



BMH-WAL

**Surveiller l'exposition des Wallons
aux substances chimiques**

BIOMONITORING HUMAIN WALLON BMH-WAL

**DÉTERMINATION DES VALEURS DE RÉFÉRENCE POUR LA
POPULATION WALLONNE**

PHASE 2 : ENFANTS 3-5 ANS ET ENFANTS 6-11 ANS

N° RAPPORT : RP1-RAP-22-03536

24 mars 2023

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.....	4
RÉSUMÉ.....	5
AUTEURS.....	6
Institut Scientifique de Service Public (ISSeP).....	6
Université Catholique de Louvain (UCLouvain).....	6
Cliniques Universitaires Saint-Luc (CUSL).....	6
Centre Hospitalier Universitaire de Liège (CHU Liège).....	6
Sciensano.....	6
REMERCIEMENTS.....	7
TABLE DES ACRONYMES.....	8
INTRODUCTION.....	10
MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	15
1. Type d'étude.....	15
2. Population et zone d'étude.....	15
3. Sélection et recrutement des participants.....	15
4. Collecte de sang et d'urine.....	16
5. Informations collectées par questionnaire.....	17
6. Analyses chimiques des biomarqueurs d'exposition.....	17
7. Détermination des valeurs de référence.....	20
8. Valeurs de référence sanitaire.....	21
RÉSULTATS.....	23
2.1. Métaux.....	38
2.1.1 Plomb.....	38
2.1.2 Cadmium.....	38
2.1.3 Mercure.....	39
2.1.4 Arsenic.....	40
2.1.5 Chrome.....	40
2.1.6 Cuivre.....	41
2.1.7 Sélénium.....	41
2.1.8 Zinc.....	41
2.1.9 Nickel.....	42

2.1.10	Thallium.....	42
2.2.	Bisphénols.....	42
2.3.	HAPs.....	43
2.4.	PESTICIDES	44
2.4.1	Glyphosate et AMPA.....	44
2.4.2	Métabolites de pesticides organophosphorés	44
2.4.3	Métabolites de pesticides pyréthrinoïdes.....	45
CONCLUSION		46
BIBLIOGRAPHIE.....		47

AVANT-PROPOS

Ce document constitue une synthèse de différents rapports rédigés dans le cadre du projet BMH-Wal.

Liste des rapports

- ISSeP
 - Rapport sur la campagne de recrutement phase 2 : A. Jacques, I. Ruthy, P. Maggi, S. Remy. BioMonitoring Humain Wallon BMH-Wal, campagne de recrutement : préparation, méthodologie et résultats, phase 2 : enfants 3-5 ans et enfants 6-11 ans. RP1-RAP-22-01864. Février 2023. 43p.
 - Méthodologie d'élaboration des valeurs de référence : A. Jacques, I. Ruthy, P. Maggi, S. Remy. BioMonitoring Humain Wallon BMH-Wal, méthodes d'élaboration et d'analyse des résultats BMH-Wal. Février 2023. 11p.

- CHU de Liège
 - Rapport sur les analyses de laboratoire phase 1 et 2 : C. Pirard, C. Charlier. BioMonitoring Humain Wallon BMH-Wal, méthodes d'analyse des bisphénols, des Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAPs), des pesticides pyréthrinoïdes et organophosphorés, du glyphosate, du mercure dans l'urine ; et des PCBs et pesticides organochlorés sanguins. Octobre 2022. 46p.
 - Rapport sur les valeurs de référence phase 1 et 2 : C. Pirard, C. Charlier. BioMonitoring Humain Wallon BMH-Wal, résultats des dosages des marqueurs urinaires de bisphénols, d'Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAPs), de pesticides pyréthrinoïdes et organophosphorés, du glyphosate, du mercure ; et des PCBs et pesticides organochlorés sanguins. Janvier 2023. 136p.

- CUSL et UCLouvain
 - Rapport sur les analyses de laboratoire des CUSL phase 2 : G. Deumer, V. Haufroid. BioMonitoring Humain Wallon BMH-Wal, dosage des métaux en matrice urinaire. Mai 2022. 54p.
 - Rapport sur les valeurs de référence de l'UCLouvain phase 1 et 2 : P. Hoet. BioMonitoring Humain Wallon BMH-Wal, distributions des valeurs de référence AsT, Cd, Cr, Cu, Ni, Pb, Se Tl et Zn dans les urines. Décembre 2022. 89p.

Ce rapport constitue le livrable final du projet BMH-Wal phase II (BMH-Wal 2), ayant pour mission la détermination des valeurs de référence d'exposition de 2 catégories d'âge de la population wallonne (les enfants de 3 à 5 ans et les enfants de 6 à 11 ans) à des substances chimiques présentes dans l'environnement. Il complète le rapport, paru en septembre 2021 sur la détermination des valeurs de référence d'exposition de 3 catégories d'âge de la population wallonne (les nouveau-nés, les adolescents et les adultes de 20 à 39 ans).

Les avis et opinions délivrés dans le cadre de ce rapport sont établis sur base des données scientifiques et techniques et d'informations disponibles. Dans la mesure du possible, leur source est clairement mentionnée. Bien que l'ISSeP et ses partenaires procèdent à une vérification minutieuse de leur fiabilité, l'ISSeP ne pourra être tenu responsable des erreurs susceptibles de les affecter.

Ce rapport ne peut être reproduit, sinon en entier, sauf accord de l'Institut.

RÉSUMÉ

Le BioMonitoring Humain Wallon (BMH-Wal) est un programme réalisé par un consortium scientifique composé du Centre Hospitalier Universitaire de Liège, de l'Université Catholique de Louvain, des Cliniques Universitaires Saint-Luc, de Sciensano et de l'Institut Scientifique de Service Public. Il répond au souhait du Gouvernement Wallon de disposer de valeurs de référence sur l'exposition des wallon.ne.s à un certain nombre de polluants et de substances chimiques présents dans l'environnement. Après une première phase du programme qui s'est déroulée en 2019-2020 et qui se focalisait sur les nouveau-nés, les adolescents de 12 à 19 ans et les adultes de 20 à 39 ans, une deuxième phase a ensuite ciblé les enfants de 3 à 5 ans et de 6 à 11 ans. Dix métaux, cinq bisphénols, dix métabolites de HAPs, six métabolites de pesticides organophosphorés, cinq métabolites de pesticides pyréthrinoïdes, le glyphosate et son métabolite l'AMPA ont été étudiés dans l'urine des participants.

Entre novembre 2020 et juin 2021, 300 enfants de 3 à 5 ans et 302 enfants de 6 à 11 ans, répartis sur les cinq provinces wallonnes, ont participé à la phase 2 du projet BMH-Wal. Le questionnaire complété par les participants et leurs parents a permis de décrire le statut socio-économique des participants ainsi que d'autres paramètres importants pour l'élaboration de valeurs de référence comme la consommation de poisson dans les jours qui précèdent le prélèvement d'urine. Les résultats descriptifs des niveaux d'imprégnation sont présentés dans ce rapport ainsi qu'une comparaison aux niveaux mesurés dans d'autres régions ou pays.

Des valeurs de référence ont été établies pour l'ensemble des substances analysées sauf pour deux bisphénols (BPP et BPZ), un métabolite de HAPs (2-hydroxyfluorène), un métabolite de pesticide organophosphoré (DEDTP) et un métabolite de pesticide pyréthrinoïde (4F-3-PBA) en raison de taux de détection trop faibles.

Globalement, les résultats obtenus pour les marqueurs mesurés dans le cadre de cette phase 2 du premier programme de Biomonitoring Humain Wallon sont pour la plupart proches de ceux rapportés dans d'autres études nationales ou internationales, voire inférieurs pour les substances qui ont subi, ces dernières années, des restrictions au niveau belge et/ou européen.

Mots clés : BMH-Wal ; biomonitoring ; Wallonie ; imprégnation ; exposition ; environnement ; biomarqueurs ; métaux ; HAPs ; pesticides ; bisphénols ; enfants ; population générale ; urine.

Citation suggérée : Jacques A., Pirard C., Hoet P., Ruthy I., Maggi P., Charlier C., Haufroid V., Demaegdt H., Cheyns K., Remy S. BioMonitoring Humain Wallon BMH-Wal, détermination des valeurs de référence pour la population wallonne, phase 2 : enfants 3-5 ans et enfants 6-11 ans. Rapport RP1-RAP-22-03536. Janvier 2023. 52p.

AUTEURS

INSTITUT SCIENTIFIQUE DE SERVICE PUBLIC (ISSEP)

JACQUES Aline, attachée, Cellule Environnement-Santé, Direction des Risques Chroniques.

RUTHY Ingrid, attachée, Cellule Environnement-Santé, Direction des Risques Chroniques.

MAGGI Patrick, attaché, Cellule Environnement-Santé, Direction des Risques Chroniques.

REMY Suzanne, responsable, Cellule Environnement-Santé, Direction des Risques Chroniques.

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN (UCLouvain)

HOET Perrine, Louvain Centre for Toxicology and Applied Pharmacology (LTAP), Institute of Experimental and Clinical Research (IREC).

CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC (CUSL)

HAUFROID Vincent, Laboratoire de Biochimie Analytique.

DEUMER Gladys, Laboratoire de Biochimie Analytique.

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE LIÈGE (CHU LIÈGE)

PIRARD Catherine, responsable scientifique, Laboratoire de Toxicologie clinique, médico-légale, de l'environnement et en entreprise.

CHARLIER Corinne, cheffe de service, Laboratoire de Toxicologie clinique, médico-légale, de l'environnement et en entreprise.

SCIENSANO

DEMAEGDT Heidi, scientifique, Service Trace Elements and Nanomaterials

CHEYNS Karlien, responsable, Service Trace Elements and Nanomaterials.

Contact : biomonitoring@issep.be

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier l'ensemble des participants au projet BMH-Wal et leurs parents ainsi que les écoles maternelles et primaires qui nous ont permis d'inclure ces participants.

Merci également à Léa Champon, Gianni Carrea, Philippe Roelandt, Michel Jacobs et Jérémy Flament de l'ISSeP pour leurs précieuses contributions.

Enfin, merci à la CPES, l'Iweps et au VITO pour leur appui scientifique.

TABLE DES ACRONYMES

METAUX

As : arsenic
AsT : arsenic total / Asi : arsenic inorganique / DMA : acide diméthylarsinique / MMA : acide monométhylarsonique
Cd : cadmium
Cr : chrome
CrIII : chrome trivalent / CrVI : chrome hexavalent
Cu : cuivre
Hg : mercure
Ni : nickel
Pb : plomb
Se : sélénium
Tl : thallium
Zn : zinc

BISPHENOLS

BPA : bisphénol-A
BPS : bisphénol-S
BPZ : bisphénol-Z
BPF : bisphénol-F
BPP : bisphénol-P

HAPs : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques

PESTICIDES

AMPA : acide aminométhylphosphonique
OPs : pesticides organophosphorés
DAPs : dialkylphosphates
DEP : diéthylphosphate
DETP : diéthylthiophosphate
DEDTP : diéthylthiophosphate
DMTP : diméthylthiophosphate
DMDTP : diméthylthiophosphate
TCPy : 3,5,6-trichloro-2-pyridinol
PYR : pesticides pyréthriinoïdes
c-DCCA : acide cis-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique
t-DCCA : acide trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique
3-PBA : acide 3-phénoxybenzoïque
DBCA : cis-3(2,2-dibromovinyle)-2,2-diméthylecyclopropanoïque
4-F-3-PBA : acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque

µg/g créat : microgramme/gramme de créatinine

µg/L : microgramme/litre

GC-MS : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

IC : intervalle de confiance

ICP-MS : spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif

LOQ : limite de quantification

MG : moyenne géométrique

N : nombre de participants

P5, P10, P25, P50, P75, P90, P95 : percentile 5, 10, 25, 75, 90 et 95 respectivement

QC : quality control

VRS : valeur de référence sanitaire

VR95 : valeur de référence d'exposition

BHUL : Biothèque Hospitalo-Universitaire de Liège
BMH-Wal : BioMonitoring Humain Wallon
CHMS : Canadian Health Measures Survey (Canada)
CHU-Liège Toxicologie : Service hospitalo-universitaire de Toxicologie clinique, médico-légale, de l'environnement et en entreprise du Centre Hospitalier Universitaire
CIRC : Centre international de Recherche sur le Cancer (IARC en anglais): <https://www.iarc.who.int/>
ECHA : Agence européenne des produits chimiques : <https://echa.europa.eu/>
ENNS : Etude Nationale Nutrition Santé (France)
ESTEBAN : Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition (France)
EXPOPESTEN : EXposition de la POpulation aux PESTicides Environnementaux
FLEHS : Flemish Environment and Health Study (Belgique)
GerES : German Environmental Survey (Allemagne)
HBM4EU : European Human Biomonitoring Platform: <https://www.hbm4eu.eu/>
IFCC-LM : International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: <https://www.ifcc.org/>
ISSEP : Institut Scientifique de Service Public : <https://www.issep.be>
IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry: <https://iupac.org/>
IWEPS : Institut wallon de l'évaluation, de la prospective et de la statistique : <https://www.iweeps.be/>
NHANES : National Health and Nutritional Examination Survey (USA)
PARC : Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals
Sciensano - Unité Eléments-traces de Sciensano
UCLouvain : LTAP: Louvain Centre for Toxicology and Applied Pharmacology (LTAP) – Université Catholique de Louvain (UCLouvain)
CUSL : Laboratoire de Biochimie Analytique des Cliniques Universitaires Saint-Luc

INTRODUCTION

Le biomonitoring humain consiste en la mesure de substances ou de leurs métabolites dans des fluides ou tissus humains (sang, urine, cordon ombilical, cheveux, ...). Il permet d'obtenir une estimation de l'exposition interne et globale des personnes aux substances, toutes sources et voies d'exposition confondues. A ce titre, le biomonitoring est particulièrement utile pour le suivi des substances largement distribuées dans l'environnement intérieur et extérieur (eau, air, sol) mais également dans l'alimentation et les produits de la vie quotidienne. Les données collectées lors de campagnes de biomonitoring permettent de suivre l'évolution au fil du temps de l'exposition de la population aux substances, de repérer les points noirs environnementaux, de surveiller l'exposition des populations vulnérables et de soutenir la mise en œuvre et le développement de politiques qui minimisent l'exposition aux polluants et à des produits chimiques dangereux.

En Wallonie, plusieurs programmes de biomonitoring ont été menés depuis 2005¹. Jusqu'en 2013, les études ont concerné des situations locales relatives à des populations exposées aux métaux présents dans le sol. D'autres études ont ensuite vu le jour. Ainsi, l'université catholique de Louvain (UCLouvain) (Hoet et al., 2013) a réalisé un biomonitoring destiné à identifier des valeurs de référence belges pour les métaux dans l'urine d'adultes. En 2018, le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Liège (Pirard et al., 2018) a publié les résultats d'un biomonitoring relatif à l'exposition aux perturbateurs endocriniens d'un échantillon d'environ 200 adultes. La même année, le projet EXPOPESTEN (Giusti et al., 2018 ; Pirard et al., 2020) entrepris par l'Institut Scientifique de Service Public (ISSeP) a mis en évidence des résultats d'imprégnation en pesticides pour 250 enfants de 9 à 12 ans provenant de 5 localités wallonnes. En 2020, l'UCLouvain a, cette fois, produit des valeurs de référence pour les métaux dans le sang de la population adulte belge (Hoet et al., 2020).

En 2019, le Gouvernement wallon a confié la coordination et la mise en place d'un programme de biomonitoring humain intitulé BMH-Wal (BioMonitoring Humain Wallon) à l'ISSeP. Pour mener à bien ce projet, l'ISSeP s'est adjoint les services du laboratoire de toxicologie du CHU de Liège, du laboratoire de Biochimie Analytique des Cliniques Universitaires Saint-Luc et de l'UCLouvain (UCLouvain-CUSL) et de l'unité Eléments-Traces de Sciensano. Les résultats de la phase I du projet BMH-Wal (BMH-Wal 1), qui ciblait 3 catégories d'âge de la population wallonne (les nouveau-nés, les adolescents de 12 à 19 ans et les adultes de 20 à 39 ans) ont été présentés publiquement en octobre 2021. L'ensemble des rapports est disponible sur le site web de l'ISSeP (<https://www.issep.be/biomonitoring/>). Le présent document rapporte les résultats de la phase II (BMH-Wal 2) où 2 autres catégories d'âge ont été étudiées : les enfants de 3 à 5 ans et les enfants de 6 à 11 ans.

Les efforts conjoints de 30 pays européens, de l'Agence européenne pour l'environnement et de la Commission européenne ont permis de créer un projet commun appelé HBM4EU (2017-2021) dont un des enjeux majeurs consiste à harmoniser les procédures de biomonitoring humain dans les pays participants afin de fournir aux décideurs politiques des données comparables quant à l'exposition humaine aux produits chimiques en Europe et orienter les politiques communautaires. Les guidelines produites dans le cadre de HBM4EU pour la réalisation des différentes étapes d'un Biomonitoring constituent un cadre de référence méthodologique pour le projet BMH-Wal.

¹ Parmi eux figurent également les participations de la Wallonie aux études de l'OMS (études concernant les POPs dans le lait maternel) et au programme COPHES/DEMOCOPHES.

En mai 2022, le partenariat européen pour l'évaluation des risques liés aux substances chimiques (PARC), dont l'ISSeP fait partie, est lancé. Il regroupe plus de 200 partenaires scientifiques venus de 28 pays ainsi que des agences de l'Union européenne. Le partenariat a pour ambition de mettre en place une évaluation des risques des substances de nouvelle génération, intégrant à la fois la santé humaine et l'environnement, dans une approche « Une seule santé-One Health ». Pour ce faire, il s'appuiera sur les connaissances acquises dans le cadre de HBM4EU.

L'objectif principal du projet BMH-Wal est la détermination de valeurs de référence d'exposition. Une valeur de référence renseigne sur le niveau d'imprégnation d'une population particulière, à une substance chimique à un moment donné. Elle fixe une limite arbitraire entre le « bruit de fond » d'exposition à la substance d'intérêt dans la population d'étude et la partie supérieure des niveaux d'exposition. Elle reflète donc une concentration biologique seuil au-delà de laquelle le niveau d'exposition de la population est estimé élevé mais elle ne donne aucune information sur l'existence ou la possibilité de survenue d'un quelconque effet sanitaire associé à ce niveau d'exposition. Les valeurs de référence d'exposition sont nécessaires pour interpréter les données acquises lors de campagnes de biomonitoring : elles permettent la comparaison des données d'imprégnation des individus à celles d'une population de référence et l'identification d'individus surexposés par rapport à cette population de référence.

Le concept de valeur de référence a été introduit par Grasbeck et Saris en 1969 (Grasbeck et Saris, 1969). Ce concept a remplacé celui des valeurs dites normales qui reposait sur l'hypothèse erronée de distribution normale des paramètres biologiques. Entre 1980 et 2000, des recommandations internationales ont été publiées par l'IFCC-LM (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) sur la production des valeurs de référence, puis révisées en 2008. L'IFCC-LM préconise la détermination des P2.5 et P97.5 comme intervalle de référence avec un intervalle de confiance de 90% via des méthodes statistiques non paramétriques, sur un échantillon d'au moins 120 individus (Solberg, 1987). En 1997, l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) recommande l'utilisation d'un intervalle de couverture de 0.95 avec une incertitude de couverture à un niveau de confiance de 95%. Cette méthode permet le calcul de valeurs de référence sur des échantillons de moins de 120 individus (Poulson, 1997). S'inspirant des recommandations récemment publiées par HBM4EU (délivrable D10.5) et de leur expérience dans le domaine, les partenaires du projet BMH-Wal ont adopté une méthodologie commune pour l'élaboration des valeurs de référence (voir Avant-propos).

Les substances étudiées dans le programme BMH-Wal sont des substances émergentes (substances prioritaires selon HBM4EU, perturbateurs endocriniens retenus par Pirard et al. 2018 et métabolites de pesticides) et des substances classiques² (métaux, hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs), polychlorobiphényles (PCBs), polluants organiques persistants (POPs)). Elles sont mesurées dans le sang et/ou l'urine des participants. Pour la phase II, en raison de la complexité de réalisation du prélèvement sanguin chez les enfants de 3 à 11 ans, seules les urines ont été prélevées. Ainsi, seules les substances analysables dans les urines ont été étudiées. Il n'est cependant pas exclu de réaliser un prélèvement sanguin chez les enfants, lors d'une phase ultérieure du projet.

² On entend par substances « classiques » les substances pour lesquelles l'exposition et les risques sanitaires pour les Wallons restent difficiles à cerner alors même que les données environnementales sont abondantes et que des législations d'interdiction ou de réduction sont en vigueur.

Métaux (Mercure (Hg), Cadmium (Cd), Plomb (Pb), Arsenic³ (As), Chrome (Cr), Cuivre (Cu), Nickel (Ni), Sélénium (Se), Thallium (Tl), Zinc (Zn)) : Les métaux sont naturellement présents dans la croûte terrestre. Ils sont libérés dans notre environnement par des processus tels que l'érosion, les éruptions volcaniques mais aussi par des activités humaines telles que les extractions minières, la sidérurgie, la métallurgie, l'industrie ou l'agriculture. Certains éléments dont le Cu, le Se et le Zn sont essentiels pour l'homme, leur déficit peut causer des troubles fonctionnels ou structuraux, des désordres métaboliques, immunitaires et/ou des symptômes plus caractéristiques. Ils sont cependant également responsables d'une toxicité lorsqu'ils sont apportés en excès. Le nickel est un élément indispensable à la croissance de nombreuses espèces de micro-organismes et de plantes, mais chez l'Homme, son caractère essentiel reste discuté. Le Hg, l'As, le Cd, le Tl et le Pb n'ont pas de rôle physiologique ou métabolique connu chez l'homme et leur présence dans l'organisme peut provoquer de nombreux dysfonctionnements et diverses maladies.

Bisphénols (BPA, BPS, BPZ, BPF et BPP) : Les bisphénols sont des composés chimiques utilisés dans la fabrication de matières plastiques et dans certaines résines époxy qui recouvrent l'intérieur des boîtes de conserve. Il se retrouvent dans un grand nombre de biens de consommation (équipements de sport, boîtes des CD et DVD, équipements de sécurité, pièces automobiles) et dans les contenants alimentaires (bouteille et vaisselle en plastique). Le BPA est le plus utilisé mais depuis les différentes restrictions dans certaines de ces applications, l'emploi d'autres bisphénols comme le BPS ou le BPF augmente (Chen et al., 2016). Les bisphénols peuvent être absorbés par voies digestive et cutanée. Une fois dans l'organisme, ils sont métabolisés par des enzymes glucuronyl transférases et sulfotransférases. Ces métabolites conjugués sont rapidement éliminés dans les urines (Chen et al., 2016 ; Vandenberg et al., 2007). Le BPA a été identifié comme ayant des propriétés de perturbation endocrinienne pour la santé humaine par le comité des Etats membres de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA).

HAPs (1- et 2- naphthols, 2-, 3- et 9-hydroxyfluorènes, 1-, 2-, 3- et 4-hydroxyphénanthrènes, 1-hydroxypyrrène) : Les HAPs sont des polluants environnementaux omniprésents générés principalement lors de la combustion incomplète de matières organiques (charbon, pétrole et bois par exemple). Les sources d'exposition aux HAPs sont la proximité de sources de combustion intense (routes à fort trafic, incinérateurs de déchets, sites industriels), l'utilisation de combustibles solides pour le chauffage domestique et l'alimentation. En effet, les HAPs peuvent être présents dans la chaîne alimentaire suite à une contamination environnementale ou peuvent se former lorsque les denrées alimentaires entrent directement en contact avec des produits de combustion (cuisson au barbecue, fumage ou salaisons). De nombreux HAPs sont cancérigènes ou suspectés de l'être. Les HAPs sont initialement transformés en époxydes, qui sont convertis en dérivés de dihydrodiol et en phénols. Ces métabolites hydroxylés sont excrétés dans l'urine à la fois sous forme de métabolites hydroxylés libres et conjugués (glucuronides et sulfates) (Becher et Bjorseth, 1983).

Métabolites des pesticides organophosphorés (diéthylphosphate (DEP), diéthylthiophosphate (DETP), diéthylidithiophosphate (DEDTP), diméthylthiophosphate (DMTP), diméthylidithiophosphate (DMDTP), 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCPy)) : Les pesticides organophosphorés (OPs) sont des composés organiques contenant du phosphore. Ils sont utilisés en tant que pesticide depuis le début des années 1950 et se sont imposés rapidement par leur grande efficacité, notamment contre les insectes et leur

³ L'arsenic existe sous de nombreuses formes chimiques inorganiques et organiques ayant un métabolisme et une toxicité très différents. Pour le projet BMH-Wal phase II, c'est l'arsenic total qui a été dosé dans l'urine des participants.

rapide dégradation dans l'environnement. Ils sont employés dans de nombreux pays en agriculture, horticulture, dans le domaine forestier, pour l'extermination de « nuisibles », l'entretien paysager, dans la pratique vétérinaire, dans le milieu industriel et domestique. La population est principalement exposée via l'alimentation mais aussi durant l'utilisation domestique ou le jardinage. Les pesticides organophosphorés ont des effets toxiques sur le système nerveux des vertébrés. En effet, ces composés neurotoxiques inhibent de manière irréversible l'acétylcholinestérase provoquant en cas d'intoxication aiguë un « syndrome cholinergique » sévère, dans lequel l'accumulation d'acétylcholine entraîne des signes périphériques tels qu'une augmentation de la transpiration et de la salivation, une bronchoconstriction, un myosis, une augmentation de la motilité gastro-intestinale et des tremblements; des effets sur le système nerveux central tels que des étourdissements, de la confusion mentale et, éventuellement, des convulsions et la mort peuvent aussi survenir en cas d'intoxication aiguë (HBM4EU priority substances, Krieger 2001). La plupart des organophosphorés sont rapidement métabolisés dans le foie en dérivés oxydés (responsables de l'inhibition des cholinestérases qui leur confère l'effet insecticide) et hydrolysés en alkyl et dialkylphosphates (DAPs) qui sont éliminés dans les urines. Ces métabolites urinaires DAPs, communs à plusieurs organophosphorés, sont les indicateurs biologiques les plus utilisés pour mesurer une exposition récente. D'autres métabolites formés comme le 3,5,6-trichloro-TCPy sont spécifiques à un organophosphoré (le chlorpyrifos dans ce cas-ci) (Fréry et al., 2011 ; ISSeP EXPOPESTEN 2018).

Métabolites des pesticides pyréthrinoïdes (acides cis- et trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique (c- et t-DCCA), acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA), cis-3(2,2-dibromovinyle)-2,2-diméthylcyclopropanoïque (DBCA), acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque (4-F-3-PBA)) : Les pesticides pyréthrinoïdes sont les analogues synthétiques des pyréthrines, qui sont des substances naturelles présentes dans les fleurs de chrysanthème. Ils sont aujourd'hui parmi les insecticides les plus utilisés contre une grande variété d'insectes. Ils sont employés en agriculture, horticulture, dans le domaine forestier, en santé publique (dans les hôpitaux). Ils sont aussi utilisés comme insecticide domestique (également dans les lotions cutanées et les shampoings pour traiter les poux et la gale) et pour la protection des textiles tels que les tapis. L'exposition de la population générale aux insecticides pyréthrinoïdes provient principalement de l'alimentation ou de leur utilisation domestique. Une fois absorbés par voie digestive ou pulmonaire, les pyréthrinoïdes sont rapidement hydrolysés dans le tube digestif et le foie, ensuite oxydés et/ou conjugués, et éliminés dans l'urine. Le dosage des métabolites urinaires qui peuvent être communs à plusieurs insecticides (3-PBA par exemple) ou spécifiques (DBCA par exemple) reflètent une exposition récente (Fréry et al., 2011 ; ISSeP EXPOPESTEN 2018).

Glyphosate et son métabolite l'acide aminométhylphosphonique (AMPA) : Le glyphosate est un herbicide total foliaire systémique, c'est-à-dire un herbicide non sélectif absorbé par les feuilles et ayant une action généralisée. C'est actuellement l'herbicide le plus employé dans le monde (essentiellement en application sur les terres agricoles avant les semis ou le repiquage d'une plante, et sur les voies ferrées). Ses effets sur la santé humaine et sur l'environnement sont controversés. Aujourd'hui, le glyphosate est en sursis en Europe. Des états comme la France et la Belgique ont déjà pris certaines dispositions comme, par exemple, son interdiction pour une utilisation par les particuliers dans les jardins. Dans les plantes et dans l'environnement, le glyphosate est principalement dégradé en acide aminométhylphosphonique (AMPA). Chez l'homme, le glyphosate est rapidement mais incomplètement absorbé après administration orale. Le glyphosate absorbé est peu métabolisé et rapidement excrété sous forme inchangée dans l'urine. Si les résidus de glyphosate

et AMPA dans les aliments constituent la principale source d'exposition, la population générale peut aussi être affectée via la contamination de l'approvisionnement en eau (principalement AMPA), l'utilisation pour le jardinage domestique et la dérive des zones agricoles pour les résidents proches des champs traités (Connolly et al., 2020 ; HBM4EU priority substances ; IPCS, 1994).

MATÉRIEL ET MÉTHODE

1. TYPE D'ÉTUDE

Le programme de biomonitoring humain wallon, BMH-Wal, est une étude transversale, en population générale, qui a pour vocation d'être répétée avec un intervalle de temps d'environ 5 à 7 ans.

2. POPULATION ET ZONE D'ÉTUDE

La zone d'étude correspond au territoire wallon. La population wallonne a été classée en différentes catégories d'âge telles qu'elles sont proposées par le projet HBM4EU : nouveau-nés, 3-5 ans, 6-11 ans, 12-19 ans, 20-39 ans, 40-59 ans, 60-79 ans.

La deuxième phase, objet du présent document, se focalise sur 2 catégories d'âge : les enfants de 3 à 5 ans et les enfants de 6 à 11 ans. L'effectif visé est l'effectif minimum recommandé par HBM4EU en matière de puissance statistique, soit 300 individus par catégorie (150 ♀ et 150 ♂).

La participation volontaire au biomonitoring a été privilégiée à la randomisation pour tenir compte du planning établi concernant le recrutement. Pour obtenir un échantillon le plus représentatif de la population, le nombre de participants a été déterminé pour chacune des 5 provinces wallonnes selon leur densité de population (tableau 1). Au sein de chaque province, un second niveau de répartition a été appliqué, lié à la typologie des communes (typologie des communes selon leur degré de densité de la population, établie par Iweps, 2016).

Entités administratives	Population totale (%)	Effectif attendu par entité	Effectif par classe d'âge	
			3-5 ans	6-11 ans
Rég. wallonne	3.602.216 (100)	600	300	300
Prov. Liège	1.098.688 (30,5)	184	92	92
Prov. Namur	489.204 (13,6)	80	40	40
Prov. Hainaut	1.337.157 (37,1)	222	111	111
Prov. Brabant Wallon	396.840 (11,0)	66	33	33
Prov. Luxembourg	280.327 (7,8)	48	24	24

Note : les chiffres s'entendent pour la population de droit au premier juillet de l'année 2016

TABLEAU 1 : RÉPARTITION DE LA POPULATION WALONNE PAR PROVINCE EN 2016

3. SÉLECTION ET RECRUTEMENT DES PARTICIPANTS

Le recrutement a été réalisé par l'entremise d'écoles maternelles et primaires, jouant le rôle d'intermédiaire avec le public cible, réparties sur le territoire wallon.

La période de recrutement, prélèvements et enquêtes de BMH-Wal 2 s'est étendue de mi-novembre 2020 à début juin 2021, soit sur une période de l'année similaire à la campagne réalisée lors de la phase I du programme (BMH-Wal 1).

Pour pouvoir se porter volontaire et ainsi participer à l'étude, il était nécessaire de respecter plusieurs critères (critères d'inclusion et critères d'exclusion).

Critères d'inclusion

- Résider en Wallonie depuis au moins 5 ans ou depuis sa naissance pour la catégorie '3-5 ans' ;
- Appartenir à une des classes d'âge retenues au moment de l'inclusion ;
- Résider dans un ménage ordinaire et être joignable par téléphone ;
- Résider au moins 4 jours par semaine dans une même résidence/commune ;
- Etre en mesure de comprendre et parler le français ;
- Etre en mesure de donner son consentement. Pour les mineurs d'âge, l'accord de participation écrit est donné et le consentement signé par les parents de l'enfant (ou par son tuteur légal) ;
- Avoir donné son accord de participation écrit à la totalité de l'étude, c'est-à-dire avoir accepté de réaliser le volet enquête par questionnaire, les prélèvements biologiques, les analyses pour les phases 1 et 2, le stockage des échantillons. Pour les mineurs d'âge, l'accord de participation écrit est donné et le consentement signé par les parents de l'enfant (ou par son tuteur légal)

Critères d'exclusion

- Etre atteint d'une pathologie rendant impossible la réalisation de l'étude ;
- Avoir prévu de déménager dans les 3 mois suivant l'inclusion hors des zones géographiques de l'étude (hors Région Wallonne) ;
- Faire partie d'un ménage dont l'un des membres a participé au projet BMH-Wal ;
- Effectif atteint par catégorie de densité ou d'âge.

Une procédure de sélection et de recrutement des participants a été mise au point. Dans chacune des communes ciblées, l'ensemble des écoles maternelles et primaires étaient classées selon un ordre de contact établi de façon aléatoire. Les directions des écoles étaient contactées par téléphone. Un mail reprenant les modalités et les objectifs de l'étude était envoyé ensuite. Lorsqu'une école déclinait l'invitation à participer, la suivante sur la liste était contactée.

L'accord de la direction obtenu et celui de l'échevin de l'enseignement communal (le cas échéant), l'information était dispensée aux élèves et à leurs parents via divers canaux. Après inscription des élèves, la sélection a été faite sur base des critères définis ci-dessus. Chaque participant (via ses parents/tuteur) était ensuite prévenu individuellement par l'équipe BMH-Wal.

4. COLLECTE D'URINE

Préalablement à tout prélèvement biologique, un des parents/tuteurs légaux de chaque participant a lu, complété et signé l'attestation de consentement éclairé, comme prévu par le Comité d'éthique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège qui a approuvé le protocole d'étude de cette phase II le 21 septembre 2020. Durant tout le processus de sélection et de collecte des données, une attention très grande a été portée à la question de la protection des données et à l'anonymisation.

Pour collecter l'urine, un flacon primaire en polyéthylène d'une capacité de 100mL a été utilisé. Un aliquotage a été effectué selon la répartition suivante, quand le volume de l'échantillon le permettait : 2 tubes de 15mL en polypropylène pour le CHU de Liège et 2 tubes de 14mL en polypropylène pour l'analyse des métaux par les CUSL. La quantité d'urine restante a été stockée à -20°C pour d'éventuelles futures analyses. Avant leur utilisation, les tubes de 14mL, tout comme le pot primaire de 100mL, étaient systématiquement lavés avec une solution contenant 10% de HNO₃ afin d'éliminer toutes traces de métaux. Ils étaient ensuite été rincés à l'eau nanopure et séchés sur un papier-filtre, en étuve.

Une fois prélevés, les échantillons d'urine étaient conservés au maximum 4 jours à une température maximale de 6°C avant d'être acheminés au CHU de Liège ou congelés à une température de -20°C (en attente d'un transfert réfrigéré par lots vers les CUSL). Les échantillons étaient étiquetés à l'aide d'un code unique afin de garantir leur anonymisation. Seuls les responsables du projet ont connaissance et accès aux informations d'identification, indispensables pour assurer la restitution des résultats. L'ISSeP s'est associé à la Biothèque Hospitalo-Universitaire de Liège (BHUL) afin de veiller à la traçabilité de chaque échantillon corporel humain prélevé dans le cadre de BMH-Wal.

5. INFORMATIONS COLLECTÉES PAR QUESTIONNAIRE

Outre le prélèvement d'échantillons biologiques, un des parents/tuteurs légaux de chaque participant devaient compléter un questionnaire. Il reprend des questions portant sur les caractéristiques sociodémographiques, l'alimentation, certains facteurs de risque de maladies chroniques, la prise de compléments alimentaires, l'environnement, l'habitation et les comportements de vie le statut tabagique (tabagisme passif chez les enfants) ou l'usage de pesticides à domicile.

Le questionnaire utilisé lors de la phase 2 est similaire au questionnaire de la phase 1 et comporte au total 123 questions. Il a été informatisé en novembre 2020.

Le questionnaire et les flacons d'urine sont identifiés avec une série d'étiquettes autocollantes pré-identifiées comportant le numéro unique d'identification du participant au moment de la collecte des échantillons.

6. ANALYSES CHIMIQUES DES BIOMARQUEURS D'EXPOSITION

Les métaux, hormis le mercure, ont été dosés dans le laboratoire de Biochimie Analytique au sein du Département des laboratoires cliniques des Cliniques Universitaires Saint-Luc au moyen d'une méthode par plasma à couplage inductif avec détection par spectrométrie de masse en tandem (ICP-MS/MS) sur un équipement Agilent 8900 Triple Quadrupole ICP-MS. Les échantillons urinaires (500 µL de prise d'échantillon) ont été dilués quantitativement (1+9) avec une solution HNO₃ 1%, HCL 0,5% dans l'eau nanopure qui contenait les différents standards internes (Sc, Ge, Rh et Ir). Lors de chaque série d'analyse, des contrôles internes de concentration 0,50 µg/L, 1,00 µg/L, 5,00 pg/L ont été analysés au début et à la fin de chaque run. De la même manière, trois contrôles certifiés ont été analysés au début et à la fin de chaque série d'analyse (ICP1804, ICP1905, ClinChek®-Control). Les contrôles de qualité externe, le German External Quality Assessment Scheme (G-EQUAS) et le contrôle organisé par HBM4EU pour le Cd et le Cr attestent de la compétence du laboratoire de Biochimie Analytique pour l'analyse des métaux urinaire.

Le dosage des bisphénols, du mercure, des HAPs, des métabolites de pesticides dans l'urine ont été réalisés dans le laboratoire de toxicologie du CHU de Liège.

Le dosage du bisphénol-A (BPA), bisphénol-S (BPS), bisphénol-F (BPF), bisphénol-P (BPP) et bisphénol-Z (BPZ) a été réalisé dans 3 mL d'urine après hydrolyse enzymatique (β -glucuronidase et sulfatase en présence de tampon acétate de sodium 1M ajusté à pH=5). Les composés subissent une première étape d'extraction en phase solide (SPE Oasis HLB). Après élution par un mélange de méthanol et dichlorométhane (v/v 1/1), l'éluat est évaporé à sec à 30°C sous un léger flux d'azote. Les composés sont alors repris par de l'eau en milieu basique (KOH), avant d'être extraits par de l'acétate d'éthyle.

L'extrait évaporé est dérivé au MSTFA, avant d'être injecté en chromatographie gazeuse couplée à un spectromètre de masse en tandem (GC-MS/MS) sur un instrument 7000A GC/MS Triple Quad (Agilent Technologies), équipé d'une colonne capillaire HP-5MS (30 m×0.25 mm i.d.×0.25 µm), et opérant en Multiple Reaction Monitoring. Pour chaque bisphénol, 2 transitions sont suivies pour la quantification et la qualification. La quantification est réalisée par dilution isotopique en utilisant l'isotope BPS-d8 pour le BPS, et le BPA-d14 pour tous les autres bisphénols. La courbe de calibration est constituée de 8 points, et construite dans de l'eau LC/MS fortifiée à des concentrations croissantes allant de 0.05 à 10 µg/L pour le BPF, BPS, BPZ et BPP, et de 0.25 à 50 µg/L pour le BPA. Ces points de calibration sont extraits comme des échantillons réels. Chaque séquence inclut la courbe de calibration, un blanc réactif (eau LC/MS), 2 contrôles de qualité maison (eau LC/MS fortifiée à 0.75 et 15 µg/L pour le BPA, et 0.15 et 3 µg/L pour tous les autres bisphénols), 2 matériels provenant d'anciens programmes de Contrôles Externes (1 G EQUAS 14/15A ou 14/15B organisé par the Institute and Out-Patient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine of the University Erlangen-Nuremberg ; et 1 OSEQAS provenant de l'Institut National de Santé Publique du Québec), et 30 échantillons inconnus.

Le dosage quantitatif du mercure dans l'urine est réalisé en oxydant l'échantillon par un réactif bromate-bromure (décomposition des composés mercure organiques), avant analyse sur un FIMS-400 (Flow Injection Mercury System) qui consiste en un spectromètre à absorption atomique (lampe à mercure paramétrée à 253.7 nm) couplé à un système d'injection FIAS-400 et un Autosampler S10 (Perkin-Elmer). Le volume de la boucle est de 500 µL, et le diamètre intérieur des tubes de la pompe péristaltique est de 1,52 mm pour l'échantillon et le réactif vecteur (acide chlorhydrique 1,2 M) et 1,14 mm pour le KMnO₄ et le borohydrure de sodium. Chaque séquence d'échantillons inclut une courbe de calibration de 7 points constituée d'eau PI fortifiée à des concentrations allant de 0.25 à 10 µg/L, un blanc réactif (eau PI), 2 contrôles de qualité maison (eau PI fortifiée à 2.5 et 7.5 µg/L), un matériel provenant d'anciens programmes de Contrôles Externes G EQUAS 8B (Institute and Out-Patient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine of the University Erlangen-Nuremberg), et de maximum 20 échantillons inconnus.

Le dosage des 1- et 2-naphtols (métabolites du naphthalène), des 2-, 3-, et 9- hydroxyfluorènes (métabolites du fluorène), des 1-, 2-, 3-, et 4-hydroxyphénanthrènes (métabolites du phénanthrène), et du 1-hydroxypyrene (métabolites du pyrene) dans 1 mL urine est réalisé par une double extraction liquide-liquide à l'aide d'un mélange pentane-toluène (v/v 80/20) après hydrolyse enzymatique (β-glucuronidase et sulfatase en présence de tampon acétate de sodium 1M ajusté à pH=5). L'extrait évaporé est dérivé au MSTFA (1/2h à 60°C), avant d'être injecté en chromatographie gazeuse couplée à un spectromètre de masse en tandem (GC-MS/MS) sur un instrument 7000A GC/MS Triple Quad (Agilent Technologies), équipé d'une colonne capillaire HP-5MS (30 m×0.25 mm i.d.×0.25 µm), et opérant en Multiple Reaction Monitoring. La quantification des métabolites de HAPs est faite par dilution isotopique en utilisant l'isotope 2-naphtol D7 pour les 1- et 2-naphtols, le 4-hydroxyphénanthrène D9 pour les 2-, 3-, 9-hydroxyfluorène et les 1-, 2-, 3-, et 4-hydroxyphénanthrènes, et le 1-hydroxypyrene D9 pour son homologue natif. La courbe de calibration est constituée de 7 points, et construite dans de l'urine synthétique fortifiée à des concentrations croissantes allant de 0.2 à 120 µg/L pour les 1- et 2-naphtols, et de 0.05 à 30 µg/L pour les autres métabolites de HAPs. Ces points de calibration sont extraits comme des échantillons réels. Chaque séquence inclut la courbe de calibration, un blanc réactif (urine synthétique), 2 contrôles de qualité maison (urine synthétique enrichie à 2 niveaux de concentration), 2 matériels provenant d'anciens programmes de Contrôles Externes (1 G EQUAS 14/15 A ou 14/15B organisés par the Institute and Out-

Patient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine of the University Erlangen-Nuremberg ; et 1 OSEQAS provenant de l'Institut National de Santé Publique du Québec), et 30 à 40 échantillons inconnus maximum.

L'acide 3-phenoxybenzoïque (3-PBA), les acides cis- et trans- 3-(2,2-Dichlorovinyl)-2,2-diméthyl-1-Cyclopropane) carboxyliques (c- et t-DCCA), métabolites communs à plusieurs pesticides pyréthrinoïdes, ainsi que l'acide 4-Fluoro-3-phenoxybenzoïque (4-F-3-PBA), métabolite spécifique de la cyfluthrine et l'acide cis-2,2-Diméthyl-3-(2,2-dibromovinyl)cyclopropane carboxylique (DBCA), métabolite spécifique de la cis-deltaméthrine sont dosés dans l'urine (3 mL) par extraction liquide-liquide (tampon $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ pH 7.4 et diéthylether) après hydrolyse enzymatique (β -glucuronidase et sulfatase en présence de tampon acétate de sodium 1M ajusté à pH=5). L'extrait évaporé est dérivé au MTBSFA (1/2h à 70°C), avant d'être injecté en chromatographie gazeuse couplée à un spectromètre de masse en tandem (GC-MS/MS) sur un instrument 7000A GC/MS Triple Quad (Agilent Technologies), équipé d'une colonne capillaire HP-5MS (30 m×0.25 mm i.d.×0.25 μm), et opérant en Multiple Reaction Monitoring. La quantification des métabolites de pesticides pyréthrinoïdes est faite par dilution isotopique en utilisant l'isotope t-DCCA ^{13}C pour les c- et t-DCCA et le DBCA, et le 3-PBA ^{13}C pour le 3-PBA et le 4-F-3-PBA. La courbe de calibration est constituée de 7 points, et construite dans de l'urine synthétique fortifiée à des concentrations croissantes allant de 0.1 à 20 $\mu\text{g/L}$. Ces points de calibration sont extraits comme des échantillons réels. Chaque séquence inclut la courbe de calibration, un blanc réactif (urine synthétique), 2 matériels provenant d'anciens programmes de Contrôles Externes (2 G EQUAS 9A et 9B organisés par the Institute and Out-Patient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine of the University Erlangen-Nuremberg), et 30 à 40 échantillons inconnus maximum.

Le 3,5,6-Trichloro-2-pyridinol (TCPy) est un métabolite spécifique du pesticide organophosphoré chlorpyrifos. De par ses propriétés physico-chimiques, il est dosé avec les métabolites de pesticides pyréthrinoïdes. En plus de la droite, du blanc réactif et des QC maison, un matériel provenant d'anciens programmes de Contrôles Externes (G EQUAS 14/15A ou 4/15B organisé par the Institute and Out-Patient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine of the University Erlangen-Nuremberg) est inclus dans la série de 30 à 40 échantillons inconnus.

Le dosage des dialkylphosphates (diéthylphosphate, diéthylthiophosphate, diéthyl-dithiophosphate, diméthylthiophosphate, diméthyl-dithiophosphate), métabolites communs à plusieurs pesticides organophosphorés est réalisé dans 3 mL d'urine par extraction en phase solide (SPE Oasis WAX 3cc) en utilisant une solution d'acide formique 2% et du méthanol dans les étapes de lavages des cartouches, et une solution d'ammoniac à 5% dans du méthanol pour l'élution des composés. Après évaporation, ceux-ci sont repris par 1 mL d'acétonitrile, et dérivé par du chloro-iodopropane en présence de carbonate de potassium (2h à 65°C). Le surnageant est évaporé, et injecté en chromatographie gazeuse couplée à un spectromètre de masse en tandem (GC-MS/MS) sur un instrument 7000A GC/MS Triple Quad (Agilent Technologies), équipé d'une colonne capillaire HP-5MS (30 m×0.25 mm i.d.×0.25 μm). Le spectromètre de masse opère en Multiple Reaction Monitoring avec la source en mode ionisation chimique positive. La quantification des métabolites de pesticides organophosphorés est faite par dilution isotopique en utilisant pour chacun des métabolites leur homologue deutéré. La courbe de calibration est constituée de 6 points, et construite dans de l'urine synthétique fortifiée à des concentrations croissantes allant de 0.5 à 100 $\mu\text{g/L}$. Ces points de calibration sont extraits comme des échantillons réels. Chaque séquence inclut la courbe de calibration, un blanc réactif (urine

synthétique), 2 matériels provenant d'anciens programmes de Contrôles Externes (2 G EQUAS 9A et 9B organisés par the Institute and Out-Patient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine of the University Erlangen-Nuremberg), et 30 à 40 échantillons inconnus maximum.

Le dosage du glyphosate et de l'acide aminométhylphosphonique (AMPA) est réalisé dans 1 mL d'urine. Les composés subissent une première étape de dérivation au FMOC pendant une nuit en présence de tampon di-sodium tetraborate décahydraté. Après une étape de lavage à l'acétate d'éthyle, ils sont extraits 2 fois par du diéthylether à pH acide, et injectés sur un système UHPLC Acquity (Waters) équipé d'une colonne Acquity BEH C18 de 50 mm, et couplé à un spectromètre de masse Xevo TQ-S opérant en electrospray positif et en Multiple Reaction Monitoring. La quantification du glyphosate et de l'AMPA est faite par dilution isotopique en utilisant respectivement le Glyphosate - 1,2-¹³C₂¹⁵N et l'AMPA ¹³C¹⁵N²D. La courbe de calibration est constituée de 6 points, et construite dans de l'urine synthétique fortifiée à des concentrations croissantes allant de 0.05 à 10 µg/L pour le glyphosate, et de 0.1 à 20 µg/L pour l'AMPA. Ces points de calibration sont extraits comme des échantillons réels. Chaque séquence inclut la courbe de calibration, un blanc réactif (urine synthétique), un contrôle de qualité maison (urine synthétique enrichie), 2 matériels provenant d'anciens programmes de Contrôles Externes (2 G EQUAS 9A et 9B organisés par the Institute and Out-Patient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine of the University Erlangen-Nuremberg), et 40 à 50 échantillons inconnus.

7. DÉTERMINATION DES VALEURS DE RÉFÉRENCE

Une méthodologie a été établie et validée par l'ensemble des partenaires du projet et vise à standardiser la méthode de calcul des valeurs de référence des laboratoires (voir Avant-propos).

La moyenne géométrique, le pourcentage de valeurs inférieures à la limite de quantification (LOQ) et les percentiles 5, 25, 50, 75 et 95 ainsi que les intervalles de confiance à 95% de la moyenne géométrique et du P95 sont déterminés dans un logiciel tableur, type MS Excel ou GraphPadPrism. L'intervalle de confiance (IC) à 95% du P95 est calculé à l'aide d'un test de rang. Les statistiques descriptives seront présentées pour l'ensemble de l'échantillon et pour les différents sous-groupes qui présentent des différences significatives (selon le biomarqueur et en fonction des connaissances actuelles).

L'exclusion des outliers, identifiés à l'aide de la méthode de Tukey modifiée, est réalisée uniquement en cas de problème analytique, d'exposition professionnelle ou extra-professionnelle (prise de compléments alimentaires pour les éléments traces par exemple). Les valeurs inférieures à la limite de quantification sont remplacées par LOQ/2.

Le percentile utilisé pour établir la valeur de référence (notée VR95) est le percentile 95 et son intervalle de confiance à 95%. Le P95 est arrondi en dessous, au sein de l'intervalle de confiance, en conservant au moins deux chiffres significatifs en fonction de la précision de la méthode analytique utilisée.

La comparaison de la distribution des biomarqueurs selon l'âge, le sexe ou d'autres critères (consommation de poisson par exemple) est réalisée au moyen du test non paramétrique de Mann-Whitney pour échantillons non appariés. Afin d'estimer la pertinence d'établir des valeurs de référence VR95 différentes en fonction de ces critères, les P95 ont été comparés au moyen du test Z pour une

proportion (test unilatéral). Les seuils de significativité de ces tests sont fixés à 0.05 pour le Mann-Whitney et 0.001 pour le z-test.

Une valeur de référence ne peut pas être établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance du P95 est inférieure à la LOQ ou si l'effectif est inférieur à 120.

La comparaison des résultats de BMH-Wal à d'autres études nationales et internationales est effectuée sur base de la moyenne géométrique, de la médiane et du P95 pour la comparaison des valeurs de référence. Les études de catégories d'âge semblables, proches géographiquement, récentes et incluant un grand nombre de participants sont privilégiées pour les comparaisons.

8. VALEURS DE RÉFÉRENCE SANITAIRE

Pour certaines substances, une valeur de référence sanitaire a été établie. Ces valeurs de référence sanitaires (notées VRS) permettent d'apprécier le risque sanitaire associé à une exposition. Elles sont dérivées par des groupes d'experts à partir des résultats d'études épidémiologiques et/ou toxicologiques. Elles sont fondées sur les informations scientifiques disponibles au moment de leur élaboration. Il existe différents types de VRS et selon leur provenance, elles n'ont pas exactement la même signification.

Les valeurs HBM sont des VRS proposées par la Commission Nationale de Biomonitoring allemande. Elles sont dérivées au départ de données épidémiologiques ou toxicologiques selon des méthodes scientifiques clairement décrites et sont actualisées régulièrement en fonction de l'évolution des connaissances. Les valeurs HBM sont établies pour la population générale, pour une exposition vie entière à la concentration correspondante ou pour des groupes de population ou des périodes de vie (femme en âge de procréer, enfants, ados, etc). Il existe deux niveaux de valeur HBM : les valeurs HBM I et les valeurs HBM II. Elles peuvent être utilisées pour interpréter des données individuelles et déterminent le besoin d'action. Elles sont définies de la manière suivante (Apel et al, 2017) :

- HBM I : concentration d'une substance dans une matrice biologique à laquelle et en dessous de laquelle, compte tenu des connaissances actuelles, il n'y a pas de risque d'effets néfastes sur la santé et par conséquent pas de nécessité d'action
- HBM II : concentration d'une substance dans une matrice biologique à laquelle et au-dessus de laquelle des effets néfastes sont possible. Des conseils pour réduire l'exposition sont nécessaires ainsi qu'un avis médical

Pour les niveaux de concentration situés entre les valeurs HBMI et HBMI, les effets néfastes ne peuvent être exclus avec suffisamment de certitude. Des valeurs HBM existent pour le mercure urinaire, le cadmium urinaire, le thallium urinaire et le bisphénol A urinaire.

Les différentes VRS utilisées dans le cadre de la phase 2 du programme BMH-Wal figurent dans le tableau 2.

Matrice	Substance	Unité	Valeurs de référence sanitaire		
			HBM I	HBM II	Source
			Enfants	Enfants	
Urine	Cadmium	µg/L	0,5	2	1
	Thallium		5	/	
	Mercure		7	25	
	Bisphénol A		100	/	

(1) Apel et al. 2017.

TABLEAU 2 : VALEURS DE RÉFÉRENCE SANITAIRE BMH-WAL 2

RÉSULTATS

Le recrutement a débuté au mois de novembre 2020 et s'est clôturé début juin 2021. Malgré quelques minimales différences entre l'effectif visé et l'effectif recruté par province, l'effectif de 300 par catégorie d'âge a pu être atteint pour les deux catégories d'âge ciblées.

Entités administratives	Effectif visé par catégorie d'âge	Effectif recruté	
		3-5 ans	6-11 ans
<i>Rég. wallonne</i>	300	300	302
Prov. Liège	92	92	89
Prov. Namur	40	42	43
Prov. Hainaut	111	113	111
Prov. Brabant Wallon	33	29	33
Prov. Luxembourg	24	24	26

TABLEAU 3 : VALEURS DE RÉFÉRENCE SANITAIRE

1. DESCRIPTION DE L'ÉCHANTILLON D'ÉTUDE

Le tableau 4 décrit la province de résidence, le sexe, la nationalité, les revenus du ménage, la situation professionnelle, le niveau d'étude, la catégorie socio-professionnelle et la consommation de poisson dans les 4 jours précédents le prélèvement de l'échantillon BMH-Wal par catégorie d'âge.

	Enfants 3-5 ans (N=300)	Enfants 6-11 ans (N=302)
Province		
Liège	92 (30.7%)	89 (29.5%)
Hainaut	113 (37.7%)	111 (36.8%)
Namur	42 (14.0%)	43 (14.2%)
Brabant Wallon	29 (9.7%)	33 (10.9%)
Luxembourg	24 (8.0%)	26 (8.6%)
Sexe		
Fille	147 (49.0%)	146 (48.3%)
Garçon	153 (51.0%)	156 (51.7%)
Nationalité à la naissance		
Belge	287 (95.7%)	284 (94.0%)
Autre	13 (4.3%)	18 (6.0%)
Revenu du ménage (net en €/mois)		
<2000 €	15 (5.0%)	24 (7.9%)
2000-2999 €	42 (14.0%)	45 (14.9%)
3000-3999 €	69 (23.0%)	57 (18.9%)
4000-4999 €	98 (32.7%)	96 (31.8%)
>5000 €	76 (25.3%)	80 (26.5%)
Situation professionnelle du parent répondant		
Etudiant/actif	270 (90.0%)	265 (87.7%)
Chômeur/inactif/invalide	22 (7.3%)	11 (3.6%)

Autre	8 (2.7%)	5 (1.7%)
Situation professionnelle du conjoint du répondant (parent ou non)		
Etudiant/actif	265 (88.3%)	228 (75.5%)
Chômeur/inactif/invalidé	11 (3.7%)	24 (7.9%)
Autre	5 (1.7%)	7 (2.3%)
Niveau de diplôme du parent répondant		
Primaire et Secondaire inférieur	13 (4.3%)	22 (7.3%)
Secondaire supérieur	40 (13.3%)	52 (17.2%)
Supérieur court	120 (40.0%)	114 (37.7%)
Supérieur long	127 (42.3%)	114 (37.7%)
Niveau de diplôme du conjoint du répondant (parent ou non)		
Primaire et Secondaire inférieur	19 (6.3%)	27 (8.9%)
Secondaire supérieur	73 (24.3%)	74 (24.5%)
Supérieur court	85 (28.3%)	78 (25.8%)
Supérieur long	103 (34.3%)	79 (26.2%)
Niveau de diplôme de l'autre parent (si parents séparés)		
Primaire et Secondaire inférieur	5 (1.7%)	15 (5.0%)
Secondaire supérieur	5 (1.7%)	21 (7.0%)
Supérieur court	9 (3.0%)	17 (5.6%)
Supérieur long	6 (2.0%)	11 (3.6%)
Catégorie socio-professionnelle du parent répondant		
Cadre	30 (10.0%)	26 (8.6%)
Employé	201 (67.0%)	200 (66.2%)
Ouvrier	7 (2.3%)	12 (4.0%)
Profession libérale	16 (5.3%)	12 (4.0%)
Indépendant	18 (6.0%)	15 (5.0%)
Autre	-	-
Catégorie socio-professionnelle du conjoint du répondant (parent ou non)		
Cadre	30 (10.0%)	31 (10.3%)
Employé	136 (45.3%)	127 (42.1%)
Ouvrier	35 (11.7%)	26 (8.6%)
Profession libérale	13 (4.3%)	8 (2.6%)
Indépendant	44 (14.7%)	31 (10.3%)
Autre	1 (0.3%)	2 (0.7%)
Catégorie socio-professionnelle de l'autre parent (si parents séparés)		
Cadre	-	4 (1.3%)
Employé	12 (4.0%)	22 (7.3%)
Ouvrier	3 (1.0%)	13 (4.3%)
Profession libérale	-	-
Indépendant	4 (1.3%)	4 (1.3%)
Autre	-	1 (0.3%)
Consommation récente de poisson (derniers 4 jours)		
Non	171 (57.0%)	168 (55.6%)
Oui	129 (43.0%)	134 (44.4%)

TABLEAU 3 : DESCRIPTION DE L'ÉCHANTILLON D'ÉTUDE

La répartition des participants selon les densités de population des provinces est respectée pour les deux catégories d'âge ainsi que le parité fille/garçon. Les enfants de 3 à 5 ans et de 6 à 11 ans ont des statuts socio-économiques globalement similaires.

Le taux de nationalité étrangère à la naissance des enfants participant à l'étude BMH-Wal (4-6%) est environ 2 fois moins élevé que le taux observé dans la population totale wallonne au 1^{er} janvier 2022 (10.6%). Le pourcentage de chômage ou d'inactivité des parents des enfants participant à l'étude (4-8%) est inférieur au pourcentage de demandeurs d'emplois inoccupés en 2021 en Wallonie (15 à 64 ans) (12.6%). Le niveau de diplôme des parents des enfants participants est plus élevé que dans la population wallonne totale. En effet, en Wallonie, en 2021, 37% des 25-89 ans ont un diplôme d'études supérieures, 35% de l'enseignement secondaire supérieur, 16% de l'enseignement secondaire inférieur et 12% de l'enseignement primaire ou n'ont pas de diplôme (Iweps⁴).

43% des enfants de 3 à 5 ans et 44.4% des enfants de 6 à 11 ans ont consommé du poisson ou des crustacés dans les 4 jours précédant le prélèvement d'urine.

2. ELABORATION DES VALEURS DE RÉFÉRENCE

Sept valeurs extrêmes ont été exclues : deux valeurs pour le Cd (1.16 et 1.44 µg/L), une pour le Cu (72 µg/L), une pour le Ni (17 µg/L), une pour le Pb (14.6 µg/L) et deux pour le Zn (3345 et 4074 µg/L).

Les statistiques descriptives sont présentées en µg/L dans les tableaux 4 à 7. Les p-valeurs des tests de Mann-Whitney et des z-tests sont également rapportées dans les tableaux. Les statistiques des biomarqueurs urinaires exprimées en µg/g.créatinine se trouvent dans les rapports (voir Avant-propos). Il est important de noter qu'il existe des différences, en fonction des substances, entre les distributions des concentrations exprimées en µg/L et celles des concentrations exprimées en µg/g.créatinine.

Le tableau 8 résumé l'ensemble des valeurs de référence établies chez les enfants.

Les concentrations mesurées dans la population wallonne au cours du projet BMH-Wal ont ensuite été comparées aux concentrations mesurées dans d'autres régions ou pays. Le présent document se focalise sur les études de biomonitoring réalisées en Belgique, en France (ESTEBAN : Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition), en Allemagne (GerES : German Environmental Survey), en Espagne (BIOVAL), au Canada (CHMS : Canadian Health Measures Survey) et aux Etats-Unis (NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey). Des comparaisons supplémentaires sont disponibles dans les rapports (voir Avant-propos). Les tableaux de comparaison sont présentés par famille de substances (tableaux 9 à 12) et reprennent en légende, pour chaque étude, l'année de réalisation et la catégorie d'âge ciblée. Les données les plus récentes et concernant des catégories d'âge similaires à BMH-Wal ont été privilégiées.

Enfin, des comparaisons avec la phase 1 (12-19 ans et 20-39 ans) ont également été réalisées. Des comparaisons statistiques (test de Dunn) sont disponibles dans les rapports spécifiques « valeurs de référence » (voir Avant-propos). Ces comparaisons doivent être lues avec prudence, les collectes n'ayant pas été accomplies lors de la même période (phase 1 : 2019-2020 ; phase 2 : 2020-2021).

⁴ Iweps. <https://www.iweps.be/>

	N _{tot}	LOQ	N<LOQ	MG (95% IC)	P5	P25	P50	P75	P95 (95% IC)	p z-test	VR95	
METAUX (µg/L)												
MERCURE												
Total	592	0.25	91.9%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.39 (0.31-0.54)		0.39	
Consommation récente de poisson (p=0.0106)												
Pas de poisson	335	0.25	94.3%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.28 (0.25-0.39)	<0.0001	0.27	
Poisson	257	0.25	88.7%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.53 (0.39-0.65)		0.52	
ARSENIC TOTAL												
Total	578	0.50	0.2%	11.0 (9.97-12.1)	2.31	4.57	8.71	23.4	114 (84.2-134)		110	
Consommation récente de poisson (p<0.0001)												
Pas de poisson	325	0.50	0.3%	6.00 (5.49-6.56)	2.10	3.58	5.57	8.96	26.5 (18.1-41.2)	<0.0001	26	
Poisson	253	0.50	0.0%	24.0 (20.7-27.8)	3.75	10.3	23.1	49.5	153 (134-238)		150	
CADMIUM												
Total	576	0.05	5.7%	0.12 (0.12-0.13)	<LOQ	0.09	0.13	0.19	0.29 (0.27-0.32)		0.29	
Catégorie d'âge (p=0.0005)												
3-5 ans	282	0.05	8.1%	0.11 (0.10-0.12)	<LOQ	0.08	0.12	0.18	0.27 (0.23-0.32)	0.05		
6-11 ans	294	0.05	3.4%	0.14 (0.13-0.15)	<LOQ	0.10	0.14	0.20	0.30 (0.27-0.36)			
PLOMB												
Total	577	0.05	0.7%	0.65 (0.62-0.69)	0.23	0.43	0.67	0.99	1.79 (1.62-2.24)		1.8	
Catégorie d'âge (p=0.008)												
3-5 ans	284	0.05	1.4%	0.60 (0.55-0.65)	0.22	0.39	0.59	0.97	1.75 (1.59-2.24)	ns		
6-11 ans	293	0.05	0.0%	0.70 (0.65-0.75)	0.27	0.48	0.73	1.02	1.79 (1.60-2.49)			
CHROME												
Total	578	0.20	43%	0.13 (0.12-0.13)	<LOQ	<LOQ	0.22	0.36	1.34 (1.25-1.38)		1.3	
CUIVRE												
Total	577	1.0	0%	14.0 (13.5-14.5)	7.01	10.6	14.3	18.4	27.1 (25.7-28.3)		27	
Catégorie d'âge (p=0.0185)												
3-5 ans	283	1.0	0%	14.5 (13.8-15.4)	6.59	11.0	14.8	20.7	29.1 (26.7-34.0)	<0.0001	29	
6-11 ans	294	1.0	0%	13.5 (12.9-14.1)	7.03	10.6	13.6	17.6	25.1 (23.0-27.4)		25	

SELENIUM											
Total	578	2.0	0%	43.9 (42.2-45.7)	20.0	33.1	45.2	61.1	91.2 (83.0-98.1)		91
Genre (p=0.005)											
Fille	281	2.0	0%	41.2 (38.7-43.8)	17.3	30.0	43.0	58.4	86.3 (80.8-99.3)	ns	
Garçon	297	2.0	0%	46.4 (44.2-48.8)	21.5	36.0	48.0	64.1	92.9 (83.9-101)		
ZINC											
Total	576	20	0%	547 (523-573)	217	397	560	805	1245 (1123-1360)		1240
NICKEL											
Total	577	1.00	11.3%	2.20 (2.08-2.34)	<LOQ	1.45	2.30	3.62	7.33 (6.42-7.91)		7.3
THALLIUM											
Total	578	0.05	0.7%	0.22 (0.21-0.23)	0.10	0.16	0.22	0.31	0.46 (0.44-0.50)		0.46
Genre (p=0.0009)											
Fille	281	0.05	0.0%	0.20 (0.19-0.22)	0.09	0.15	0.21	0.29	0.43 (0.38-0.49)	0.0036	
Garçon	297	0.05	1.0%	0.23 (0.22-0.25)	0.10	0.16	0.24	0.33	0.50 (0.48-0.58)		

La différence entre les catégories (M-W) est considérée comme significative pour $p < 0.05$ tandis que la différence entre les RV95 (z-test) est considérée significative pour $p < 0.001$.
Pour les z-tests, la p-value est indiquée quand $p < 0.05$; ns "non significatif" est mentionné lorsque $p > 0.05$.

TABLEAU 4 : STATISTIQUES DESCRIPTIVES DES MÉTAUX DANS L'URINE ($\mu\text{G/L}$)

	N _{tot}	LOQ	N<LOQ	MG (95% IC)	P5	P25	P50	P75	P95 (95% IC)	p z-test	VR95
BISPHENOLS (µg/L)											
BPP											
Total	600	0.09	100%						<LOQ		
BPF											
Total	600	0.07	68.5%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.10	0.78 (0.52-1.07)		0.78
BPA											
Total	600	0.29	11.8%	0.75 (0.70-0.81)	<LOQ	0.44	0.77	1.28	3.25 (2.91-4.21)		3.2
Catégorie d'âge (p=0.0102)											
3-5 ans	298	0.29	9.4%	0.83 (0.75-0.92)	<LOQ	0.50	0.84	1.34	3.78 (2.96-5.92)	ns	
6-11 ans	302	0.29	14.2%	0.69 (0.62-0.76)	<LOQ	0.42	0.72	1.18	2.84 (2.18-3.98)		
BPS											
Total	600	0.09	43.2%	0.19 (0.17-0.22)	<LOQ	<LOQ	0.17	0.57	2.38 (1.76-3.41)		2.3
Catégorie d'âge (p=0.0028)											
3-5 ans	298	0.09	36.6%	0.23 (0.20-0.27)	<LOQ	<LOQ	0.27	0.61	3.43 (2.62-4.51)	0.0077	
6-11 ans	302	0.09	49.7%	0.16 (0.13-0.18)	<LOQ	<LOQ	0.10	0.56	1.59 (1.27-2.17)		
BPZ											
Total	600	0.06	96.2%						<LOQ		

La différence entre les catégories (M-W) est considérée comme significative pour $p < 0.05$ tandis que la différence entre les RV95 (z-test) est considérée significative pour $p < 0.001$.
Pour les z-tests, la p-value est indiquée quand $p < 0.05$; ns "non significatif" est mentionné lorsque $p > 0.05$.

TABLEAU 5 : STATISTIQUES DESCRIPTIVES DES BISPHÉNOLS DANS L'URINE (µg/L)

	N _{tot}	LOQ	N<LOQ	MG (95% IC)	P5	P25	P50	P75	P95 (95% IC)	p z-test	VR95
HAPs (µg/L)											
1-naphtol											
Total	584	0.40	37.0%	0.53 (0.49-0.57)	<LOQ	<LOQ	0.52	0.91	2.88 (2.22-3.80)		2.8
2-naphtol											
Total	584	0.40	3.8%	6.59 (5.93-7.33)	1.01	2.99	6.31	16.20	54.09 (43.64-72.68)		54
2-hydroxyfluorène											
Total	584	0.10	95.5%				<LOQ				
3-hydroxyfluorène											
Total	584	0.10	86.0%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.32 (0.24-0.43)		0.32
9-hydroxyfluorène											
Total	584	0.10	12.8%	0.36 (0.33-0.39)	<LOQ	0.19	0.39	0.70	1.90 (1.73-2.50)		1.9
1-hydroxyphénanthrène											
Total	584	0.10	34.2%	0.16 (0.15-0.18)	<LOQ	<LOQ	0.19	0.33	0.85 (0.68-1.14)		0.85
2-hydroxyphénanthrène											
Total	584	0.10	93.7%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.12 (0.10-0.16)		0.12
3-hydroxyphénanthrène											
Total	584	0.10	53.3%	0.10 (>LOQ-0.11)	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.18	0.49 (0.39-0.61)		0.49
4-hydroxyphénanthrène											
Total	584	0.10	80.7%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.42 (0.33-0.59)		0.42
Catégorie d'âge (p=0.0120)											
3-5 ans	287	0.10	76.3%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.49 (0.33-0.70)	ns	
6-11 ans	297	0.10	84.8%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.37 (0.25-0.75)		
1-hydroxypyrene											
Total	584	0.15	61.6%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.21	0.51 (0.45-0.68)		0.51

La différence entre les catégories (M-W) est considérée comme significative pour p<0.05 tandis que la différence entre les RV95 (z-test) est considérée significative pour p<0.001. Pour les z-tests, la p-value est indiquée quand p<0.05 ; ns "non significatif" est mentionné lorsque p>0.05.

TABLEAU 6 : STATISTIQUES DESCRIPTIVES DES HAPs DANS L'URINE (µg/L)

	N _{tot}	LOQ	N<LOQ	MG (95% IC)	P5	P25	P50	P75	P95 (95% IC)	p z-test	VR95
GLYPHOSATE ET METABOLITE (µg/L)											
Glyphosate											
Total	601	0.08	65.7%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.10	0.30 (0.25-0.37)		0.30
AMPA											
Total	601	0.15	78.7%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.32 (0.29-0.40)		0.32
Catégorie d'âge (p=0.0040)											
3-5 ans	299	0.15	83.6%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.28 (0.23-0.40)	0.0040	
6-11 ans	302	0.15	73.8%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.15	0.36 (0.29-0.53)		
PESTICIDES ORGANOPHOSPHORES (µg/L)											
DEP											
Total	601	0.50	0.5%	4.33 (4.05-4.63)	1.23	2.53	4.04	7.23	18.38 (16.15-21.37)		18
Catégorie d'âge (p=0.0087)											
3-5 ans	300	0.50	0.3%	4.73 (4.27-5.24)	1.14	2.63	4.60	7.84	19.84 (18.38-27.12)	0.0040	
6-11 ans	301	0.50	0.7%	3.97 (3.63-4.33)	1.28	2.43	3.62	6.34	14.68 (12.51-17.44)		
DETP											
Total	601	0.50	87.2%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1.14 (0.91-1.41)		1.1
Catégorie d'âge (p=0.0105)											
3-5 ans	300	0.50	83.7%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1.21 (1.02-1.87)	ns	
6-11 ans	301	0.50	90.7%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.89 (0.58-1.36)		
DEDTP											
Total	601	0.50	100%				<LOQ				
DMTP											
Total	601	0.50	13.1%	1.69 (1.54-1.86)	<LOQ	0.85	1.64	3.45	13.20 (9.57-19.00)		13
DMDTP											
Total	601	0.50	76.0%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1.46 (1.25-1.96)		1.4
TCPY											
Total	601	0.08	0.7%	0.60 (0.57-0.63)	0.21	0.39	0.57	0.91	1.94 (1.74-2.48)		1.9

	N _{tot}	LOQ	N<LOQ	MG (95% IC)	P5	P25	P50	P75	P95 (95% IC)	p z-test	VR95
PESTICIDES PYRETHRINOIDES (µg/L)											
c-DCCA											
Total	601	0.20	37.9%	0.34 (0.31-0.38)	<LOQ	<LOQ	0.36	0.82	2.12 (1.77-2.61)		2.1
t-DCCA											
Total	601	0.15	9.0%	0.96 (0.88-1.06)	<LOQ	0.54	1.01	2.10	5.42 (4.18-7.03)		5.4
DBCA											
Total	601	0.30	38.9%	0.38 (0.36-0.41)	<LOQ	<LOQ	0.38	0.69	1.73 (1.50-2.22)		1.7
3-PBA											
Total	601	0.09	1.0%	1.31 (1.21-1.41)	0.32	0.73	1.29	2.35	5.94 (5.13-7.96)		5.9
Genre (p=0.0003)											
Fille	293	0.09	1.7%	1.18 (1.05-1.32)	0.25	0.67	1.18	2.09	5.32 (4.04-9.71)	ns	
Garçon	308	0.09	0.3%	1.45 (1.31-1.60)	0.39	0.83	1.40	2.52	6.30 (5.23-8.68)		
4-F-3-PBA											
Total	601	0.11	98.5%				<LOQ				

La différence entre les catégories (M-W) est considérée comme significative pour $p < 0.05$ tandis que la différence entre les RV95 (z-test) est considérée significative pour $p < 0.001$.
Pour les z-tests, la p-value est indiquée quand $p < 0.05$; ns "non significatif" est mentionné lorsque $p > 0.05$.

TABEAU 7 : STATISTIQUES DESCRIPTIVES DES PESTICIDES (GLYPHOSATE, PESTICIDES ORGANOPHOSPHORÉS ET PYRÉTHRINOÏDES) DANS L'URINE (µg/L)

	N _{tot}	LOQ	N<LOQ	VR95
METAUX (µg/L)				
MERCURE				
Total	592	0.25	91.9%	0.39
Pas de poisson	335	0.25	94.3%	0.27
Poisson	257	0.25	88.7%	0.52
ARSENIC TOTAL				
Total	578	0.50	0.2%	110
Pas de poisson	325	0.50	0.3%	26
Poisson	253	0.50	0.0%	150
CADMIUM				
Total	576	0.05	5.7%	0.29
PLOMB				
Total	577	0.05	0.7%	1.8
CHROME				
Total	578	0.20	43%	1.3
CUIVRE				
Total	577	1.0	0%	27
3-5 ans	283	1.0	0%	29
6-11 ans	294	1.0	0%	25
SELENIUM				
Total	578	2.0	0%	91
ZINC				
Total	576	20	0%	1240
NICKEL				
Total	577	1.00	11.3%	7.3
THALLIUM				
Total	578	0.05	0.7%	0.46
BISPHENOLS (µg/L)				
BPP				
Total	600	0.09	100%	-
BPF *				
Total	600	0.07	68.5%	0.78
3-5 ans	298	0.07	69.8%	0.38
6-11 ans	302	0.07	67.2%	1.00
BPA				
Total	600	0.29	11.8%	3.2
BPS				
Total	600	0.09	43.2%	2.3
BPZ				
Total	600	0.06	96.2%	-
HAPs (µg/L)				
1-naphtol				
Total	584	0.40	37.0%	2.8
2-naphtol				
Total	584	0.40	3.8%	54
2-hydroxyfluorène				
Total	584	0.10	95.5%	-
3-hydroxyfluorène				
Total	584	0.10	86.0%	0.32
9-hydroxyfluorène				
Total	584	0.10	12.8%	1.9
1-hydroxyphénanthrène				
Total	584	0.10	34.2%	0.85
2-hydroxyphénanthrène				
Total	584	0.10	93.7%	0.12
3-hydroxyphénanthrène				
Total	584	0.10	53.3%	0.49

	N _{tot}	LOQ	N<LOQ	VR95
4-hydroxyphénanthrène				
Total	584	0.10	80.7%	0.42
1-hydroxypyrrène *				
Total	584	0.15	61.6%	0.51
3-5 ans	287	0.15	59.9%	0.42
6-11 ans	297	0.15	63.3%	0.57
GLYPHOSATE ET METABOLITE (µg/L)				
Glyphosate				
Total	601	0.08	65.7%	0.30
AMPA				
Total	601	0.15	78.7%	0.32
PESTICIDES ORGANOPHOSPHORES (µg/L)				
DEP				
Total	601	0.50	0.5%	18
DETP				
Total	601	0.50	87.2%	1.1
DEDTP				
Total	601	0.50	100%	-
DMTP				
Total	601	0.50	13.1%	13
DMDTP				
Total	601	0.50	76.0%	1.4
TCPY				
Total	601	0.08	0.7%	1.9
PESTICIDES PYRETHRINOIDES (µg/L)				
c-DCCA				
Total	601	0.20	37.9%	2.1
t-DCCA				
Total	601	0.15	9.0%	5.4
DBCA				
Total	601	0.30	38.9%	1.7
3-PBA				
Total	601	0.09	1.0%	5.9
4-F-3-PBA				
Total	601	0.11	98.5%	-

*Sous-groupes pour lesquels le z-test est significatif ($p < 0.001$) alors que le M-W est non significatif ($p \geq 0.05$).

TABLEAU 8 : TABLEAU RÉCAPITULATIF DES VR95 POUR L'ENSEMBLE DES FAMILLES DE SUBSTANCES DANS L'URINE (µg/L)

Belgique				France				Allemagne				Canada				USA			
MG	P50	P95	N	MG	P50	P95	N	MG	P50	P95	N	MG	P50	P95	N	MG	P50	P95	
			(a) 477	0.75	0.91	3.07	(b) 1734	<0.1	<0.1	0.5					(d:3-5) 407	-	<0.13	0.39	
							(c) 2242	0.07	0.07	0.25					(d:6-11) 333	-	<0.13	0.57	
			(a) 477	19.4	15.0	147.7	(b) 1734	4.4	4.5	14.0	(e:3-5) 573	6.6	6.3	41	(d:3-5) 399	4.55	4.54	22.1	
											(e:6-11) 1062	7.0	6.8	44	(d:6-11) 328	5.19	5.09	21.5	
			(f) 826	14.7	13.7	73.4	(g) 1487	4.2	4.3	12.4									
							(b) 1734	0.07	0.08	0.22	(i) 516	-	<0.05	0.29	(d) 403	-	<0.04	0.10	
5	0.04	0.05	(a) 477	0.25	0.25	0.87	(c) 2250	0.07	0.08	0.24	(i) 498	-	0.08	0.27	(d) 333	-	<0.04	0.15	
			(a) 477	1.15	1.14	2.61	(c) 2250	0.39	0.43	0.81					(d:3-5) 399	-	<0.19	0.51	
														(d:6-11) 328	-	0.19	0.79		
											(e) 573	12	13	28					
			(a) 477	12.9	12.1	23.8	(j) 732	13.4	14.1	27.5	(e) 1062	13	13	26					
			(a) 477	2.28	2.38	6.09	(b) 1567	1.26	1.30	4.50	(e:3-5) 573	1.4	1.4	4.5	(d:3-5) 399	1.36	1.50	5.59	
											(e:6-11) 1061	1.7	1.7	5.8	(d:6-11) 328	1.55	1.70	5.02	
											(e) 573	0.48	0.53	1.6	(k) 486	0.26	0.23	1.20	
											(e) 1062	0.41	0.46	1.3	(k) 379	0.26	0.25	0.87	
			(a) 477	41.8	42.9	78.5					(e:3-5) 573	61	64	140					
											(e:6-11) 1062	67	71	150					
			(a) 477	0.23	0.22	0.49	(b) 1729		0.26	0.57	(e:3-5) 573	0.27	0.26	0.65	(d:3-5) 403	0.17	0.18	0.46	
											(e:6-11) 1062	0.26	0.27	0.59	(d:6-11) 333	0.17	0.18	0.50	
			(a) 477	470	492	1000					(e:3-5) 573	340	360	960					
											(e:6-11) 1062	360	380	1000					

ours

V, Allemagne, 2003-2006, 3-14 ans ; (c) GerES V, Allemagne, 2014-2017, 3-17 ans ; (d) NHANES, USA, 2017-2018, 3-5 et 6-11 ans ; (e) CHMS cycle 2, Canada, 2002-2016, 6-17 ans qui n'ont pas consommé de poisson les trois jours précédents ; (g) GerES IV, Allemagne, 2003-2006, 3-14 ans qui n'ont pas consommé de poisson les trois jours précédents ; (h) GerES III, Allemagne, 2003-2006, 3-14 ans qui n'ont pas consommé de poisson les trois jours précédents ; (i) CHMS cycle 6, Canada, 2018-2019, 3-5 et 6-11 ans ; (j) GerES II, Allemagne, 1990-1992, 6-14 ans ; (k) NHANES, USA, 2015-2016, 3-5 et 6-11 ans

	BMH-Wal 2				Belgique				France				Allemagne				Espagne				Canada				USA												
	Groupe	MG	P50	P95	N	MG	P50	P95	N	MG	P50	P95	N	MG	P50	P95	N	MG	P50	P95	N	MG	P50	P95	N	MG	P50	P95									
Bisphénols (µg/L)																																					
BPF	3-11 ans	<0.07	<0.07	0.78					(a)	231	0.27	0.20	3.03							(m)	562	<0.2	<0.2	3.2					(k:3-5)	141	-	<0.20	1.10				
																													(k:6-11)	415	-	<0.20	2.80				
BPA	3-5 ans	0.83	0.84	3.78	(l)	21	2.71	2.65																				(i)	517	0.80	0.78	3.80	(k)	141	1.21	1.30	7.40
	6-11 ans	0.69	0.72	2.84	(l)	21	3.27	2.82	(a)	231	2.21	2.09	7.33	(c)	515	1.91	1.82	7.24			(m)	562	0.90	1.6	85.2	(i)	496	0.80	0.83	3.20	(k)	415	1.14	1.20	6.20		
					(h)	129	2.40																														
BPS	3-5 ans	0.23	0.27	3.43																													(k)	141	0.40	0.30	2.90
	6-11 ans	0.16	0.10	1.59					(a)	231	0.49	0.32	13.30								(m)	562	<0.2	<0.2	6.8								(k)	415	0.37	0.30	3.00

(a) ESTEBAN, France, 2014-2016, 6-10 ans ; (c) GerES V, Allemagne, 2014-2017, 3-17 ans ; (h) DEMOCOPHES, Belgique, 2011-2012, 6-11 ans ; (i) CHMS cycle 6, Canada, 2018-2019, 3-5 et 6-11 ans ; (k) NHANES, USA, 2015-2016, 3-5 et 6-11 ans ; (l) Pirard et al., 2012, Belgique (Liège), 2011, 0-6 et 7-11 ans ; (m) BIOVAL, Espagne (région Valence), 2016, 5-12 ans.

TABLEAU 10 : CONCENTRATIONS EN BISPHÉNOLS DANS L'URINE RAPPORTÉES DANS DES BIOMONITORINGS RÉGIONAUX/NATIONAUX (µg/L)

	BMH-Wal 2				Allemagne				Espagne				Canada				USA							
	Groupe	MG	P50	P95	N	MG	P50	P95	N	MG	P50	P95	N	MG	P50	P95	N	MG	P50	P95				
HAPs (µg/L)																								
1-naphtol	3-11 ans	0.53	0.52	2.88	(c)	516	0.79	0.74	7.14	(m)	566	0.30	0.60	3.10	(n:3-5)	474	0.64	0.62	-	(k:3-5)	471	0.80	0.70	6.09
															(n:6-11)	508	0.62	0.57	3.70	(k:6-11)	373	0.86	0.84	5.77
2-naphtol	3-11 ans	6.59	6.31	54.1	(c)	516	4.23	4.08	23.7	(m)	566	10.0	11.0	53.0	(n:3-5)	467	3.00	3.00	13.0	(k:3-5)	475	3.39	3.23	18.9
															(n:6-11)	503	3.60	3.60	19.0	(k:6-11)	375	3.76	3.98	26.2
2-hydroxyfluorène	3-11 ans	<0.10	<0.10	<0.10	(c)	516	0.39	0.45	1.27	(m)	566	0.2	0.2	0.6	(n:3-5)	478	0.16	0.16	0.55	(k:3-5)	475	0.10	0.10	0.46
															(n:6-11)	510	0.21	0.20	0.65	(k:6-11)	375	0.13	0.12	0.47
3-hydroxyfluorène	3-11 ans	<0.10	<0.10	0.32	(c)	516	0.39	0.45	1.27	(m)	566	<0.05	<0.05	0.3	(n:3-5)	478	0.07	0.07	0.22	(k:3-5)	475	0.05	0.05	0.26
															(n:6-11)	510	0.08	0.08	0.30	(k:6-11)	375	0.06	0.06	0.30
9-hydroxyfluorène	3-11 ans	0.36	0.39	1.90	(c)	516	0.39	0.45	1.27	(m)	566	<0.05	<0.05	0.3	(n:3-5)	473	0.08	0.08	0.27	(o)	397	0.15	0.14	1.03
															(n:6-11)	510	0.09	0.09	0.40					
1-hydroxyphénanthrène	3-11 ans	0.16	0.19	0.85	(c)	516	0.14	0.14	0.56	(m)	566	0.10	0.11	0.39	(n:3-5)	476	0.10	0.10	0.40	(k:3-5)	475	0.07	0.06	0.25
															(n:6-11)	510	0.13	0.12	0.47	(k:6-11)	375	0.08	0.08	0.33
2-hydroxyphénanthrène	3-11 ans	<0.10	<0.10	0.12	(c)	516	0.09	0.08	0.33	(m)	566	0.04	0.04	0.15	(n:3-5)	477	0.03	0.03	0.11	(o)	397	0.04	0.04	0.17
															(n:6-11)	510	0.04	0.04	0.14					
3-hydroxyphénanthrène	3-11 ans	0.10	<0.10	0.49	(c)	516	0.13	0.13	0.41	(m)	566	0.08	0.08	0.30	(n:3-5)	476	0.07	0.07	0.29	(o)	397	0.06	0.06	0.29
															(n:6-11)	510	0.09	0.08	0.33					
4-hydroxyphénanthrène	3-5 ans	<0.10	<0.10	0.49	(c)	516	0.05	0.04	0.27	(m)	566	0.02	0.02	0.11	(n:3-5)	475	0.01	0.01	0.06					
	6-11 ans	<0.10	<0.10	0.37											(n:6-11)	510	0.02	0.02	0.07	(o)	397	0.02	0.02	0.07
1-hydroxypyrene	3-11 ans	<0.15	<0.15	0.51	(c)	516	0.10	0.10	0.36	(m)	566	0.10	0.11	0.29	(n:3-5)	476	0.09	0.10	0.33	(k:3-5)	475	0.12	0.11	0.46
															(n:6-11)	510	0.10	0.10	0.33	(k:6-11)	375	0.13	0.12	0.67

(c) GerES V, Allemagne, 2014-2017, 3-17 ans ; (k) NHANES, USA, 2015-2016, 3-5 et 6-11 ans ; (m) BIOVAL, Espagne (région Valence), 2016, 5-12 ans ; (n) CHMS cycle 4, Canada, 2014-2015, 3-5 et 6-11 ans ; (o) NHANES, USA, 2011-2012, 6-11 ans.

TABLEAU 11 : CONCENTRATIONS EN HAPs DANS L'URINE RAPPORTÉES DANS DES BIOMONITORINGS RÉGIONAUX/NATIONAUX (µG/L)

	BMH-Wal 2				Belgique				France				Allemagne				Espagne				Canada				USA								
	Groupe	MG	P50	P95	N	MG	P50	P95	N	MG	P50	P95	N	MG	P50	P95	N	MG	P50	P95	N	MG	P50	P95	N	MG	P50	P95					
Glyphosate (µg/L)																																	
Gly	3-11	<0.08	<0.08	0.30					(a)	205	<0.05	<0.05	0.45	(c)	2144	0.11	0.10	0.51															
AMPA	3-5	<0.15	<0.15	0.28										(c)	2144	0.10	<0.10	0.48															
	6-11	<0.15	<0.15	0.36					(a)	205	0.15	0.17	0.39																				
Pesticides organophosphorés (µg/L)																																	
DEP	3-5	4.73	4.60	19.84										(b)	599	5.92	6.0	29.1					(i)	517	3.80	3.80	23.0	(d)	418	3.14	3.55	24.6	
	6-11	3.97	3.62	14.68	(p)	240	1.80	29.97	(a)	206	-	<0.6	6.51	(m)	568	1.53	1.52	5.90					(i)	498	3.60	3.60	24.0	(d)	331	3.38	3.41	30.1	
DETP	3-5	<0.50	<0.50	1.21										(b)	599	1.09	1.0	9.9					(i)	510	0.58	0.62	4.2	(d)	418	0.25	0.19	2.64	
	6-11	<0.50	<0.50	0.89	(p)	216	<0.50	3.50	(a)	206	-	<0.6	6.91	(m)	568	<0.5	<0.5	3.60					(i)	491	0.46	0.45	6.0	(d)	331	0.23	0.19	2.18	
DEDTP	3-11	<0.50	<0.50	<0.50	(p)	240	<0.5	0.59	(a)	206	-	<0.6	<0.6	(b)	599	0.02	0.02	0.34	(m)	568	<0.5	<0.5	<0.5	(i:3-5)	515	-	<0.07	0.08	(d:3-5)	418	<0.1	<0.1	<0.1
																							(i:6-11)	498	-	<0.07	0.10	(d:6-11)	330	<0.1	<0.1	<0.1	
DMTP	3-11	1.69	1.64	13.20	(p)	216	1.01	13.7	(a)	206	5.00	5.85	27.37	(b)	599	16.8	15.9	112	(m)	568	<0.5	<0.5	14.68	(i:3-5)	517	3.00	2.60	49.0	(d:3-5)	417	1.17	1.04	18.2
																							(i:6-11)	497	2.30	2.30	34.0	(d:6-11)	331	1.08	0.92	16.4	
DMDTP	3-11	<0.50	<0.50	1.46	(p)	216	<0.5	1.31	(a)	206	-	<0.6	<0.6	(b)	599	0.56	0.5	8.4	(m)	568	<0.5	<0.5	2.51	(i:3-5)	517	0.38	0.34	12.0	(d:3-5)	417	0.24	0.18	3.79
																							(i:6-11)	498	0.32	0.26	6.9	(d:6-11)	331	0.24	0.18	2.50	
TCPy	3-11	0.60	0.57	1.94	(p)	229	3.87	12.1											(m)	568	1.19	1.13	11.08	(n:3-5)	479	1.3	1.1	7.3	(q)	386	1.12	1.46	5.81
																							(n:6-11)	489	1.6	1.4	-						
Pesticides pyréthrinoïdes (µg/L)																																	
c-DCCA	3-11	0.34	0.36	2.12	(p)	206	<0.5	2.01	(a)	206	0.35	0.31	1.96	(b)	598	0.14	0.12	1.00					(i:3-5)	512	0.14	0.12	1.4						
																							(i:6-11)	498	0.15	0.12	2.7						
t-DCCA	3-11	0.96	1.01	5.42	(p)	220	0.66	4.29	(a)	205	0.25	0.21	1.94	(b)	598	0.28	0.25	2.46					(i:3-5)	514	0.31	0.24	3.1	(r)	416	-	<0.60	3.87	
																							(i:6-11)	499	0.32	0.25	5.2						
DBCA	3-11	0.38	0.38	1.73					(a)	205	1.06	1.11	5.49	(b)	598	0.11	<0.10	0.91	(m)	568	<1.25	<1.25	5.56	(i:3-5)	509	0.03	0.04	0.41	(q)	386	-	<0.50	<0.50
																							(i:6-11)	488	0.03	0.03	0.23						
3-PBA	3-11	1.31	1.29	5.94	(p)	229	0.98	5.33	(a)	205	1.20	1.06	6.92	(b)	598	0.49	0.43	3.80	(m)	568	1.51	1.63	11.57	(i:3-5)	509	0.48	0.39	4.0	(r)	408	0.73	0.81	5.41
																							(i:6-11)	488	0.55	0.46	5.9						
4-F-3-PBA	3-11	<0.11	<0.11	<0.11	(p)	229	<0.11	<0.11	(a)	205	<0.02	<0.02	0.07	(b)	598	<0.10	<0.10	0.43	(m)	568	<0.13	<0.13	<0.13	(i:3-5)	510	-	<0.01	0.53	(r)	420	-	<0.10	0.24
																							(i:6-11)	495	-	<0.01	0.28						

(a) ESTEBAN, France, 2014-2016, 6-10 ans ; (b) GerES IV, Allemagne, 2003-2006, 3-14 ans ; (c) GerES V, Allemagne, 2014-2017, 3-17 ans ; (d) NHANES, USA, 2017-2018, 3-5 et 6-11 ans ; (i) CHMS cycle 6, Canada, 2018-2019, 3-5 et 6-11 ans ; (m) BIOVAL, Espagne (région Valence), 2016, 5-12 ans ; (n) CHMS cycle 4, Canada, 2014-2015, 3-5 et 6-11 ans ; (p) Pirard et al., 2020, Belgique (Wallonie), 2016, 9-12 ans ; (q) NHANES, USA, 2009-2010, 6-11 ans ; (r) NHANES, USA, 2013-2014, 6-11 ans.

TABLEAU 12 : CONCENTRATIONS EN PESTICIDES (GLYPHOSATE, PESTICIDES ORGANOPHOSPHORÉS ET PYRÉTHRINOÏDES) DANS L'URINE RAPPORTÉES DANS DES BIOMONITRINGS RÉGIONAUX/NATIONAUX (µg/L)

2.1. MÉTAUX

2.1.1 PLOMB

Des mesures comme l'interdiction de l'essence au plomb ont permis de réduire l'exposition de la population au plomb. Aujourd'hui, la principale voie d'exposition est l'ingestion d'aliments et d'eau potable contaminés et, chez les enfants, de produits non alimentaires contenant du plomb (poussière domestique, peinture, terre). Le plomb affecte principalement les systèmes nerveux, reproducteur et cardiovasculaire et les reins, et le niveau sans effet toxique reste non déterminé. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé le plomb inorganique comme probablement cancérigène pour l'homme (groupe 2A, estomac). Le système nerveux en développement des fœtus et des jeunes enfants est particulièrement vulnérable à la neurotoxicité induite par le plomb. Le plomb dans les urines reflète l'exposition récente au plomb, à savoir l'exposition des semaines précédentes lorsque l'exposition est stable. Tout comme la plombémie, elle ne mesure pas la charge en plomb de l'organisme. La concentration de plomb dans les urines est proportionnelle à celle dans le plasma. La plombémie (concentration du plomb dans le sang total) est considérée comme le meilleur indice d'exposition au plomb, la grande majorité du plomb dans le sang étant fixée aux globules rouges.

Les enfants de 6 à 11 ans (P50=0.73 µg/L) présentent des concentrations urinaires en plomb plus élevées que les enfants de 3 à 5 ans (P50=0.59 µg/L). Cependant, la différence au niveau des P95 n'atteint pas le seuil de signification fixé pour établir des VR95 spécifiques pour ces classes d'âge. Les enfants de 3 à 11 ans (BMH-Wal phase 2) ont une imprégnation en plomb urinaire plus élevée que les 12-39 ans (BMH-Wal phase 1).

Les études mesurant le Pb urinaire sont peu nombreuses, particulièrement chez les enfants. Les niveaux de Pb urinaire mesurés chez les enfants en région wallonne sont nettement inférieurs à ceux mesurés dans la région de Valence en Espagne (Rocca et al., 2016) (MG=0.65 vs 1.18 ; P95=1.75 vs 2.95 µg/L). Ils sont cependant supérieurs aux niveaux rapportés dans l'enquête américaine de 2015-2016. Ils se situent dans la fourchette de ceux rapportés dans les enquêtes américaine (NHANES) de 2005-2006 (MG=0.51 µg/L ; P95=1.90 µg/L) et canadienne de 2009-2011.

2.1.2 CADMIUM

Le cadmium peut être mesuré dans l'urine et dans le sang ; il est généralement admis que la concentration urinaire reflète l'exposition cumulée ou la charge corporelle en cadmium et la concentration sanguine mesure l'exposition récente (environ trois mois). Cependant, les deux indicateurs sont influencés par l'exposition actuelle et la charge corporelle, l'importance relative de ces facteurs étant fonction des circonstances et principalement de la durée et de l'intensité de l'exposition. Pour les fumeurs, l'inhalation de la fumée de cigarette représente une source importante d'exposition au cadmium. L'âge et le sexe sont également des facteurs connus pour influencer les concentrations en Cd. Les effets principaux de l'exposition au cadmium par ingestion sont une atteinte rénale et une atteinte osseuse. Le cadmium est également considéré comme cancérigène pour l'Homme (groupe 1 du CIRC, poumon).

La concentration médiane en Cd est supérieure chez les 6-11 ans (0.14 µg/L) par rapport aux 3-5 ans (0.12 µg/L) mais la différence au niveau des P95 n'est pas significative. Les concentrations sont

similaires chez les garçons et chez les filles. Trois enfants (0.52%) atteignent la valeur HBM I de 0.5 µg/L définie par la German Human Biomonitoring Commission pour les enfants et les adolescents, aucun n'atteint le niveau HBM II établi à 2 µg/L. Les enfants de 3 à 11 ans (BMH-Wal phase 2) ont une imprégnation en Cd urinaire inférieure à celle des 12-39 ans (BMH-Wal phase 1).

La Belgique présente une pollution environnementale historique, liée à son passé de productrice de cadmium. Une diminution des niveaux d'imprégnation de la population belge est observée au cours des dernières décades. Dans certaines régions cependant (production de non-ferreux en région liégeoise et Campine), la charge corporelle reste élevée (Hoet et al., 2013). Les concentrations en Cd urinaire observées parmi la population d'étude sont inférieures aux concentrations mesurées en France mais supérieures aux concentrations mesurées en Belgique dans l'étude DEMOCOPHES, en Allemagne, au Canada et aux Etats-Unis.

2.1.3 MERCURE

La concentration de mercure total dans le sang reflète principalement une exposition alimentaire récente à des formes organiques du mercure, notamment le méthylmercure se trouvant dans le poisson et les crustacés. La concentration de mercure dans l'urine sert généralement à évaluer l'exposition récente au mercure élémentaire et inorganique. L'exposition peut provenir de l'inhalation de vapeurs de mercure lors de processus industriels dans le cadre d'une activité professionnelle ou lors de bris de thermomètre à mercure, baromètre ou lampe à basse énergie. Les amalgames dentaires, appelés également « plombages » sont composés principalement de mercure et d'argent, et libèrent du mercure dans la bouche des patients au contact de la salive et essentiellement lors de la mastication. Ils sont donc également une source d'exposition (Berglund et al., 1988 ; Barregaard et al., 1993). La toxicité du mercure dépend de sa forme chimique. Le principal organe cible du mercure organique est le système nerveux central. Le mercure inorganique provoque principalement des lésions rénales (tubulaire et glomérulaire) et le mercure élémentaire cause des atteintes du système nerveux, des reins et des poumons, s'il est inhalé (Oleko et al., 2021). Les fœtus, les nouveau-nés et les enfants sont parmi les plus vulnérables et les plus sensibles aux effets néfastes du mercure, notamment le méthylmercure. Ce dernier peut provoquer des dommages importants au système nerveux, dont les effets peuvent être observés même à des niveaux très bas.

La grande majorité de la population wallonne étudiée (82%) ne présente pas de taux de mercure urinaire supérieur à la LOQ (0.25 µg/l). Aucune différence dans les concentrations urinaires en mercure n'a été observée entre les 2 groupes d'âge chez les enfants mais les enfants ayant consommé du poisson dans les 4 derniers jours avant la collecte d'urine présentaient des taux significativement plus élevés. Ce lien entre mercure urinaire et consommation de poisson, qui peut s'expliquer par la déméthylation du méthylmercure (Esteban-Lopez et al., 2022), a déjà été observé à plusieurs reprises (Bartel-Steinbach et al., 2022 ; Pirard et al., 2018). Le faible pourcentage (1.7%) d'enfants possédant un amalgame dentaire n'a pas permis d'établir une association entre la présence d'amalgame et la concentration urinaire en Hg pour cette catégorie d'âge de la population.

La valeur HBM I de la Commission Nationale de Biomonitoring allemande pour le mercure dans les urines est de 7 µg/L. Aucun enfant n'atteint cette valeur de référence sanitaire. Les enfants de 3 à 11 ans (BMH-Wal phase 2) présentent des concentrations en Hg moins élevées que les 12-39 ans (BMH-Wal 1).

Les concentrations de Hg urinaire mesurées chez les enfants wallons sont légèrement supérieures à celles mesurées en Allemagne entre 2015 et 2017 mais comparables à celles rapportées entre 2017 et 2018 aux Etats-Unis. Elles sont cependant très inférieures aux valeurs mesurées dans l'urine des enfants en France entre 2014 et 2016. En Allemagne, certaines mesures pour restreindre l'utilisation des amalgames dentaires, dès le début des années 90, ont permis de diminuer les concentrations urinaires en Hg chez les enfants (MG=0.55 µg/L en 1990 vs 0.07 µg/L en 2017) (Becker et al., 2013). En Europe, l'interdiction par le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne d'utiliser des amalgames dentaires sur des dents de lait, des patients de moins de 15 ans et des femmes enceintes ou allaitantes (Règlement (UE) 2017/852), est d'application depuis le 1^{er} juillet 2018.

2.1.4 ARSENIC

L'influence de la consommation de produits de la mer sur la concentration urinaire en As total est bien documentée et liée aux composés organiques de l'arsenic. L'arsenic organique est faiblement toxique contrairement à l'As inorganique qui est susceptible de causer des effets sanitaires très variés (cutanés, respiratoires, neurologiques, cardiovasculaires, hépatiques, rénaux, hématologiques, etc.) et qui est considéré comme cancérigène (groupe 1 du CIRC).

Comme attendu, les enfants ayant consommé des produits de la mer dans les 4 jours précédant la collecte d'urine ont une concentration médiane en As plus de 4 fois plus élevée (23.1 µg/L) que ceux n'en ayant pas consommé (5.57 µg/L). Toutefois, la possibilité d'erreur relative au souvenir de consommation alimentaire dans les 4 jours précédant la récolte urinaire ne peut être exclue. Les concentrations en As total mesurées chez les enfants de 3 à 11 ans (BMH-Wal phase 2) sont supérieures aux concentrations mesurées chez les 12-39 ans (BMH-Wal phase 1).

La concentration médiane en As urinaire mesurées dans la population investiguée (8.71 µg/L) est inférieure à celle rapportée dans l'étude française ESTEBAN (15.0 µg/L) mais supérieure à la population allemande (4.5 µg/L) et d'Amérique du Nord. La concentration en As urinaire mesurée chez les enfants wallons déclarant ne pas avoir consommé de produits de la mer dans les 4 jours avant le prélèvement est du même ordre que celle mesurée dans l'étude NHANES n'ayant pas pris en compte la consommation de poisson.

2.1.5 CHROME

Le chrome existe sous plusieurs degrés d'oxydation. Le Cr VI, la forme la plus toxique du Cr, est classé cancérigène pulmonaire pour l'Homme (groupe 1 du CIRC). Dans la population générale, la principale source d'exposition au chrome est l'alimentation, dont l'eau de boisson. Le dosage du chrome urinaire intègre l'exposition au Cr VI et au Cr III.

Parmi les 3-11 ans, il n'existe pas de différence significative d'imprégnation en Cr en fonction de l'âge ou du sexe. Les concentrations en Cr mesurées chez les enfants de 3 à 11 ans (BMH-Wal 2) sont supérieures aux concentrations mesurées chez les 12-39 ans (BMH-Wal phase 1).

L'imprégnation médiane en Cr des enfants wallons (0.22 µg/L) est comparable à l'imprégnation médiane de la population américaine (0.19 µg/L pour les 6-11 ans) mais inférieure à l'imprégnation médiane de la population française (1.14 µg/L) et allemande (0.43 µg/L).

2.1.6 CUIVRE

Le cuivre est un oligo-élément indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. Il ne semble pas y avoir de carence manifeste en cuivre dans la population européenne (EFSA, 2015). Un excès de cuivre dans l'urine indique une charge excessive de cuivre.

La concentration en cuivre est plus élevée chez les 6-11 ans (P50=14.8 µg/L) par rapport aux 3-5 ans (P50= 13.6 µg/L). Une diminution de l'imprégnation est observée de la catégorie d'âge la plus jeune (3-5 ans BMH-Wal phase 2) à la catégorie d'âge la plus élevée (20-39 ans BMH-Wal phase 1) des populations investiguées.

Les concentrations en Cu mesurées sont du même ordre de grandeur que celles observées dans les enquêtes française, allemande et canadienne.

2.1.7 SÉLÉNIUM

Le sélénium est un élément trace essentiel. Le sélénium urinaire est un biomarqueur de l'absorption récente du métalloïde. Lorsque l'apport est relativement stable, le sélénium urinaire peut être considéré comme un bon biomarqueur du statut en sélénium, du moins à l'échelle de la population.

Les garçons présentent des concentrations en Se plus élevées que les filles mais les P95 ne montrent pas de différence significative. Les enfants de 3 à 11 ans (BMH-Wal phase 1) ont une imprégnation en Se supérieure à celle des 12-39 ans (BMH-Wal phase 1).

Peu de données sur les concentrations urinaires en Se rapportées dans d'autres enquêtes de biomonitoring sont disponibles. On peut noter qu'une revue systématique a identifié sur un total de 4038 enfants (2-18 ans) en bonne santé dans le monde, des concentrations urinaires moyennes en Se allant de 7.7 à 145.0 µg/L (Dos Santos et al., 2019).

2.1.8 ZINC

Cet élément essentiel pour l'homme intervient dans de nombreuses fonctions de l'organisme. Une absorption excessive de zinc peut perturber l'absorption du cuivre et les effets toxiques du zinc sont essentiellement liés à une diminution du taux de cuivre dans l'organisme. La concentration dans les urines s'élèvent lors d'un excès d'apport en Zn. Il s'agit d'un biomarqueur d'exposition plus sensible que le Zn dans le plasma/sérum.

L'imprégnation en Zn des garçons et des filles est similaire, de même que l'imprégnation des 3-5 ans et des 6-11 ans. Par contre, les concentrations en Zn mesurées chez les enfants de 3 à 11 ans (BMH-Wal 2) sont supérieures aux concentrations mesurées chez les 12-39 ans (BMH-Wal phase 1).

Peu d'enquêtes nationales ou à large échelle ont rapporté des concentrations en Zn urinaire. Les imprégnations des 3-11 ans en région wallonne est supérieure à l'imprégnation des 6-10 ans en France et des enfants (3-5 et 6-11) au Canada.

2.1.9 NICKEL

Le nickel est un métal dont le caractère essentiel reste discuté. Son éventuel rôle physiologique est mal connu. La population générale est principalement exposée au nickel par l'alimentation et l'eau ou par inhalation de fumées de tabac. Une exposition supplémentaire peut se produire par contact cutané avec des produits tels que de bijoux qui contiennent souvent des alliages de nickel. Le métal et ses sels sont allergisants. En population générale, la concentration de nickel dans les urines reflète essentiellement l'exposition récente. L'exposition aux composés du nickel est associée à une augmentation du risque de cancer du poumon et de la cavité nasale et à des sinus paranasaux (groupe 1 du CIRC).

Les concentrations en Ni chez les enfants en Wallonie ne sont pas influencées de manière significative par le sexe ou la catégorie d'âge. Les 3-11 ans (BMH-Wal phase 2) présentent une imprégnation en Ni supérieure aux 12-19 ans (BMH-Wal phase 1).

Les concentrations en Ni mesurées chez les enfants dans BMH-Wal sont du même ordre de grandeur que les concentrations mesurées en France mais sont supérieures aux concentrations mesurées en Allemagne, au Canada ou aux Etats-Unis.

2.1.10 THALLIUM

Le thallium n'a pas de rôle physiologique chez l'homme. Il est particulièrement toxique pour le système nerveux. L'exposition de la population générale se produit principalement par l'ingestion d'eau et d'aliments contaminés. Le thallium et ses composés ont une variété d'utilisations industrielles mais celles-ci ont été sévèrement restreintes voire interdites.

Une différence statistiquement significative de distribution du TI urinaire a été observée entre les filles et les garçons mais la différence au niveau des P95 n'atteint pas le seuil de signification fixé. Du côté des risques sanitaires, aucun participant de l'étude BMH-Wal n'atteint la valeur HBM I de 5 µg/L définie par la German Human Biomonitoring Commission. La concentration en TI mesurée chez les enfants (BMH-Wal phase 2) est similaire à la concentration mesurée chez les adolescents (BMH-Wal phase 1).

L'imprégnation des enfants en TI est similaire en Wallonie, en France, en Allemagne et dans les pays d'Amérique du Nord.

2.2. BISPHÉNOLS

Le BPP n'a été détecté dans aucun des échantillons analysés, tandis que le BPZ a été mesuré à une concentration supérieure à la LOQ dans 4% des échantillons seulement. Le BPA est le bisphénol le plus souvent retrouvé dans les urines des enfants (88%), suivi du BPS (57%) et du BPF (32%).

Contrairement à ce qui avait été observé pour le BPA chez les adolescents et les adultes (BMH-Wal phase 1), aucune différence n'a été mise en évidence en fonction du genre chez les enfants. Les concentrations en BPA et BPS sont significativement plus élevées dans l'urine des enfants âgés de 3 à 5 ans. Toutefois, les P95 n'étant pas significativement différents, une seule VR95 a été établie pour l'ensemble des enfants (3-11 ans) pour ces deux bisphénols. Cette plus grande exposition pour les enfants plus jeunes pourrait au moins en partie s'expliquer par un comportement main-bouche plus

important, et donc une exposition accrue via les poussières domestiques et la mise en bouche d'objets contenant des bisphénols. De la même manière, les concentrations urinaires en BPA chez les enfants (BMH-Wal phase 2) semblent plus élevées que celles des adultes et des adolescents (P50=0.84, 0.72 et 0.51 µg/L pour les 3-5 ans, 6-11 ans et 12-39 ans respectivement) (BMH-Wal phase 1). La valeur HBM I de la Commission Nationale de Biomonitoring allemande pour le bisphénol A (BPA) dans les urines est de 100 µg/L pour les enfants. Aucun participant n'atteint cette valeur de référence sanitaire.

Les concentrations en BPF semblent être inférieures dans la population wallonne par rapport aux concentrations rapportées dans la littérature, mais celle-ci est peu documentée. De même, les concentrations en BPS sont inférieures à celles mesurées en France, en Espagne ou aux Etats-Unis entre 2014 et 2016. Les différentes restrictions imposées en Europe et aux Etats-Unis sur l'utilisation du BPA (comme par exemple dans les papiers thermiques, les biberons, les matériaux en contact avec les denrées alimentaires destinées aux nourrissons et aux enfants, et dans les jouets) depuis le début des années 2000, ont eu pour effet de diminuer les niveaux d'exposition de la population. Une diminution des concentrations urinaires en BPA a été mise en évidence à plusieurs reprises lors d'études de biomonitoring (Frederiksen et al., 2020 ; Gyllenhammar et al., 2017 ; Huang et al., 2018 ; Van de Meer et al., 2021). Ainsi, il n'est pas surprenant d'observer des concentrations urinaires en BPA des participants wallons largement inférieures à celles rapportées dans l'urine d'enfants belges recrutés en 2011, que ce soit en Province de Liège (Pirard et al., 2012) ou lors du projet Democophes (Koppen et al., 2019) ou même lors d'études plus récentes (entre 2014 et 2017). Les concentrations mesurées avoisinent celles rapportées dans l'étude canadienne qui est la plus récente (2018-2019). Une augmentation des concentrations des alternatives au BPA (BPS et BPF) pourrait survenir dans les prochaines années en raison de l'augmentation de leurs utilisations dans les objets de la vie courante. Aucune étude rapportant des dosages de BPP et de BPZ n'a été trouvée.

2.3. HAPs

Les métabolites du naphthalène ont été retrouvés dans un grand nombre d'échantillons (96% et 63% pour le 2-naphtol et 1-naphtol respectivement). Les autres métabolites de HAPs retrouvés le plus souvent sont, dans l'ordre, le 9-hydroxyfluorène (87%), le 1- et le 3-hydroxyphénanthrène (66% et 47%) ainsi que le 1-hydroxypyrrène (38%). Les autres métabolites du phénanthrène et du fluorène montrent des fréquences de détection qui varient entre 5 et 19%. Le 2-naphtol, le 1-naphtol et le 9-hydroxyfluorène sont les métabolites de HAPs retrouvés en plus grande concentration dans l'urine des enfants (P50=6.31, 0.52 et 0.39 pour le 2-, 1-naphtol et le 9-hydroxyfluorène respectivement). Quel que soit le métabolite considéré, les concentrations urinaires ne varient pas significativement selon le genre ou la catégorie d'âge, excepté pour le 4-hydroxyphénanthrène qui est présent à des concentrations supérieures dans l'urine des enfants plus jeunes (3-5 ans). Les concentrations mesurées dans l'urine des enfants (BMH-Wal phase 2) semblent différentes de celles observées dans l'urine des adolescents et des adultes wallons (BMH-Wal phase 1). Ces différences, qui varient d'un métabolite à un autre et ce même pour un même HAP parent, sont susceptibles de s'expliquer par une différence de métabolisme entre les enfants et les adolescents/adultes.

Les concentrations urinaires en 1-naphtol mesurées dans l'urine des enfants wallons sont assez proches des concentrations mesurées en Espagne et au Canada mais semblent légèrement inférieures aux valeurs rapportées en Allemagne ou aux Etats-Unis. Pour le 2-naphtol, les concentrations retrouvées chez les enfants wallons sont globalement plus élevées que celles rapportées pour les

enfants allemands, américains ou canadiens. Ces tendances différentes pour ces 2 métabolites du naphthalène pourraient s'expliquer par l'existence de sources d'exposition particulières au 1- ou au 2-naphtol (en plus du naphthalène). Le 2- et le 3-hydroxyfluorène sont très peu détectés ou en très faibles concentrations quelle que soit l'étude considérée. Le 9-hydroxyfluorène est présent en plus grande concentration, dans l'urine des enfants, en Wallonie qu'au Canada ou aux Etats-Unis. Les concentrations en 1-hydroxypyrene et en métabolites urinaires du phénanthrène chez les enfants wallons sont proches de celles mesurées dans les études en Allemagne, en Espagne, au Canada et aux Etats-Unis.

2.4. PESTICIDES

2.4.1 GLYPHOSATE ET AMPA

Le glyphosate et son métabolite l'AMPA sont présents, chez les enfants wallons de 3 à 11 ans, à des concentrations supérieures à la LOQ dans 34% et 21% des échantillons, respectivement. Ces taux de détection sont plus élevés que ceux obtenus dans l'urine des adolescents et des adultes (BMH-Wal phase 1). Les concentrations en AMPA mesurées dans la population enfantine wallonne sont significativement plus élevées chez les 6-11 ans mais la différence au niveau des P95 n'atteint pas le seuil de signification fixé pour déterminer une valeur de référence de l'AMPA par classe d'âge.

Peu d'études ont rapporté des concentrations urinaires en glyphosate et AMPA en population générale. Les résultats en glyphosate et AMPA obtenus dans l'urine des enfants wallons sont relativement proches de ceux mesurés en Allemagne et en France.

2.4.2 MÉTABOLITES DE PESTICIDES ORGANOPHOSPHORÉS

Les métabolites de pesticides organophosphorés les plus fréquemment détectés dans les urines des enfants sont le DEP, le DMTP et le TCPy avec respectivement 100%, 87% et 99% des échantillons montrant des concentrations supérieures à la limite de quantification. Il s'agit également des métabolites présentant les concentrations moyennes les plus élevées (4.33 µg/L, 1.69 µg/L et 0.60 µg/L pour le DEP, DMTP et TCPy respectivement). Le DEDTP n'a été détecté dans aucun échantillon d'urine, tandis que le DETP et le DMDTP ont été mesurés positivement dans 13% et 24% des échantillons respectivement. Des concentrations significativement supérieures en DEP et en DETP ont été mesurées chez les enfants de 3 à 5 ans. Les concentrations en pesticides organophosphorés mesurées chez les enfants de 3 à 11 ans (BMH-Wal 2) sont supérieures aux concentrations mesurées chez les 12-39 ans (BMH-Wal phase 1). De manière générale, une diminution de l'exposition aux pesticides organophosphorés est observée avec l'augmentation de l'âge dans l'étude BMH-Wal.

Les enfants wallons présentent des concentrations basses en DETP en comparaison avec d'autres études de biomonitoring. La concentration médiane en DEP dans la population wallonne (3-11 ans), quant à elle, est plus élevée que chez les enfants wallons recrutés en 2016 lors du projet EXPOPESTEN (valeurs extrêmes plus élevées chez ces derniers) ou que chez les enfants français ou espagnols. Toutefois, elle reste comparable à la concentration médiane mesurée chez les enfants canadiens, américains et allemands. La concentration médiane en DMTP dosée dans l'urine des enfants de BMH-Wal est moins élevée que celles rapportées pour les enfants français, canadiens ou allemands mais plus élevée que la concentration médiane des enfants espagnols, américains ou les enfants wallons du

projet EXPOPESTEN. Pour le DEDTP et le DMDTP, le niveau de quantification est faible dans la majorité des études considérées. Les tendances des métabolites de pesticides organophosphorés non-spécifiques par rapport aux autres études varient d'un métabolite à l'autre, traduisant probablement une utilisation différente des OP parents d'un pays à l'autre. Les concentrations mesurées en TCPy dans l'urine des enfants wallons sont très largement inférieures aux concentrations mesurées dans les différentes études disponibles, effet probable de la décision européenne de ne pas renouveler l'autorisation du chlorpyrifos et du chlorpyrifos-méthyl début 2020. Il faut cependant noter que peu d'études récentes mesurent le TCPy car sa fréquence de détection baisse d'année en année.

2.4.3 MÉTABOLITES DE PESTICIDES PYRÉTHRINOÏDES

Le 3-PBA, le trans-, le cis-DCCA et le DBCA ont été retrouvés dans respectivement 99%, 91%, 62% et 61% des échantillons analysés, à des concentrations médianes de 1.29 µg/L pour le 3-PBA, 1.01 et 0.36 µg/L pour les t- et c-DCCA et 0.38 µg/L pour le DBCA. Le 4-F-3-PBA (métabolite spécifique de la cyfluthrine) n'a été détecté que dans 2% des échantillons analysés. Les filles avaient dans leurs urines des concentrations moins élevées que les garçons, significativement pour le 3-PBA, à la limite de la significativité pour le c- et le t-DCCA ($p=0.09945$ et 0.085489), similairement à ce qui avait été observé chez les 12-39 ans (BMH-Wal phase 1). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux classes d'âge d'enfants. Cependant, les concentrations mesurées chez ces derniers sont plus élevées que les concentrations mesurées chez les adolescents, elles-mêmes significativement plus élevées que celles des adultes (BMH-Wal phase 1). L'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes semble augmenter d'autant plus que le sujet est jeune. Cette plus grande exposition, aussi observée pour les pesticides organophosphorés, pourrait provenir d'une différence d'alimentation selon l'âge ou des habitudes de vies (et pour les plus jeunes notamment un comportement main-bouche).

La comparaison entre les concentrations des métabolites de pesticides pyréthrinoïdes mesurées dans l'urine des enfants wallons et les valeurs rapportées dans la littérature pour d'autres pays montre des tendances qui varient d'un métabolite à l'autre. Pour les deux isomères du DCCA, les concentrations mesurées sont plus élevées que dans la plupart des études, surtout pour l'isomère trans. Le métabolite spécifique de la deltaméthrine (DBCA) a été retrouvé à des concentrations inférieures à ce qui est mesuré en France ou en Espagne mais largement supérieures aux valeurs rapportées pour les enfants allemands, américains ou canadiens. Les concentrations en 3-PBA en Wallonie sont comparables aux concentrations observées lors des études en France, en Espagne et aux Etats-Unis mais plus élevées que les concentrations en Allemagne ou au Canada. Le 4F-3-PBA a été retrouvé à des faibles concentrations ou n'a pas été détecté du tout dans la plupart des études de référence. L'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes semble stable en Wallonie comme en témoigne les faibles différences entre les résultats de BMH-Wal et du projet EXPOPESTEN en 2016, probablement car leur réglementation a peu ou pas évolué en Wallonie. Il n'est pas surprenant de constater des résultats très différents des USA ou du Canada car les produits couramment utilisés pour lutter contre les insectes sont très différents outre-Atlantique. Les différences constatées entre les études européennes récentes (BMH-Wal, ESTEBAN et BIOVAL) sont plus inattendues.

CONCLUSION

L'objectif principal du programme BMH-Wal est la détermination de valeurs de référence d'exposition pour la population wallonne. Après une première phase ciblant les nouveau-nés, les adolescents de 12 à 19 ans et les adultes de 20 à 39 ans réalisée en 2019-2020, une deuxième phase du programme BMH-Wal s'est déroulée de novembre 2020 à juin 2021 et a inclus 300 enfants de 3 à 5 ans et 302 enfants de 6 à 11 ans. Dix métaux, cinq bisphénols, dix métabolites de HAPs, six métabolites de pesticides organophosphorés et cinq métabolites de pesticides pyréthrinoïdes ont été analysés dans l'urine des enfants.

Des taux de détection trop faibles n'ont pas permis d'élaborer au moins une valeur de référence pour deux bisphénols (BPP et BPZ), un métabolite de HAPs (2-hydroxyfluorène), un métabolite de pesticide organophosphoré (DEDTP) et un métabolite de pesticide pyréthrinoïde (4F-3-PBA). Des valeurs de référence ont été établies pour les autres substances pour les deux classes d'âge (enfants de 3 à 5 ans et de 6 à 11 ans) et en fonction du sexe, si cela était pertinent. Des valeurs de référence pour l'arsenic et le mercure ont également été déclinées en fonction de la consommation de poisson dans les 4 jours précédant la collecte d'urine.

Aucune concentration mesurée dans la population étudiée n'atteint la valeur de référence sanitaire pour le mercure (HBM I = 7 µg/L), le thallium (HBM I = 5 µg/L) et le bisphénol A (HBM I = 100 µg/L). Quant au cadmium, trois enfants (0.52%) atteignent la valeur de 0.5 µg/L (valeur HBM I) mais aucun n'atteint le seuil de 2 µg/L (HBM II).

Les concentrations mesurées chez les enfants ont été comparées aux concentrations rapportées lors de la première phase du projet BMH-Wal et dans d'autres études de biomonitoring dans le monde. Les enfants semblent plus exposés au bisphénol A et aux pesticides notamment que les adolescents et les adultes en Wallonie. Des différences du point de vue de l'alimentation ou des habitudes de vie (temps passé en extérieur ou comportement main-bouche) peuvent expliquer l'exposition plus importante des enfants à ce type de substances, à moins que cela ne provienne de la différence de période de recrutement. D'autre part, les résultats des dosages chez les enfants sont du même ordre de grandeur que ceux issus d'autres études nationales ou internationales, voire inférieurs pour les substances qui ont subi, ces dernières années, des restrictions au niveau belge et/ou européen (comme pour le BPA et le TCPy par exemple). Dans certains pays, par exemple l'Allemagne pour le mercure et les USA et le Canada pour le plomb, certaines mesures visant à diminuer l'exposition de la population ont été prises antérieurement à la Belgique et les niveaux d'imprégnation rapportés récemment dans ces pays sont plus faibles qu'en Wallonie. Les données relatives à certains biomarqueurs comme les bisphénols (hormis BPA), le glyphosate, les oligo-éléments (Zn, Cu, Se) ou le Pb sont peu nombreuses.

BIBLIOGRAPHIE

Apel, P., Angerer, J., Wilhelm, M., Kolossa-Gehring, M.. New HBM values for emerging substances, inventory of reference and HBM values in force and working principles of the German Human Biomonitoring Commission. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2017, 220, 152-166. doi:10.1016/j.ijheh.2016.09.007

Barregaard, L. Biological monitoring of exposure to mercury vapor. *Scand. J. Work Environ. Health* 1993, 19, 45-49.

Bartel-Steinbach, M., Lermen, D., Gwinner, F., Schaefer, M., Goen, T., Conrad, A., Weber, T., Von Briesen, H., Kolossa-Gehring, M. Long-term monitoring of mercury in young German adults: Time trend analyses from the German Environmental Specimen Bank, 1995-2018. *Environmental Research* 2022, 207, 112592.

Becher, G. and A. Bjorseth, Determination of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons by analysis of human urine. *Cancer Lett*, 1983. 17(3): p. 301-11.

Becker, K., Schroeter-Kermani, C., Seiwert, M., Rüther, M., Conrad, A., Schulz, C., Wilhelm, M., Wittsiepe, J., Günzel, A., Dobler, L., Kolossa-Gehring, M. German health-related environmental monitoring: Assessing time trends of the general population's exposure to heavy metals. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2013, 216, 250-254. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.01.002>

Berglund, A., Pohl, L., Olsson, S., Bergman, M. Determination of the Rate of Release of Intra-Oral Mercury Vapor Amalgam. *J. Dent. Res.* 1988, 67, 1235-1242

BIOVAL

Dualde, P., León, N., Sanchis, Y., Corpas-Burgos, F., Fernández, S.F., Hernández, C.S., Saez, G., Pérez-Zafra, E., Mora-Herranz, A., Pardo, O., et al. Biomonitoring of phthalates, bisphenols and parabens in children: exposure, predictors and risk assessment. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 8909. <https://doi.org/10.3390/ijerph18178909>

Fernández, S.F., Pardo, O., Corpas-Burgos, F., Yusà, V. Exposure and cumulative risk assessment to non-persistent pesticides in Spanish children using biomonitoring. *Science of The Total Environment* 2020, 746,140983. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140983>

Fernández, S.F, Pardo, O., Hernández, C.S., Garlito, B., Yusà, V. Children's exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in the Valencian Region (Spain): Urinary levels, predictors of exposure and risk assessment. *Environment International* 2021, 153, 106535.

Canadian Health Measures Survey (CHMS). Reports on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada. Health Canada. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/environmental-contaminants/human-biomonitoring-environmental-chemicals/canadian-health-measures-survey.html>

Chen, Da, Kurunthachalam Kannan, Hongli Tan, Zhen-Gui Zheng, Yong-Lai Feng, Yan Wu, and Margaret Widelka. Bisphenol analogues other than BPA: environmental occurrence, human exposure, and toxicity - a review. *Environ Sci Technol* 2016; 50:5438-5453. doi:10.1021/acs.est.5b05387

Connolly, A., Coggins, M. A., Koch, H. M. Human biomonitoring of glyphosate exposures: state-of-the-art and future research challenges. *Toxics*, 2020b, 8(3), 60.

Dos Santos, M., Veneziani, Y., Muccillo-Baisch, A. L., & Da Silva, F. M. R. Global Survey of Urinary Selenium in Children: A Systematic Review. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2019, 56, 1-5. doi:10.1016/j.jtemb.2019.07.001

Esteban-Lopez, M., Arrebola, J.P., Julia, M., Part, P., Soto, E., Canas, A., Pedraza-Diaz, S., Gonzalez-Rubio, J., Castano, A. Selecting the best non-invasive matrix to measure mercury exposure in human biomonitoring surveys. *Environmental Research* (2022), 204(Part_D), 112394.

Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition (ESTEBAN). Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

Balicco, A., Bidondo, M.L., Fillol, C., Gane, J., Oleko, A., Saoudi, A., Zeghnoun, A. Imprégnation de la population française par les bisphénols A, S et F. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, septembre 2019. 57 p.

Fillol, C., Oleko, A., Gane, J., Saoudi, A., Zeghnoun, A. Imprégnation de la population française par les métaux urinaires. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 52 p.

Fillol, C., Balicco, A., Oleko, A., Gane, J., Saoudi, A., Zeghnoun, A. Imprégnation de la population française par l'arsenic. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 49 p.

Fillol, C., Oleko, A., Gane, J., Saoudi, A., Zeghnoun, A. Imprégnation de la population française par le nickel. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 29 p.

Fillol, C., Oleko, A., Gane, J., Saoudi, A., Zeghnoun, A. Imprégnation de la population française par le cuivre. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 31 p.

Oleko, A., Fillol, C., Zeghnoun, A., Saoudi, A., Gane, J. Imprégnation de la population française par le chrome total. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 42 p.

Oleko, A., Fillol, C., Balicco, A., Bidondo, M.L., Gane, J., Saoudi, A., Zeghnoun, A. Imprégnation de la population française par le plomb. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2020. 53 p.

Oleko, A., Fillol, C., Saoudi, A., Zeghnoun, A., Bidondo, M.L., Gane, J., Balicco, A. *Imprégnation de la population française par le cadmium. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 43 p.*

Oleko, A., Fillol, C., Zeghnoun, A., Saoudi, A., Gane, J. *Imprégnation de la population française par le mercure. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 53 p.*

Pécheux, M., Fillol, C., Gane, J., Oleko, A., Saoudi, A., Zeghnoun, A. *Imprégnation de la population française par les herbicides. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, juin 2019. 57 p.*

Tagne-Fotso, R., Fillol, C., Gane, J., Oleko, A., Saoudi, A., Zeghnoun, A. *Imprégnation de la population française par les organophosphorés spécifiques et non spécifiques. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021, 60 p.*

Chaperon, L., Fillol, C., Gane, J., Oleko, A., Rambaud, L., Saoudi, A., Zeghnoun, A. *Imprégnation de la population française par les pyréthriinoïdes. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 62 p.*

European Food Safety Authority (EFSA), *Scientific Opinion on Dietary Reference Values for copper. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). EFSA Journal 2015;13:4253 (2015)*

Frederiksen, H., Nielsen, O., Koch, H. M., Skakkebaek, N. E., Juul, A., Jørgensen, N., Andersson, A.-M. *Changes in urinary excretion of phthalates, phthalate substitutes, bisphenols and other polychlorinated and phenolic substances in young Danish men; 2009–2017. International Journal of Hygiene and Environmental Health 2020, 223 (1), 93–105. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.10.002>.*

Fréry, N., Saoudi, A., Garnier, R., Zeghnoun, A., Falq, G. *Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Saint-Maurice, France : Institut de veille sanitaire, 2011.*

German Environmental Survey (GerES). German Environment Agency (UBA). <https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/assessing-environmentally-related-health-risks/german-environmental-survey-geres>

Lemke, N., Murawski, A., Schmied-Tobies, M.I.H., Rucic, E., Hoppe, H.W., Conrad, A., Kolossa-Gehring, M. *Glyphosate and amino-methylphosphonic acid (AMPA) in urine of children and adolescents in Germany - human biomonitoring results of the German Environmental Survey 2014–2017 (GerES V). Environ Int 2021, 156, 106769.*

Murawski, A., Roth, A., Schwedler, G., Schmied-Tobies, M. I. H., Rucic, E., Pluym, N., Scherer, M., Scherer, G., Conrad, A., Kolossa-Gehring, M. *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAH) in Urine of Children and Adolescents in Germany – Human Biomonitoring Results of the German Environmental Survey 2014–2017 (GerES V). International Journal of Hygiene and Environmental Health 2020, 226, 113491. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113491>*

Schulz, C., Angerer, J., Ewers, U., Heudorf, U., Wilhelm, M. Revised and new reference values for environmental pollutants in urine or blood of children in Germany derived from the German Environmental Survey on Children 2003-2006 (GerES IV). *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2009, 212, 637-647. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2009.05.003>

Tschersich, C., Murawski, A., Schwedler, G., Rucic, E., Moos, R.K., Kasper-Sonnenberg, M., Koch, H.M., Brüning, T., Kolossa-Gehring, M. Bisphenol A and six other environmental phenols in urine of children and adolescents in Germany – human biomonitoring results of the German Environmental Survey 2014–2017 (GerES V). *Science of The Total Environment* 2021, 763,144615.

Vogel, N., Murawski, A., Schmied-Tobies, M.I.H., Rucic, E., Doyle, U., Kaempfe, A., Hoera, C., Hildebrand, J., Schaefer, M., Drexler, H., Goen, T., Kolossa-Gehring, M. Lead, cadmium, mercury, and chromium in urine and blood of children and adolescents in Germany - Human biomonitoring results of the German Environmental Survey 2014-2017 (GerES V). *International Journal of Hygiene and Environmental Health* (2021), 237, 113822.

Becker, K., Müssig-Zufika, M., Conrad, A., Lüdecke, A., Schulz, C., Seiwert, M., Kolossa-Gehring, M. German Environmental Survey for Children 2003/06 - GerES IV - Human Biomonitoring Levels of selected substances in blood and urine of children in Germany. January 2008. 93p. <https://www.umweltbundesamt.de/>

Seifert, B., Becker, K., Helm, D., Krause, C., Schulz, C., Seiwert, M. (2000). The German Environmental Survey 1990/1992 (GerES II): reference concentrations of selected environmental pollutants in blood, urine, hair, house dust, drinking water and indoor air. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 2000, 10(6), 552–565. doi:10.1038/sj.jea.7500111

Giusti, A., Pirard, C., Charlier, C., Petit J.C.J., Crevecoeur, S., Remy S. Selection and ranking method for currently used pesticides (CUPs) monitoring in ambient air. *Air Qual Atmos Heal.* 2018;11(4):385–96.

Gräsbeck R, Saris N-E. Establishment and use of normal values *Scand J Clin Lab Invest* 1969;26:Suppl 110:62–3

Gyllenhammar, I., Glynn, A., Jönsson, B. A. G., Lindh, C. H., Darnerud, P. O., Svensson, K., Lignell, S. Diverging temporal trends of human exposure to bisphenols and plastizisers, such as phthalates, caused by substitution of legacy EDCs? *Environmental Research* 2017, 153, 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.11.012>.

HBM4EU priority substances. <https://www.hbm4eu>

HBM4EU. Vrijheid M, Montazeri P, Rambaud L, Vogel N, Vlaanderen J, Remy S, Govarts E, Schoeters G. Statistical Analysis Plan. Deliverable Report D10.5. WP 10 Data management and analysis. 136p.

Hoet, P., Jacquerye, C., Deumer, G., Lison, D., Faufrroid, V. Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013, 51, 839-849. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0688>

Hoet, P., Jacquerye, C., Deumer, G., Lison, D., Haufroid, V. Reference values of trace elements in blood and/or plasma in adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med* 2020. Oct 27:cclm-2020-1019. doi: 10.1515/cclm-2020-1019

Huang, R., Liu, Z., Yin, H., Dang, Z., Wu, P., Zhu, N., Lin, Z. Bisphenol A concentrations in human urine, human intakes across six continents, and annual trends of average intakes in adult and child populations worldwide: a thorough literature review. *Science of The Total Environment* 2018, 626, 971–981. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.01.144>

IPCS – Glyphosate. *Environmental Health Criteria* 159. World Health Organization : Genève ; 1994 : 177p.

ISSeP. EXPOPESTEN. Volet 1 : Campagne de mesures des concentrations dans l'air ambiant en Wallonie de mai 2015 à mai 2016. Volet 2 : Biomonitoring des pesticides dans des populations d'enfants vivant dans des zones d'expositions aux pesticides contrastées. Rapport n°01323/2018. 181p.

Koppen, G., Govarts, E., Vanermen, G., Voorspoels, S., Govindan, M., Dewolf, M.-C., Den Hond, E., Biot, P., Casteleyn, L., Kolossa-Gehring, M., Schwedler, G., Angerer, J., Koch, H. M., Schindler, B. K., Castaño, A., López, M. E., Sepai, O., Exley, K., Bloemen, L., Knudsen, L. E., Joas, R., Joas, A., Schoeters, G., Covaci, A. Mothers and Children Are Related, Even in Exposure to Chemicals Present in Common Consumer Products. *Environmental Research* 2019, 175, 297–307. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.05.023>

Krieger, R. (Ed.) (2001). *Handbook of pesticides toxicology. Principles and agents*, 2nd ed., Academic Press, London.

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*. Center for Disease Control and Prevention (CDC). https://www.cdc.gov/exposurereport/data_tables.html

Oleko, A., Fillol, C., Zeghnoun, A., Saoudi, A., Gane, J. Imprégnation de la population française par le mercure. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 53 p.

Pirard, C., Sagot, C., Deville, M., Dubois, N., Charlier, C. Urinary levels of bisphenol A, triclosan and 4-nonylphenol in a general Belgian population. *Environ. Int.* 2012, 48, 78-83.

Pirard, C., Koppen, G., De Cremer, K., Van Overmeire, I., Govarts, E., Dewolf, M.-C., ... Charlier, C. Hair mercury and urinary cadmium levels in Belgian children and their mothers within the framework of the COPHES/DEMOCOPHES projects. *Science of The Total Environment* 2014, 472, 730–740. doi:10.1016/j.scitotenv.2013.11.028

Pirard, C., Remy, S., Giusti, A., Champon, L., Charlier, C. Assessment of children's exposure to currently used pesticides in wallonia, Belgium. *Toxicology Letters*, 2020, 329, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.04.020>

Pirard, C., Compere, S., Firquet, K., Charlier, C. The current environmental levels of endocrine disruptors (mercury, cadmium, organochlorine pesticides and PCBs) in a Belgian adult population and their

predictors of exposure. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2018, 221, 211-222. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.10.010>

Poulson OM, Holst E, Christensen JM, 1997. Calculation and application of coverage intervals for biological reference values (Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*. 1601-1611.

REGULATION (EU) 2017/852 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 17 May 2017 on mercury, and repealing Regulation (EC) No 1102/2008. *Official Journal of the European Union* 24.5.2017. L 137/1-21. <https://eur-lex.europa.eu/eli/req/2017/852/oj>

Roca, M., Sánchez, A., Pérez, R., Pardo, O., Yusà, V. Biomonitoring of 20 elements in urine of children. Levels and predictors of exposure. *Chemosphere* 2016, 144, 1698–1705. doi:10.1016/j.chemosphere.2015.10.00

Solberg, H.E., 1987b. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *Clin. Chim. Acta* 170, S13–S32.

Van der Meer, T. P., Chung, M. K., van Faassen, M., Makris, K. C., van Beek, A. P., Kema, I. P., Wolffenbuttel, B. H. R., van Vliet-Ostaptchouk, J. V., Patel, C. J. Temporal exposure and consistency of endocrine disrupting chemicals in a longitudinal study of individuals with impaired fasting glucose. *Environmental Research* 2021, 197, 110901. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.110901>.

Vandenberg, LN; Hauser, R; Marcus, M; Olea N; Welshons, WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol* 2007; 24:139–77.