

18

Grossesse et développement de l'enfant

Les périodes du développement embryonnaire, fœtal et de la petite enfance sont particulièrement sensibles aux toxiques chimiques (alcool, tabac, polluants...). Les expositions au cours de ces périodes de grande vulnérabilité peuvent être responsables de pathologies et de handicaps affectant le nouveau-né, l'enfant ou l'adulte durant sa vie entière. Les conséquences sur le fœtus associées à ces expositions prénatales sont l'interruption de la grossesse (avortements spontanés), les malformations congénitales, un retard de développement intra-utérin, une modification du poids de naissance ou de la durée de gestation. De plus en plus de travaux mettent en évidence que des perturbations du développement intra-utérin provoquées par des expositions à des substances toxiques peuvent se manifester à des stades ultérieurs de la vie par des altérations fonctionnelles affectant entre autres, le système reproducteur, le métabolisme, le système immunitaire, ou le développement psychomoteur et intellectuel, ainsi que le comportement de l'enfant (Grandjean et coll., 2008).

L'objet de ce chapitre est de faire un état des lieux sur l'impact de l'exposition prénatale aux pesticides sur l'issue de la grossesse et le développement de l'enfant.

Fréquence des événements périnataux et principaux facteurs de risque

Les avortements spontanés (interruption spontanée de la grossesse avant 22 semaines d'aménorrhée) concernent de 12 à 16 % des grossesses cliniquement reconnues (Everett, 1997 ; Savitz et coll., 2002). Les morts fœtales *in utero* ou à la naissance (mort fœtale au-delà de 22 semaines d'aménorrhée) ont une fréquence d'environ 7 pour 1 000 naissances en France (Rheop, 2010). Les principaux facteurs de risque de morts fœtales et de mortinatalité sont l'obésité maternelle, un âge maternel élevé, la consommation de tabac et la primiparité (Flenady et coll., 2011).

Des malformations congénitales majeures sont constatées à la naissance ou lors d'un diagnostic prénatal chez 2-3 % des nouveau-nés (données européennes

du réseau de surveillance des malformations congénitales ; Eurocat, 2011). Les facteurs de risque, génétiques ou environnementaux, varient selon les malformations. Les principaux facteurs non génétiques sont certaines pathologies maternelles (infections, maladies métaboliques), certains traitements médicamenteux, un déficit en acide folique, un âge maternel jeune ou élevé, la consommation d'alcool ou de tabac pendant la grossesse et l'exposition aux radiations ionisantes (Eurocat, 2004).

Dans l'enquête nationale périnatale conduite en France en 2010, le taux de prématurité (naissances vivantes intervenant avant 37 semaines d'aménorrhée) était de 7,4 %, alors que la fréquence de naissances de petit poids (moins de 2 500 g) était de 7,1 %, ces taux étant plus élevés parmi les naissances multiples (Blondel et coll., 2011). Les facteurs de risque de prématurité sont un âge jeune ou élevé, une parité élevée (nombre d'enfants nés viables), vivre seule, un niveau d'études faible, l'absence d'activité professionnelle, des antécédents obstétricaux pathologiques, des antécédents d'avortements spontanés ou d'IVG (Berkowitz et Papiernik, 1993).

Les déterminants de petit poids de naissance outre l'âge gestationnel, sont le sexe, l'ethnie, le poids et la taille des parents, le poids de naissance de la mère, un faible gain de poids pendant la grossesse, la parité, les antécédents de naissances de petit poids, les pathologies maternelles et la consommation de tabac (Kramer, 1987).

Parmi les effets plus tardifs apparaissant au cours du développement de l'enfant, ceux qui ont été le plus souvent étudiés en lien avec l'exposition prénatale aux pesticides sont les altérations du développement psychomoteur, du comportement, et de la croissance staturo-pondérale de l'enfant.

Les fonctions psychomotrices, cognitives et intellectuelles sont évaluées au moyen de tests psychométriques standardisés administrés à l'enfant et le comportement à l'aide d'échelles de mesure standardisées remplies par les parents ou les enseignants. Parmi les nombreux facteurs influençant le développement psychomoteur et intellectuel de l'enfant, certains sont bien établis comme l'âge et le sexe de l'enfant, l'allaitement maternel, la parité, les revenus de la famille, le quotient intellectuel des parents et les stimulations familiales. D'autres sont également évoqués comme l'âge maternel, le niveau d'études, la dépression maternelle, la consommation ou l'exposition passive au tabac pendant la grossesse, la consommation régulière d'alcool pendant la grossesse, le statut marital, la présence du père à la maison, la densité d'occupation du logement, le travail de la mère et le lieu de garde de l'enfant (Bukatko et Daehler, 2012).

Après avoir fortement augmenté depuis les années 1980, la prévalence du surpoids et de l'obésité s'est stabilisé en France chez les enfants de 5-6 ans et a même diminué entre 1999-2000 et 2005-2006. Elle est passée de 14,4 %

(dont 3,4 % d'obésité) à 12,1 % (dont 3,1 % d'obésité) (Drees, 2010) selon les seuils internationaux de l'IOTF (*International Obesity Task Force*) fondés sur les percentiles de l'IMC pour l'âge et le sexe rejoignant les seuils utilisés chez l'adulte (25 et 30 kg/m²). Dans les études épidémiologiques, la croissance de l'enfant (poids, taille, périmètre crânien) ainsi que l'indice de masse corporelle [IMC=poids (kg)/taille² (m²)] sont souvent modélisés et comparés à des courbes standard. Les principaux déterminants de la croissance de l'enfant et de l'obésité sont l'âge et le sexe, l'ethnie, l'âge maternel, le poids, la taille et l'IMC des parents, le diabète maternel, les déficits nutritionnels maternels en début de grossesse, le gain de poids pendant la grossesse, l'allaitement maternel, le rang de naissance, la consommation de tabac pendant la grossesse, les revenus de la famille (Gladen et coll., 2004 ; Huang et coll., 2007).

L'impact d'une exposition aux pesticides sur les issues de la grossesse et le développement pré- et postnatal de l'enfant est analysé ci-dessous. Les résultats de l'évaluation des associations entre l'exposition aux pesticides des femmes enceintes et des enfants sont rapportés séparément pour les pesticides utilisés récemment et faiblement persistants dans l'environnement et pour les pesticides persistants, en particulier organochlorés pour lesquels la voie d'exposition est maintenant principalement alimentaire. N'ont été incluses dans les évaluations que les études permettant d'appréhender les classes chimiques de pesticides utilisés, qu'il s'agisse d'exposition documentée à des pesticides dans un métier précis tel que la floriculture (exposition professionnelle), d'exposition due à une résidence au voisinage de zones d'activité agricole (exposition résidentielle) ou d'exposition lors d'usages de pesticides au domicile (exposition domestique). Enfin les études utilisant des marqueurs biologiques de l'exposition aux pesticides ont été analysées séparément.

Exposition aux pesticides non persistants

Morts fœtales

Exposition professionnelle

En 1998, Arbuckle et Sever ont publié une évaluation de la relation entre exposition aux pesticides et risque de morts fœtales à partir d'une cinquantaine d'études épidémiologiques publiées entre 1970 et 1997 (Arbuckle et Sever, 1998). Ils ont estimé alors que le risque de mort fœtale était généralement augmenté parmi les grossesses de femmes occupant une profession agricole. La plupart des études (n=21) qui portaient sur les expositions professionnelles maternelles aux pesticides rapportaient des associations positives avec le risque de mort fœtale, et deux d'entre elles montraient une relation dose-réponse (White et coll., 1988 ; Pan et coll., 1993). Cependant, la causalité de la relation ne paraissait pas établie pour les auteurs en raison de la

présence de nombreuses expositions professionnelles autres que les pesticides en milieu agricole et de l'utilisation de ces produits sous forme de mélanges souvent inconnus. Dans ces études, plusieurs agents ou classes chimiques ont été plus particulièrement évalués comme les phénoxyherbicides, le paraquat, les insecticides organophosphorés, les carbamates, l'ivermectine, le DBCP, le thiadiazole, le thirame et le méthyl isocyanate.

Malgré le grand nombre d'études consacrées aux phénoxyherbicides (potentiellement contaminés par la 2,3,7,8-TCDD, une dioxine), essentiellement l'agent orange utilisé au cours de la guerre du Vietnam, le rôle de l'exposition paternelle n'est pas confirmé. Pour la plupart des autres agents, les études étaient en nombre insuffisant ou jugées de qualité médiocre.

Une augmentation du risque de mort fœtale en lien avec une exposition professionnelle aux pesticides en période périconceptionnelle ou pendant la grossesse a depuis été rapportée dans les études de cohortes en milieu agricole conduites au Canada auprès de 2 110 femmes (3 936 grossesses dont 395 morts fœtales) (Arbuckle et coll., 1999 et 2001) ou dans l'étude cas-témoins comparant 630 cas de morts fœtales à 642 témoins nés vivants en Californie (Pastore et coll., 1997) (tableau 18.I). Dans les études canadiennes, l'exposition aux pesticides a été reconstruite par trimestre de grossesse et par famille chimique de pesticides. Le risque de mort fœtale est particulièrement augmenté pour les morts fœtales précoces (<12 semaines) lorsque l'exposition a eu lieu en période périconceptionnelle et pour plusieurs catégories d'herbicides (tableau 18.I). Un excès de risque de morts fœtales a également été rapporté parmi les grossesses de femmes agricultrices aux Philippines (676 grossesses) (Crisostomo et coll., 2002), vétérinaires en Australie (940 grossesses) (Shirangi et coll., 2008) ou travaillant dans les serres en Italie (973 grossesses) (Settimi et coll., 2008). Il faut noter que les études conduites dans les familles d'agriculteurs ne permettent pas en général de distinguer le rôle respectif des expositions paternelle ou maternelle.

Exposition résidentielle

Le rôle de l'exposition résidentielle à proximité des zones agricoles a été étudié en Californie (Bell et coll., 2001a) grâce aux informations très détaillées disponibles sur les utilisations de pesticides sur une base géographique (*California Pesticide Use Report* : CPUR). Cette base a permis de reconstituer les applications de 5 classes de pesticides (carbamates, hydrocarbures halogénés, pesticides œstrogéniques, phosphates et pyrèthrinoïdes) dans un rayon de 1 mile (1,6 km) autour du lieu de résidence de la famille. Grâce à une analyse cas-témoins nichée dans la cohorte de naissances, 319 cas de morts fœtales ont été comparés à 642 témoins nés vivants sans malformations. Une augmentation du risque de mort fœtale est observée en lien avec l'exposition à certains groupes de pesticides (carbamates, hydrocarbures halogénés, pesticides œstrogéniques) en particulier au cours du 2^e trimestre de grossesse.

En résumé, la grande majorité des études chez les professionnels exposés aux pesticides ont mis en évidence un accroissement du risque de mort fœtale au cours de la grossesse sans que, le plus souvent, les agents causaux (chimiques ou autres) aient pu être identifiés. Une seule étude a été conduite en lien avec une exposition résidentielle.

Malformations congénitales

Exposition professionnelle

Une méta-analyse de l'association entre l'exposition parentale aux pesticides et le risque de fentes orales chez l'enfant rapporte une augmentation du risque suite à une exposition professionnelle maternelle pendant la grossesse (OR=1,37 ; IC 95 % [1,04-1,81] sur 7 études) (Romitti et coll., 2007). L'augmentation du risque est plus modérée et non significative lors d'une exposition professionnelle paternelle et absente en cas d'exposition résidentielle pendant la grossesse sur 5 études.

Rocheleau et coll. (2009) ont rapporté un risque augmenté d'hypospadias suite à une exposition professionnelle aux pesticides de la mère (RR=1,36 ; IC 95 % [1,04-1,77]) ou du père (RR=1,19 ; IC 95 % [1,00-1,41]) dans une méta-analyse de 9 études publiées. Depuis, une étude cas-témoins (647 cas) sur le risque d'hypospadias a été publiée (tableau 18.II) et ne confirme pas l'excès de risque estimé précédemment (Rocheleau et coll., 2011). Au Danemark, une étude transversale avec des effectifs de grossesses faibles (110 grossesses), (Andersen et coll., 2008) montre une augmentation du risque de cryptorchidie diagnostiquée jusqu'à l'âge de 3 mois chez les enfants de femmes serristes (6,2 % *versus* 1,9 % dans un groupe de référence ; n=982). Une tendance à l'augmentation (non statistiquement significative) de la fréquence des cryptorchidies est également observée parmi les enfants d'une cohorte de femmes employées en horticulture au Danemark (Gabel et coll., 2011), mais aucune relation dose-réponse n'est observée avec l'intensité de l'exposition aux pesticides telle qu'estimée par des experts. Dans le sud de la France, une augmentation de risque de malformation génitale mâle a été observée dans les familles d'agriculteurs (OR=4,41 ; IC 95 % [1,21-16,0]) engagés principalement en viticulture, riziculture et arboriculture (Gaspari et coll., 2011).

Dans la *Danish National Birth Cohort*, il n'a pas été mis en évidence un accroissement du risque de malformations chez les enfants des femmes exerçant le métier de jardinier (n=226) ou d'agriculteur (n=214), mais la puissance de cette analyse est limitée par le faible nombre de malformations observées dans les deux groupes de femmes étudiées (14 et 15 respectivement) (Zhu et coll., 2006).

Dans une cohorte de 419 femmes vétérinaires en Australie (780 grossesses), la prévalence de malformations à la naissance rapportée par les mères est très élevée (7,2 %), plus élevée que dans la population générale (où elle apparaît

également élevée: 5,9%) et associée à la fois à l'exposition régulière aux rayons X (OR=5,73 ; IC 95 % [1,27-25,80]) et à l'utilisation hebdomadaire de pesticides (OR=2,39 ; IC 95 % [0,99-5,77]) (Shirangi et coll., 2009).

Une étude cas-témoins sur le risque d'anencéphalie au Mexique montre une association significative avec l'exposition professionnelle maternelle aux pesticides lors de travaux agricoles (OR=4,57 ; IC 95 % [1,05-19,96]) (Lacasana et coll., 2006).

Exposition résidentielle

Une revue récente de 25 études (Shirangi et coll., 2011) évaluant l'impact d'une résidence à proximité de zones agricoles sur les issues de grossesses, conclut à une possible augmentation du risque de malformations congénitales tout en mentionnant les limites méthodologiques dans la mesure des expositions ou la prise en compte des facteurs de confusion qui empêchent une conclusion plus ferme.

Cependant, en parallèle à cette synthèse, une analyse détaillée par classe de pesticides a permis d'identifier 5 études, toutes conduites en Amérique du Nord, ayant porté spécifiquement sur l'impact des applications de phénoxyherbicides. Des excès (significatifs) de malformations circulatoires ou respiratoires, urogénitales et des membres ont été rapportés dans deux études transversales (Garry et coll., 1996 ; Schreinemachers, 2003). Aucune augmentation statistiquement significative du risque d'anomalies du tube neural (Rull et coll., 2006), de toutes malformations (Weselak et coll., 2008) ou de gastroschisis (Waller et coll., 2010) n'a été rapportée en lien avec l'exposition prénatale au 2,4-D ou aux phénoxyherbicides en général.

Une autre classe de pesticides, celle des triazines (herbicides) a été plus particulièrement étudiée. Compte tenu du potentiel important de contamination des ressources en eau par les triazines, plusieurs études ont utilisé les concentrations de triazines dans les eaux de distribution comme marqueurs de l'exposition possible dans les populations desservies (Mattix et coll., 2007 ; Winchester et coll., 2009 ; Waller et coll., 2010). Deux études écologiques suggèrent un excès de risque de toutes malformations (Winchester et coll., 2009), ou de malformations de la paroi abdominale (Mattix et coll., 2007). Au Canada, Weselak et coll. (2008) rapportent un excès de risque de toutes malformations spécifiquement associées à l'exposition prénatale à la cyanazine. Les études de Waller et coll. (2010) et d'Ochoa-Acuna et coll. (2009a) montrent des associations avec respectivement les malformations de la paroi abdominale ou des membres, alors qu'aucune association n'a été retrouvée avec le risque de malformations du tube neural (Rull et coll., 2006).

588 L'étude de Bell et coll. (2001b) a porté sur les morts fœtales dues à des malformations et a mis en évidence un risque augmenté en association avec

l'exposition résidentielle des mères aux organophosphorés et aux pyréthri-noïdes, alors qu'aucun excès de risque n'est observé en lien avec les carbamates tout comme dans l'étude de Weselak et coll. (2008). L'exposition prénatale aux organophosphorés est également associée à un excès de risque, non significatif, de malformations du tube neural dans une étude en Californie (Rull et coll., 2006), mais aucune association avec le risque de toutes malformations n'est rapportée dans l'étude canadienne de Weselak et coll. (2008). En Arkansas, Meyer et coll. (2006) observent une légère augmentation du risque d'hypospadias en lien avec une exposition prénatale au diclofop-méthyl (retiré du marché européen depuis le 31-12-2010) parmi 15 pesticides testés.

Exposition domestique

L'impact possible des utilisations de pesticides au domicile sur le risque de malformations congénitales a toujours été étudié dans le cadre d'études cas-témoins avec une évaluation de l'exposition à l'aide d'un questionnaire détaillé adressé à la mère. Aucune mesure objective de l'exposition aux pesticides n'est présentée. Malgré ces réserves, les quatre études conduites montrent une association entre l'utilisation maternelle de pesticides au domicile (y compris dans le jardin) et la survenue de malformations, en particulier du tube neural (Shaw et coll., 1999 ; Brender et coll., 2010), cardiaques (Shaw et coll., 1999 ; Loffredo et coll., 2001) et l'apparition d'hypospadias (Dugas et coll., 2010).

En résumé, les mécanismes impliqués dans l'étiologie des malformations congénitales diffèrent le plus souvent selon le produit incriminé et la malformation cible. L'existence d'une relation spécifique entre l'exposition à un produit potentiellement embryotoxique et un type de malformations particulier (par exemple : thalidomide et phocomélie) est souvent utilisée pour renforcer la plausibilité, et donc la causalité, de l'association observée. Cette spécificité est difficile à mettre en évidence dans le cas des pesticides souvent présents sous forme de mélanges. Les études portant sur le risque de « toutes malformations » avec des expositions mal caractérisées sont donc peu informatives. Les deux méta-analyses récentes montrent un excès de risque de fentes orales et d'hypospadias chez les enfants de mères exposées professionnellement aux pesticides. Une augmentation du risque de cryptorchidie a également été suggérée dans deux études récentes au Danemark chez les enfants de femmes travaillant dans des serres ou en horticulture et une augmentation du risque de malformations génitales mâles dans les familles d'agriculteurs du sud de la France. Deux classes chimiques de pesticides ont pu être isolées car elles ont fait l'objet d'un bon nombre d'études récentes sur le rôle des expositions résidentielles, les phénoxyherbicides et les triazines, avec respectivement 5 et 6 études. Les études disponibles ne sont pas en faveur de l'existence d'un lien entre exposition prénatale aux phénoxyherbicides et risque de malformations congénitales. Les études sur les triazines sont compatibles avec une légère

augmentation du risque en particulier pour les malformations de la paroi abdominale. Plusieurs études en lien avec l'exposition domestique aux pesticides pendant la grossesse rapportent des excès de malformations cardiaques ou d'anomalies du tube neural et une étude, un excès de risque d'hypospadias. Toutefois, les utilisations à domicile sont souvent mal caractérisées et il est difficile d'évaluer la plausibilité biologique de ces associations.

Croissance fœtale et durée de gestation

Exposition professionnelle

Dans la synthèse des études épidémiologiques parues jusqu'en 2004, Hanke et Jurewicz (2004) concluent à l'absence d'association entre exposition professionnelle maternelle aux pesticides et poids de naissance. Depuis 2004, cinq études menées chez les enfants de femmes engagées dans des activités agricoles (serres, jardins, champs...) ont été publiées (tableau 18.III). Dans trois d'entre elles, une diminution du poids de naissance a été observée (Moreno-Banda et coll., 2009 ; Sathyanarayana et coll., 2010 ; Wohlfahrt-Veje et coll., 2011). Cette diminution est rapportée après prise en compte d'un marqueur de susceptibilité génétique maternelle (polymorphisme de la paraoxonase PON1, enzyme impliquée dans la détoxification des métabolites des organophosphorés) dans l'une d'entre elles (Moreno-Banda et coll., 2009) et seulement en lien avec l'utilisation de carbaryl dans l'*Agricultural Health Study* (Sathyanarayana et coll., 2010). Les deux autres études, l'une menée en Pologne (Jurewicz et coll., 2005) et la *Danish National Birth Cohort* au Danemark (Zhu et coll., 2006), ne sont pas en faveur d'un excès de risque de petit poids de naissance lié à l'utilisation professionnelle de pesticides par les mères.

En résumé, les études récentes ne permettent pas de conclure sur l'existence d'un impact des expositions professionnelles maternelles aux pesticides sur la croissance fœtale.

Exposition résidentielle ou domestique

Triazines et autres herbicides

Faisant suite à la première étude (écologique) évaluant le rôle de la contamination des eaux potables par les herbicides (atrazine en particulier) dans le risque de retard de croissance intra-utérin (Munger et coll., 1997), deux études ont confirmé une augmentation du risque en lien avec une exposition résidentielle maternelle à l'atrazine (Ochoa-Acuna et coll., 2009b ; Chevrier et coll., 2011), utilisant une mesure de biomarqueurs urinaires d'exposition à l'atrazine dans l'une d'elles (Chevrier et coll., 2011). L'étude de Villanueva et coll. (2005) suggère une augmentation du risque de retard de croissance

intra-utérin pour les grossesses dont le 3^e trimestre s'est déroulé pendant la période de contamination maximale de l'eau potable par les pesticides (avril-septembre), mais ne montre pas de lien avec la concentration d'atrazine dans l'eau. Parmi huit pesticides testés (chlorpyrifos, carbofuran, chlorothalonil, dacthal, dichloran, trifluralin, métolachlore, et DEET), Barr et coll. (2010) ont mis en évidence une association entre une concentration élevée (>75^e percentile) de métolachlore (herbicide de la famille des chloroacétamides) dans le sang du cordon et une diminution du poids de naissance.

Organophosphorés

Deux études anciennes conduites en Californie (Thomas et coll., 1992 ; Willis et coll., 1993) dans des communautés exposées à des épandages de malathion (insecticide organophosphoré) ou vivant à proximité de zones agricoles ne mettent pas en évidence d'altération de la croissance intra-utérine.

Dans une série de trois études conduites dans une population de femmes des minorités ethniques de New York (Perera et coll., 2003 ; Whyatt et coll., 2004 et 2005), la présence de chlorpyrifos (insecticide organophosphoré), avec ou sans présence de diazinon, dans le sang du cordon ombilical a été associée à une diminution du poids de naissance et de la taille. Ces associations ne sont cependant retrouvées que chez les enfants nés avant 2001, date du retrait de ces composés dans les usages domestiques aux États-Unis.

Les deux publications issues de la cohorte Chamacos (*Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas*) dans une région agricole de Californie du Nord (Eskenazi et coll., 2004 ; Harley et coll., 2011) montrent que l'association entre l'exposition aux pesticides organophosphorés et une atteinte de la croissance fœtale est surtout apparente chez les enfants porteurs d'un génotype à risque (PON1-108TT).

Une étude cas-témoins sur le retard de croissance intra-utérin dans la région de Chihuahua au Mexique rapporte un risque augmenté en lien avec une exposition prénatale aux pesticides organophosphorés (Levario-Carillo et coll., 2004).

Une cohorte prospective mise en place à l'hôpital Mount Sinai à New York a permis d'étudier les paramètres de croissance intra-utérine et la durée de gestation en fonction d'expositions prénatales aux insecticides organophosphorés (Berkowitz et coll., 2004 ; Wolff et coll., 2007). Ces études montrent le rôle de la susceptibilité génétique puisque les associations trouvées avec une diminution du poids ou de la taille à la naissance le sont uniquement chez les enfants de mères démontrant une faible activité de la paraoxonase (PON1).

Carbamates, pyréthriinoïdes, chlorophénols

Dans l'étude de Berkowitz et coll. (2004), aucune association n'a été retrouvée en lien avec l'exposition prénatale aux pyréthriinoïdes ou aux chlorophénols.

Une étude a rapporté un lien entre exposition prénatale au propoxur (de la famille des carbamates) et une diminution de la taille à la naissance (Whyatt et coll., 2005) qui demande à être confirmé.

En résumé, une série d'études de cohortes dans lesquelles les expositions prénatales ont été mesurées à l'aide de biomarqueurs suggère un effet de l'exposition aux organophosphorés sur la croissance foetale lorsque la mère présente une susceptibilité génétique particulière (faible activité de la paraoxonase 1). L'impact sur le poids de naissance de l'exposition prénatale aux herbicides (atrazine en particulier) aux niveaux observés récemment doit également être considéré comme possible.

Neurodéveloppement de l'enfant

Au cours du développement prénatal, le cerveau est particulièrement vulnérable aux effets neurotoxiques. Lorsque le processus complexe de développement est perturbé, il y a peu de possibilités de réparation et les conséquences fonctionnelles peuvent donc être permanentes (Rice et coll., 2000). Malgré cela, la recherche épidémiologique sur les conséquences des expositions prénatales aux pesticides sur le neuro-développement de l'enfant est relativement récente.

Exposition professionnelle

Deux études, conduites en Équateur sur des groupes de quelques dizaines d'enfants de familles engagées dans la floriculture, comparés à des familles n'y travaillant pas, ont mis en évidence des atteintes de la motricité fine et de l'acuité visuelle détectables à 3-23 mois (Handal et coll., 2008) ou plus tardivement, à 6-8 ans (Harari et coll., 2010). Les principales classes de pesticides utilisés dans cette activité sont les organophosphorés, les carbamates et dithiocarbamates (tableau 18.IV).

Exposition résidentielle (sans biomarqueur d'exposition)

Trois études ont examiné l'impact possible sur le neuro-développement d'enfants vivant en zone agricole comparés à des enfants vivant dans des zones non agricoles. Aucune mesure objective de l'exposition n'est proposée, mais il s'agit de populations à risque d'exposition élevée, au Mexique (Guillette et coll., 1998) ou en Équateur (Handal et coll., 2007), ou des populations migrantes des États-Unis (Rohlman et coll., 2005). De petits groupes d'enfants, âgés de 2 à 7 ans selon les études, ont été soumis à des tests de développement dont les résultats ont montré des atteintes de la motricité fine, de la mémoire visuelle et des performances visuo-motrices. Les pesticides utilisés dans ces régions étaient principalement les organophosphorés ainsi que les carbamates, les pyréthriinoïdes et les organochlorés.

L'étude de Roberts et coll. (2007) en Californie a comparé 465 enfants atteints de troubles autistiques à 6 975 enfants témoins nés vivants à terme appariés sur la date de conception (15 témoins par cas). La distance du lieu de résidence de la famille aux zones d'épandage de pesticides a été estimée par géocodage pour chaque semaine de grossesse. Les cas ont été plus souvent exposés *in utero* aux utilisations de pesticides organochlorés, pendant la période d'embryogénèse du système nerveux central. Aucune association n'a été observée avec les autres pesticides présents (organophosphorés, pyréthrinoides, carbamates, thiocarbamates).

Exposition résidentielle ou à domicile (avec biomarqueur d'exposition)

Dans une étude transversale, Ruckart et coll. (2004) ont examiné 132 enfants de 6 ans ou moins qui avaient été exposés lors d'utilisations illégales de méthyl parathion dans leurs maisons du Mississippi et de l'Ohio et 147 enfants non exposés habitant les mêmes communes. L'exposition a été confirmée par des prélèvements à l'intérieur des maisons et par le dosage de para-nitrophénol (métabolite urinaire du méthyl parathion) dans les urines des enfants. Les enfants exposés ont de moins bonnes performances sur les tâches impliquant la mémoire à court terme et l'attention et les parents d'enfants exposés rapportent plus de problèmes de motricité et de comportement chez leurs enfants. Toutefois, la période à laquelle l'exposition a eu lieu (prénatale, enfance) n'est pas connue et peut différer entre les deux États et les associations positives observées ne le sont parfois que dans un seul des deux États concernés.

Une autre étude transversale, conduite à partir de l'étude Nhanes (*National Health and Nutrition Examination Survey*) aux États-Unis (Bouchard et coll., 2010) a porté sur un échantillon de 1 139 enfants de 8 à 15 ans représentatif de la population générale américaine. Les dialkylphosphates (DAP : métabolites des pesticides organophosphorés) ont été dosés dans les urines des enfants. La présence d'un trouble déficitaire de l'attention et d'hyperactivité (TDAH) chez les enfants a été évaluée à partir d'un entretien clinique réalisé au téléphone avec les parents. On observe que le nombre de signes évocateurs du TDAH augmente avec la concentration urinaire de DAP chez l'enfant, association expliquée presque exclusivement par les métabolites diméthylés, en particulier le diméthylthiophosphate.

Plus récemment, trois groupes de chercheurs américains ont mis en place des cohortes mères-enfants destinées à évaluer les effets à long terme sur le neurodéveloppement de l'enfant après exposition *in utero* à divers polluants dont les pesticides. Il s'agissait d'inclure dans la cohorte des femmes enceintes tôt pendant la grossesse, de mesurer de façon prospective l'exposition aux pesticides à différents stades de la grossesse à l'aide de biomarqueurs urinaires ou sanguins, et de suivre le développement psychomoteur ou cognitif ainsi que le comportement de l'enfant à différents âges.

La cohorte multiethnique de l'hôpital Mount Sinai à New York (*Children's Environmental Health Study*) a inclus 404 femmes primipares venues en consultation prénatale et ayant accouché d'une naissance unique entre 1998 et 2001. L'exposition aux pesticides est essentiellement d'origine domestique et a été mesurée par le dosage de DAP et du métabolite du malathion (*malathion dicarboxylic acid*) dans les urines maternelles. L'examen neurologique du nouveau-né, évalué par le test de Brazelton, a montré une association entre la concentration de DAP ou la présence de métabolite de malathion dans les urines maternelles et la présence de réflexes anormaux chez le nouveau-né (Engel et coll., 2007). Les enfants ont ensuite été évalués au moyen de tests psychométriques à l'âge de 12 mois, 24 mois et 6-9 ans. L'activité de la paraoxonase 1 (PON1) a également été mesurée dans le sang maternel collecté pendant la grossesse et dans le sang de cordon. Les polymorphismes de PON1 ont également été recherchés. Les résultats montrent à 12 mois un déficit de développement cognitif associé au niveau de dialkylphosphates dans les urines maternelles chez les hispaniques et les populations noires avec une association plus forte chez les mères porteuses du génotype PON1 Q192R (QR/RR). Plus tard, un déficit du score de raisonnement perceptif est observé chez les enfants de mères PON1 Q192R (QQ) en lien avec une augmentation du niveau de DAP urinaires (Engel et coll., 2011).

Une autre cohorte a été mise en place à New York par l'Université Columbia. Des femmes non fumeuses se reconnaissant comme afro-américaines ou dominicaines ont été incluses avant la 20^e semaine de grossesse et ont accouché entre 1998 et 2002 (725 ont donné leur consentement de participation). L'exposition prénatale ciblée était le chlorpyrifos qui a été recherché dans le sang de cordon. Le développement moteur et cognitif de l'enfant a d'abord été évalué à 12, 24 et 36 mois (n=254). Des déficits apparaissent à l'âge de 36 mois et montrent à des niveaux d'exposition prénatale élevés (>6,17 pg/g lipides de chlorpyrifos dans le sang de cordon) des retards de développement psychomoteur et de développement cognitif (mesurés par le *Bayley Scales of Infant Development II*–BSID-II). L'évaluation comportementale réalisée à 3 ans à l'aide de la *Child Behavior Checklist* (CBCL) révèle que les enfants exposés *in utero* sont plus nombreux à manifester des problèmes d'attention, d'hyperactivité et des comportements de type autistique (Rauh et coll., 2006). À l'âge de 7 ans, 265 enfants ont à nouveau été examinés à l'aide des *Weschler Scales of Intelligence for Children* (WISC IV). Pour chaque accroissement de 4,61 pg/g de l'exposition prénatale (concentration de chlorpyrifos dans le cordon), une diminution de 1,4 % du QI global a été observée ainsi qu'une diminution de 2,8 % de la mémoire de travail (Rauh et coll., 2011).

La cohorte Chamacos (*Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas*), mise en place par l'Université de Californie à Berkeley, avait pour objectif l'étude des conséquences des expositions aux pesticides et autres polluants de l'environnement sur la santé des femmes enceintes et

de leurs enfants : ont été incluses 531 femmes enceintes de la communauté agricole de Salinas (principalement hispanique) à moins de 20 semaines de grossesse entre 1999 et 2000. Les DAP ainsi que les métabolites spécifiques du malathion et du chlorpyrifos ont été recherchés dans les urines de la mère (14 et 26 semaines de grossesse) et de l'enfant à différents âges au cours du suivi. L'examen neurologique avant l'âge de 2 mois de 381 enfants nés à terme évalués par le test de Brazelton, montre une augmentation dose-dépendante de la fréquence de réflexes anormaux avec le niveau prénatal de DAP dans les urines, mais pas d'association significative avec l'exposition postnatale (Young et coll., 2005). La contribution génétique des polymorphismes de PON1-192 et PON1-108 et de leur activité enzymatique (paraoxonase, arylestérase) au développement de l'enfant, seule ou en interaction avec les niveaux de DAP, a été explorée ensuite. Ce travail met en évidence que les enfants porteurs de l'allèle PON-108T (associé à une diminution de l'activité) ont des scores de développement psychomoteur et cognitif plus faibles et ils ont tendance à présenter un score de troubles envahissants du développement (TED), évocateur de troubles autistiques, plus élevé. Ce score de TED est en revanche moins élevé chez les enfants dont les mères ont des activités élevées de paraoxonase et d'arylestérase. Enfin, l'association entre le niveau de DAP prénatal et le score de développement cognitif est plus forte chez les enfants porteurs de l'allèle PON1-108T mais les interactions entre DAP et polymorphismes de PON1 ne sont pas significatives (Eskenazi et coll., 2010). Les enfants ont ensuite été suivis à 6 (n=396), 12 (n=395) et 24 (n=372) mois à l'aide du BSID-II et d'une échelle de comportement (CBCL). À l'âge de 24 mois, on observe une relation dose-dépendante entre un score de déficit de développement cognitif et une augmentation du DAP prénatal (principalement les composés diméthylés), alors que le DAP de l'enfant (postnatal) est associé à un meilleur développement cognitif. Aucune association n'est observée avec le développement psychomoteur (PDI) ou les problèmes de comportement (CBCL). Le score de TED est augmenté avec le DAP pré- et post-natal. Aucune association n'a été observée avec les métabolites du malathion et du chlorpyrifos (Eskenazi et coll., 2007). Ensuite 331 enfants ont été suivis à 3,5 ans et 323 à l'âge de 5 ans et évalués à l'aide de la CBCL, de tests neurocomportementaux à 3,5 ans (test attention visuelle NEPSY-II) et à 5 ans (*Conners's Kiddie Continuous Performance Test* ou K-CPT) et par un psychomotricien pour un diagnostic d'hyperactivité, à 5 ans. À 3,5 ans, aucune association entre l'exposition prénatale et les problèmes d'attention ou d'hyperactivité n'est mise en évidence, alors que des associations apparaissent à l'âge de 5 ans, et sont plus marquées chez les garçons. La seule association observée avec les niveaux d'exposition postnatale concerne un déficit d'attention à 5 ans (Marks et coll., 2010).

Une étude conduite aux Philippines (Ostrea et coll., 2012) met en évidence une association entre l'exposition prénatale au propoxur mesuré dans le méconium et de moins bonnes performances motrices à l'âge de 2 ans.

En résumé, au cours des dernières années, les indices de la neurotoxicité potentielle de l'exposition *in utero* aux pesticides, en particulier organophosphorés, se sont accumulés. Les études chez les nouveau-nés ont mis en évidence un lien avec la présence de réflexes anormaux. Des déficits de développement cognitif sont observés chez les enfants plus âgés (2-3 ans), associés à des altérations de la motricité fine et de l'acuité visuelle, à une réduction de la mémoire à court terme, ainsi qu'à des difficultés attentionnelles et des troubles du comportement principalement au plan de l'hyperactivité, et à la présence de comportements évocateurs de troubles autistiques. Des associations avec l'exposition prénatale au chlorpyrifos en particulier ont été observées à l'âge de 7 ans dans certaines études et montrent une diminution du QI global et de la mémoire de travail. L'existence d'une susceptibilité génétique (PON1) de la mère ou de l'enfant semble moduler la force de ces associations. Peu d'études ont évalué le rôle spécifique de l'exposition postnatale et à l'heure actuelle les résultats sont contradictoires. Il est à noter que la plupart des études ont été conduites aux États-Unis dans des minorités ethniques ou des populations à faibles revenus soumises à d'autres expositions environnementales et d'autres vulnérabilités qui peuvent interférer avec les associations observées.

Exposition aux pesticides organochlorés

Les pesticides organochlorés sont présentés dans cette partie en raison de leur particularité : ce sont des pesticides persistants, qui pour la majorité d'entre eux ne sont plus utilisés en France ou en Europe et pour lesquels la voie d'exposition est maintenant principalement alimentaire. Du fait de leur caractère persistant dans l'organisme, il est plus facile que pour d'autres substances (non persistantes) d'évaluer l'exposition des populations à partir de mesures biologiques.

Morts fœtales

Environ 11 études ont été publiées avant 1998 sur l'association entre risque de morts fœtales et exposition maternelle aux pesticides persistants dont le chlordane, le DDT, le dicofol, l'endosulfan, l'hexachlorobenzène (HCB), l' α -, β - ou g-hexachlorocyclohexane (HCH), l'heptachlorépoxyde (HCE), le mirex, sans qu'une conclusion ferme puisse être établie (Arbuckle et Sever, 1998). Dans une cohorte d'ouvrières (n=388) du textile en Chine, l'étude de Venners et coll. (2005) met en évidence une association dose-dépendante entre la concentration sérique maternelle de p,p'-DDE et le risque d'avortements spontanés précoces identifiés prospectivement par la mesure urinaire d'hCG (tableau 18.V). Deux études transversales menées, l'une aux États-Unis (n=1 717) (Longnecker et coll., 2005) et l'autre en Australie (n=815) (Khanjani et Sim, 2006), ont des résultats divergents : la première montre une augmentation du

risque de morts fœtales en lien avec un indice d'exposition prénatale au DDE mais sans relation dose-réponse, l'autre ne met pas en évidence d'association. Mais les conclusions de ces deux études sont limitées par le fait que l'évaluation de l'exposition maternelle (sang ou lait) a été faite après les événements étudiés (morts fœtales parmi les grossesses antérieures).

Malformations congénitales

En 2007, Weselak et coll. concluaient à l'absence de preuve convaincante de l'existence d'un lien entre exposition prénatale aux pesticides organochlorés et risque de malformations congénitales. Depuis, huit études (Bhatia et coll., 2005 ; Damgaard et coll., 2006 ; Fernandez et coll., 2007 ; Longnecker et coll., 2007 ; Pierik et coll., 2007 ; Brucker-Davis et coll., 2008 ; Carmichael et coll., 2010 ; Giordano et coll., 2010) ont porté sur les malformations génitales mâles (cryptorchidie, hypospadias) ou sur la mesure de la distance anogénitale. L'exposition étudiée le plus fréquemment est l'exposition au DDT et ses métabolites avec des niveaux très différents selon les études allant de 43 µg/l dans le sang chez des mères exposées dans les années 1960 aux États-Unis (Bhatia et coll., 2005), 19,5 µg/l au Mexique dans les années 2000 (Longnecker et coll., 2007) ou 0,2 µg/l en France pendant la même période (Brucker-Davis et coll., 2008). Globalement ces trois études ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque d'anomalies génitales mâles en lien avec le DDT ou le DDE sérique ou le lait maternel. Deux études ayant mesuré la présence du DDT et de ses métabolites dans d'autres milieux biologiques, le placenta (Fernandez et coll., 2007) ou le colostrum (Brucker-Davis et coll., 2008), rapportent un doublement du risque de cryptorchidie ou d'hypospadias non statistiquement significatif. Quelques associations positives ont été observées avec le chlordane (Damgaard et coll., 2006), l'endosulfan, le lindane et le mirex (Fernandez et coll., 2007) et l'HCB (Giordano et coll., 2010). Dans une étude récente en Chine (Ren et coll., 2011), les concentrations placentaires de plusieurs pesticides (DDT, DDE, α -, β -, γ -HCH et γ -endosulfan) de 80 enfants atteints d'anomalies du tube neural ont été comparées à celles de 50 nouveau-nés sans malformations. Les concentrations de o,p'-DDT, α -HCH, γ -HCH et α -endosulfan sont considérablement plus élevées (de 3 à 11 fois) chez les cas que chez les témoins. Ces résultats demandent à être confirmés.

Croissance fœtale, durée de gestation

Les preuves de l'existence d'un impact des expositions prénatales aux pesticides organochlorés sur la croissance fœtale ont été jugées insuffisantes en 2007 (Weselak et coll., 2007). Cependant, l'étude de Longnecker et coll. (2001) portant sur plusieurs milliers de grossesses ayant eu lieu dans les années 1960 aux États-Unis, avait mis en évidence des relations dose-réponse

entre la concentration sérique maternelle de p,p'-DDE pendant la grossesse et le risque de retard de croissance intra-utérin ($p=0,04$) et de prématurité ($p<0,001$). Trois études ont été publiées depuis sur l'exposition au DDT, DDE et HCB (Khanjani et Sim, 2006 ; Sagiv et coll., 2007 ; Wolff et coll., 2007). Seule l'étude de Wolff et coll. (2007) confirme l'association rapportée par Longnecker et coll. (2001) d'un lien entre DDE et poids de naissance, mais ne met pas en évidence d'association avec la durée de gestation. Une méta-analyse de 12 cohortes européennes mères-enfants a conclu à l'absence d'association entre l'exposition prénatale au p,p'-DDE et le poids de naissance, alors qu'une association négative était mise en évidence avec l'exposition à un congénère, le PCB-153, marqueur du mélange de nombreux polychlorobiphényles (PCB) présents en Europe (Govarts et coll., 2012).

Neurodéveloppement

Alors qu'une autre famille d'organochlorés, les polychlorobiphényles (PCB), est reconnue pour ses effets sur le neuro-développement de l'enfant lors d'une exposition prénatale, les évidences d'un impact des pesticides organochlorés (DDT, HCB) sur le neuro-développement reste limitées d'après Korrick et Sagiv (2008). Depuis, une étude de cohorte conduite au Mexique (Torres-Sanchez et coll., 2007 et 2009) avec des niveaux relativement élevés de DDT/DDE pendant la grossesse montre des effets sur le développement psychomoteur de l'enfant à 12 mois qui disparaissent au-delà jusqu'à 30 mois de suivi. Aucun impact n'est observé sur le développement cognitif. Aux États-Unis, Sagiv et coll. (2008) ont évalué à la naissance et à 2 semaines de vie, 542 enfants nés à proximité d'un site pollué à l'aide du test de Brazelton. Des associations ont été observées entre la concentration de DDE dans le sang de cordon et l'irritabilité, un déficit de l'attention, et une altération de la régulation émotionnelle. Aucune association n'a été observée avec l'attention, l'habituation, la régulation émotionnelle et la fonction motrice.

Dans l'étude de Roberts et coll. (2007) portant sur 465 enfants atteints de troubles autistiques, une association statistiquement significative a été trouvée avec l'utilisation de pesticides organochlorés dans les zones agricoles à proximité de la résidence familiale pendant la grossesse.

En Guadeloupe, l'impact des expositions pré- et postnatale au chlordécone a été étudié à partir de la cohorte Timoun qui inclut 1 068 femmes enceintes recrutées en fin de grossesse entre 2005 et 2007. Les performances cognitives et motrices d'un sous-groupe de 153 nourrissons ont été évaluées à l'âge de 7 mois au moyen des tests de Fagan et de Brunet-Lézine. Une diminution des scores de préférence pour la nouveauté et de motricité fine a été observée en association avec l'exposition prénatale. Une association à la limite de la significativité statistique est également observée entre l'exposition postnatale via la consommation alimentaire et les scores de développement cognitif (Dallaire et coll., 2012).

Croissance de l'enfant, obésité

L'évaluation de l'impact de l'exposition prénatale aux composés organochlorés sur la croissance de l'enfant est relativement récente (La Merrill et Birnbaum, 2011). Des profils de croissance particuliers, évalués par les mesures répétées de taille, poids, périmètre crânien, plis cutanés, indice de masse corporelle, vitesse de croissance, peuvent être prédictifs de pathologies à l'adolescence ou l'âge adulte comme l'obésité (Monteiro et coll., 2005), le diabète de type II ou les maladies cardiovasculaires (Trasande et coll., 2009).

Gladden et coll. (2000) en Caroline du Nord ont mis en évidence chez les garçons une association positive entre le niveau de DDE prénatal et le poids et la taille à l'adolescence : les garçons du groupe d'exposition le plus élevé (>4 ppm) étaient plus grands (6,3 cm) et plus lourds (6,9 kg) que les garçons les moins exposés (0-1 ppm). Dans une autre étude menée à Philadelphie par ces mêmes auteurs, aucune association n'a été mise en évidence entre l'exposition prénatale au DDT et ses métabolites, et la taille, le poids, l'indice de masse corporelle et les plis cutanés mesurés jusqu'à l'âge de 20 ans (Gladden et coll., 2004). En Allemagne, Karmaus et coll. (2002) ont montré une diminution de la taille à l'âge de 8 ans chez les filles les plus exposées (dosage sanguin du DDE à l'âge de 8 ans >0,44 µg/l) comparées aux filles moins exposées. Ribas-Fito et coll. (2006) ont étudié la relation entre l'exposition prénatale au DDE (sang maternel pendant la grossesse) et la taille des enfants jusqu'à l'âge de 7 ans et montré une réduction de la taille dans la classe d'exposition la plus élevée (>60 µg/l) comparée à la classe la plus basse (<15 µg/l), surtout chez les enfants de femmes afro-américaines. Dans l'étude de Jusko et coll. (2006), une augmentation de la durée de gestation et du périmètre crânien à 5 ans a été mise en évidence dans le quartile d'exposition prénatale au DDE le plus élevé (>8,56 µg/g lipides) *versus* le moins élevé (<3,90 µg/g lipides). Aucun effet n'a été observé sur le poids ou sur la taille. Il faut remarquer que cette population, comme celle de l'étude de Ribas-Fito et coll. (2006), était assez fortement exposée, aux niveaux qui existaient aux États-Unis dans les années 1960.

Verhulst et coll. (2009) ont étudié l'interaction entre l'exposition prénatale au tabac et au DDE sur la croissance de l'enfant jusqu'à l'âge de 3 ans. Ils ont montré une légère augmentation de l'indice de masse corporelle à 3 ans en lien avec le DDE, chez les mères non fumeuses seulement. Au Mexique (région du Chiapas où l'utilisation de DDT est encore contemporaine), Cupul-Uicab et coll. (2010) n'ont trouvé aucune association entre l'exposition prénatale au DDE et les paramètres de croissance mesurés jusqu'à 18 mois chez près de 800 garçons.

Plusieurs études ont été conduites en Espagne sur ce sujet. Dans une cohorte mères-enfants mise en place à Minorque en 1997 et suivie jusqu'à 6,5 ans (Smink et coll., 2008), une association spécifique a été mise en évidence entre l'exposition prénatale à l'HCB (sang de cordon) et le risque de surpoids et d'obésité à 6,5 ans. Aucune association n'a été trouvée avec le DDT/DDE. Mendez et coll. (2011) ont mis en évidence une interaction entre le statut

pondéral de la mère et l'exposition prénatale au DDT/DDE sur la vitesse de croissance de l'enfant au cours des six premiers mois de vie (croissance rapide chez les enfants de mères plus exposées, mères de poids normal uniquement) et l'indice de masse corporelle à 14 mois. Aucune association n'a été trouvée avec l'exposition prénatale à l'HCB ou au β -HCH.

L'étude de Valvi et coll. (2012) s'est intéressée spécifiquement au rôle conjoint de l'alimentation de l'enfant (graisses) sur l'effet potentiel de l'exposition prénatale au DDT/DDE dans le risque de surpoids à l'âge de 6,5 ans. Les résultats sont difficiles à interpréter : une augmentation du risque de surpoids à l'âge de 6,5 ans est observée dans le 2^e tertile d'exposition au DDE uniquement, surtout chez les filles, alors que le risque de surpoids augmenté en lien avec l'exposition prénatale au DDT n'est observé que chez les garçons ou chez les enfants ayant une alimentation riche en graisses.

En résumé, de nombreuses études ont porté sur les conséquences de l'exposition *in utero* aux pesticides organochlorés comme le DDT ou son métabolite le DDE, le lindane, l'hexachlorobenzène (HCB), l' α -, β - ou γ -hexacyclohexane... La demi-vie biologique très longue de ces pesticides a permis dans la plupart des études d'utiliser la concentration de ces molécules ou de leurs métabolites dans le sang maternel ou le sang de cordon comme marqueur de l'exposition prénatale. Malgré plusieurs études récentes sur le sujet, il n'a pas été mis en évidence de façon convaincante de lien entre l'exposition *in utero* à ces pesticides et une augmentation du risque de malformations génitales chez le garçon. De même à l'heure actuelle, il n'y a pas de preuve d'un impact sur la croissance fœtale et l'on observe des résultats discordants dans les études sur le neurodéveloppement de l'enfant. En revanche, il existe de fortes présomptions selon lesquelles l'exposition *in utero* au DDE ou au HCB (les deux pesticides persistants étudiés principalement), ait un impact sur la croissance et le développement de l'obésité chez l'enfant. Toutefois la forme exacte de ces relations, qui semble varier selon les composés et les cofacteurs présents, reste à préciser.

En conclusion, la recherche épidémiologique sur l'impact des expositions prénatales aux pesticides sur l'issue de la grossesse et le développement de l'enfant a généré une abondante littérature. Il existe des preuves que les expositions prénatales à certaines catégories de pesticides (insecticides organochlorés ou organophosphorés en particulier) ou dans certaines circonstances (exposition professionnelle maternelle) pourraient avoir un impact sur la survie du fœtus, la survenue de malformations congénitales, sa croissance intra-utérine, sur le développement cognitif ou moteur de l'enfant et son comportement, ou sur son risque d'obésité.

600 La très longue demi-vie biologique des pesticides organochlorés a permis, dans les études, d'utiliser la concentration de ces molécules ou de leurs métabolites

dans le sang maternel ou le sang de cordon comme marqueur de l'exposition prénatale. Récemment, une étude française a montré que l'exposition prénatale au chlordécone était associée à un plus faible score sur des tests neurologiques à l'âge de 7 mois, visant à évaluer la vitesse d'acquisition visuelle et la motricité fine. Enfin, il existe de fortes présomptions selon lesquelles l'exposition *in utero* au p,p'-DDE ou à HCB (les 2 composés étudiés principalement), ait un impact sur la croissance et le développement de l'obésité chez l'enfant. Plusieurs études de cohortes prospectives mères-enfants rapportent une diminution de la croissance fœtale, associée à une exposition prénatale aux insecticides organophosphorés en interaction avec PON1. Les effets les plus étudiés et pour lesquels les résultats sont les plus concordants sont les atteintes du neurodéveloppement de l'enfant en lien avec l'exposition domestique à des pesticides organophosphorés de la mère pendant la grossesse. Une exposition résidentielle maternelle à l'atrazine (mesure de biomarqueurs urinaires) a été associée à une augmentation significative du risque de retard de croissance intra-utérin dans une étude française. L'exposition prénatale au propoxur (mesuré dans le méconium) semble associée à de moins bonnes performances motrices à l'âge de 2 ans dans une étude de cohorte aux Philippines.

D'autres conséquences potentielles n'ont pas été évoquées ici car elles ont fait l'objet d'un plus petit nombre d'études au moment de cette évaluation (asthme et allergies, maturation sexuelle-fertilité, diabète, perturbation de la fonction thyroïdienne...), mais il est possible que dans un futur proche ces cibles potentielles puissent être ajoutées à la liste des conséquences possibles de l'exposition prénatale aux pesticides.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSEN HR, SCHMIDT IM, GRANDJEAN P, JENSEN TK, BUDTZ-JORGENSEN E, et coll. Impaired reproductive development in sons of women occupationally exposed to pesticides during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2008, **116** : 566-572

ARBUCKLE TE, SEVER LE. Pesticide exposures and fetal death : a review of the epidemiologic literature. *Crit Rev Toxicol* 1998, **28** : 229-270

ARBUCKLE TE, SAVITZ DA, MERY LS, CURTIS KM. Exposure to phenoxy herbicides and the risk of spontaneous abortion. *Epidemiology* 1999, **10** : 752-760

ARBUCKLE TE, LIN Z, MERY LS. An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population. *Environ Health Perspect* 2001, **109** : 851-857

BARR DB, ANANTH CV, YAN X, LASHLEY S, SMULIAN JC, et coll. Pesticide concentrations in maternal and umbilical cord sera and their relation to birth outcomes in a population of pregnant women and newborns in New Jersey. *Sci Total Environ* 2010, **408** : 790-795

BELL EM, HERTZ-PICCIOTTO I, BEAUMONT JJ. Case-cohort analysis of agricultural pesticide applications near maternal residence and selected causes of fetal death. *Am J Epidemiol* 2001a, **154** : 702-710

BELL EM, HERTZ-PICCIOTTO I, BEAUMONT JJ. A case-control study of pesticides and fetal death due to congenital anomalies. *Epidemiology* 2001b, **12** : 148-156

BERKOWITZ GS, PAPIERNIK E. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev* 1993, **15** : 414-443

BERKOWITZ GS, WETMUR JG, BIRMAN-DEYCH E, OBEL J, LAPINSKI RH, et coll. In utero pesticide exposure, maternal paraoxonase activity, and head circumference. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 388-391

BHATIA R, SHIAU R, PETREAS M, WEINTRAUB JM, FARHANG L, et coll. Organochlorine pesticides and male genital anomalies in the child health and development studies. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 220-224

BLONDEL B, KERMARREC M. Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. Enquête Nationale Périnatale 2010. Inserm U953, Mai 2011

BOUCHARD MF, BELLINGER DC, WRIGHT RO, WEISSKOPF MG. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics* 2010, **125** : e1270-e1277

BRENDER JD, FELKNER M, SUAREZ L, CANFIELD MA, HENRY JP. Maternal pesticide exposure and neural tube defects in Mexican Americans. *Ann Epidemiol* 2010, **20** : 16-22

BRUCKER-DAVIS F, WAGNER-MAHLER K, DELATTRE I, DUCOT B, FERRARI P, et coll. Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Hum Reprod* 2008, **23** : 1708-1718

BUKATKO D, DAEHLER MW. Child Development: A Thematic Approach (Sixth Edition). Boston : Houghton Mifflin. 2012

CARMICHAEL SL, HERRING AH, SJODIN A, JONES R, NEEDHAM L, et coll. Hypospadias and halogenated organic pollutant levels in maternal mid-pregnancy serum samples. *Chemosphere* 2010, **80** : 641-646

CHEVRIER C, LIMON G, MONFORT C, ROUGET F, GARLANTEZEC R, et coll. Urinary biomarkers of prenatal atrazine exposure and adverse birth outcomes in the PELAGIE Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 2011, **119** : 1034-1041

CRISOSTOMO L, MOLINA VV. Pregnancy outcomes among farming households of Nueva Ecija with conventional pesticide use versus integrated pest management. *Int J Occup Environ Health* 2002, **8** : 232-242

CUPUL-UICAB LA, HERNANDEZ-AVILA M, TERRAZAS-MEDINA EA, PENNELL ML, LONGNECKER MP. Prenatal exposure to the major DDT metabolite 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (DDE) and growth in boys from Mexico. *Environ Res* 2010, **110** : 595-603

DALLAIRE R, DALLAIRE R, MUCKLE G, ROUGET F, KADHEL P, et coll. Cognitive, visual and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordecone. *Env Res* 2012, **118** : 79-85

DAMGAARD IN, SKAKKEBAEK NE, TOPPARI J, VIRTANEN HE, SHEN H, et coll. Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 1133-1138

DREES. La santé des enfants en grande section de maternelle en 2005-2006. Études et résultats N° 737, septembre 2010

DUGAS J, NIEUWENHUIJSEN MJ, MARTINEZ D, ISZATT N, NELSON P, et coll. Use of biocides and insect repellents and risk of hypospadias. *Occup Environ Med* 2010, **67** : 196-200

ENGEL SM, BERKOWITZ GS, BARR DB, TEITELBAUM SL, SISKIND J, et coll. Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort. *Am J Epidemiol* 2007, **165** : 1397-1404

ENGEL SM, WETMUR J, CHEN J, ZHU C, BARR DB, et coll. Prenatal exposure to organophosphates, paraoxonase 1, and cognitive development in childhood. *Environ Health Perspect* 2011, **119** : 1182-1188

ESKENAZI B, HARLEY K, BRADMAN A, WELTZIEN E, JEWELL NP, et coll. Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 1116-1124

ESKENAZI B, MARKS AR, BRADMAN A, HARLEY K, BARR DB, et coll. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environ Health Perspect* 2007, **115** : 792-798

ESKENAZI B, HUEN K, MARKS AR, HARLEY KG, BRADMAN A, et coll. PON1 and neurodevelopment in children from the CHAMACOS study exposed to organophosphate pesticides in utero. *Environ Health Perspect* 2010, **118** : 1775-1781

EUROCAT (EUROPEAN REGISTRY FOR SURVEILLANCE OF CONGENITAL ANOMALIES). Prevalence data. <http://www.eurocat-network.eu> accès décembre 2011.

EUROCAT (EUROPEAN REGISTRY FOR SURVEILLANCE OF CONGENITAL ANOMALIES). Special Report : A review of Environmental Risk Factors for Congenital Anomalies Part I, II, III. Avril 2004

EVERETT C. Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy : prospective study from general practice. *BMJ* 1997, **315** : 32-34

FERNANDEZ MF, OLMOS B, GRANADA A, LOPEZ-ESPINOSA MJ, MOLINA-MOLINA JM, et coll. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias : a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2007, **115** (suppl 1) : 8-14

FLENADY V, KOOPMANS L, MIDDLETON P, FRØEN JF, SMITH GC, et coll. Major risk factors for stillbirth in high-income countries : a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011, **377** :1331-1340

GABEL P, JENSEN MS, ANDERSEN HR, BÆLUM J, THULSTRUP AM, et coll. The risk of cryptorchidism among sons of women working in horticulture in Denmark : a cohort study. *Environ Health* 2011, **10** : 100

GARRY VF, SCHREINEMACHERS D, HARKINS ME, GRIFFITH J. Pesticide applicers, biocides, and birth defects in rural Minnesota. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 394-399

GASPARI L, PARIS F, JANDEL C, KALFA N, ORSINI M, et coll. Prenatal environmental risk factors for genital anomalies in a population of 1442 male French newborns: a nested case-control study. *Human Reprod* 2011, **26** : 3155-3162

GIORDANO F, ABBALLE A, DE FE, DI DA, FERRO F, et coll. Maternal exposures to endocrine disrupting chemicals and hypospadias in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010, **88** : 241-250

GLADEN BC, KLEBANOFF MA, HEDIGER ML, KATZ SH, BARR DB, et coll. Prenatal DDT exposure in relation to anthropometric and pubertal measures in adolescent males. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 1761-1767

GLADEN BC, RAGAN NB, ROGAN WJ. Pubertal growth and development and prenatal and lactational exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene. *J Pediatr* 2000, **136** : 490-496

GOVARTS E, NIEUWENHUIJSEN M, SCHOETERS G, BALLESTER F, BLOEMEN K, et coll. Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12 European birth cohorts. *Environ Health Perspect* 2012, **120** : 162-170

GRANDJEAN P, BELLINGER D, BERGMAN A, CORDIER S, DAVEY-SMITH G, et coll. The faroes statement : human health effects of developmental exposure to chemicals in our environment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008, **102** : 73-75

GUILLETTE EA, MEZA MM, AQUILAR MG, SOTO AD, GARCIA IE. An anthropological approach to the evaluation of preschool children exposed to pesticides in Mexico. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 347-353

HANDAL AJ, LOZOFF B, BREILH J, HARLOW SD. Neurobehavioral development in children with potential exposure to pesticides. *Epidemiology* 2007, **18** : 312-320

HANDAL AJ, HARLOW SD, BREILH J, LOZOFF B. Occupational exposure to pesticides during pregnancy and neurobehavioral development of infants and toddlers. *Epidemiology* 2008, **19** : 851-859

HANKE W, JUREWICZ J. The risk of adverse reproductive and developmental disorders due to occupational pesticide exposure : an overview of current epidemiological evidence. *Int J Occup Med Environ Health* 2004, **17** : 223-243

HARARI R, JULVEZ J, MURATA K, BARR D, BELLINGER DC, et coll. Neurobehavioral deficits and increased blood pressure in school-age children prenatally exposed to pesticides. *Environ Health Perspect* 2010, **118** : 890-896

HARLEY KG, HUEN K, AGUILAR SR, HOLLAND NT, BRADMAN A, et coll. Association of organophosphate pesticide exposure and paraoxonase with birth outcome in mexican-american women. *PLoS One* 2011, **6** : e23923

HUANG JS, LEE TA, LU MC. Prenatal programming of childhood overweight and obesity. *Matern Child Health J* 2007, **11** : 461-473

JUREWICZ J, HANKE W, MAKOWIEC-DABROWSKA T, SOBALA W. Exposure to pesticides and heavy work in greenhouses during pregnancy : does it effect birth weight? *Int Arch Occup Environ Health* 2005, **78** : 418-426

JUSKO TA, KOEPEL TD, BAKER RJ, GREENFIELD TA, WILLMAN EJ, et coll. Maternal DDT exposures in relation to fetal and 5-year growth. *Epidemiology* 2006, **17** : 692-700

KARMAUS W, ASAKEVICH S, INDURKHYA A, WITTEN J, KRUSE H. Childhood growth and exposure to dichlorodiphenyl dichloroethene and polychlorinated biphenyls. *J Pediatr* 2002, **140** : 33-39

KHANJANI N, SIM MR. Maternal contamination with dichlorodiphenyltrichloroethane and reproductive outcomes in an Australian population. *Environ Res* 2006, **101** : 373-379

KORRICK SA, SAGIV SK. Polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides and neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr* 2008, **20** : 198-204

KRAMER MS. Determinants of low birth weight : methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987, **65** : 663-737

LA MERRILL M, BIRNBAUM LS. Childhood obesity and environmental chemicals. *Mt Sinai J Med* 2011, **78** : 22-48

LACASANA M, VAZQUEZ-GRAMEIX H, BORJA-ABURTO VH, BLANCO-MUNOZ J, ROMIEU I, et coll. Maternal and paternal occupational exposure to agricultural work and the risk of anencephaly. *Occup Environ Med* 2006, **63** : 649-656

LEVARIO-CARILLO M, AMATO D, OSTROSKY-WEGMAN P, GONZÁLEZ-HORTA C, CORONA Y, et coll. Relation between pesticide exposure and intrauterine growth retardation. *Chemosphere* 2004, **55** : 1421-1427

LOFFREDO CA, SILBERGELD EK, FERENCZ C, ZHANG J. Association of transposition of the great arteries in infants with maternal exposures to herbicides and rodenticides. *Am J Epidemiol* 2001, **153** : 529-536

LONGNECKER MP, KLEBANOFF MA, ZHOU H, BROCK JW. Association between maternal serum concentration of the DDT metabolite DDE and preterm and small-for-gestational-age babies at birth. *Lancet* 2001, **358** : 110-114

LONGNECKER MP, KLEBANOFF MA, DUNSON DB, GUO X, CHEN Z, et coll. Maternal serum level of the DDT metabolite DDE in relation to fetal loss in previous pregnancies. *Environ Res* 2005, **97** : 127-133

LONGNECKER MP, GLADEN BC, CUPUL-UICAB LA, ROMANO-RIQUER SP, WEBER JP, et coll. In utero exposure to the antiandrogen 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethylene (DDE) in relation to anogenital distance in male newborns from Chiapas, Mexico. *Am J Epidemiol* 2007, **165** : 1015-1022

MARKS AR, HARLEY K, BRADMAN A, KOGUT K, BARR DB, et coll. Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children : the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect* 2010, **118** : 1768-1774

MATTIX KD, WINCHESTER PD, SCHERER LR. Incidence of abdominal wall defects is related to surface water atrazine and nitrate levels. *J Pediatr Surg* 2007, **42** : 947-949

MENDEZ MA, GARCIA-ESTEBAN R, GUXENS M, VRIJHEID M, KOGEVINAS M, et coll. Prenatal organochlorine compound exposure, rapid weight gain, and overweight in infancy. *Environ Health Perspect* 2011, **119** : 272-278

MEYER KJ, REIF JS, VEERAMACHANENI DN, LUBEN TJ, MOSLEY BS, et coll. Agricultural pesticide use and hypospadias in eastern Arkansas. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 1589-1595

MONTEIRO PO, VICTORA CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life—a systematic review. *Obes Rev* 2005, **6** : 143-154

MORENO-BANDA G, BLANCO-MUNOZ J, LACASANA M, ROTHENBERG SJ, AGUILAR-GARDUNO C, et coll. Maternal exposure to floricultural work during pregnancy, PON1 Q192R polymorphisms and the risk of low birth weight. *Sci Total Environ* 2009, **407** : 5478-5485

MUNGER R, ISACSON P, HU S, BURNS T, HANSON J, et coll. Intrauterine growth retardation in Iowa communities with herbicide-contaminated drinking water supplies. *Environ Health Perspect* 1997, **105** : 308-314

OCHOA-ACUNA H, CARBAJO C. Risk of limb birth defects and mother's home proximity to cornfields. *Sci Total Environ* 2009b, **407** : 4447-4451

OCHOA-ACUNA H, FRANKENBERGER J, HAHN L, CARBAJO C. Drinking-water herbicide exposure in Indiana and prevalence of small-for-gestational-age and preterm delivery. *Environ Health Perspect* 2009a, **117** : 1619-1624

OSTREA Jr EM, REYES A, VILLANUEVA-UY E, PACIFICO R, BENITEZ B, et coll. Fetal exposure to propoxur and abnormal child neurodevelopment at 2 years of age. *Neurotoxicology* 2012, doi:10.1016/j.neuro.2011.11.006

PAN X, WANG J, WU Z, LIU Y, LIU S. A prospective study on the relationship between environmental exposure to pesticides and adverse pregnancy outcomes. *China Environ Sci* 1993, **4** : 91-96

PASTORE LM, HERTZ-PICCIOTTO I, BEAUMONT JJ. Risk of stillbirth from occupational and residential exposures. *Occup Environ Med* 1997, **54** : 511-518

PERERA FP, RAUH V, TSAI WY, KINNEY P, CAMANN D, et coll. Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population. *Environ Health Perspect* 2003, **111** : 201-205

PIERIK FH, KLEBANOFF MA, BROCK JW, LONGNECKER MP. Maternal pregnancy serum level of heptachlor epoxide, hexachlorobenzene, and beta-hexachlorocyclohexane and risk of cryptorchidism in offspring. *Environ Res* 2007, **105** : 364-369

RAUH V, ARUNAJADAI S, HORTON M, PERERA F, HOEPNER L, et coll. Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide. *Environ Health Perspect* 2011, **119** : 1196-1201

RAUH VA, GARFINKEL R, PERERA FP, ANDREWS HF, HOEPNER L, et coll. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics* 2006, **118** : e1845-e1859

REN A, QIU X, JIN L, MA J, LI Z, et coll. Association of selected persistent organic pollutants in the placenta with the risk of neural tube defects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011, **108** : 12770-12775

RHEOP (REGISTRE DES HANDICAPS DE L'ENFANT ET OBSERVATOIRE PÉRINATAL). Rapport activité 2010, Grenoble

RIBAS-FITO N, TORRENT M, CARRIZO D, MUNOZ-ORTIZ L, JULVEZ J, et coll. In utero exposure to background concentrations of DDT and cognitive functioning among preschoolers. *Am J Epidemiol* 2006, **164** : 955-962

RICE D, BARONE S JR. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system : evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect* 2000, **108** (suppl 3) : 511-533

ROBERTS EM, ENGLISH PB, GREYER JK, WINDHAM GC, SOMBERG L, et coll. Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environ Health Perspect* 2007, **115** : 1482-1489

ROCHELEAU CM, ROMITTI PA, DENNIS LK. Pesticides and hypospadias: a meta-analysis. *J Pediatr Urol* 2009, **5** : 17-24

ROCHELEAU CM, ROMITTI PA, SANDERSON WT, SUN L, LAWSON CC, et coll. Maternal occupational pesticide exposure and risk of hypospadias in the national birth defects prevention study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011, **91** : 927-936

ROHLMAN DS, ARCURY TA, QUANDT SA, LASAREV M, ROTHLEIN J, et coll. Neurobehavioral performance in preschool children from agricultural and non-agricultural communities in Oregon and North Carolina. *Neurotoxicology* 2005, **26** : 589-598

ROMITTI PA, HERRING AM, DENNIS LK, WONG-GIBBONS DL. Meta-analysis : pesticides and orofacial clefts. *Cleft Palate Craniofac J* 2007, **44** : 358-365

RUCKART PZ, KAKOLEWSKI K, BOVE FJ, KAYE WE. Long-term neurobehavioral health effects of methyl parathion exposure in children in Mississippi and Ohio. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 46-51

RULL RP, RITZ B, SHAW GM. Neural tube defects and maternal residential proximity to agricultural pesticide applications. *Am J Epidemiol* 2006, **163** : 743-753

SAGIV SK, TOLBERT PE, ALTSHUL LM, KORRICK SA. Organochlorine exposures during pregnancy and infant size at birth. *Epidemiology* 2007, **18** : 120-129

SAGIV SK, NUGENT JK, BRAZELTON TB, CHOI AL, TOLBERT PE, et coll. Prenatal organochlorine exposure and measures of behavior in infancy using the Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS). *Environ Health Perspect* 2008, **116** : 666-673

SAVITZ DA, HERTZ-PICCIOTTO I, POOLE C, OLSHAN AF. Epidemiologic measures of the course and outcome of pregnancy. *Epidemiol Rev* 2002, **24** : 91-101

SATHYANARAYANA S, BASSO O, KARR CJ, LOZANO P, ALAVANJA M, et coll. Maternal pesticide use and birth weight in the agricultural health study. *J Agromedicine* 2010, **15** : 127-136

SCHREINEMACHERS DM. Birth malformations and other adverse perinatal outcomes in four U.S. Wheat-producing states. *Environ Health Perspect* 2003, **111** : 1259-1264

SETTIMI L, SPINELLI A, LAURIA L, MICELI G, PUPP N, et coll. Spontaneous abortion and maternal work in greenhouses. *Am J Ind Med* 2008, **51** : 290-295

SHAW GM, WASSERMAN CR, O'MALLEY CD, NELSON V, JACKSON RJ. Maternal pesticide exposure from multiple sources and selected congenital anomalies. *Epidemiology* 1999, **10** : 60-66

SHIRANGI A, FRITSCHI L, HOLMAN CD. Maternal occupational exposures and risk of spontaneous abortion in veterinary practice. *Occup Environ Med* 2008, **65** : 719-725

SHIRANGI A, FRITSCHI L, HOLMAN CD, BOWER C. Birth defects in offspring of female veterinarians. *J Occup Environ Med* 2009, **51** : 525-533

SHIRANGI A, NIEUWENHUIJSEN M, VIENNEAU D, HOLMAN CD. Living near agricultural pesticide applications and the risk of adverse reproductive outcomes : a review of the literature. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011, **25** : 172-191

SMINK A, RIBAS-FITO N, GARCIA R, TORRENT M, MENDEZ MA, et coll. Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy increases the risk of overweight in children aged 6 years. *Acta Paediatr* 2008, **97** : 1465-1469

THOMAS DC, PETITTI DB, GOLDBERGER M, SWAN SH, RAPPAPORT EB, et coll. Reproductive outcomes in relation to malathion spraying in the San Francisco Bay Area, 1981-1982. *Epidemiology* 1992, **3** : 32-39

TORRES-SANCHEZ L, ROTHENBERG SJ, SCHNAAS L, CEBRIAN ME, OSORIO E, et coll. In utero p,p'-DDE exposure and infant neurodevelopment : a perinatal cohort in Mexico. *Environ Health Perspect* 2007, **115** : 435-439

TORRES-SANCHEZ L, SCHNAAS L, CEBRIAN ME, HERNANDEZ MC, VALENCIA EO, et coll. Prenatal dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) exposure and neurodevelopment : a follow-up from 12 to 30 months of age. *Neurotoxicology* 2009, **30** : 1162-1165

TRASANDE L, CRONK C, DURKIN M, WEISS M, SCHOELLER DA, et coll. Environment and obesity in the National Children's Study. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 159-166

VALVI D, MENDEZ MA, MARTINEZ D, GRIMALT JO, TORRENT M, et coll. Prenatal concentrations of PCBs, DDE, DDT and overweight in children : A prospective birth cohort study. *Environ Health Perspect* 2012, **120** : 451-457

VENNERS SA, KORRICK S, XU X, CHEN C, GUANG W, et coll. Preconception serum DDT and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol* 2005, **162** : 709-716

VERHULST SL, NELEN V, HOND ED, KOPPEN G, BEUNCKENS C, et coll. Intrauterine exposure to environmental pollutants and body mass index during the first 3 years of life. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 122-126

VILLANUEVA CM, DURAND G, COUTTE MB, CHEVRIER C, CORDIER S. Atrazine in municipal drinking water and risk of low birth weight, preterm delivery, and small-for-gestational-age status. *Occup Environ Med* 2005, **62** : 400-405

- WALLER SA, PAUL K, PETERSON SE, HITTI JE. Agricultural-related chemical exposures, season of conception, and risk of gastroschisis in Washington State. *Am J Obstet Gynecol* 2010, **202** : 241-246
- WESELAK M, ARBUCKLE TE, FOSTER W. Pesticide exposures and developmental outcomes: the epidemiological evidence. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2007, **10** : 41-80
- WESELAK M, ARBUCKLE TE, WIGLE DT, WALKER MC, KREWSKI D. Pre- and post-conception pesticide exposure and the risk of birth defects in an Ontario farm population. *Reprod Toxicol* 2008, **25** : 472-480
- WHITE FMM, COHEN GG, SHERMAN G, MCCURDY R. Chemicals, birth defects and stillbirths in New Brunswick : associations with agricultural activity. *Can Med Assoc J* 1988, **138** : 117-124
- WHYATT RM, RAUH V, BARR DB, CAMANN DE, ANDREWS HF, et coll. Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 1125-1132
- WHYATT RM, CAMANN D, PERERA FP, RAUH VA, TANG D, et coll. Biomarkers in assessing residential insecticide exposures during pregnancy and effects on fetal growth. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005, **206** : 246-254
- WILLIS WO, DE PA, MOLGAARD CA, WALKER C, MACKENDRICK T. Pregnancy outcome among women exposed to pesticides through work or residence in an agricultural area. *J Occup Med* 1993, **35** : 943-949
- WINCHESTER PD, HUSKINS J, YING J. Agrichemicals in surface water and birth defects in the United States. *Acta Paediatr* 2009, **98** : 664-669
- WOHLFAHRT-VEJE C, MAIN KM, SCHMIDT IM, BOAS M, JENSEN TK, et coll. Lower birth weight and increased body fat at school age in children prenatally exposed to modern pesticides : a prospective study. *Environ Health* 2011, **10** : 79
- WOLFF MS, ENGEL S, BERKOWITZ G, TEITELBAUM S, SISKIND J, et coll. Prenatal pesticide and PCB exposures and birth outcomes. *Pediatr Res* 2007, **61** : 243-250
- YOUNG JG, ESKENAZI B, GLADSTONE EA, BRADMAN A, PEDERSEN L, et coll. Association between in utero organophosphate pesticide exposure and abnormal reflexes in neonates. *Neurotoxicology* 2005, **26** : 199-209
- ZHU JL, HJOLLUND NH, ANDERSEN AM, OLSEN J. Occupational exposure to pesticides and pregnancy outcomes in gardeners and farmers : a study within the Danish National Birth Cohort. *J Occup Environ Med* 2006, **48** : 347-352

Tableau 18.1 : Pesticides non persistants et morts fœtales

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Pastore et coll., 1997 Californie, États-Unis Cas-témoins recrutés en 1984	Témoins : échantillon aléatoire de 642 naissances vivantes normales stratifié selon la région de résidence et l'âge de la mère	630 cas morts fœtales (>20 semaines de grossesse) ou mort 24 h après la naissance Plus 2 classes : morts fœtales dues à malformations congénitales (N=76) ; morts fœtales dues à complications (placenta, cordon, membranes) (N=215) Source : certificats de naissance et de décès	Auto-questionnaire : Exposition pesticides oui/ non et nombre de mois d'exposition par trimestre de grossesse	Exposition professionnelle aux pesticides (3,6 %) Utilisation domestique (28,3 %) Résidence au voisinage de zones agricoles (21,8 %) Utilisation dans jardin (16,0 %) Utilisation sur animaux domestiques (12,9 %)	Âge, ethnicité, région de résidence, tabac, alcool, antécédents de morts fœtales	Toutes causes de morts fœtales Exposition professionnelle 1 ^{er} trimestre : durée exposition 1 mois OR=1,4 [1,1-1,7] durée exposition 3 mois OR=2,7 [1,5-4,8] Exposition professionnelle 2 nd trimestre : durée exposition 1 mois OR=1,3 [1,0-1,7] durée exposition 3 mois OR=2,2 [1,0-4,9] Morts fœtales dues à malformations congénitales Exposition 1 mois au cours des deux premiers mois de grossesse : Professionnelle OR= 2,4 [1,0-5,9] Domestique OR=1,7 [1,0-2,9] Morts fœtales dues à complications Exposition professionnelle 1 ^{er} trimestre : durée exposition 1 mois OR=1,7 [1,3-2,3] durée exposition 3 mois OR=4,8 [2,0-11,4] Exposition professionnelle 2 nd trimestre : durée exposition 1 mois OR=1,6 [1,1-2,3] durée exposition 3 mois OR=4,2 [1,4-12,0]

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Arbuckle et coll., 1999 et 2001 Canada <i>Ontario Farm Family Health Study</i> Cohorte rétrospective recensement agricole de 1986	2 110 couples, 3 936 grossesses	395 avortements spontanés (<12 et 12-19 semaines de grossesse) Source : questionnaire postal	Questionnaires (postaux) d'utilisation rétrospectif rapporté à la période de conception Interview et reconstitution de l'exposition pré- et postconceptionnelle	Exposition professionnelle 1^{re} étude : phénoxy herbicides 2^e étude : pesticides classés en 4 classes d'usage (herbicides, insecticides, fongicides, divers), en 4 familles chimiques (phénoxy herbicides, triazines, organophosphorés, thiocarbamates) ou par substance (n=9)	Âge, éducation, consommation d'alcool	1^{re} étude : résultats significatifs uniquement pour exposition préconceptionnelle Avortement spontané (<20 semaines) et phénoxy herbicides OR=1,1 [0,6-1,9] Si avortement <12 semaines OR=2,5 [1,0-6,4] Si avortement <12 semaines et exposition au MCPA est >1 mois OR=5,4 [1,7-17,3] Si avortement <12 semaines et le père n'avait pas d'équipement protecteur OR=5,0 [0,7-36,2] 2^e étude : Exposition préconceptionnelle Avortement <12 semaines : phénoxy herbicides OR=1,5 [1,1-2,1] triazines OR=1,4 [1,0-2,0] herbicides OR=1,4 [1,1-1,9] Avortement 12-19 semaines : glyphosate OR=1,7 [1,0-2,9] thiocarbamates OR=1,8 [1,1-3,0] autres pesticides OR=1,5 [1,0-2,4] Exposition postconceptionnelle Avortement 12-19 semaines autres pesticides OR=1,9 [1,2-3,0]

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Bell et coll., 2001a Californie, États-Unis (suite de l'étude de Pastore et coll., 1997) Cas-témoins niché dans une cohorte de naissance : 10 comtés californiens en 1984	Échantillon aléatoire de 642 naissances vivantes normales stratifié selon la région de résidence et l'âge de la mère	319 morts fœtales (non liées à malformations congénitales) Source : certificats de naissance et de décès	<i>Pesticides Report Use data base</i> définit l'application de pesticides dans un carré d'environ 1,6 km de côté à proximité de la résidence (<i>narrow</i>) ou 4,8 km de côté (<i>broad</i>)	Exposition résidentielle par mois de grossesse Classification des pesticides en 5 classes : carbamates, hydrocarbures halogénés, phosphates, pyréthrinoides, perturbateurs endocriniens et inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	Âge maternel, district de résidence	Exposition au 2 nd trimestre : carbamates OR=1,3 [1,0-1,8] hydrocarbures halogénés OR=1,3 [1,0-1,8] pesticides oestrogéniques OR=1,4 [0,8-2,5] carbamates inhibiteurs AChE OR=1,3 [1,0-1,8] Pas d'influence de la proximité
Crisostomo et Molina, 2002 Philippines Cohorte rétrospective, période 1998-1999	2 régions avec pratiques agricoles contrastées : 345 grossesses chez des familles d'agriculteurs conventionnels (AC), 331 grossesses chez des familles d'agriculteurs engagés dans un programme d'utilisation raisonnée de pesticides (AB)	AC : 14 avortements spontanés AB : 2 avortements spontanés Source : interviews familles et centres de santé	Questionnaires sur les pratiques agricoles (non utilisés dans l'analyse des résultats)	Exposition professionnelle	État de santé, prise de médicaments et planning familial	Risque avortement dans le groupe AC <i>versus</i> AB : RR=6,17 [1,37-27,86]

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Shirangi et coll., 2008 Australie <i>Health Risks of Australian Veterinarians Project</i> Cohorte rétrospective, inclusion de 1960 à 2000	1 197 femmes répondantes (59 % des éligibles) 940 grossesses chez 442 femmes vétérinaires en activité	6 morts nés, 146 avortements spontanés (<20 semaines) et 24 interruptions (médicales) de grossesse Source : questionnaire postal	Questionnaire postal	Utilisation professionnelle de pesticides en périsconceptionnel ou au cours de la grossesse (pas ou rarement, >1 fois/semaine)	Âge maternel, rang de naissance, type de pratique, contention d'animaux (<i>restraint of animals</i>), heures de conduite automobile, année du diplôme, tabagisme, nombre d'années de travail	Avortements spontanés Utilisation de pesticides au moins une fois par semaine : OR ajusté=1,88 [1,18-3,00]
Settimi et coll., 2008 Italie Cohorte rétrospective période 1998-2000	34 entreprises de floriculture 717 femmes travaillant en serre, 973 grossesses entre 1990 et 1999	110 avortements spontanés (excluant interruptions de grossesse, grossesses ectopiques, morts-nés) Source : interview	Interview	Exposition professionnelle, 5 catégories : non exposé, exposé sans précision, exposé sans réentrée, exposé avec réentrée, application de pesticides	Âge maternel, rang de naissance, père agriculteur 6 mois avant la grossesse, tabagisme de la mère au cours du 1 ^{er} trimestre de la grossesse	Avortements spontanés Exposition avec réentrée : toutes grossesses OR=3,2 [1,3-7,7] 1 ^{re} grossesse OR=3,8 [1,0-13,9] Application de pesticides : toutes grossesses OR=2,6 [1,0-6,6] 1 ^{re} grossesse OR=3,7 [0,7-20,6]

OR : *odds ratio*

Tableau 18.II : Pesticides non persistants et malformations congénitales

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
EXPOSITION PROFESSIONNELLE						
Lacasana et coll., 2006 Mexique Cas-témoins 3 États du Mexique	151 témoins (naissances sans malformations), appariés sur la maternité, date de naissance et État de naissance	151 cas d'anencéphalie	Questionnaire	Exposition professionnelle, évaluée sur 3 mois avant la grossesse et premier mois travail agricole	Âge de la mère, SES, grossesses précédentes avec malformations, prise de folate	Anencéphalie OR ajusté=4,57 [1,05-19,96]
Zhu et coll., 2006 Danemark <i>Danish National Birth Cohort</i> , cohorte prospective, période 1997-2003	Grossesses chez des femmes jardiniers (n=226) Grossesses chez des femmes agricultrices (n=214) Grossesses autres professions (n=62 164) : groupe de référence	14 cas de malformations majeures chez les jardiniers, 15 cas chez les agricultrices, 3 108 cas pour autres professions	Questionnaire en début de grossesse	Exposition professionnelle	Âge de la mère, antécédents de malformation, gravidité, IMC, tabagisme, consommation d'alcool, profession du père, sexe de l'enfant	Toutes malformations OR=1,3 [0,7-2,1] chez les jardiniers OR=1,3 [0,8-2,2] chez les agricultrices
Andersen et coll., 2008 Danemark Transversale	110 grossesses (113 naissances) chez des femmes travaillant en serre 982 témoins (enfants nés à Copenhague)	7 cas de cryptorchidies chez les « serristes », diagnostiquées lors d'un examen à l'âge de 3 mois 19 cas dans le groupe de référence	Questionnaire	Exposition professionnelle (application de pesticides, réentrée) 124 types d'ingrédients actifs sont utilisés	Distribution semblable des facteurs de risque dans les 2 populations : prématurité, petit poids de naissance, consommation maternelle de tabac et d'alcool	Cryptorchidie Prévalence plus élevée chez les enfants nés chez les femmes travaillant en serre de Funen <i>versus</i> enfants nés à Copenhague Prévalence à 3 mois = 6,2 % [3,0-12,4] <i>versus</i> 1,9 %[1,2-3,0]

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Shirangi et coll., 2009 Australie <i>Health Risk of Australian Veterinarians</i> , cohorte rétrospective, période 1960 à 2000	412 femmes vétérinaires, et 780 grossesses	50 cas de malformations rapportés par la mère	Questionnaire	Exposition professionnelle	Âge maternel, rang de naissance, type de pratique, contention d'animaux (<i>restraint of animals</i>), heures de conduite automobile, année du diplôme, tabagisme, nombre de grossesses	Toutes malformations Prévalence de malformations : 7,2 % <i>versus</i> 5,9 % dans la population générale Exposition au moins une fois par semaine aux pesticides : OR ajusté=2,39 [0,99-5,77]
Rocheleau et coll., 2011 États-Unis <i>National Birth Defects Prevention Study (NBDPS)</i> Cas-témoins 1997-2002	Témoins sans malformations	647 cas d'hypospadias	Questionnaire téléphonique sur professions pendant la grossesse Évaluation de l'exposition par expertise et matrice emploi-expositions	Exposition professionnelle maternelle à insecticides, herbicides, fongicides avec probabilité d'exposition, intensité et fréquence Période : 1 mois avant et 1 ^{er} trimestre grossesse	Âge maternel, ethnicité, parité, âge gestationnel, centre, autres classes de pesticides	Hypospadias Tous pesticides OR ajusté=0,78 [0,61-1,01] Pas d'association avec classe de pesticides Pas de relation dose-réponse
Gabel et coll., 2011 Danemark Cohorte	Regroupement de 4 cohortes de femmes enceintes travaillant en horticulture (n=646 nouveau-nés garçons) Comparaison avec population des garçons nés entre 1986 et 2007 au Danemark	17 cas de cryptorchidie	Évaluation de l'exposition aux pesticides par des experts (aucune ou faible (référence), moyenne, forte)	Exposition professionnelle	Âge maternel, âge gestationnel, année de naissance	Cryptorchidie Exposition globale : OR ajusté=1,39 [0,84-2,31] Exposition moyenne : OR ajusté=1,50 [0,81-2,79] Exposition forte : OR ajusté=0,97 [0,24-3,88]

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Gaspari et coll., 2011 France Transversale	Série de 1 615 nouveau-nés garçons, poids de naissance >2 500 g dans une maternité de Montpellier	39 cas de cryptorchidie, hypospadias ou micropénis	Questionnaire parental sur exposition professionnelle aux pesticides	Exposition professionnelle (viticulture, riziculture, arboriculture, jardin)	Consommation maternelle de médicaments pendant la grossesse, antécédents familiaux de malformations génitales	Hypospadias, cryptorchidie, micropénis Exposition parentale : OR=4,41 [1,21-16,00]
EXPOSITION RÉSIDENIELLE						
Phénoxy herbicides						
Garry et coll., 1996 Minnesota, États-Unis Transversale période 1989-1992	176 265 naissances (vivantes sans malformations) dans le Minnesota Source : certificats de naissance	3 666 cas de malformations (identifiés par le registre des naissances du Minnesota) ; 6 types différents de malformations analysés	Base du <i>Minnesota Department of Agriculture</i> Détermination des zones agricoles et non agricoles Détermination de zone à fort et faible usage de pesticides à partir des données quantitatives de 12 herbicides	Exposition résidentielle Exposition forte aux chlorophénoxy herbicides et fongicides pour les cultures (blé, betteraves et pomme de terre) par rapport aux cultures de soja et maïs	Âge de la mère	Toutes malformations Population agricole <i>versus</i> population non agricole : soja/maïs OR ajusté=1,16 [1,08-1,24] blé, betteraves, pommes de terre OR ajusté=1,48 [1,31-1,66] Exposition aux plus fortes doses de phénoxy herbicides (culture blé, betterave, et pommes de terre) Circulatoires et respiratoires OR ajusté=1,90 [1,37-2,63] Urogénitales OR ajusté=2,25 [1,67-3,03] Membres OR ajusté=1,75 [1,37-2,22] Autres OR ajusté=1,32 [1,10-1,59]

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Schreinemachers, 2003 Minnesota, Montana, Dakota du Nord et du Sud, États-Unis Transversale période 1995-1997	42 825 naissances (vivante sans malformations) Source : certificats de naissance	809 cas de malformations <i>National Center for Health Statistic</i>	Base du <i>US Department of Agriculture 1992</i>	Exposition résidentielle Deux classes d'exposition aux chlorophénoxy herbicides : faible et forte selon la proportion de culture de blé		Malformations circulatoires et respiratoires OR=1,65 [1,07-2,55] si malformations cardiaques exclues OR=2,03 [1,14-3,59] et si naissance en avril-mai (mois d'application des herbicides) <i>versus</i> les autres mois OR=1,75 [1,09-2,80] Malformations du système musculosquelettique et tégumentaire OR=1,50 [1,06-2,012] poly-/syn-/adactylie OR=2,43 [1,26-4,71] Autres malformations OR=1,70 [1,10-2,62]
Rull et coll., 2006 Californie, États-Unis Cas-témoins, période 1987-1991	Témoins : 940 naissances vivantes sans malformations Source : certificats de naissance	731 cas de malformation du tube neural	Questionnaire Géocodage des adresses de résidence Base du <i>California Department of Pesticide Regulation</i>	Exposition estimée par un maillage des surfaces d'un mile pour 59 pesticides	Population d'étude, niveau d'éducation de la mère, ethnicité, tabagisme et utilisation de vitamines pendant la période périsconceptionnelle	Malformations du tube neural Exposition aux pesticides (en général) appliqués dans une zone d'un mile (1609 mètres) autour de l'habitation OR=1,5 [1,2-1,9] Exposition au 2,4-D et dérivés appliqués dans une zone d'un mile (1609 mètres) autour de l'habitation OR=1,5 [0,8-2,7] NS incluant ajustement sur autres pesticides

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Weselak et coll., 2008 Canada <i>Ontario farm family health study</i> Cohorte rétrospective	3 347 grossesses chez des couples vivant sur une ferme	108 cas de malformations	Questionnaire	Utilisation professionnelle par le père ou la mère 4 classes d'usage (herbicide, insecticide, fongicide, divers) 4 familles chimiques (phénoxy, triazines, organophosphorés, thiocarbamates) 9 pesticides (atrazine, captan, carbaryl, cyanazine, 2,4-D, 2,4-DB, Dicamba, glyphosate, MCPA)	Âge maternel, fièvre pendant la grossesse, genre, parité	Pas d'association avec utilisation de phénoxy herbicides
Waller et coll., 2010 Washington, États-Unis Cas-témoins période 1987-2006	Témoins : 3 616 naissances vivantes sans malformation appariées par année de naissance	805 cas de gastroschisis (<i>Washington state birth certificate</i>)	Questionnaire <i>US Geological survey database</i>	Exposition résidentielle, croisement des données géologiques (concentration de pesticides dans les eaux de surface) avec lieu de résidence de la mère (2,4-D)	Âge maternel, parité, tabagisme	Gastroschisis Pas d'association avec 2,4-D Mère résidant à moins de 10 km d'un site très contaminé par le 2,4-D (>70 µg/L dans l'eau) OR=1,05 [0,81-1,37]
Triazines						
Rull et coll., 2006 Californie, États-Unis Cas-témoins période 1987-1991	Témoins : 940 naissances vivantes sans malformations Source : certificats de naissance	731 cas de malformation du tube neural	Questionnaire Géocodage des adresses de résidence Base du <i>California Department of Pesticide Regulation</i>	Exposition estimée par un maillage des surfaces d'un mile pour 59 pesticides	Population d'étude, niveau d'éducation de la mère, ethnicité, tabagisme et utilisation de vitamines pendant la période périsconceptionnelle	Pas d'association avec les triazines

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Mattix et coll., 2007 Indiana, États-Unis Écologique	Naissances vivantes sans malformations dans 3 populations : Indiana, Midwest, États-Unis	Cas de malformations de la paroi abdominale (registre des naissances)	<i>US geological survey data</i> (taux de nitrate et d'atrazine dans les eaux de surface)	Exposition environnementale		Taux de malformations en Indiana : 3,53/105>taux national (2,75/10 ⁵) et au taux du Midwest Corrélation entre l'augmentation des malformations de la paroi abdominale et des niveaux d'atrazine en fonction des mois de l'année
Weselak et coll., 2008 Canada <i>Ontario Farm Family Health Study</i> , cohorte rétrospective	3 347 grossesses chez des couples vivant sur une ferme	108 cas de malformations	Questionnaire	Utilisation professionnelle par le père ou la mère (cf. description plus haut)	Âge maternel, fièvre pendant la grossesse, genre, parité	Toutes malformations Exposition préconceptionnelle et risque chez les enfants mâles cyanizine OR=4,99 [1,63-15,27] Pas d'association avec les triazines en général
Winchester et coll., 2009 Écologique, période 1996-2002	Naissances vivantes sans malformation (population des États-Unis)	Cas de malformations (<i>CDC natality data base</i>)	<i>US Geological survey's national water quality assesment data</i>	Exposition environnementale (estimation des taux d'atrazine, nitrate, et autres pesticides dans les eaux de surface)		Association significative entre les mois où il y a une élévation des produits agricoles dans les eaux de surfaces (avril-juillet), en particulier l'atrazine, et les cas de malformations
Ochoa-Acuna et coll., 2009a Indiana, États-Unis Transversale 2000-2004	48 216 naissances vivantes uniques <i>Indiana Birth Records Database</i>	Toutes malformations congénitales à la naissance dont 105 malformations des membres	Géocodage des adresses de résidence <i>Base du US National Agricultural Statistical Service</i> pour l'Indiana	Exposition résidentielle : dans un rayon de 500 m % surface consacrée au maïs ou au soja	Âge maternel, ethnicité, niveau d'éducation, suivi de la grossesse	Membres Exposition maïs OR=1,76 [1,12-2,78] avec relation dose-réponse Exposition soja OR=1,14 [0,71-1,82] NS Pas d'association significative avec un autre groupe de malformations

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Waller et coll., 2010 Washington, États-Unis Cas-témoins, période 1987-2006	Témoins : 3 616 naissances vivantes sans malformation appariées par année de naissance	805 cas de gastroschisis (<i>Washington State Birth Certificate</i>)	Questionnaire <i>US Geological Survey Database</i>	Exposition résidentielle, croisement des données géologiques (concentration de pesticides dans les eaux de surface) avec lieu de résidence de la mère	Âge maternel, parité, tabagisme	Gastroschisis Mère résidant à moins de 25 km d'un site très contaminé par l'atrazine (>3 µg/l dans l'eau) OR=1,60 [1,10-2,34]
Carbamates						
Bell et coll., 2001b Californie, États-Unis Cas-témoins 1984	611 témoins nés dans la même région que les cas (naissances vivantes sans malformation), appariés sur la région de résidence de la mère et l'âge maternel	73 cas de morts foetales dues à une malformation, (registre de naissance de Californie)	<i>Pesticides Use Report Database</i> (1983-1984) maillage de 1 mile pour l'application de pesticides	Exposition résidentielle Deux classes d'exposition (<i>broad</i> ou <i>narrow</i>) Classification des pesticides en 5 classes : carbamates, hydrocarbures halogénés, phosphates, pyréthrinoides, perturbateurs endocriniens	Âge maternel, région	Exposition entre 3 ^e et 8 ^e semaine de grossesse (<i>broad</i> ou <i>narrow</i>) carbamates OR=1,4 [0,8-2,4] NS
Weselak et coll., 2008 Canada <i>Ontario farm family health study</i> , cohorte rétrospective	3 347 grossesses chez des couples vivant sur une ferme	108 cas de malformations	Questionnaire	Utilisation professionnelle par le père ou la mère (cf. description plus haut)	Âge maternel, fièvre pendant la grossesse, genre, parité	Pas d'association entre utilisation de thiocarbamates et les périodes pré- et post-conceptionnelle
Organophosphorés						
Bell et coll., 2001b Californie, États-Unis Cas-témoins 1984	Témoins : 611 naissances vivantes sans malformation appariées sur la région de résidence de la mère et l'âge maternel Source : certificats de naissance	73 cas de morts foetales dues à une malformation, (registre de naissance de Californie)	<i>Pesticides Use Report Database</i> (1983-1984) maillage de 1 mile (1609 mètres) pour l'application de pesticides	Exposition résidentielle Deux classes d'exposition (<i>broad</i> et <i>narrow</i>) Classification des pesticides en 5 classes (cf. description plus haut)	Âge maternel, région	Exposition aux phosphates/ thiophosphates/phosphonates entre 3 ^e et 8 ^e semaine de grossesse OR <i>broad</i> =1,4 [0,8-2,4] NS OR <i>narrow</i>=3,0 [1,4-6,5]

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Rull et coll., 2006 Californie, États-Unis Cas-témoins période 1987-1991	Témoins : 940 naissances vivantes sans malformations Source : certificats de naissance	731 cas de malformation du tube neural	Questionnaire Géocodage des adresses de résidence Base du <i>California Department of Pesticide Regulation</i>	Exposition estimée par un maillage des surfaces d'un mile pour 59 pesticides	Population d'étude, niveau d'éducation de la mère, ethnicité, tabagisme et utilisation de vitamines pendant la période périsconceptionnelle	Toutes malformations Exposition aux organophosphorés appliqués dans une zone d'un mile autour de l'habitation OR=1,3 [0,9-1,8] NS Anencéphalie OR=1,6 [1,0-2,5] Spina bifida OR=1,1 [0,7-1,6] NS
Weselak et coll., 2008 Canada <i>Ontario Farm Family Health Study</i> , cohorte rétrospective	3 347 grossesses chez des couples vivant sur une ferme	108 cas de malformations	Questionnaire	Utilisation professionnelle par le père ou la mère (cf. description plus haut)	Âge maternel, fièvre pendant la grossesse, genre, parité	Pas d'association entre utilisation d'organophosphorés et la période pré- et post conceptionnelle
Pyréthroïdes						
Bell et coll., 2001b Californie, États-Unis Cas-témoins 1984	Témoins : 611 naissances vivantes sans malformation appariées sur la région de résidence de la mère et l'âge maternel Source : certificats de naissance	73 cas de morts foetales dues à une malformation, (registre de naissance de Californie)	<i>Pesticides Use Report Database</i> (1983-1984) maillage de 1 mile pour l'application de pesticides	Exposition résidentielle Deux classes d'exposition (<i>broad</i> et <i>narrow</i>) Classification des pesticides en 5 classes : carbamates, hydrocarbures halogénés, phosphates, pyréthroïdes, perturbateurs endocriniens	Âge maternel, région	Exposition aux pyréthroïdes entre 3e et 8e semaine de grossesse OR <i>broad</i> =1,9 [1,1-3,2] OR <i>narrow</i> =2,0 [0,8-4,9] NS
Divers						
Meyer et coll., 2006 Arkansas, États-Unis Cas-témoins 1998-2002	727 témoins recrutés par sélection des deux enfants mâles nés sans malformation après chaque cas Source : certificats de naissance	354 cas d'hypospadias (<i>Arkansas Reproductive Health Monitoring System</i>)	Géocodage des adresses de résidence <i>Arkansas Agricultural Databases</i> Période : 6-16 semaines grossesse	Exposition résidentielle (500 m) 4 classes de pesticides et 15 pesticides individualisés	Âge maternel, race, niveau d'éducation du père, parité, nombre de cigarettes fumées par jour pendant la grossesse	Pas d'association avec les différentes classes de pesticides diclofop méthyl OR=1,08 [1,01-1,15] Pas d'association ou associations négatives (alachlore, perméthrine) avec les autres pesticides

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
EXPOSITION DOMESTIQUE						
Shaw et coll., 1999 Californie Cas-témoins 1987-1989	Témoins : 734 naissances vivantes sans malformations, tirées au sort, même région, même période Source : certificats de naissance	662 fentes orales 265 anomalies du tube neural 207 malformations cardiaques 165 malformations membres (registre des naissances de la Californie)	Questionnaires (interviews téléphoniques des mères)	Exposition professionnelle et non professionnelle	Prise de vitamines, tabagisme, niveau d'éducation, ethnicité	Pas d'association avec exposition professionnelle Exposition liée aux pesticides utilisés pour le jardinage (appliqués par la mère) : tube neural OR=2,9 [1,3-6,7] cœur OR=3,1 [1,3-7,3] pour les autres malformations, risques augmentés mais NS Résidence à proximité d'une zone agricole : tube neural OR=1,5 [1,1-2,1] , NS pour les autres malformations
Loffredo et coll., 2001 États-Unis Cas-témoins Baltimore <i>Washington Infant study</i> (BWIS) 1981-1989	Témoins : 771 naissances vivantes sans malformation cardiaque tirées au sort, stratifiées sur année et maternité de naissance Source : certificats de naissance	1 832 cas de malformations cardiaques dont 66 cas de transposition des grandes artères (TGA)	Questionnaires	Exposition domestique, fenêtre critique d'exposition (3 mois avant + 1 ^{er} trimestre) 4 classes de pesticides : tous pesticides, insecticides, rodenticides, herbicides	Sexe et ethnicité, statut socioéconomique, âge maternel, tabagisme, alcoolisme et usage de drogues de la mère, histoire familiale de malformations cardiaques, diabète maternel, exposition maternelle aux solvants, exposition paternelle aux pesticides	Association significative avec TGA ; pas d'association avec autres types de malformations Pesticides : période critique OR=2,0 [1,2-3,3] 4-6 mois avant grossesse OR=1,8 [1,0-3,0] Rodenticides : période critique OR=5,1 [1,7-14,9] 4-6 mois avant grossesse OR=6,1 [1,8-20,7] Herbicides : période critique OR=3,6 [1,6-3,8,2] 4-6 mois avant grossesse OR=4,7 [1,6-13,6] Insecticides : période critique OR=1,5 [0,9-2,9] NS 4-6 mois avant grossesse OR=1,6 [0,9-2,9] NS

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Brender et coll., 2010 Texas, États-Unis Cas-témoins 1995-2000	Témoins : 225 naissances vivantes sans malformation tirées au sort, même <i>county</i> , même période femmes d'origine mexicaine	184 cas de malformations du tube neural (<i>Texas Neural Tube Defect Project</i>)	Questionnaires (interviews des mères)	Exposition domestique	Niveau d'éducation, tabagisme (actif/ passif) pendant le 1 ^{er} trimestre, prise de folate	Malformation du tube neural Exposition aux pesticides dans et hors de la maison : OR=1,8 [1,1-2,9] Habitation à moins d'1/4 de mile d'une zone agricole : OR=2,7 [1,4-5,5] Effet augmente avec le nombre de sources d'exposition : Anencéphalie : OR varie de 1,0 à 3,5 [1,3-9,7] Spina bifida : OR varie de 1,0 à 2,7 [1,1-6,8]
Dugas et coll., 2010 Angleterre Cas-témoins 1997-1998	Témoins : 490 naissances issues de la même région et même période que les cas (registre des naissances)	471 cas d'hypospadias (adressés à un hôpital pour chirurgie)	Questionnaires (interviews téléphoniques des mères)	Utilisation de répulsif anti-moustiques Score biocide = somme de vivre à côté d'une zone agricole (<1 mile), utilisation pesticides dans le jardin, usage contre les mouches, les fourmis, les rongeurs, les insectes des plantes, les puces/ tiques, les poux	Âge maternel, tabagisme maternel, revenu des parents, poids de naissance, antécédents de morts fœtales, prise de folate pendant les 3 premiers mois de la grossesse	Hypospadias Exposition aux répulsifs anti-moustiques OR ajusté=1,81 [1,06-3,11] Exposition aux biocides (aux doses les plus élevées) score 3 OR=1,73 [1,02-2,94] score 4-5 OR=2,98 [1,01-8,87]

OR : odds ratio ; RR : risque relatif ; SES : *socioeconomic status* ; NS : non significatif ; IMC : indice de masse corporelle

Tableau 18.III : Pesticides non persistants, croissance foétale et durée de gestation

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
EXPOSITION PROFESSIONNELLE						
Jurewicz et coll., 2005 Pologne Transversale 2001-2003	241 grossesses de femmes travaillant dans des serres horticoles (concombres et tomates)	Poids de naissance	Registres d'application de pesticides dans chaque serre	17 pesticides utilisés identifiés, classés toxiques pour la reproduction ou le développement ; les plus fréquents sont le mancozèbe (25,2 %), oxyde de fenbutatine (11,9 %), triforine (11,4 %)	Poids avant la grossesse, tabagisme, niveau d'études, lieu de résidence	Légère augmentation du poids de naissance (+29 g ; p=0,628) chez les femmes exposées aux pesticides dans les serres
Zhu et coll., 2006 Danemark <i>Danish National Birth Cohort</i> Cohorte prospective 1997-2003	226 grossesses chez des femmes jardiniers 214 grossesses chez des femmes agricultrices 62 164 grossesses autres professions	Poids de naissance et prématurité	Questionnaire sur contact professionnel avec pesticides en début de grossesse	Exposition professionnelle	Âge de la mère, antécédents d'avortement spontané, gravidité, IMC, tabagisme, consommation d'alcool, profession du père	Jardiniers en contact avec pesticides : prématurité OR ajusté=0,7 [0,1-5,7] retard de croissance OR= 0,5 [0,1-2,9] Agricultrices appliquant des pesticides : prématurité OR ajusté=1,9 [0,4-9,2] retard de croissance OR=0,5 [0,1-4,7]
Moreno-Banda et coll., 2009 Mexique Transversale 2005	264 femmes, travaillant en floriculture sous serres ou leur conjoint 467 grossesses sur 10 ans	Petit poids de naissance (<2 500 g)	Questionnaire Détermination du génotype maternel pour le polymorphisme PON1 Q192R	Exposées aux pesticides pendant la grossesse ou non exposées Grande variété d'insecticides (30 % sont des organophosphorés) et des fongicides	Sexe, antécédents d'issues de grossesse défavorables	Interaction entre exposition maternelle en floriculture lors de la grossesse et le polymorphisme PON1 Q192R Résultats significatifs seulement pour interaction avec génotype PON1 192RR : OR=5,93 [1,28-27,5]

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Sathyarayanan et coll., 2010 États-Unis Transversale <i>Agricultural Health Study</i> 1993-1997	2 246 naissances pendant les 5 ans du recrutement	Poids de naissance	Auto-questionnaire : exposition pendant le 1 ^{er} trimestre de la grossesse la plus récente Quatre catégories d'exposition : aucune, indirecte, domestique, agricole	Exposition à 27 types de pesticides utilisés en Iowa ou Caroline du Nord	Lieu, durée de gestation, parité, IMC, taille, tabagisme	Légère diminution du poids de naissance lors d'une exposition aux pesticides en agriculture pendant le 1 ^{er} trimestre de la grossesse (-72 g [-222 ; 79]) Utilisation du carbaryl significativement associée à une diminution du poids de naissance (-82 g [-132 ; -31])
Wohlfahrt-Veje et coll., 2011 Danemark Cohorte prospective 1996-2000	247 enfants nés de mères travaillant dans les serres en début de grossesse	Poids de naissance, retard de croissance intra-utérin	Entretien avec la mère en début de grossesse sur conditions de travail et utilisation de pesticides	Trois catégories d'exposition aux pesticides : non exposées, exposition moyenne, exposition forte Exposition principalement aux fongicides et régulateurs de croissance (environ 200 formulations)	Sexe, tabagisme, statut socioéconomique	Diminution du poids de naissance (-173 g [-322 ; -23]) et augmentation du risque de retard de croissance (4,8 % [0,7 ; 90]) dans le groupe fortement exposé Pas d'impact sur la durée de grossesse
EXPOSITION RÉSIDENIELLE OU DOMESTIQUE						
Triazines et autres herbicides						
Munger et coll., 1997 États-Unis Écologique 1984-1990	Naissances dans les 189 communes de l'Iowa classées selon leur système d'approvisionnement en eau potable (Rathbun <i>versus</i> autres)	Retard de croissance intra-utérin, prématurité	Dosage de 35 pesticides (dont atrazine) dans l'eau de boisson de différentes communautés de l'Iowa (desservis par des systèmes différents)	Exposition aux herbicides (atrazine) par eau de boisson	Tabagisme, statut socioéconomique	Excès de risque de retard de croissance intra-utérin dans la communauté de Rathbun, alimentée par de l'eau à fortes concentrations d'herbicides (atrazine, métolachlore et cyanazine) par rapport aux autres communautés du Sud de l'Iowa RR=1,8 [1,3-2,7] Pas d'association avec le risque de prématurité

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Villanueva et coll., 2005 France Écologique	3 510 naissances de octobre 1997 à septembre 1998 dans 145 municipalités du Finistère	Retard de croissance intra-utérin prématurité	Index d'exposition par commune à partir des mesures réglementaires d'atrazine dans l'eau potable (1990-1998)	Exposition à l'atrazine par l'eau de boisson Période à risque : mai à septembre	Sexe, âge maternel	Retard de croissance intra-utérin 3 ^e trimestre dans période à risque : OR=1,37 [1,04-1,81] Pas d'association avec niveau d'atrazine Prématurité : OR=1,36 [0,95-1,95]
Ochoa-Acuna et coll., 2009b États-Unis Cohorte rétrospective	24 154 certificats de naissances 1993-2007	Retard de croissance intra-utérin, prématurité <i>Indiana Birth Record Database</i>	Reconstruction concentrations d'atrazine dans 19 systèmes de distribution d'eau de l'Indiana (1993-2007)	Exposition par eau de boisson à l'atrazine Géocodage du lieu de résidence de la mère 4 groupes d'exposition par quartile : <25 percentile, >25 percentile, >50 percentile et >75 percentile	Ethnie, niveau d'études, suivi de la grossesse, tabagisme, saison de conception	Retard de croissance intra-utérin Taux de prévalence (PR) significativement plus élevés dans les deux groupes les plus exposés pendant le troisième trimestre de grossesse : PR>50 =1,19 [1,08-1,32] PR>75 =1,17 [1,03-1,34] Exposition pendant toute la grossesse : PR>75 =1,14 [1,03-1,24] NS pour les autres groupes d'exposition Prématurité Pas d'association significative
Barr et coll., 2010 États-Unis Transversale	150 mères accouchant par césarienne et leur nouveau né, Hôpital du New Jersey Juillet 2003 à mai 2004	Poids de naissance, périmètre crânien et abdominal, taille	Dosage de pesticides dans le sang maternel et le sang de cordon	Pesticides dosés : chlorpyrifos, carbofuran, chlorothalonil, dacthal, dichloran, trifluralin, métolachlore, DEET	Âge maternel, primiparité, ethnie, IMC, sexe, âge gestationnel	Association entre concentration élevée (>75 percentile) de métolachlore dans le sang de cordon et le poids de naissance (3 399 g <i>versus</i> 3 605 g, p=0,05) Association entre augmentation de la concentration dans le sang de cordon de dichloran et augmentation de la circonférence abdominale (p=0,031)
Chevrier et coll., 2011 France Cas-témoins nichée dans cohorte prospective (<i>case cohort design</i>) Cohorte Pelagie 2002-2006	3 421 femmes enceintes 601 enfants de la cohorte sélectionnés au hasard (18 %), région de Bretagne	Retard de croissance intra-utérin (n=180) et petit périmètre crânien (n=105)	Dosage de pesticides dans les urines maternelles en début de grossesse	Herbicides de la famille des triazines et des chloroacétanilides (alachlore, métolachlore, acétolachlore) et leurs métabolites	Tabagisme, hypertension, décongélation prélèvement et co-exposition aux autres herbicides	Association entre présence d'atrazine ou de métabolites spécifiques à l'atrazine et : Retard de croissance intra-utérin OR=1,5 [1,0-2,2] Petit périmètre crânien OR=1,7[1,0-2,7]

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Organophosphorés						
Thomas et coll., 1992 Cas-témoins niché dans une cohorte rétrospective Baie de San Francisco 1981-1982	7 450 grossesses identifiées, 722 grossesses avec issues défavorables <i>versus</i> 1 000 grossesses normales, femmes qui ont renseigné le questionnaire d'exposition	Avortement spontané (n=474), retard de croissance intra-utérin (n=78), morts nés (n=26), malformations (n=140)	Questionnaire Index d'exposition individuelle pour chaque semaine de grossesse (croisement des données de pulvérisation de malathion et lieu de résidence)	Exposition au malathion par pulvérisation	Race, âge gestationnel, tabagisme au premier trimestre, utilisation domestique d'insecticides, éducation, nulliparité	Pas d'association entre exposition au malathion et avortement spontané, retard de croissance intra-utérin, mort-nés ou malformations congénitales
Willis et coll., 1993 États-Unis Cohorte 1987-1989	535 femmes inclues dans le <i>Perinatal Program de Californie du sud</i>	Avortement spontané (n=8), petit poids de naissance (n=238), prématurité (n=47)	Interview et dosage sanguin de l'activité de la cholinestérase par trimestre de grossesse	Exposition professionnelle et résidentielle (zone agricole)	Âge maternel	Pas d'association entre exposition aux pesticides et petit poids de naissance Pas d'association entre exposition aux pesticides et prématurité
Perera et coll., 2003 États-Unis Transversale 1998-2002	263 mères (New York) non fumeuses, afro-américaines ou dominicaines	Poids de naissance, périmètre crânien, taille	Dosage du chlorpyrifos plasmatisque (113 prélèvements) + dosages dans l'air ambiant	Exposition aux organophosphorés (chlorpyrifos)	Parité, IMC, sexe, âge gestationnel	Diminution significative du poids (p=0,003) et de la taille à la naissance (p=0,01), pas d'association avec le périmètre crânien

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Whyatt et coll., 2004 États-Unis Transversale 1998-2002	314 paires mère-enfant (extension recrutement Perera et coll., 2003)	Poids de naissance, périmètre crânien, taille	Questionnaire Mesure dans l'air par portage de capteur sur 48 h Biomonitoring : sang de cordon, sang maternel, taux sérique de diazinon, chlorpyrifos, propoxur (2-isopropoxyphénol)	Exposition aux insecticides : organophosphorés (chlorpyrifos, diazinon) et carbamates (propoxur)	Ethnie, parité, poids pré-gestationnel et gain de poids pendant grossesse, tabac passif, sexe, saison accouchement, âge gestationnel, et autres insecticides	Poids de naissance Différence de 150 g entre les groupes peu et très exposés au chlorpyrifos (p=0,03) et de 186 g (p=0,01) pour une combinaison diazinon et chlorpyrifos (sang du cordon) Relation dose-réponse pour le chlorpyrifos 42,6 g (p=0,03), NS pour diazinon Relation NS dans l'air ambiant et NS pour diazinon Associations même direction pour la taille Pas d'association avec le périmètre cranien
Whyatt et coll., 2005 États-Unis Transversale 1998-2004	394 paires mère-enfant (extension recrutement Whyatt et coll., 2004)	Poids et taille de naissance	Dosage de chlorpyrifos, diazinon, propoxur plasmatique chez la mère (n=326), chez l'enfant (n=341) Dosage air ambiant (n=394)	Exposition aux insecticides : organophosphorés (chlorpyrifos, dianizon) et carbamates (propoxur)	Ethnie, parité, poids pré-gestationnel et gain de poids pendant grossesse, tabac passif, sexe, saison accouchement, âge gestationnel, et autres insecticides	Relation dose réponse : diminution du poids de 67,3 g pour chaque unité log de concentration plasmatique de sang du cordon de chlorpyrifos (p=0,008) ; et pour combinaison chlorpyrifos et diazinon (p<0,007) Diminution du poids de 215,1 g entre groupe fortement exposé et groupe peu exposé (pas détectable) si exposition combinée de chlorpyrifos et de diazinon (p=0,007), lien uniquement chez enfants nés avant 2001 (année retrait du produit du marché américain) Associations similaires pour taille à la naissance

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Levario-Carillo et coll., 2004 Mexique Cas-témoins 2000-2001	371 paires mère-enfant dont 292 naissances sans retard de croissance intra-utérin de femmes qui vivent dans une région de culture dans l'État de Chihuahua	79 naissances ayant un retard de croissance intra-utérin	Interview + questionnaire : évaluation de l'exposition aux pesticides pendant la période gestationnelle Dosage plasmatique de l'acétylcholinestérase	Exposition pendant période prénatale aux pesticides utilisés en majorité : chlorpyrifos, diazinon, diméthoate, malathion, montophos, méthyl parathion	Poids de masse maigre de la mère (<i>free fat mass</i>), anticorps anti Cytomégalovirus, poids du placenta	Retard de croissance intra-utérin Exposition aux pesticides : OR=2,3 [1,0-5,3] p=0,04
Eskenazi et coll., 2004 États-Unis Cohorte Chamacos 1999-2000	488 paires mère-enfant résidant dans une communauté agricole en Californie	Poids et taille à la naissance, périmètre crânien, durée de la grossesse	Dosage de métabolites (phosphate de dialkyle et autres métabolites spécifiques) dans urines maternelles Dosage de la cholinestérase dans sang maternel	Organophosphorés (malathion, parathion, chlorpyrifos, diazinon...)	Moment du prélèvement urinaire, suivi de grossesse, âge maternel, parité, pays de naissance, niveau de pauvreté	Pas d'association entre les taux de métabolites dans les urines et croissance fœtale (poids, taille, périmètre crânien), association avec une diminution de la durée de grossesse
Harley et coll., 2011 États-Unis Cohorte Chamacos 1999-2000	470 paires mère-enfant (même recrutement que Eskenazi et coll., 2004)	Poids de naissance, périmètre crânien, durée de la grossesse	Dosages urinaires de dialkylphosphates (DAP), 2 fois pendant la grossesse Génotypes maternel et fœtal de PON1 et activité enzymatique	Exposition aux pesticides organophosphorés	IMC pré-gestationnel, gain de poids, âge maternel, pays de naissance, température analyse (pour l'activité enzymatique)	Diminution du périmètre crânien et de la durée de gestation chez les enfants porteurs de génotype à risque PON1-108TT (p<0,05), Interaction entre niveau de DAP et génotype à risque sur diminution du poids de naissance, périmètre crânien, et durée de la grossesse

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Berkowitz et coll., 2004 États-Unis Cohorte prospective <i>Children's Environmental Health Study</i> 1998-2002	404 paires mère-enfant, de l'hôpital Mount Sinai (New York)	Poids et taille à la naissance, périmètre crânien, durée de la grossesse	Questionnaire Dosage urinaire maternel de pentachlorophénol, métabolites du chlorpyrifos et des pyréthrinoïdes Dosage de l'activité de PON1, prélèvement au 3e trimestre de grossesse	Exposition prénatale aux pesticides : les dosages des métabolites permettent de mesurer la plupart des pesticides utilisés, le chlorpyrifos, les pyréthrinoïdes (incluant sumithrine, perméthrine, cyperméthrine), le pentachlorophénol (aussi métabolite du lindane et de l'hexachlorobenzène)	Groupe ethnique, sexe, âge gestationnel	Pas d'association entre exposition aux pesticides (mesure par questionnaire ou métabolites urinaires), indicateurs de croissance fœtale ou durée de grossesse Interaction entre faible activité de PON1 chez la mère et chlorpyrifos sur une diminution du périmètre crânien
Wolff et coll., 2007 États-Unis Cohorte prospective <i>Children's Environmental Health Study</i> 1998-2002	404 paires mère-enfant de l'hôpital Mount Sinai (New York) (même recrutement que Berkowitz et coll., 2004)	Poids et taille à la naissance, périmètre crânien, durée de la grossesse	Questionnaire + dosage sanguin et urinaire de métabolites (6 alkylphosphates et acide dicarboxylique de malathion) + Activité de la paroxonase (PON1) et de la butyrylcholinestérase Génotype PON1 192	Expositions au DDE et organophosphorés	Âge maternel, ethnicité, IMC maternel, prise de poids pendant la grossesse, sexe, âge gestationnel	Association entre diéthylphosphates élevés et petit poids de naissance chez les mères à faible activité de PON1 Association entre diméthylphosphates élevés et petite taille à la naissance chez les mères à faible activité de PON1

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Carbamates						
Whyatt et coll., 2005 États-Unis Transversale	394 mères	Poids et taille de naissance	Questionnaire + dosage de chlorpyrifos, diazinon, propoxur plasmatique chez la mère (n=326), chez l'enfant (n=341) Dosage d'air ambiant (n=326)	Exposition aux insecticides : organophosphorés (chlorpyrifos, dianizon) et carbamates (propoxur)	Ethnie, parité, poids pré-gestationnel et gain de poids pendant grossesse, tabac passif, sexe, saison accouchement, âge gestationnel, et autres insecticides	Association entre exposition au propoxur et diminution de la taille à la naissance chez les enfants nés avant 2001 -0,73 cm (-1,3 ; -0,17) ; p=0,01
Pyréthroïdes						
Berkowitz et coll., 2004 États-Unis Cohorte prospective <i>Children's Environmental Health Study</i>	404 paires mère-enfant, hôpital Mount Sinai (New York), mai 1998-mai 2002	Poids et taille à la naissance, circonférence de la tête, âge gestationnel	Questionnaire Dosage urinaire maternel de pentachlorophénol, et métabolites du chlorpyrifos et des pyréthroïdes Dosage de l'activité de PON1	Exposition prénatale aux pesticides : les dosages des métabolites permettent de mesurer la plupart des pesticides utilisés, des pyréthroïdes (incluant sumithrine, perméthrine, cyperméthrine), le pentachlorophénol (métabolites du lindane et de l'hexachlorobenzène)	Groupe ethnique, sexe, âge gestationnel	Pas d'association entre exposition aux pyréthroïdes et les indicateurs de croissance fœtales

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Chlorophénols						
Berkowitz et coll., 2004 États-Unis Cohorte prospective <i>Children's Environmental Health Study</i> 1998-2002	404 paires mère-enfant, Hôpital Mount Sinai (New York), mai 1998-mai 2002	Poids et taille à la naissance, périmètre crânien, durée de la grossesse	Questionnaire Dosage urinaire maternel de pentachlorophénol, métabolites du chlorpyrifos et des pyréthrinoïdes Dosage de l'activité de PON1, prélèvement au 3 ^e trimestre de grossesse	Exposition prénatale aux pesticides : les dosages des métabolites permettent de mesurer la plupart des pesticides utilisés, le chlorpyrifos, les pyréthrinoïdes (incluant sumithrine, perméthrine, cyperméthrine), le pentachlorophénol (aussi métabolite du lindane et de l'hexachlorobenzène)	Groupe ethnique, sexe, âge gestationnel	Pas d'association entre exposition au pentachlorophénol, les indicateurs de croissance fœtale et la durée de la grossesse

OR : *odds ratio* ; IMC : indice de masse corporelle

Tableau 18.IV : Pesticides non persistants et neuro-développement de l'enfant

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
EXPOSITION PROFESSIONNELLE						
Handal et coll., 2008 Équateur Transversale 2003-2004	53 enfants (3-23 mois) de mères qui travaillent dans la floriculture et 68 enfants de mères qui ne travaillent pas dans la floriculture région rurale de Cayambe, Équateur	Troubles du neuro-développement Outils de mesure : <i>Age and Stages Questionnaire</i> et tests spécifiques de développement (préhension et acuité visuelle)	Interview des mères Activité professionnelle et utilisation de pesticides pendant la grossesse	Exposition professionnelle (essentiellement organophosphorés et carbamates) ou domestique aux pesticides pendant la grossesse	Âge de l'enfant, anémie, niveau d'éducation de la mère, niveau de stimulation familiale, consommation d'alcool, construction maison	Exposition professionnelle de la mère Score de communication=-8 % [-16 %-0,5 %] Score de motricité fine=-13 % [-22 %-5 %] Faible acuité visuelle OR=4,7[1,1-20]
Harari et coll., 2010 Équateur Transversale	87 enfants de 6-8 ans d'écoles publiques, 26 non exposés, 35 par l'exposition maternelle dans le travail de la floriculture, et 23 exposés par l'exposition paternelle seulement	Troubles du neuro-développement Mesures neurophysiologiques et tests neuropsychologiques	Interview des mères Activité professionnelle et utilisation de pesticides pendant la grossesse Dosage de métabolites urinaires (organophosphorés) et de l'acétylcholinestérase	Exposition professionnelle par le travail en floriculture pendant la grossesse	Sexe, âge, IMC, retard de croissance, niveau d'étude, redoublement, niveau d'éducation de la mère et du père, habitat traditionnel, origine de l'eau de boisson, travail du père	Exposition professionnelle de la mère Vitesse motrice b=-7,1[-12,5-1,6] Coordination motrice : OR (<médiane)=5,32[1,03-27,6] Erreurs sur le test de performance visuospatiale b=0,5 [0,2-1,0] Mémoire visuelle : OR(<médiane)=6,62 [1,02-42,9] IMC plus faible et pression systolique augmentée
EXPOSITION RÉSIDENTIELLE (PAS DE BIOMARQUEURS D'EXPOSITION)						
Guillette et coll., 1998 Mexique Transversale	33 enfants (4-5 ans) de la Yaqui Valley et 17 enfants des contreforts (pas d'exposition car pas agriculture)	Troubles du neuro-développement mesurés par outils et tests : RATPC (<i>Rapid Assessment Tool for Preschool Children</i>), test de Bayley, de Batelle et de McCarthy	Exposition par le lieu de résidence (pas de confirmation par mesure environnementale)	Exposition à des pesticides multiples (organophosphorés, organochlorés et pyréthrinoides)	Pas d'ajustement Les groupes de comparaison sont réputés semblables dans leur origine ethnique et leur mode de vie	Enfants exposés : baisse d'endurance, de la coordination fine main-yeux, de la mémoire à 30 minutes et de la capacité à dessiner une personne

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Rohlman et coll., 2005 États-Unis Transversale 2002-2003	78 enfants (48-71 mois) d'Oregon et Caroline du Nord de parents immigrants de région agricole (RA) ou non agricole (non RA)	Deux séries de tests neurocomportementaux à 4 semaines d'intervalle : 5 tests du <i>Behavioral Assessment and Research System</i> (BARS) et 3 autres tests sans ordinateur	Exposition par le lieu de résidence (pas de confirmation par mesure environnementale)	Exposition à des organophosphorés : culture d'arbres fruitiers (Oregon), culture de tabac et de légumes (Caroline)	Sexe, âge de l'enfant, niveau d'éducation de la mère	Enfants de RA <i>versus</i> non RA : baisse de la performance sur vitesse motrice et mémoire visuelle
Handal et coll., 2007 Équateur Transversale 2003-2004	142 enfants (24-61 mois)	<i>Ages and stage questionnaire</i> et <i>Visual motor integration test</i> (VMI)	Trois types d'exposition : - environnementale (distance cultures, utilisation domestique) - professionnelle mère (passée, présente) et père - activités extérieures de l'enfant en contact avec pesticides	Exposition à des organophosphorés, carbamates et dithiocarbamates	Âge, infection dans les 3 mois, niveau d'éducation de la mère, stimulations familiales, fréquentation de la garderie, revenu familial, construction d'une maison	Travail actuel de la mère en floriculture associé avec des meilleurs scores de développement Activités extérieures de l'enfant : baisse des scores de motricité globale et fine, de capacité de résolution de problèmes et des performances visuomotrices (test VMI)
Roberts et coll., 2007 États-Unis Cas-témoins	269 746 naissances vivantes uniques entre 1996 et 1998 enregistrées par le <i>California Center for Health statistics</i> Groupe témoin : 15 nouveau-nés vivants, à terme et de poids normal appariés à chaque cas sur date de conception (n=6 975)	465 enfants avec troubles autistiques (ASD : <i>autism spectrum disorders</i>) Source : <i>California Department of Developmental Services</i>	Exposition de proximité estimée par géocodage (résidence de la mère) et reliée aux différents stades de gestation avec quantités estimées Source : <i>California department of Pesticide regulation</i>	Exposition aux pesticides utilisés en zone agricole en Californie (1995-1999) 54 pesticides dont organochlorés, organophosphorés, pyréthriinoïdes, carbamates, thiocarbamates	Niveau d'études de la mère, ethnicité, région de diagnostic	ASD est associé à une proximité résidentielle d'une zone agricole (organochlorés) de la mère pendant la période d'embryogenèse du système nerveux central (1 à 8 semaines de grossesse) Pour une mère habitant à 500 mètres de la zone d'épandage et pour la plus forte dose d'organochlorés : OR=6,1 [2,4-15,3] Pas d'association avec les autres catégories de pesticides

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
EXPOSITION RÉSIDENTIELLE OU DOMESTIQUE (AVEC BIOMARQUEURS D'EXPOSITION)						
Ruckart et coll., 2004 États-Unis Transversale	132 enfants âgés de moins de 6 ans lors de leur exposition à des utilisations illégales de méthyl parathion dans leurs maisons du Mississippi et de l'Ohio 147 enfants non exposés dans les mêmes communes	Tests de neuro-développement (<i>Pediatric Environmental Neurobehavioral Test Battery</i> - PENTB) Comportement <i>Parenting Stress Index</i> (PSI) <i>Personality Inventory for Children</i> (PIC) <i>Vineland Adaptive Behavior Scales</i> (VABS)	Deux groupes d'exposition en fonction des mesures dans les maisons et dans les urines (dosage de para-nitrophénol) : non exposés, exposés	Exposition domestique au méthyl parathion	Revenus, ethnicité, utilisation professionnelle maternelle de produits chimiques, pathologies de la grossesse, antécédents d'intoxication par le plomb ou le mercure	Les enfants exposés ont de moins bonnes performances sur les tâches impliquant la mémoire à court terme et l'attention Les parents d'enfants exposés rapportent plus de problèmes de motricité et de comportement chez leurs enfants Résultats parfois différents selon le site (Mississippi ou Ohio)
Engel et coll., 2007 États-Unis Cohorte prospective <i>Mount Sinai Children's Environmental Health Study</i> 1998-2001	404 femmes enceintes primipares recrutées à l'hôpital Mount Sinai (New York)	311 nouveaux-nés évalués par le test de Brazelton	Questionnaire pendant 3e mois de grossesse Dosage urinaire (3 ^e trimestre) de six dialkylphosphates et du malathion dicarboxylic acid Dosage sanguin de DDE pour un sous-groupe (n=194) Mesure de l'activité enzymatique de PON1	Exposition environnementale aux organophosphorés	Examineur, anesthésie à l'accouchement, tertiles de PON1, créatinine urinaire	Association entre présence de métabolite du malathion et réflexes anormaux : RR=2,24 [1,55-3,24] Association entre augmentation du taux de diéthylphosphates ou de l'ensemble des dialkylphosphates et l'augmentation de réflexes anormaux Association entre diméthylphosphates et réflexes anormaux après prise en compte de l'activité PON1 Pas d'association avec DDE

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Engel et coll., 2011 États-Unis Cohorte prospective <i>Mount Sinai Children's Environmental Health Study</i> 1998-2002	404 femmes enceintes primipares recrutées à l'hôpital Mount Sinai (New York) (suivi de Engel et coll., 2007)	Tests de neuro-développement à 12 mois (n=200), 24 mois (n=276) (<i>Bayley scales of infant development II</i>) et à 6-9 ans (n=169) avec WPPSI-III (<i>Weschler Preschool and Primary Scale of Intelligence</i>) avant 7 ans ou <i>Weschler Intelligence Scale for Children</i> (WISC-IV) après 7 ans	Dosage de biomarqueurs de l'exposition aux organophosphorés dans les urines au 3 ^e trimestre de grossesse Dosage prénatal de l'activité PON1 et génotypage (sang maternel et sang de cordon)	Exposition environnementale aux organophosphorés	Âge, examinateur, tabagisme, taux de PON1, créatine urinaire	Développement cognitif à 12 mois Baisse associée au niveau de dialkylphosphates (DAP) chez les hispaniques et les populations noires Association plus forte chez les mères PON1 Q192R QQ (dégradation lente de chlorpyrifos oxon) Développement cognitif à 24 mois et 6-9 ans Déficit du score de <i>perceptual reasoning</i> avec DAP augmentés chez les enfants de mères PON1 Q192R QQ
Bouchard et coll., 2010 États-Unis Transversale <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> (NHANES) 2000-2004	Échantillon représentatif de la population générale 1 139 enfants de 8 à 15 ans	119 enfants hyperactifs diagnostiqués par entretien téléphonique avec la mère (<i>Diagnostic Interview Schedule for children IV</i>)	Dosage de diméthyl alkylphosphates (DMAP) et diéthyl alkylphosphates (DEAP) et l'ensemble des dialkylphosphates (DAP) dans les urines de l'enfant	Exposition environnementale aux organophosphorés	Sexe, âge, ethnicité, indice de pauvreté, durée de jeune au prélèvement, et créatinine	Association entre la concentration de DMAP et le diagnostic d'hyperactivité DMAP x10 : OR=1,55[1,14-2,10]

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Rauh et coll., 2006 États-Unis Cohorte prospective 1998-2002 New York	254 mères non fumeuses afro-américaines ou dominicaines résidant à New York et leur enfant Suivi pendant ses 3 premières années	Développement cognitif et moteur (<i>Bayley Scales of Infant Development II</i>) Comportement (<i>Child Behavior Checklist</i>)	Dosage du chlorpyrifos dans le sang de cordon	Exposition domestique ou environnementale au chlorpyrifos	Ethnicité, sexe, âge gestationnel, niveau d'études de la mère, QI maternel, tabagisme passif, qualité de l'environnement familial	Enfants à 36 mois exposés à dose forte (>6,17 pg/g lipides) <i>versus</i> dose faible Retard développement psychomoteur : OR=4,9 [1,6-12,7] Retard de développement cognitif : OR=2,4 [1,12-5,08] Augmentation de fréquence des problèmes d'attention, d'hyperactivité et de comportement
Rauh et coll., 2011 États-Unis Cohorte prospective 1998-2002 New York	265 enfants suivis jusqu'à l'âge de 7 ans (extension suivi de Rauh et coll., 2006)	Neuro-développement à 7 ans (<i>Weschler Scales of Intelligence for Children -WISC IV</i>)	Dosage du chlorpyrifos dans le sang de cordon	Exposition domestique ou environnementale au chlorpyrifos	Niveau d'études de la mère, QI maternel, qualité de l'environnement familial	Pour chaque accroissement de 4,61 pg/g (concentration de chlorpyrifos cordon) : diminution de 1,4 % de QI diminution de 2,8 % de la mémoire de travail
Young et coll., 2005 États-Unis Cohorte prospective Chamacos	381 enfants naissances uniques à terme de mères latino-américaines vivant dans la vallée de Salinas en Californie	Test de Brazelton avant l'âge de 2 mois	Dialkylphosphates (DAP) urinaires 3 points de mesures : 14 et 26 semaines de grossesse et 7 jours après la naissance	Exposition aux organophosphorés les plus utilisés : malathion, oxydemeton-méthyl, diméthoate, naled, méthidathion, diazinon, chlorpyrifos, disulfoton	Âge au test, âge maternel à l'accouchement, interviewer, tabagisme, prise de vitamines, hypertension artérielle	>3 réflexes anormaux OR=4,9 [1,5-16,1] Effet dose-réponse avec le DAP prénatal Pas d'association observée avec les mesures d'exposition postnatale

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Eskenazi et coll., 2007 États-Unis Cohorte prospective Chamacos	356 mères et 396 enfants à 6 mois, 395 à 12 mois et 372 à 24 mois (suivi de Young et coll., 2005)	Neuro-développement de l'enfant (tests de <i>Bayley Scales of Infant Development</i>) à 6, 12 et 24 mois : score de développement cognitif (MDI) et score de développement psychomoteur (PDI) Comportement de l'enfant évalué par la mère selon la <i>Child Behavior Checklist</i> (CBCL) DSM IV : ADHD (hyperactivité) et TED (trouble envahissant du développement)	Dosages urinaires mère et enfant de 6 dialkylphosphates (DAP) non spécifiques et de métabolites du malathion et du chlorpyrifos	Exposition aux organophosphorés 6 DAP dosés représentent environ 80 % des organophosphorés utilisés	Sexe, âge au test, durée de l'allaitement maternel, score HOME (<i>Home Observation for Measurement of the Environment</i>), revenu supérieur au seuil de pauvreté, parité, dépression et intelligence verbale de la mère	Exposition prénatale et postnatale à 24 mois : ↑ 10x [DAP prénatal] entraîne ↓ MDI de -3,5 points [-6,6-0,5] ↑ 10x [DAP enfant] entraîne ↑ MDI de +2,4 points [0,5-4,2] Pas d'association avec le développement psychomoteur (PDI) ou problèmes d'attention (CBCL) Association avec TED à 24 mois : Pour ↑ 10x [DAP prénatal] OR=2,3 [0,99-5,16] Pour ↑ 10x [DAP enfant] OR=1,7 [1,02-2,87] Pas d'association avec les métabolites du malathion et du chlorpyrifos
Marks et coll., 2010 États-Unis Cohorte prospective Chamacos	331 enfants suivis à 3,5 ans et 323 enfants à 5 ans (et leurs mères) (extension du suivi de Eskenazi et coll., 2007)	<i>Child Behavior Checklist</i> (1,5-5 ans) ; tests neurocomportementaux à 3,5 ans (test attention visuelle NEPSY-II) et à 5 ans (<i>Conners' s kiddie continous performance test</i> ou K-CPT) ; évaluation à 5 ans par un psychomotricien Variable ADHD combinant les trois approches	Dosage urinaire mère (grossesse) et enfants (à 3,5 et 5 ans) de 6 dialkylphosphates (DAP) non spécifiques	Exposition aux organophosphorés 6 DAP dosés représentent environ 80 % des organophosphorés utilisés	Psychomotricien, âge au test, sexe, lieu de garde de l'enfant, allaitement, niveau d'études de la mère, symptômes dépressifs et intelligence verbale de la mère	Exposition prénatale au DAP à 3,5 ans : association NS avec les problèmes d'attention et ADHD à 5 ans : problèmes d'attention CBCL=+0,7 points [0,2-1,2] Score ADHD=+1,3 [0,4-2,1] Score du K-CTP>70 percentile OR=5,1 [1,7-15,7] Variable combinée ADHD OR=3,5 [1,1-10,7] Association plus marquée chez les garçons

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Eskenazi et coll., 2010 États-Unis Cohorte prospective Chamacos	371 paires mère-enfant suivies à 2 ans	<i>Bayley Scales of Infant Development</i> : score de développement cognitif (MDI) et de développement psychomoteur (PDI) <i>Child Behavior Checklist</i> : score de TED (trouble envahissant du développement)	Dosage urinaire mère (grossesse) de 6 dialkylphosphates Génotypage PON1 mère et enfant Activités de PON1 (POase et ARYase)	Exposition aux organophosphorés 6 DAP dosés représentent environ 80 % des organophosphorés utilisés	Sexe, âge au test, parité, durée de l'allaitement maternel, score HOME (<i>Home Observation for Measurement of the Environment</i>), revenu supérieur au seuil de pauvreté, dépression et intelligence verbale de la mère	Enfant porteur de PON-108T Scores MDI et PDI plus faibles et tendance à TED plus fréquent (p=0,14) TED moins fréquent chez enfants dont les mères ont des activités élevées de POase et de ARYase Association entre (diméthyl)DAPs et score MDI plus forte pour allèle PON1-108T mais interactions entre DAPs et polymorphismes non significatives
Ostrea Jr et coll., 2012 Philippines Cohorte prospective	754 paires mère-enfant suivies à 2 ans (95,1 % de suivi)	<i>Griffiths Mental Development Scale</i> : score de développement locomoteur, sociabilité, performance visuospatiale et temps de réaction	Dosage dans cheveux et sang maternels, cheveux enfant, sang de cordon et méconium : carbamates (propoxur), pyréthrynoïdes (n=4), chlorpyrifos, prétilachlore, malathion et diazinon	Exposition domestique aux pesticides	Sexe, statut socioéconomique, intelligence maternelle, HOME (<i>Home Observation for Measurement of the Environment</i>), exposition postnatale au propoxur, plombémie à 2 ans	Association entre exposition prénatale au propoxur et moins bonnes performances motrices à 2 ans ($\beta=-0,14$ p<0,001)

OR : odds ratio ; RR : risque relatif ; IMC : indice de masse corporelle

Tableau 18.V : Pesticides organochlorés, grossesse et développement de l'enfant

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
MORTS FŒTALES						
Venners et coll., 2005 Chine Cohorte prospective 1996-1998	388 travailleuses du textile, femmes en recherche de grossesse, primipares et sans antécédents d'avortement spontané	128 avortements spontanés précoces (26 %) parmi 500 conceptions ; 36 avortements spontanés (10 %) parmi 272 grossesses cliniquement reconnues	Biomarqueurs sériques DDT et métabolites	Résidus dans l'alimentation	Âge maternel, IMC	OR ajusté d'avortement spontané précoce et concentration totale de DDT : <22,9 ng/g OR=1 (référence) 23,0-36,5 ng/g OR=1,23 [0,72-2,10] >36,6 ng/g OR=2,12 [1,26-3,57] Pas d'association avec avortements spontanés cliniquement reconnus
Longnecker et coll., 2005 États-Unis Transversale 1959-1965	1 717 femmes <i>US Collaborative Perinatal Project (CPP)</i> recrutées entre 1959 et 1965 dans 13 centres aux États-Unis, naissances vivantes uniques	Morts fœtales (n=772) parmi les grossesses antérieures de ces femmes	Prélèvement de sang pendant la grossesse Biomarqueurs sériques DDT et métabolites	Résidus dans l'alimentation	Centre, âge maternel, race, tabac et niveau de dieldrine et β-HCH, lipides	OR ajusté de mort fœtale et concentration de p,p'DDE sérique : <15 µg/l OR=1 (référence) 18 % 15-29 µg/l OR=1,1 [0,9-1,5] 46 % 30-44 µg/l OR=1,4 [1,0-1,9] 19,6 % 45-59 µg/l OR=1,6 [1,1-2,4] 9,3 % ≥60 µg/l OR=1,2 [0,7-1,9] 7,0 %
Khanjani et Sim, 2006 Australie Transversale 1990-	Échantillon aléatoire de 815 femmes allaitantes, primipares, naissances uniques	Au moins un avortement spontané ou mort-né (n=93) parmi les grossesses antérieures	Dosage DDT, DDE dans le lait maternel, 6-12 semaines postpartum	Résidus dans l'alimentation	Âge de la mère, poids, niveau d'études, tabagisme et consommation d'alcool pendant la grossesse	Pas d'association avec le taux de mort fœtale chez les mères exposées DDT (percentile le plus élevé) OR=0,63 [0,36-1,13] DDE (percentile le plus élevé) OR=0,76 [0,41-1,39]

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
MALFORMATIONS CONGÉNITALES						
Bhatia et coll., 2005 États-Unis Cas-témoins nichée dans une cohorte (<i>Child Health and Development Study</i> , CHDS) 1959-1967	283 naissances sans malformations de la cohorte CHDS (témoins)	75 cas de cryptorchidie, 66 cas d'hypospadias et 4 cas avec les deux malformations (plusieurs examens entre 0 et 5 ans)	Dosage du DDE et DDT dans le sang maternel Témoins : DDE (µg/L) médiane=43,0 [32,0-56,5] DDE (µg/g de lipide) médiane=5,2 [3,8-6,9]	Résidus dans l'alimentation	Niveau de cholestérol et triglycérides, race	Cryptorchidie DDE ≥61,0 µg/l OR=1,34 [0,51-3,48] DDT ≥20,0 µg/l OR=1,01 [0,44-2,28] Hypospadias DDE ≥61,0 µg/l OR=1,18 [0,46-3,02] DDT ≥20,0 µg/l OR=0,79 [0,33-1,89] Pas d'association significative avec l'exposition dans le quartile le plus élevé de DDE ou de DDT
Damgaard et coll., 2006 Danemark Cas-témoins nichée dans une cohorte finlandaise (Turku) et danoise (Copenhague) 1997-2001	68 garçons de la cohorte (témoins)	62 cas de cryptorchidie (examen à la naissance et à 3 mois)	Dosage de 27 organochlorés dans le lait maternel entre 1 et 3 mois postpartum, 8 sont très fréquents : p,p'-DDE, p,p'-DDT, β-HCH, HCB, α-endosulfan, cis-HE, oxychlordane, dieldrin	Résidus dans l'alimentation	Pays, âge maternel, âge gestationnel, parité, poids de naissance, IMC maternel	Association entre une combinaison des 8 organochlorés les plus abondants et le risque de cryptorchidie (p=0,032) Parmi les pesticides étudiés individuellement, il n'y a pas d'excès de cas de cryptorchidie sauf pour le cis et le trans-chlordane (p=0,01)
Pierik et coll., 2007 États-Unis Cas-témoins nichée dans une cohorte (<i>Collaborative Perinatal Project -CPP</i>) (1959-1965)	564 garçons sélectionnés au hasard parmi les sujets éligibles de la cohorte (témoins)	219 cas de cryptorchidie (au cours de la première année de vie)	Dosage de HCE, HCB et β HCH dans le sang maternel (pendant le 3e trimestre de la grossesse) Exposés (= >90e percentile) versus non exposés (<10e percentile) et tests tendance	Résidus dans l'alimentation	Niveau de cholestérol et triglycéride	Cryptorchidie Heptachlore epoxide ≥1,23 µg/l : OR=1,2 [0,6-2,6] (versus <0,13 µg/l), p trend=0,56 Hexachlorobenzène ≥ 1,6 µg/l : OR=1,1 [0,6-2,0] (versus <0,11 µg/l), p trend=0,96 Hexachlorocyclohexane ≥ 3,41 µg/l : OR=1,6 [0,7-3,6] (versus <0,75 µg/l), p trend=0,35 Pas d'association significative

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Longnecker et coll., 2007 Mexique Transversale 2002-2003	781 enfants nouveaux nés (mâles)	Mesure de la distance anogénitale (AGD1 ^a , AGD2 ^b et ASD ^c) et du pénis (PW ^a et PL ^e)	Dosage du DDT et DDE dans le sang maternel DDE (µg/l) médiane : 19,5 DDE (µg/g de lipide) médiane : 2,7	Utilisation récente du DDT contre le paludisme	Poids de naissance, âge gestationnel, urbanisation, hôpital, examineur	Pas d'association entre les mesures et la concentration de DDE et DDT
Fernandez et coll., 2007 Espagne Cas-témoins nichée dans une cohorte 2000-2002	114 garçons sélectionnés dans la cohorte mères-enfants (n=702), appariés aux cas (âge gestationnel, date de naissance, parité)	50 cas de cryptorchidie et/ou hypospadias (présence à l'examen à la naissance et à 1 mois)	Dosage de 16 organochlorés et de TEXB (<i>total effective xenoestrogen burden</i>) dans le tissu placentaire : p,p' DDE moyenne (ng/g de placenta)=9,21 p,p' DDE moyenne (ng/g de placenta)=8,7±16,0 (témoins) p,p' DDE moyenne (ng/g de placenta)=10,8 ±28,0 (cas)		Âge de la mère et poids de naissance	Cryptorchidie et/ou hypospadias o,p' DDT OR=2,17 [0,96-5,00] p,p' DDT OR=2,17 [0,95-5,00] Endosulfan OR=2,49 [0,99-6,24] Lindane OR=9,48 [2,43-36,96] Mirex OR=3,42 [1,19-9,77] TEXB α (niveau œstrogénique) OR=2,82 [1,10-7,24]
Brucker-Davis et coll., 2008 France Cas-témoins 2002-2005	84 garçons (2 témoins par cas appariés sur lieu et date de naissance, poids de naissance, âge gestationnel, ethnie) Maternités de Nice et de Grasse	67 cas de cryptorchidie dépiétés à la naissance (parmi 6 246 garçons) suivis à 3 et 12 mois	Dosage de DDE dans le sang de cordon (n=151) et le colostrum (n=125) DDE médiane cordon =0,2 µg/l (témoins) DDE médiane colostrum =80 ng/g (témoins)		Âge gestationnel, poids de naissance, IMC avant la grossesse, âge maternel, parité, antécédents paternels, saison et lieu de naissance	Cryptorchidie naissance DDE lait>med OR=2,16 [0,94-4,98] 3 mois DDE lait>med OR=1,16 [0,35-3,38] Pas de différence de concentrations dans le sang de cordon entre cas et témoins

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Carmichael et coll., 2010 États-Unis Cas-témoins nichée dans une cohorte 2003	28 nouveau-nés mâles	20 cas d'hypospadias (sur 63 identifiés dans la cohorte)	Dosage de HCB, p,p'-DDT, p,p'-DDE dans le sang maternel en milieu de grossesse HCB médiane=4,9 ng/g lipides DDT médiane=2,2 ng/g lipides DDE médiane=169 ng/g lipides chez les témoins		délai de traitement de l'échantillon, race	Hypospadias HCB pour 1 ng/g OR=0,95 [0,79-1,13] DDT pour 1 ng/g OR=1,00 [0,99-1,01] DDE pour 10 ng/g OR=1,00 [0,95-1,00]
Giordano et coll., 2010 Italie Cas-témoins 2005-2007	80 enfants mâles de 24 mois (témoins)	80 cas d'hypospadias (nécessitant chirurgie)	Questionnaire sur profession et alimentation Dosage de DDE, HCB dans le sang maternel (37 cas, 21 témoins) DDE moyenne (ng/g de lipide)=0,96±0,56 (témoins) HCB moyenne (ng/g de lipide)=0,14±0,06 (témoins)		Lipides dans le sérum, âge de la mère, durée de l'allaitement maternelle	Hypospadias HCB >médiane OR=5,50 [1,24-24,31] et relation dose-réponse DDE >médiane OR=1,81 [0,47-6,91]
Ren et coll., 2011 Chine Cas-témoins 2005-2007	50 nouveau-nés sans malformations (témoins) appariés sur sexe, région, date de conception, 4 régions rurales de Chine	80 cas d'anomalies du tube neural (registre)	Dosage de DDT, DDE, α -, β - et γ -HCH, α -endosulfan, HCB dans le placenta Niveaux chez témoins p,p' DDE médiane (ng/g lipides)=51 o,p' DDE médiane=0,72 α -HCH médiane=0,96		Profession, âge, niveau d'études, parité, région, supplémentation acide folique, tabac passif, fièvre, saison de conception, sexe	Anomalies du tube neural o,p'-DDT >médiane OR=5,19 [1,7-15,8] α -HCH >médiane OR=3,89 [1,3-11,9] γ -HCH >médiane OR=11,75 [3,0-46,9] α -endosulfan >médiane OR=3,26 [1,1-9,7]

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
DURÉE DE GESTATION, CROISSANCE FŒTALE						
Longnecker et coll., 2001 États-Unis Transversale 1959-1968	<i>US Collaborative Perinatal Project (CPP)</i> 44 000 enfants nés entre 1959 et 1968 2 380 enfants avec données complètes	361 prématurés et 221 retards de croissance intra-utérins (SGA)	Prélèvement de sang pendant la grossesse Biomarqueur sérique DDE, p-p'-DDE médiane : 25 µg/l		Centre, sexe, consommation tabac, taille et IMC mère, gain de poids pendant la grossesse, âge et CSP maternels, parité, suivi de grossesse, lipides sanguins	Relation avec poids de naissance <2 500 g (selon quintiles) : <15 µg/l OR=1 ; 15-29 µg/l OR= 2,0 30-44 µg/l OR=2,3 ; 45-59 µg/l OR=2,9 ; >60 µg/l OR=4,1 p<0,0001 Relation avec retard de croissance (selon quintiles) : OR 1 ; 1,9 ; 1,7 ; 1,6 ; 2,6 ; p=0,04 Relation avec prématurité (selon quintiles) : OR 1 ; 1,5 ; 1,6 ; 2,5 ; 3,1 ; p<0,0001 Tendances significatives
Khanjani et Sim, 2006 Australie Transversale 1990-	Échantillon aléatoire de 815 femmes allaitantes, primipares, naissances uniques	49 prématurés et 113 retards de croissance intra-utérins	Dosage DDT, DDE dans le lait maternel, 6-12 semaines postpartum		Âge de la mère, poids, niveau d'études, tabagisme et consommation d'alcool pendant la grossesse	Pas d'association avec la prématurité (DDE) Faible RR=1,0 Moyen RR= 0,85 [0,39-1,84] Élevé RR=1,03 [0,46-2,29] Pas d'association avec un retard de croissance (DDE) Faible RR=1,0 Moyen RR=1,21 [0,73-2,00] Élevé RR=0,79 [0,45-1,39]
Sagiv et coll., 2007 États-Unis Transversale 1993-1998	Population vivant près d'un site pollué par des PCBs 722 enfants nés entre 1993 et 1998	Poids de naissance, taille, périmètre crânien	Dosage du DDE et HCB dans le sang de cordon Niveaux médians : p,p'-DDE=0,30 ng/g lipides HCB=0,023ng/g lipides		Âge gestationnel, sexe, année de naissance et (pour la mère) âge, race, parité, taille, IMC avant la grossesse, tabagisme, consommation de poissons locaux	Pas d'association avec le poids de naissance, la taille et le périmètre crânien

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Wolff et coll., 2007 États-Unis Cohorte prospective <i>Children's Environmental Health Study</i> 1998-2002	404 paires mère-enfant de l'hôpital Mount Sinai (New York)	Poids et taille à la naissance, périmètre crânien, durée de la grossesse	Questionnaire + dosage sanguin de DDE (n=194) DDE médiane=0,64 µg/l	Exposition au DDE	Âge maternel, ethnicité, IMC maternel, prise de poids pendant la grossesse, sexe, âge gestationnel	Association entre DDE élevé et diminution du poids de naissance (-98 g/ log10 DDE, p=0,096) et du périmètre crânien (-0,54 g/log10 DDE, p=0,030) Pas d'association avec la taille, l'index pondéral ou la durée de gestation
NEURODÉVELOPPEMENT						
Roberts et coll., 2007 États-Unis Cas-témoins	269 746 naissances vivantes uniques entre 1996 et 1998 enregistrées par le <i>California Center for Health statistics</i> groupe témoin : 15 nouveau-nés vivants, à terme et de poids normal appariés à chaque cas sur date de conception (n=6 975)	465 enfants avec troubles autistiques (<i>autism spectrum disorders - ASD</i>) Source : <i>California Department of Developmental Services</i>	Exposition de proximité estimée par géocodage (résidence de la mère) et reliée aux différents stades de gestation avec quantités estimées Source : <i>California Department of Pesticide Regulation</i>	Exposition aux pesticides utilisés en zone agricole en Californie (1995-1999) 54 pesticides dont organochlorés, organophosphorés, pyréthrinoides, carbamates, thiocarbamates	Niveau d'études de la mère, ethnicité, région de diagnostic	ASD est associé à une proximité résidentielle d'une zone agricole (organochlorés) de la mère pendant la période d'embryogenèse du système nerveux central (une à 8 semaines de grossesse) Pour une mère habitant à 500 mètres de la zone d'épandage et pour la plus forte dose d'organochlorés : OR=6,1 [2,4-15,3] Le risque d'ASD augmente avec la quantité d'organochlorés épandus et décroît avec la distance résidence-champs
Sagiv et coll., 2008 États-Unis Cohorte prospective 1993-1998	Population vivant près d'un site pollué par des PCBs ; 542 enfants nés entre 1993 et 1998	Évaluation par les <i>Neonatal Behavioral Assessment Scales</i> (NBAS) à la naissance et à 2 semaines de vie Mesure de comportement des enfants : attention, régulation de son état émotionnel, fonction motrice	Dosage du p,p'-DDE dans le sang de cordon Médiane 0,30 ng/g lipides		Âge de l'enfant, année de naissance, délai dernière prise de nourriture, examineur, âge maternel, tabagisme, éducation, statut marital, allaitement, parité, revenu, risque obstétrique	Association inverse avec les mesures de l'attention (tendance mais pas significative) Association avec les items de régulation émotionnelle : <i>consolability, self quieting</i> (tendance à la limite de la significativité), irritabilité (tendance significative p=0,03) Pas d'association cohérente avec les mesures de motricité

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Torres-Sanchez et coll., 2007 Mexique Cohorte prospective 2001-2005	Cohorte de femmes de l'État de Morelos, incluses au moment de la visite prénuptiale (n=772)	Évaluation du neuro-développement des enfants à 1, 3, 6 et 12 mois par les <i>Bayley Scales of Infant Development</i> (BSID-II), 244 enfants suivis	Dosage du p,p'-DDE et p,p'-DDT dans le sang maternel avant la grossesse et chaque trimestre de la grossesse Moyenne géométrique DDE 3e trimestre=7,8 µg/l	Zone de résidence où le DDT a été utilisé jusqu'en 1998 pour combattre la malaria	Poids de naissance, âge à l'évaluation, allaitement maternel, et score HOME (<i>Home Observation for Measurement of the Environment</i>) à six mois	Développement psychomoteur À 12 mois, association avec la concentration de DDE au 1er trimestre (p=0,02) (NS au 2e et 3e trimestre) Développement cognitif Pas d'association
Torres-Sanchez et coll., 2009 Mexique Cohorte prospective 2001-2005 (suivi de Torres-Sanchez, 2007)	Cohorte de femmes de l'État de Morelos, incluses au moment de la visite prénuptiale (n=772)	Évaluation du neuro-développement des enfants à 12, 18, 24 et 30 mois (270 enfants) Outils : <i>Bayley Scales of Infant Development</i> (BSID-II)	Dosage du p,p'-DDE et p,p'-DDT dans le sang maternel chaque trimestre de la grossesse		Poids de naissance, sexe, âge à l'évaluation, âge de la mère, allaitement maternel, périmètre crânien et taille à l'évaluation, score HOME et QI maternel	Développement psychomoteur Pas d'association avec exposition prénatale au DDE au-delà de 12 mois Développement cognitif Pas d'association
Dallaire et coll., 2012 France Cohorte prospective 2005-2007	Suivi d'un sous-groupe d'enfants (n=153) d'une cohorte mère-enfant (n=1 068) en Guadeloupe	Évaluation à 7 mois du développement cognitif (<i>Fagan test</i>) et moteur (<i>Brunet-Lézine</i>)	Dosage du chlordécone dans le sang de cordon (3 catégories : ≤LD, ≤médiane, >médiane) Dosage dans le lait maternel Estimation apports alimentaires en chlordécone		IMC maternel, infections vaginales et prise de médicaments pendant la grossesse, concentrations de DHA, score HOME, sexe	Diminution des scores de préférence pour la nouveauté (p=0,02) et motricité fine (p<0,01) avec des niveaux croissants d'exposition prénatale au chlordécone Association marginale (p=0,07) entre apports alimentaires estimés et diminution des scores de développement cognitif

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
CROISSANCE POSTNATALE						
Gladen et coll., 2000 États-Unis, Caroline du Nord Cohorte prospective 1978-1982	Population générale 594 enfants nés entre 1978 et 1982 en Caroline du Nord	Mesure du poids et stade pubertaire annuellement jusqu'à 10-15 ans	Dosage du p,p'-DDE dans prélèvements (lait et sang maternel, sang cordon et placenta) et construction d'index d'exposition prénatale et par allaitement		Âge enfant, poids maternel, race, allaitement	Les fils de mères ayant des concentrations de DDE >4 ppm lipides sont 6,3 cm plus grands et 6,9 kg plus lourds à la puberté que les fils de mères ayant des concentrations de 0 à 1 ppm Pas d'effet de l'exposition par allaitement, pas d'effet chez les filles
Karmaus et coll., 2002 Allemagne Transversale 1995-1997	Population générale 343 enfants vus en 1995, 1996 et 1997	Mesures taille et poids à l'âge de 8 ans, 9 et 10 ans Collecte rétrospective Mesures depuis la naissance	Dosage du DDE dans le sang à l'âge de 8 ans		Âge maternel, niveau d'études, taille (père, mère), tabac, allaitement, âge enfant, poids et rang de naissance, IMC au dernier examen	Diminution de 1,8 cm (p=0,02) de la taille chez les filles appartenant au dernier quartile de concentration de DDE à l'âge de 8 ans (>0,44 µg/l) comparées au 1er quartile (<0,2 µg/l) Pas de lien chez les garçons Pas d'association à 9 et 10 ans
Gladen et coll., 2004 États-Unis, Philadelphie Cohorte prospective 1959-1966	304 garçons nés entre 1961 et 1965 à Philadelphie (<i>US Collaborative Perinatal Project</i>)	Paramètres anthropométriques : taille, poids, plis cutanés mesurés jusqu'à 20 ans (jusqu'à 6 fois)	Dosages de p,p'-DDE, p,p'-DDT, o,p'-DDT dans le sang maternel pendant la grossesse p,p'-DDE médiane=5,7 µg/g p,p'- DDT médiane=1,9 µg/g o,p'-DDT médiane=0,14 µg/g lipides		Âge de l'enfant, rang de naissance, race, âge, taille et IMC maternels, allaitement, tabagisme, CSP	Pas d'association entre concentrations de DDE prénatal et paramètres anthropométriques

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Ribas-Fito et coll., 2006 États-Unis Cohorte prospective 1959-1966	1 712 enfants du <i>US Collaborative Perinatal Project</i> (CPP)	Taille à 1, 4 et 7 ans	Dosage du p,p'-DDE dans le sang maternel prélevé pendant la grossesse [p,p' DDE] médiane=24,4 µg/l [p,p' DDE] médiane=3 µg/g de lipide		Âge de l'enfant, sexe, race, âge, taille et IMC maternels, parité, tabagisme, CSP, centre, lipides	Diminution de la taille en fonction de l'exposition au DDE la plus élevée (>60 µg/l) <i>versus</i> la plus basse (<15 µg/l) à 1, 4 et 7 ans=-2,21 cm (p<0,05) Effets limités aux afro-américaines (plus exposées), pas de changement dans les classes inférieures d'exposition
Jusko et coll., 2006 États-Unis, Californie Cohorte prospective (<i>Child Health and Development Study</i>) 1964-1969	Échantillon de 399 enfants suivis depuis la naissance (nés entre 1964 et 1969)	Poids, taille, périmètre crânien à la naissance, âge gestationnel, paramètres anthropométriques à 5 ans	Dosages de p,p'-DDE, p,p'-DDT, o,p'-DDT dans le sang maternel pendant la grossesse Médianes : [p,p' DDE]=5,88 µg/g lipides [p,p' DDT]=1,6 µg/g lipides [o,p' DDT]=0,20 µg/g lipides		IMC maternel, taille, race, qualité du suivi prénatal	Augmentation (légère) de la durée de grossesse avec p,p'-DDT et o,p'-DDT Augmentation du périmètre crânien du 25e percentile au 75e percentile [p,p' DDE] à 5 ans : +2 mm (p <0,05) Pas d'association avec les autres paramètres
Smink et coll., 2008 Espagne Cohorte prospective 1997	405 paires mère-enfant incluses en 1997 en cours de grossesse à Menorca, Espagne (prématurés exclus)	Taille et poids des enfants à 6,5 ans	Dosages du HCB, p,p'-DDE, p,p'-DDT dans le sang du cordon Médianes : [HCB]=0,68 µg/l [p,p' DDE]=1,03 µg/l [p,p' DDT]=0,08 µg/l		Âge de la mère, taille, surpoids ou obésité avant la grossesse, éducation, parité, sexe et âge de l'enfant	Association entre exposition prénatale au HCB et surpoids et obésité à 6,5 ans Surpoids OR=1,69 [1,05-2,72] Obésité OR=2,02 [1,06-3,85] et prise en compte des autres organochlorés

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Verhulst et coll., 2009 Belgique Cohorte prospective 2002-2004	138 enfants nés à terme entre 2002 et 2004 à Anvers ou en Flandre rurale	Poids et taille à la naissance et 12, 18, 24, 30 et 36 mois	Dosage du DDE et du HCB dans le sang de cordon Moyennes : [DDE]=0,212 µg/g lipides [HCB]=0,034 µg/g lipides		Âge de l'enfant, poids de naissance, tabagisme et interactions	Interaction entre DDE, âge de l'enfant et tabagisme Association entre exposition intra-utérine au DDE et légère augmentation IMC à 3 ans (mères non fumeuses)
Cupul-Uicab et coll., 2010 Mexique Cohorte prospective 2002-2003	788 paires mère-enfant (mâles), enfants nés en 2002-2003 au Chiapas	Poids et taille mesurés jusqu'en 2004-2005 (suivi moyen 18 mois)	Dosage de p,p'-DDE et p,p'-DDT dans le sang maternel prélevé postpartum Médiane : DDE=2,7 µg/g lipides DDT=0,3 µg/g lipides	Exposition environnementale Région du Chiapas où DDT utilisé régulièrement	Hôpital de naissance, résidence rurale, niveau études mère, IMC avant la grossesse, tabac pendant la grossesse, âge gestationnel	Pas d'association entre taille, poids, IMC et exposition prénatale à des concentrations élevées de p,p' DDE (>9,0 µg/g lipides) <i>versus</i> moins élevées (<3,0 µg/g lipides)
Mendez et coll., 2011 Espagne Cohorte prospective INMA 2004-2006	518 paires mère-enfant recrutées en 2004-2006	Croissance rapide dans les 6 premiers mois et IMC à 14 mois	Dosage de DDT, DDE, HCB et β-HCH dans le sang maternel pendant le 1er trimestre de la grossesse DDE=0,125 µg/g lipides HCB=0,023 µg/g β-HCH=0,018 µg/g (enfant croissance lente) DDE=0,136 µg/g de lipides HCB=0,026 µg/g β-HCH=0,020 µg/g (enfant croissance rapide)		Âge à l'évaluation, âge gestationnel, allaitement à 6 mois, rang de naissance, tabagisme maternel, éducation et âge maternel	Association entre croissance rapide et concentration de DDE supérieure au 1er quartile (mères poids normal) RR (quartile le plus élevé)=2,47 [1,22-5,00] Pas d'association pour les mères obèses Association entre augmentation de l'IMC à 14 mois et [DDE] Pas d'association avec HCB ou β-HCH

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Valvi et coll., 2012 Espagne Cohorte prospective 1997-1998	344 paires mère-enfant incluses en prénatal entre 1997 et 1998 à Menorca, Espagne	Poids, taille jusqu'à l'âge de 6,5 ans Surpoids à 6,5 ans (IMC>85e percentile, référence OMS)	Dosage de DDE et DDT dans le sang de cordon Questionnaire sur alimentation enfants (apports en graisses) DDE moyenne G=1,06 µg/l DDT moyenne G=0,08 µg/l		Poids de naissance, parité, IMC de la mère avant la grossesse, éducation et classe sociale, tabagisme pendant la grossesse, âge à l'accouchement, allaitement	Augmentation du risque de surpoids dans le 2nd tertile d'exposition au DDE [0,7-1,5 µg/l] : RR=1,67 [1,10-2,55] comparé au 1er tertile (<0,7 µg/l) Association plus forte avec le DDE chez les filles Association avec le DDT chez les garçons uniquement, et chez les enfants avec une alimentation riche en graisses

^a AGD1 : *Anterior base of penis anus* ; ^b AGD2 : *Posterior base of penis anus* ; ^c ASD : *Posterior of scrotum anus* ; ^d PW : *penis width* ; ^e PL : *penis length*

OR : *odds ratio* ; RR : *risque relatif* ; IMC : *indice de masse corporelle*