks, D., 1990. Percutaneous absorption of [¹⁴C]DDT and [¹⁴C]benzo[a]pyrene from soil. *Fundam Appl Toxicol*, 15, 510-516.
- White, J., 2001. Plant-facilitated mobilization and translocation of weathered 2,2 bis(p-chlorophenyl)-1,1-dichloroethylene (p,p0-DDE) from an agricultural soil. *Environ. Toxicol. Chem. Environ. Toxicol. Chem.*, 20, 2047–2052.
- WHO, WHO gives indoor use of DDT a clean bill of health for controlling malaria. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr50/en/print.html> [Accédé Avril 16, 2010].
- Wilhelm, M., Schrey, P. & Heinzow, B., 2001. Dietary intake of persistent organic pollutants (POPs) by German children using duplicate portion sampling. *Hyg. Environ. Health*, 204, 359– 362.
- Windal, I..., Hanot, V. & Marchi, J., 2009. PCB and organochlorine pesticides in home-produced eggs in Belgium. *407*, 15, 4430-4437.
- Wittsiepe, J., Schrey, P. & Friederike, L., 2008. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins/polychlorinated dibenzofurans (PCDD/Fs), polychlorinated biphenyls (PCBs), and organochlorine pesticides in human blood of pregnant women from Germany. *Journal of toxicology and environmental health*, 71 (11-12), 703-709.
- Wong, P. & Matsumura, F., 2007. Promotion of breast cancer by β -Hexachlorocyclohexane in MCF10AT1 cells and MMTV-neu mice. *BMC Cancer*, 7(1), 130.
- Xinghua, Q., Tong, Z. & Bo, Y., 2005. Contribution of Dicolfol to the Current DDT Pollution in China. *Environmental Science and Technology*, 39(12), 4385–4390.
- Xu, X., Dailey, A. & Talbott, E., 2010. Associations of Serum Concentrations of Organochlorine Pesticides with Breast Cancer and Prostate Cancer in U.S. Adults. *Environmental Health Perspectives*, 118(1), 60-66.

- You, L., Gazi, E. & Archibeque-Engle, S., 1999. Transplacental and lactational transfert of p,p'-DDE in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 157, 134-144.
- Yu-Feng, J., Xue-Tong, W. & Ying, J., 2009. Occurrence, distribution and possible sources of organochlorine pesticides in agricultural soil of Shanghai, China. *Journal of Hazardous Materials*, 170, 989–997.
- Zacharewski, T., 1998. Identification and assessment of endocrine disrupters: Limitations of in vivo and in vitro assays. *Environ Health Perspect Suppl*, 106(2), 577-582.
- Zietz, B., Hoopmann, M. & Funcke, M., 2008. Long-term biomonitoring of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in human milk from mothers living in northern Germany. *International journal of hygiene and environmental health*, 211 (5-6), 624-638.

Liste des annexes

Annexe 1 : états des connaissances concernant les usages et les quantités de pesticides organochlorés utilisés parmi ceux qui sont le plus souvent détectés dans les tissus humains. (cf. tableau I).....	58
Annexe 2 : caractéristiques physiques et chimiques des pesticides organochlorés les plus souvent détectés dans les tissus humains.	60
Annexe 3: concentration et demi-vie dans les sols des pesticides organochlorés détectés le plus souvent dans les tissus humains.	61
Annexe 4: concentration et demi-vie dans l'air des pesticides organochlorés détectés le plus souvent dans les tissus humains.	62
Annexe 5 : données quantitatives des organochlorés sur lesquelles la contribution des différents couples voies/milieu d'exposition a été qualitativement évaluée.	63
Annexe 6 : caractéristiques physico-chimiques des organophosphorés	64
Annexe 7: états des connaissances concernant les usages et les quantités de pesticides organophosphorés utilisés parmi ceux qui sont le plus souvent détectés dans les urines.	65
Annexe 8: Temps de demi-vie de quelques OP dans les sols.	66
Annexe 9 : utilisation et production de quelques pyréthriinoïdes	67
Annexe 10 : propriétés physiques et chimiques des pyréthrines.....	70
Annexe 11 : propriétés physiques et chimiques de quelques pyréthriinoïdes	71
Annexe 12 : Concentrations de pyréthriinoïdes détectées dans les aliments.....	74

Annexe 1 : états des connaissances concernant les usages et les quantités de pesticides organochlorés utilisés parmi ceux qui sont le plus souvent détectés dans les tissus humains. (cf. tableau I)

Nom usuel	Molécule Active	Molécules de dégradation principales dans l'environnement	Usages	Quantités utilisée		Période d'utilisation/Interdiction
				France	Monde	En France
HCHs	γ -HCH : 99%	β -HCH α -HCH principalement (Fabre B. et al., 2005, Ahlborg et al., 1995)	-insecticide utilisé en agriculture agricole et en traitement de charpente. -lutte contre les ectoparasites (poux) jusqu'en 2007 (fiche INERIS).	0.5 MT		1948-1999
DDTs	p,p'-DDT	DDD, DDE, o,p'-DDT	-insecticide agricole et de lutte contre les maladies (encore utilisée en Afrique pour lutter contre la Malaria) (WHO, 2006). - La plupart des usage européen en DDT ont eu lieu en Europe de l'est mais également en Espagne, en Italie et en France (Pacyna et al., 2003).		2.6 MT (Voldner et Li, 1995). La Chine en a produit jusqu'en mai 2009.	1940-1970
			-Intermédiaire de la production du Dicofol (acaricide) -Le taux de DDT dans le dicofol atteindrait 25% (Xinghua et al., 2005)			Utilisation interdite le 10 mars 2010 (articles L. 253-1 à L. 253-17 du code rural)
HCB			- fongicide pour l'enrobage des semences et le traitement des sols (fiche INERIS)			Interdit en 1988
Endosulphane	$\alpha/\beta = 70/30$ (WHO, 1984).		- utilisée comme pesticide sur les cultures vivrières et non vivrières	0.07 MT en 1999 (OSPAR, 2002)		Interdit en 2005

Aldrine	Aldrine	Dieldrine	- protéger les cultures et pour traiter le bois contre les attaques de termites		3000 T en 1984 (Van Duursen, 1985)	1950-1991
Dieldrine	Dieldrine		- principalement utilisée pour le traitement du bois et du textile contre les termites et divers insectes (ICPS INCHEM)			
Chlordane	95% de cis-et trans-chlordane	dichlorochlordene, oxychlordane, heptachlore,	-En Europe, insecticide utilisé pour la protection des cultures de pommes de terre, des betteraves à sucre et des petites graines (FAO, OMS, 1971)			Interdit en 1981
Pentachlorophé nol (PCP)			-insecticides, fongicide et herbicide pour le traitement du bois, textile, détergent (fiche INERIS).		5 à 10 T en 1996 (fiche INERIS)	Interdit en 2003

Annexe 2 : caractéristiques physiques et chimiques des pesticides organochlorés les plus souvent détectés dans les tissus humains.

	N° CAS	Formule brute et développée	M (g/mol)	d (g/cm ³ à 25°C)	Solubilité eau (mg/L) A 25°C	Log K _{ow}	P _{vap} (mmHg à 25°C)	H (atm.m ³ /mol à 25°C)	Log Koc
Sources bibliographique	HSDB								ATSDR
Endosulphane	115-29-7	C9-H6-Cl6-O3S	406.93	1.745	0.53	3.83	6.2X10-6	6.6X10-5	3.5
γ-HCH (Lindane)	58-89-9	C6-H6-Cl6	290.83	1.85	7.3	3.72	9.4X10-6	5.14X10-6	3.0-3.57
α-HCH	319-84-6	C6-H6-Cl6	290.83	1.87	2	3.8	4.5X10-5	6.68X10-6	3.57
DDT	50-29-3	C14-H9-Cl5	354.49	0.98	5.50X10-3	6.91	1.6X10-7	8.3X10-6	5.18
DDE	72-55-9	C14-H8-Cl4	318.03		0.04	6.51	6.0X10-6	4.16X10-5	5.70
DDD	72-54-8	C14-H10-Cl4	320.04	1.385	0.09	6.02	1.35X10-6	6.60X10-6	5.18
HCB	118-74-1	C6-Cl6	284.78	2.044	4.7X10-3	5.73	4.9X10-5	5.8X10-4	
Aldrine	309-00-2	C12-H8-Cl6	364.91	1.6	0.011	6.50	1.20X10-4	4.4X10-5	7.67
Dieldrine	60-57-1	C12-H8-Cl6-O	380.91	1.75	0.195	5.40	5.89X10-6	1X10-5	6.67
Heptachlore	76-44-8	C10-H5-Cl7	373.32	1.57	0.18	6.10	4.0X10-4	2.94X10-4	4.34
Methoxychlore	72-43-5	C16-H15-Cl3-O2	345.65	1.41	0.040	5.08	4.2X10-5	2.03X10-7	
PCP	87-86-5	C6-H-Cl5-O	266.34	1.978	5	5.12	0.00011	2.45X10-8	

Annexe 3: concentration et demi-vie dans les sols des pesticides organochlorés détectés le plus souvent dans les tissus humains.

Molécules	Concentrations (en µg/Kg de sol sec)	Demi-vie dans le sol en condition aérobie (en jour) D'après HSDB	Sources bibliographiques
HCHs	1 à 100	Non connue	Villanneau E., 2009 ; Fabre B. et al., 2005 Données INCHEM et HSDB
DDTx	0.5 à 10	DDT : 700 à > 5500 DDE : 120 ans DDD : persistant	Chrysikou et al., 2008 ; Hilber I. et Mäder P., 2008 Données environnementales de l'HSDB
HCB	0.14-1.27 (Grèce, 1992) 0.44 (Italie, 1994) 3 à 9 (Tchécoslovaquie, 1990)	>1500	Données environnementales de l'HSDB
Endosulphane	< 320 (Valence, Espagne, 2003) 4.7 (Colombie Britannique, 1995)	32-150	Rapport Endosulphane de ATSDR, 2003
Aldrine et dieldrine	Pas de données adaptées au contexte Français	1500	Rapport EFSA, Aldrine et Dieldrine, 2005 Fiche INERIS
Chlordane	Pas de données adaptées au contexte Français	150-1200	Données environnementales de l'HSDB
Pentachlorophénol	25-184 (Suisse, 1991)	7-30	Données environnementales de l'HSDB

Annexe 4: concentration et demi-vie dans l'air des pesticides organochlorés détectés le plus souvent dans les tissus humains.

Molécules	Demi-vie dans l'air (en jour) D'après HSDB	Sources bibliographiques
HCHs	60-110	Données environnementales de l'HSDB
DDTs	DDT : 5 DDE : 120 ans DDD : 190 ans	Données environnementales de l'HSDB
HCB	950	Données environnementales de l'HSDB
Endosulphane	15	Données environnementales de l'HSDB
Aldrine et dieldrine	5	Rapport EFSA, Aldrine et Dieldrine, 2005
Chlordane	5	Données environnementales de l'HSDB
Heptachlore	inconnue	
Nonachlore	inconnue	
Methoxychlore	7	Données environnementales de l'HSDB
Pentachlorophénol	Quelques heures	Données environnementales de l'HSDB

Annexe 5 : données quantitatives des organochlorés sur lesquelles la contribution des différents couples voies/milieu d'exposition a été qualitativement évaluée.

Milieux d'exposition où les PO sont les plus fréquemment détectés		Concentrations moyennes (ordre de grandeur)	Quantités entrant dans l'organisme par jour	Consommation journalière pénétrant dans l'organisme (en µg/j)
Air extérieur		2 ng/m ³	15 m ³	0.04
Air intérieur d'une ancienne maison		50 ng/m ³	15 m ³	0.8
Air intérieur d'un logement		5 ng/m ³	15 m ³	0.08
Poussières Habitat	Adulte	1 mg/Kg	0.5 mg (Hawley, J.K., 1985)	0.0005
	Enfant (2.5 ans)	1 mg/Kg	60 mg (Hawley, J.K., 1985)	0.06
Sol	Adulte	2 µg/Kg	50 mg (Calabrese E.J. et al., 1989)	0.0001
	Enfant (2.5 ans)	2 µg/Kg	200 mg (Calabrese E.J. et al., 1989)	0.0004
	Syndrome de Pika	2 µg/Kg	10 000 mg (Calabrese E.J. et al., 1989)	0.02
Aliments d'origine animale (pour un adulte)		Voir tableau VI	Voir tableau VI	0.8
Lait maternel (nourrisson de 0 à 3 mois)		100 µg/Kg de matière grasse	30 g de matière grasse (pour une ingestion de 800 ml et une teneur en matière grasse de 40 g/L)	3

Annexe 6 : caractéristiques physico-chimiques des organophosphorés

	N° CAS	Formule brute et développée	M (g/mol)	d (g/cm ³ à 25°C)	Solubilité eau (mg/L) A 25°C	Log K _{ow}	P _{vap} (mmHg à 25°C)	H (atm.m ³ /mol à 25°C)	Log Koc
Sources bibliographique	HSDB								ATSDR et INERIS
Chlorpyrifos (ethyl)	2921-88-2	C9-H11-Cl3-N-O3-P-S	350.59	1.4	1.4	4.96	2.02X10 ⁻⁵	2.93X10 ⁻⁶	1.61-4.72
Chlorfenvinphos	470-90-6	C12-H14-Cl3-O4-P	359.56	1.36	124	3.81	7.5X10 ⁻⁶	1.7X10 ⁻⁷	2.9
Malathion	121-75-5	C10-H19-O6-P-S2	330.36	1.23	145	2.36	1.78X10 ⁻⁴	4.9X10 ⁻⁹	3.1
Parathion (ethyl)	56-38-2	C10-H14-N-O5-P-S	291.26	1.26	11	3.83	6.68X10 ⁻⁶	3.02x10 ⁻⁷	3.06
Parathion (methyl)	298-00-0	C8-H10-N-O5-P-S	263.21	1.358	55	2.86	1.5x10 ⁻⁶	8.57X10 ⁻⁸	2.38
Dichlorvos	62-73-7	C4-H7-Cl2-O4-P	220.976	1.415	8.00X10 ⁺³	1.43	1.58X10 ⁻²	1.97X10 ⁻⁵	1.56
Fenthion	55-38-9	C10-H15-O3-P-S2	278.34	1.250	2	4.09	3x10 ⁻⁵	1.46X10 ⁻⁶	3.04
Phosalone	2310-17-0	C12-H15-Cl-N-O4-P-S2	367.81	1.338	3.05	4.38	4.54X10 ⁻⁸	3.94X10 ⁻⁷	3.41
Diazinon	333-41-5	C12-H21-N2-O3-P-S	304.35	1.118	40	3.81	9.01X10 ⁻⁵	1.17X10 ⁻⁷	2.28
Fenitrothion	122-14-5	C9-H12-N-O5-P-S	277.24	1.323	38.0	3.30	5.40X10 ⁻⁵	9.30X10 ⁻⁷	2.63-3.3

Annexe 7: états des connaissances concernant les usages et les quantités de pesticides organophosphorés utilisés parmi ceux qui sont le plus souvent détectés dans les urines.

Substance	Métabolites de dialkylphosphates retrouvés dans les urines	Usages en France		Période d'utilisation/Interdiction
		Domestiques	Agricoles	
Dichlorvos	DMP	Spray insecticide Dispositifs diffusifs anti-moustiques	Traitements (air et sol) des cultures Désinsectisation des locaux	Retrait de l'AMM depuis le 1 ^{er} Décembre 2007
Fenthion	DMP,DMTP	Spray anti-tiques et puces des animaux de compagnie	Traitement aérien des cultures	Retiré du marché depuis Décembre 2004
Malathion	DMP,DMTP, DMDTP Produit de décomposition : malaaxon	Spray capillaire anti-poux Protection des plantes contre les cochenilles	Traitement aérien des cultures Désinsectisation des locaux	Retrait de l'AMM depuis le 1 ^{er} Décembre 2007
Parathion (methyl)	DMP,DMTP	Aucun	Traitement aérien des cultures	Retiré du marché depuis Mai 2003
Chlorpyrifos(-ethyl)	DEP, DETP	Pièges pour fourmis et cancrelats Spray insecticide	Traitements (air et sol) des cultures (maïs) Désinsectisation des locaux	
Diazinon	DEP, DETP	Colliers pour animaux domestiques anti-tiques et puces Produit anti-fourmi Traitements insecticides des sols	Traitement (par le sol) des cultures	Retrait de l'AMM depuis le 1 ^{er} Décembre 2007 mais décision du 8 février 2010 *

* Les colliers antipuces mis sur le marché en tant que produits biocides et contenant du diazinon pour une utilisation dans les produits du type 18 ne sont plus mis sur le marché à compter du 1^{er} mars 2013. Les autres produits biocides contenant du diazinon pour une utilisation dans les produits du type 18 ne sont plus mis sur le marché à compter du 1^{er} mars 2011.

Remarque : les produits de type 18 (insecticides, acaricides et produits utilisés pour lutter contre les autres arthropodes sont définis à l'annexe V de la directive 98/8/CE.

Annexe 8: Temps de demi-vie de quelques OP dans les sols.

OP étudiés	Log Koc	Temps de demi-vie dans les sols	Références pour la demi-vie
Chlorpyrifos(-ethyl)	1.61-4.72	35 jours	(Gouzy et al., 2005)
Dichlorvos	1.56	19.3 jours	Évaluation de la contamination des sols: Manuel de référence... (Annexe 3: fiches techniques sur les pesticides). <i>La plupart des informations présentées proviennent des sources suivantes: U.S. National Library of medicine, Hazardous Substances Databank, 1995; Oregon State University, extension Toxicology network (base de données), 1995 et British Crop Protection Council, The Pesticide Manual, différentes éditions Archives de la FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations)</i>
Fenthion	3.04	34 jours	
Malathion	3.1	4-6 jours	
Parathion (methyl)	2.38	10-60 jours	
Diazinon	2.28	1,2 à 5 semaines en sol non stérile	
Parathion (éthyl)	3.06	7 jours	

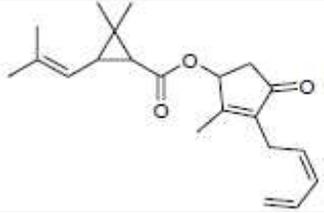
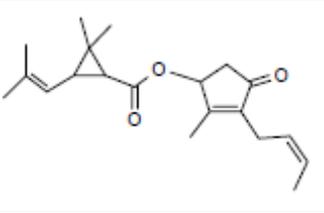
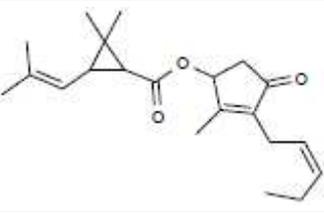
Annexe 9 : utilisation et production de quelques pyréthriinoïdes

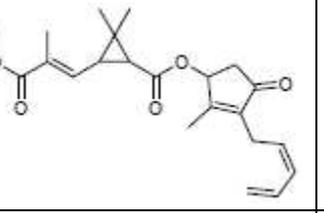
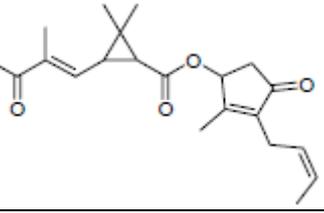
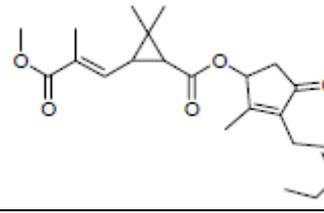
nom		cible	agriculture	Autres usages
Cyfluthrine (I + II + III)	Autorisé en France	Pucerons, cafards, mouches, charançon des tiges,	Céréales : luzerne, arachides, maïs, colza, betteraves à sucre, plantes crucifères : brocolis, choux, cresson, navet, radis, roquette... arbres fruitiers : poiriers, pommiers, châtaigner, noyers, vigne, agrumes culture du tabac	
λ - Cyhalothrine	autorisé en France	Punaises, les scarabées, vers, poux, moustiques, mites, charançons.	Non disponible aux USA En France, Céréales, plantes crucifères, arbres fruitiers, tabac.	usage public- surfaces inertes et logements animaux. En France, usage agricole exclusivement
cyperméthrine	Autorisée en France	Mouches, moustiques, guêpes, frelons, blattes, poux, puces, mites, perce- oreilles, fourmis, coléoptères, larves de lépidoptères, aphides, insectes xylophages etc. Aérosols et solutions à pulvériser	Abricotier, amandier, asperge, betterave, céréales, chou, colza, laitue, maïs, concombre, poirier, pois, tomate, vigne, bois	Hygiène publique, pour la lutte contre les blattes, etc. et le contrôle de longue durée des mouches et moustiques. Hygiène domestique : aérosols à action résiduelle contre insectes rampants, Préservation des matériaux : dans l'industrie, pour la préservation du bois ainsi que pour la protection d'autres matériaux Imprégnation des moustiquaires, Traitement de charpentes

Deltaméthrine	Autorisé en France	Papillons, pucerons, scarabées, le ver des bourgeons, chenilles, cigales, les papillons carpocapse, charançons, papillons de nuit Solution à pulvériser, émulsions, granulés	Céréales, luzerne, betterave, maïs, colza, riz, soja, tournesols cultures légumières : pommes de terre, légumes Divers : café, coton, houblon, thé, tabac. Céréales, culture légumière, pommes de terre Arboriculture, arbres fruitiers, forêts, vignes	Hygiène publique et domestique : traitements résiduels contre les insectes rampants et volants pour la désinsectisation à l'intérieur des lieux tels qu'habitations, bâtiments publics, entrepôts industriels. Agriculture et industrie : bâtiments d'élevage, entrepôts industriels
Esfenvalerate	Autorisé en France	coléoptères, papillons de nuit	Maïs, arachides, sorgho, soja, betteraves à sucre, tournesol, blés. Légumes : chou, pommes de terre, tomates, pois, melon, asperges Arboriculture : arbres fruitiers, Le coton	Plantes ornementales
Tau - fluvalinate	Autorisé en France	Pucerons, cicadelles, papillons de nuit, acariens tétaniques, thrips, mouches	Céréales Arbres fruitiers : pommiers, poiriers, pêchers, vignes Légumes : carottes, choux laitues, pois tomates Autres : coton, tabac	Usage domestique : plantes d'agrément d'intérieur et d'extérieur, gazon
Bifenthrine	Autorisé en France	Coléoptères, charançons, mouches domestiques, moustiques, poux, punaises, pucerons, mites, cafards, criquets Formes : suspensions aqueuses, concentrés émulsionnables ou granules	luzerne, maïs, colza Légumes : haricots, melon, pommes de terre, pois, courges Divers : coton, houblon,	Aux USA, pas de données de l'ATSDR En France : comme biocide dans différents types de produits à usage non agricole (produit de traitement des bois, insecticide) sur le terrain et des semences de gazon,

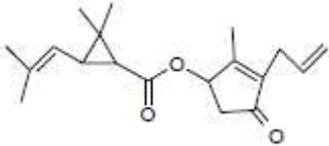
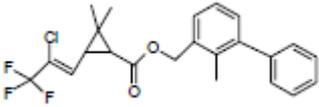
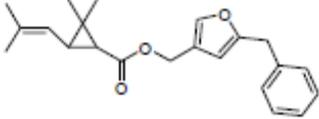
alléthrine	Non autorisée en France	Insecticide (mouches, moustiques et fourmis)	Pas de données	Paravétérinaire : logements animaux et traitement locaux en sprays et shampoings pour animaux domestiques
Perméthrine	Autorisée en France	fourmis, coléoptères, vers, puces, mouches, poux, mites, moustiques, termites, charançons	Céréales, luzerne, foin, maïs, coton, céréales, laitue, oignon, pommes de terre, maïs sucré, tomates, le blé	Aux USA : Les jardins familiaux, serres, animaux de compagnie sprays, et shampoings En France : Hygiène publique : <ul style="list-style-type: none"> • contre les parasites (poux, lentes, tiques, etc.) et contre les vecteurs d'endémies (moustiques). L'O.M.S recommande son utilisation pour la fabrication des moustiquaires imprégnées • pour la lutte contre les blattes, les puces, etc... et le contrôle de longue durée des mouches et moustiques Hygiène domestique : aérosols anti-mouches, anti-cafards, anti-guêpes pulvérisateur barrière-insectes, etc. en milieu industriel pour la préservation du bois (scieries, charpentes, parquets) la protection de la laine, le traitement des tissus et des textiles en milieu agro-alimentaire (entrepôts de stockage des denrées, etc.).
resméthrine	Non autorisé en France	Insectes volants et rampants (mouches, guêpes, frelons, fourmis, blattes, pucerons, thrips, aleurodes, cicadelles, scarabées, araignées, mites, attagènes des tapis) en solution émulsifiable	Pas de données	Aux USA : Maisons, serres, champignonnières, sites industriels, plantes ornementales Au Canada : Hygiène publique et domestique : maisons, parcs, campings, régions boisées, terrains de golf, marais, aires résidentielles et municipalités autour et à l'extérieur des bâtiments résidentiels, restaurants, magasins et entrepôts.

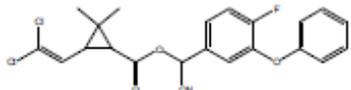
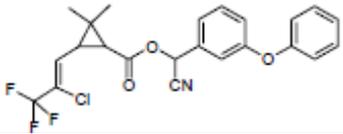
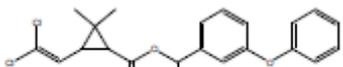
Annexe 10 : propriétés physiques et chimiques des pyréthrines.

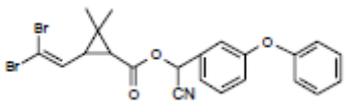
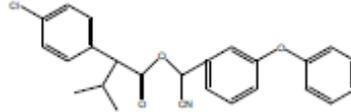
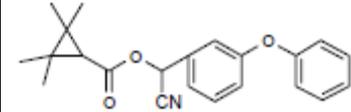
	Pyrethrin I	Cinerin I	Jasmolin I
Formule brute	$C_{21}H_{28}O_3$	$C_{20}H_{28}O_3$	$C_{21}H_{30}O_3$
Structure			
N°CAS	121-21-1	25402-06-6	4466-14-2
M (g/mol)	328,5	316,4	330,5
d (g/cm ³ à 25°C)	1,51	-	-
Solubilité eau (mg/L)	0,2	insoluble	0,03
Log K _{ow}	5,9	5,93	6,42
P _{vap} (mmHg à 25°C)	$2,03 \cdot 10^{-6}$	$1,1 \cdot 10^{-6}$	$4,8 \cdot 10^{-7}$
H (atm.m ³ /mol à 25°C)	$7,7 \cdot 10^{-7}$	$9,6 \cdot 10^{-7}$	$1,3 \cdot 10^{-6}$

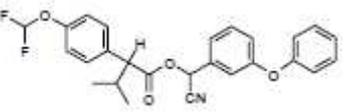
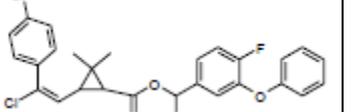
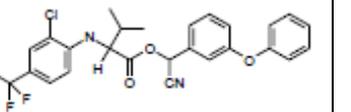
	Pyrethrin II	Cinerin II	Jasmolin II
Formule brute	$C_{22}H_{28}O_5$	$C_{21}H_{28}O_5$	$C_{23}H_{30}O_5$
Structure			
N°CAS	121-29-9	121-20-0	1172-63-0
M (g/mol)	372,5	360,4	357,7
d (g/cm ³ à 25°C)	-	-	-
Solubilité eau (mg/L)	9,0	insoluble	0,09
Log K _{ow}	4,3	4,98	5,47
P _{vap} (mmHg à 25°C)	$3,98 \cdot 10^{-7}$	$4,6 \cdot 10^{-7}$	$1,9 \cdot 10^{-7}$
H (atm.m ³ /mol à 25°C)	$7,4 \cdot 10^{-10}$	$9,2 \cdot 10^{-10}$	$1,2 \cdot 10^{-9}$

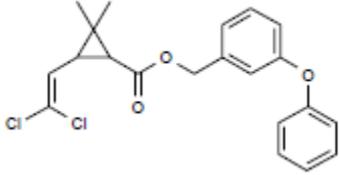
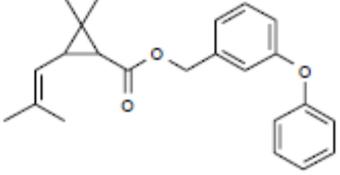
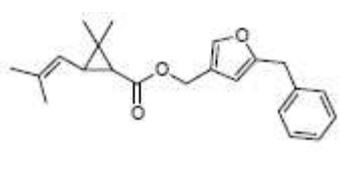
Annexe 11 : propriétés physiques et chimiques de quelques pyréthrinoïdes

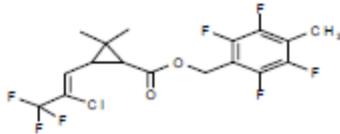
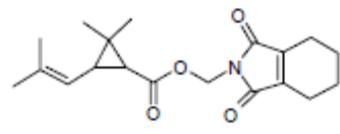
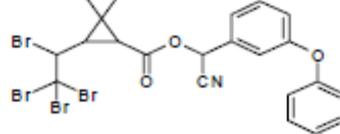
	Allethrin	Bifenthrin	Bioresmethrin
Formule brute	$C_{19}H_{26}O_3$	$C_{23}H_{22}ClF_3O_2$	$C_{22}H_{26}O_3$
Structure			
N°CAS	584-79-2	82657-04-3	28434-01-7
M (g/mol)	302,4	442,9	338,4
T _{éb} (°C)	281,5	-	>180
d (g/cm ³ à 25°C)	1,01	1,212	1,050
Solubilité eau (mg/L)	4,26	0,1	<0,3
Log K _{ow}	4,8	6	>4,7
P _{vap} (mmHg à 25°C)	$1,2 \cdot 10^{-6}$	$1,8 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 10^{-8}$
H (atm.m ³ /mol à 25°C)	$6,1 \cdot 10^{-7}$	$<1,0 \cdot 10^{-3}$	$1,3 \cdot 10^{-7}$

	Cyfluthrin	Cyhalothrin	Cypermethrin
Formule brute	$C_{22}H_{18}Cl_2FNO_3$	$C_{23}H_{19}ClF_3NO_3$	$C_{22}H_{19}Br_2NO_3$
Structure			
N°CAS	68359-37-5	68085-85-8	52315-07-8
M (g/mol)	453,3	449,9	416,3
T _{éb} (°C)	-	187-190	-
d (g/cm ³ à 25°C)	-	1,25	1,25
Solubilité eau (mg/L)	0,002	0,003	0,004
Log K _{ow}	5,94	6,9	6,6
P _{vap} (mmHg à 25°C)	$2,03 \cdot 10^{-9}$	$1,5 \cdot 10^{-9}$	$3,07 \cdot 10^{-9}$
H (atm.m ³ /mol à 25°C)	$9,5 \cdot 10^{-7}$	$1,8 \cdot 10^{-7}$	$4,2 \cdot 10^{-7}$

	Deltaméthrin	Esfenvalérate	Fenprothrin
Formule brute	$C_{22}H_{19}Br_2NO_3$	$C_{25}H_{22}ClNO_3$	$C_{22}H_{23}NO_3$
Structure			
N°CAS	52918-63-5	66230-04-4 51630-58-1	64257-84-7 39515-48-1
M (g/mol)	505,2	419,9	349,4
T _{éb} (°C)	-	151-167	-
d (g/cm ³ à 25°C)	0,55	1,175	1,15
Solubilité eau (mg/L)	<0,002	0,0002	0,014
Log K _{ow}	6,1	4,0	6,0
P _{vap} (mmHg à 25°C)	$1,5 \cdot 10^{-8}$	$1,5 \cdot 10^{-9}$	$5,5 \cdot 10^{-6}$
H (atm.m ³ /mol à 25°C)	$1,2 \cdot 10^{-4}$	$4,1 \cdot 10^{-7}$	$1,8 \cdot 10^{-4}$

	Flucythrinate	Fluméthrin	Fluvalinate
Formule brute	$C_{26}H_{23}F_2NO_4$	$C_{28}H_{22}Cl_2FNO_3$	$C_{26}H_{22}ClF_3N_2O_3$
Structure			
N°CAS	70124-77-5	69770-45-2	69409-94-5 102851-06-9
M (g/mol)	451,5	510,4	502,9
T _{éb} (°C)	-	>250	>450
d (g/cm ³ à 25°C)	1,189	-	1,29
Solubilité eau (mg/L)	0,5	$9,7 \cdot 10^{-5}$	0,002
Log K _{ow}	4,7	7,65	4,26
P _{vap} (mmHg à 25°C)	$8,5 \cdot 10^{-9}$	$3,9 \cdot 10^{-9}$	$5,7 \cdot 10^{-7}$
H (atm.m ³ /mol à 25°C)	$8,47 \cdot 10^{-8}$	$4,2 \cdot 10^{-8}$	$3,05 \cdot 10^{-5}$

	Permethrin	Phenothrin	Resmethrin
Formule brute	$C_{21}H_{20}Cl_2O_3$	$C_{23}H_{26}O_3$	$C_{22}H_{26}O_3$
Structure			
N°CAS	52645-53-1	26002-80-2	10453-86-8
M (g/mol)	391,3	350,5	338,4
T _{éb} (°C)	-	>290	>180
d (g/cm ³ à 25°C)	1,19-1,27	1,061	0,96-0,97
Solubilité eau (mg/L)	0,006	2,0	0,037
Log K _{ow}	6,5	7,54	5,43
P _{vap} (mmHg à 25°C)	$2,2 \cdot 10^{-8}$	$1,4 \cdot 10^{-7}$	$1,13 \cdot 10^{-8}$
H (atm.m ³ /mol à 25°C)	$1,9 \cdot 10^{-6}$	$1,4 \cdot 10^{-6}$	$<8,9 \cdot 10^{-7}$

	Tefluthrin	Tetramethrin	Tralomethrin
Formule brute	$C_{17}H_{27}ClF_7O_2$	$C_{19}H_{25}NO_4$	$C_{22}H_{19}Br_4NO_3$
Structure			
N°CAS	79538-32-2	7696-12-0	66841-25-6
M (g/mol)	418,7	331,4	665,0
T _{éb} (°C)	-	180-190	-
d (g/cm ³ à 25°C)	1,48	1,1	1,70
Solubilité eau (mg/L)	-	-	-
Log K _{ow}	6,5	4,6	7,6
P _{vap} (mmHg à 25°C)	$6,0 \cdot 10^{-5}$	$7,1 \cdot 10^{-6}$	$3,6 \cdot 10^{-11}$
H (atm.m ³ /mol à 25°C)	$4,6 \cdot 10^{-4}$	$8,3 \cdot 10^{-9}$	$3,9 \cdot 10^{-15}$

Annexe 12 : Concentrations de pyréthrinoïdes détectées dans les aliments.

Pyrethroid	Food item	n	Mean (ppm)	Minimum (ppm)	Maximum (ppm)
Bifenthrin	Raw strawberries	3	0.0487	0.0040	0.084
Cyfluthrin	Green peppers	1	0.002	0.002	0.002
Cyfluthrin	Raw raddish	1	0.013	0.013	0.013
Cyfluthrin	Beef chow mein	1	0.004	0.004	0.004
lambda cyhalothrin	Tomato sauce	1	0.003	0.003	0.003
lambda cyhalothrin	Green peppers	1	0.01	0.01	0.01
lambda cyhalothrin	Stuffed peppers	1	0.002	0.002	0.002
Cypermethrin	Broccoli	1	0.0013	0.0013	0.0013
Cypermethrin	Collards	7	0.442	0.052	1.247
Cypermethrin	Iceberg lettuce	2	0.0185	0.013	0.024
Esfenvalerate	Collards	4	0.0535	0.021	0.099
Esfenvalerate	Raw tomatoes	5	0.0146	0.005	0.02
Esfenvalerate	Green peppers	4	0.015	0.009	0.024
Esfenvalerate	Catsup	1	0.002	0.002	0.002
Esfenvalerate	Strained peaches/junior	2	0.0065	0.005	0.008
Esfenvalerate	Fruit dessert/junior	2	0.0025	0.002	0.003
Esfenvalerate	Raw apricot	1	0.06	0.06	0.06
Esfenvalerate	Mushrooms	1	0.019	0.019	0.019
Esfenvalerate	Stuffed peppers	3	0.005	0.003	0.007
Fenvalerate	Raw apricot	2	0.03	0.024	0.036
Fenvalerate	Strained peaches/junior	1	0.011	0.011	0.011
Fenvalerate	Red grapes	1	0.006	0.006	0.006
Fenvalerate	Raw cherries	1	0.11	0.11	0.11
Fenvalerate	Collards	12	0.1188	0.015	0.373
Fenvalerate	Raw tomatoes	4	0.0418	0.004	0.134
Fenvalerate	Green beans	2	0.017	0.015	0.019
Fenvalerate	Okra	1	0.032	0.032	0.032
Fenvalerate	Stuffed peppers	1	0.004	0.004	0.004
Fenvalerate	Tacos	1	0.002	0.002	0.002

Pyrethroid	Food item	n	Mean (ppm)	Minimum (ppm)	Maximum (ppm)
Permethrin (cis)	Baked ham	1	0.001	0.001	0.001
Permethrin (trans)	Baked ham	1	0.001	0.001	0.001
Permethrin (cis)	Fried eggs	1	0.001	0.001	0.001
Permethrin (trans)	Fried eggs	1	0.0006	0.0006	0.0006
Permethrin (cis)	Dry roasted peanuts	1	0.006	0.006	0.006
Permethrin (trans)	Dry roasted peanuts	1	0.009	0.009	0.009
Permethrin (cis)	Popcorn	1	0.007	0.007	0.007
Permethrin (trans)	Popcorn	1	0.007	0.007	0.007
Permethrin (cis)	Rye bread	2	0.0099	0.0008	0.019
Permethrin (trans)	Rye bread	2	0.0109	0.0007	0.021
Permethrin (cis)	Raw peaches	3	0.0107	0.006	0.018
Permethrin (trans)	Raw peaches	3	0.014	0.006	0.027
Permethrin (cis)	Raw cantaloupe	2	0.045	0.004	0.005
Permethrin (cis)	Raw cherries	1	0.022	0.022	0.022
Permethrin (trans)	Raw cherries	1	0.022	0.022	0.022
Permethrin (cis)	Dried prunes	1	0.002	0.002	0.002
Permethrin (trans)	Dried prunes	1	0.002	0.002	0.002
Permethrin (cis)	Spinach	22	0.6283	0.003	2.31
Permethrin (trans)	Spinach	22	0.6803	0.002	2.74
Permethrin (cis)	Collards	22	0.3331	0.002	1.33
Permethrin (trans)	Collards	22	0.285	0.002	0.853
Permethrin (cis)	Iceberg lettuce	5	0.0104	0.0009	0.036
Permethrin (trans)	Iceberg lettuce	5	0.009	0.0009	0.034
Permethrin (cis)	Canned sauerkraut	1	0.0004	0.0004	0.0004
Permethrin (trans)	Canned sauerkraut	1	0.0005	0.0005	0.0005
Permethrin (cis)	Broccoli	10	0.0047	0.001	0.014
Permethrin (trans)	Broccoli	10	0.0037	0.0007	0.009
Permethrin (cis)	Raw celery	22	0.0113	0.001	0.031
Permethrin (trans)	Raw celery	22	0.0093	0.001	0.023

Pyrethroid	Food item	n	Mean (ppm)	Minimum (ppm)	Maximum (ppm)
Permethrin (cis)	Asparagus	2	0.0862	0.0003	0.172
Permethrin (trans)	Asparagus	2	0.1087	0.0003	0.217
Permethrin (cis)	Cauliflower	1	0.004	0.004	0.004
Permethrin (trans)	Cauliflower	1	0.002	0.002	0.002
Permethrin (cis)	Raw tomato	16	0.0072	0.0006	0.015
Permethrin (trans)	Raw tomato	16	0.0072	0.0005	0.015
Permethrin (cis)	Green beans	1	0.005	0.005	0.005
Permethrin (trans)	Green beans	1	0.003	0.003	0.003
Permethrin (cis)	Green pepper	11	0.0332	0.005	0.081
Permethrin (trans)	Green pepper	11	0.0411	0.006	0.079
Permethrin (cis)	Raw raddish	1	0.001	0.001	0.001
Permethrin (trans)	Raw raddish	1	0.0005	0.0005	0.0005
Permethrin (cis)	Meatloaf	1	0.0006	0.0005	0.0006
Permethrin (trans)	Meatloaf	1	0.0006	0.0005	0.0006
Permethrin (cis)	Butter	1	0.002	0.002	0.002
Permethrin (trans)	Butter	1	0.003	0.003	0.003
Permethrin (cis)	Half & Half cream	1	0.0003	0.0003	0.0003
Permethrin (trans)	Half & Half cream	1	0.0005	0.0005	0.0005
Permethrin (cis)	Catsup	1	0.0009	0.0009	0.0009
Permethrin (trans)	Catsup	1	0.0007	0.0007	0.0007
Permethrin (cis)	Pumpkin pie	7	0.0024	0.0006	0.006
Permethrin (trans)	Pumpkin pie	7	0.0031	0.001	0.008
Permethrin (cis)	Chicken	1	0.001	0.001	0.001
Permethrin (trans)	Chicken	1	0.0008	0.0008	0.0008
Permethrin (cis)	Vegetables and chicken	1	0.001	0.001	0.001
Permethrin (trans)	Vegetables and chicken	1	0.001	0.001	0.001
Permethrin (cis)	Strained green beans/junior	2	0.0035	0.002	0.005
Permethrin (trans)	Strained green beans/junior	2	0.0035	0.002	0.005
Permethrin (cis)	Creamed spinach/junior	8	0.0372	0.0006	0.138

Pyrethroid	Food item	n	Mean (ppm)	Minimum (ppm)	Maximum (ppm)
Permethrin (trans)	Creamed spinach/junior	8	0.0338	0.0004	0.12
Permethrin (cis)	Strained peaches/junior	14	0.0185	0.0006	0.078
Permethrin (trans)	Strained peaches/junior	14	0.022	0.0007	0.099
Permethrin (cis)	Strained pears/junior	3	0.0013	0.0008	0.002
Permethrin (trans)	Strained pears/junior	3	0.0009	0.0008	0.001
Permethrin (cis)	Fruit dessert/junior	17	0.0045	0.0009	0.013
Permethrin (trans)	Fruit dessert/junior	17	0.0057	0.0006	0.019
Permethrin (cis)	Veal cutlet	1	0.002	0.002	0.002
Permethrin (trans)	Veal cutlet	1	0.002	0.002	0.002
Permethrin (cis)	Wheat bread	1	0.0009	0.0009	0.0009
Permethrin (trans)	Wheat bread	1	0.0009	0.0009	0.0009
Permethrin (cis)	Canned peaches	1	0.0004	0.0004	0.0004
Permethrin (trans)	Canned peaches	1	0.0005	0.0005	0.0005
Permethrin (cis)	Canned tomatoes	3	0.0015	0.0004	0.002
Permethrin (trans)	Canned tomatoes	3	0.0016	0.0007	0.002
Permethrin (cis)	Brussel sprouts	12	0.0154	0.0004	0.127
Permethrin (trans)	Brussel sprouts	12	0.0124	0.0003	0.1
Permethrin (cis)	Mushrooms	6	0.0285	0.0003	0.159
Permethrin (trans)	Mushrooms	6	0.0221	0.0002	0.125
Permethrin (cis)	Turnips	1	0.001	0.001	0.001
Permethrin (trans)	Turnips	1	0.001	0.001	0.001
Permethrin (cis)	Okra	1	0.002	0.002	0.002
Permethrin (trans)	Okra	1	0.002	0.002	0.002
Permethrin (cis)	Beef stroganoff	1	0.018	0.018	0.018
Permethrin (trans)	Beef stroganoff	1	0.01	0.01	0.01
Permethrin (cis)	Stuffed peppers	9	0.0138	0.0005	0.074
Permethrin (trans)	Stuffed peppers	9	0.0171	0.0007	0.093
Permethrin (cis)	Tuna casserole	6	0.0014	0.0008	0.002
Permethrin (trans)	Tuna caracole	6	0.0012	0.0005	0.003

Pyrethroid	Food item	n	Mean (ppm)	Minimum (ppm)	Maximum (ppm)
Permethrin (cis)	Quarter pound cheeseburger	1	0.005	0.005	0.005
Permethrin (trans)	Quarter pound cheeseburger	1	0.001	0.001	0.001
Permethrin (cis)	Tacos	3	0.0015	0.0004	0.003
Permethrin (trans)	Tacos	3	0.0018	0.0005	0.004
Permethrin (cis)	Pizza	2	0.0006	0.0004	0.0007
Permethrin (trans)	Pizza	2	0.0006	0.0003	0.0008
Permethrin (cis)	Beef chow mein	6	0.0016	0.0006	0.003
Permethrin (trans)	Beef chow mein	6	0.001	0.0006	0.002
Permethrin (cis)	Split peas with vegetables and ham	1	0.0008	0.0008	0.0008
Permethrin (trans)	Split peas with vegetables and ham	1	0.0009	0.0009	0.0009
Permethrin (cis)	Strained squash/junior	2	0.0009	0.0008	0.0009
Permethrin (trans)	Strained squash/junior	2	0.0009	0.0008	0.0009

n = number of detections

Source: FDA 2000⁶