UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE RANGUEIL

Année 2017 2017 TOU3 1128

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement

par

Barbara ROSENBLATT

Le 3 octobre 2017

Exposition aux pesticides autorisés en France en 2016 : quels risques pour la grossesse et l'enfant à naître?

Une revue systématique de la littérature.

Directeur de thèse : Madame le Docteur Virginie QUENTIN

JURY:

Monsieur le Professeur Pierre MESTHÉ	**Président**
Madame le Docteur Brigitte ESCOURROU	**Assesseur**
Madame le Docteur Anne FREYENS	**Assesseur**
Monsieur le Docteur Jean-Paul CARME	**Assesseur**
Madame le Docteur Virginie QUENTIN	**Assesseur**

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER

TABLEAU du PERSONNEL HU

des Facultés de Médecine du l'Université Paul Sabatier

au 1er septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri
Professeur Honoraire	M. GEDEON André
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques
Professeur Honoraire	M. RIBET André
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. BERNADET
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. COMBELLES
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis
Professeur CONTÉ Jean
Professeur MURAT
Professeur MANELFE Claude
Professeur LOUVET P.
Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur CARATERO Claude
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur COSTAGLIOLA Michel
Professeur ADER Jean-Louis
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur LARENG Louis
Professeur JOFFRE Francis
Professeur BONEU Bernard
Professeur DABERNAT Henri
Professeur BOCCALON Henri
Professeur MAZIERES Bernard
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur SIMON Jacques
Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur ARBUS Louis
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur MOSCOVICI Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex **Doyen : D. CARRIE**

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie

P.U. - P.H.
2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Christophe	Hépato-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépato-Gastro-Entérologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale
M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale
POUTRAIN Jean-Christophe

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex — **Doyen : E. SERRANO**

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis	Hépato-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L
Pr WOISARD Virginie

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. MONTOYA Richard	Physiologie
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry	

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne
Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan

Octobre 2016

REMERCIEMENTS

À notre président de jury,

Monsieur le Professeur Pierre MESTHÉ, Professeur des Universités de Médecine Générale, Médecin Généraliste,

Vous nous avez fait l'honneur de présider ce jury. Nous vous remercions pour votre dévouement et votre implication dans la formation des internes de Médecine Générale de Toulouse. Soyez assuré de notre plus profond respect.

À nos maîtres et juges,

Madame le Docteur Brigitte ESCOURROU, Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale, Médecin Généraliste,

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de siéger à ce jury. Nous vous remercions pour l'enseignement dont vous nous avez fait bénéficier durant notre cursus de Médecine Générale. Nous avons été très sensibles à votre soutien dans la réalisation de ce travail de thèse et la validation de notre DES. Veuillez trouver en ces lignes l'expression de notre sincère reconnaissance.

Madame le Docteur Anne FREYENS Maître de Conférences Associé de Médecine Générale, Médecin Généraliste,

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de siéger à ce jury. Nous vous remercions pour l'enseignement en Médecine Générale que vous nous avez délivré et pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail. Soyez assurée de notre sincère considération.

Monsieur le Docteur Jean-Paul CARME, Médecin Généraliste,

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury. J'ai eu la chance de pouvoir apprendre à vos côtés au cours de mon internat. J'ai beaucoup apprécié la qualité de votre encadrement mais également votre disponibilité et votre bienveillance. Vous m'avez apporté une aide très précieuse au cours de mon cursus de Médecine Générale**.** Veuillez trouver en ces lignes l'expression de ma sincère gratitude.

À ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Virginie QUENTIN, Médecin Généraliste,

Je te suis très reconnaissante d'avoir accepté ce « défi » de me diriger sur ce sujet dans un temps imparti. Merci pour ton aide, ta patience, et ta bienveillance et pour avoir su me rassurer quand il le fallait. Merci également pour ta confiance lorsque tu me confies ta patientèle.

A Monsieur le Docteur Michel FERLY, Médecin Rhumatologue, Médecin du Travail en Agriculture

Pour des raisons indépendantes de notre volonté vous n'avez pu siéger à ce jury, mais je tenais à vous remercier de votre aide dans la réalisation de ce travail et de l'intérêt que vous lui avez porté.

A Madame, Jocelyne CHIROUZE, Infirmière en Santé au Travail à la MSA Midi-Pyrénées

Je te remercie pour ton aide dans la réalisation de ce travail, ta disponibilité et ta gentillesse

REMERCIEMENTS PERSONNELS

À Nanou, ma petite sœur, pour tout ce que nous partageons, la vie ne serait pas la même sans toi.

À Éric pour ta présence à mes côtés durant ces longues années d'études.

À mon père, pour ton soutien et ton amour.

À Kattalin et Benoît, merci pour votre hospitalité, votre gentillesse, votre aide dans de si nombreuses circonstances.

À Julie, Olivier, Robin et Aurore, pour votre accueil toujours chaleureux et pour tous ces bons moments partagés avec vous.

À ma famille paternelle, à mes cousins et cousines pour cette belle complicité qui nous unit, à mes oncles et tantes qui me font me sentir si bien entourée, et à toute la nouvelle génération de petits-cousins !

À ma famille maternelle, PapaDoudou et Mamidou, mes oncles et tantes, mes cousins, avec une pensée toute particulière pour Roland.

À la famille Gautier/Combes, qui a cette façon si singulière et agréable de vous accueillir.

À la colocation des Crouzettes : Bulle, Valentin, Mr Tuttle, Hervé,… merci pour votre accueil, une part non négligeable de ce travail a été écrite chez vous!

À mes amis du lycée : Audrey, Benjamin, Julien, Nicolas et leurs pièces rapportées: Nicolas L. et l'adorable petit Charles, Pauline et Claire.

À Estelle, et au temps révolu mais si plaisant du « club des 15 ».

Aux chouettes rencontres de la médiathèque, Boris et Mathieu.

À Bénédicte, ma complice durant l'externat et pour la préparation de l'ECN.

À tous mes co-internes : Marie G., les co-internes cadurciens et tout particulièrement Albertine, Bastien, Laure, Marie P., Pauline, (quel été 2012 mémorable !), mes co-internes de pédiatrie : re-Bastien, Coralie, et le trio de choc de l'Oncopole : Flore, Marie P-J et Maylis, merci les filles pour votre compréhension lors de ce semestre si particulier pour moi.

Aux amis de mes parents, Jean-Pierre et Isabelle, Cathy et Miguel, Anita, Jeannot et Anne, qui me connaissent depuis si longtemps…merci de continuer à me suivre.

A Tatie Belle et Tonton, merci d'avoir choisi de continuer à faire partie de ma vie.

Aux médecins et aux équipes paramédicales que j'ai rencontrées durant mon internat, qui m'ont formée et accueillie en leur sein avec toujours beaucoup de bienveillance.

Un merci tout particulier à Marie P. pour ses conseils pratiques, à Bulle pour l'aide technique informatique, et à Julie pour ses patientes relectures.

Et enfin à Bambou pour son soutien silencieux (quoique…) mais bien réel.

« Puisque l'aube grandit, puisque voici l'aurore »

P. Verlaine

À ma Mère,

« J'entends vibrer ta voix dans tous les bruits du monde »

P. Eluard

À Mimi,

À Matthieu,

À Sarah,

TABLE DES MATIERES

I. Introduction **5**

II. Objectif **7**

III. Matériel et méthode **8**

A. Critères de sélection 8

1. Critères d'inclusion 8

2. Critères d'exclusion 10

B. Stratégie de recherche 10

1. Recherche par bases de données 10

2. Recherche manuelle 12

C. Sélection des études 14

D. Recueil des données 14

E. Évaluation des études 15

F. Analyse des données 15

IV. Résultats **16**

A. Sélection des études 16

B. Articles inclus et principaux résultats 16

V. Discussion **32**

A. Forces et limites de la revue 32

1. Limites 32

2. Forces 33

B. Discussion des résultats 33

1. La femme enceinte 33

2. Les issues de grossesse 33

3. L'enfant à naître 35

a). Chlorpyrifos 35

b). Pesticides pyréthrinoïdes 39

c). Autres pesticides 40

4. Le type d'exposition 41

a). Professionnelle 41

b). Résidentielle par proximité avec les zones d'applications 42

c). Environnementale globale 42

5. L'évaluation de l'exposition 42
C. Pistes de prévention pour le Médecin Généraliste 43
VI. Conclusion 45
Bibliographie..... 46

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Bases de données et équations de recherche 11
Tableau 2 : Équations de la recherche manuelle 12
Tableau 3 : Tableau récapitulatif des études françaises 18
Tableau 4 : Tableau récapitulatif des études internationales 19

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Diagramme de flux 17

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Grille STROBE 56
Annexe 2 : Grille de classification générale du niveau de preuve d'une étude (HAS)..... 59
Annexe 3 : Infographie « Toxic Environmental Agents » (ACOG) 60

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACOG : *American College of Obstetricians and Gynecologists*

ADHD : *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*

AHS : *Agricultural Health Study*

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

BDSP : Base de données en santé publique

CCCEH : *Columbia Center for Children's Environmental Health*

CHAMACOS : *Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas*

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CISMeF : Catalogues et Index des Sites Médicaux de langue Française

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

EDP Sciences: Édition Diffusion Presse Sciences

EFSA : European Food Safety Authority

ENRIECO : *Environmental Health Risks in European Birth Cohorts*.

HAS : Haute Autorité de Santé

INERIS : Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques

INMA : Institut National de Médecine Agricole

Inpes : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

INRS : Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles

Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

LA : Leucémie aiguë

LAM : Leucémie aiguë myéloïde

LAL : Leucémie aiguë lymphoïde

MSA : Mutualité Sociale Agricole

ORP : Observatoire des Résidus de Pesticides

PBO : Piperonyl-butoxide

PON 1 : Paraoxonase 1

PRISMA : *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

QI : Quotient Intellectuel

STROBE : *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*

SUDOC : Système Universitaire de Documentation

TCPY : 3, 5, 6-trichloro-2-pyridinol

TDAH : Troubles Déficit de l'Attention/Hyperactivité

WOS : *Web of Science*

I. Introduction

En France, les Médecins Généralistes se sentent en majorité concernés par la santé environnementale et prêts à s'investir dans la prévention, mais ne s'estiment pas toujours en capacité de le faire, voire ont un sentiment d'impuissance (1).

Les effets sanitaires des « nouveaux » facteurs environnementaux sont particulièrement sujets aux incertitudes, et au caractère fluctuant des recommandations propre à l'évolution constante des connaissances médicales.

Les pesticides en sont un exemple et la France, premier pays agricole et plus gros consommateur de pesticides en Europe, est particulièrement concernée par cette problématique (2) (3).

Le terme pesticide désigne toute substance destinée à lutter contre les nuisibles, à exercer une action sur les processus vitaux des végétaux ou à assurer leur conservation (4).

Une large utilisation de ces produits depuis plusieurs décennies a entraîné leur dispersion dans tous les milieux de l'environnement (5). L'imprégnation de la population générale, c'est-à-dire la présence des pesticides dans les fluides biologiques, est avérée (6).

Les pesticides sont, par définition, toxiques pour l'organisme contre lequel ils ont été conçus, mais ne sont jamais totalement spécifiques d'un nuisible. En témoignent les cas d'intoxications aiguës qu'elles soient professionnelles ou domestiques, accidentelles ou volontaires. Depuis les années 1980, des études épidémiologiques suggèrent qu'une exposition chronique à de plus faibles doses pourrait également être néfaste (7) (8). Certaines substances ont été interdites lorsqu'il est apparu qu'elles pouvaient avoir, même utilisées conformément aux bonnes pratiques, un effet nocif sur la santé humaine.

Le développement de l'enfant *in utero* est particulièrement sensible aux substances chimiques extérieures à l'organisme ou xénobiotiques. Une exposition durant cette fenêtre de vulnérabilité peut être responsable de pathologies ou de handicaps qui vont affecter le sujet durant sa vie entière. Les effets peuvent également se manifester à des stades ultérieurs de la vie (9) (10). Plusieurs programmes internationaux et nationaux, font de l'évaluation et de la

prévention de l'effet des facteurs environnementaux sur les populations vulnérables, en particulier les femmes enceintes, une priorité (11) (12).

Certains pesticides sont classés reprotoxiques (13), d'autres sont considérés comme potentiellement perturbateurs endocriniens (14).

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour le suivi de la grossesse préconisent uniquement la recherche des toxiques « classiques » : alcool, tabac, drogues, et médicaments tératogènes (15).
L'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) recommande « une vigilance toute particulière, tant en milieu professionnel qu'en population générale, sur l'exposition aux pesticides pendant la grossesse et une sensibilisation des médecins sur les conséquences possibles d'une exposition aux pesticides pendant la grossesse en vue d'informer les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes sur les attitudes de prévention vis-à-vis des pesticides » tout en reconnaissant que « l'ensemble des conséquences potentielles d'une exposition aux pesticides est encore insuffisamment évaluée » (7).
Une expertise collective de l'Inserm et plusieurs méta-analyses ont cherché à synthétiser les données scientifiques sur la question des effets des pesticides sur la santé (7) (8) (16). Elles étudient les risques des pesticides quels qu'ils soient. Aucune n'est spécifique du contexte français. La publication la plus récente synthétise les données disponibles jusqu'à 2012 (8). Depuis cette date, plusieurs études ont été publiées sur ce sujet qui fait l'objet d'un intérêt croissant. La réglementation française en matière de pesticides a également évolué.

Dans ce contexte, il est apparu pertinent de faire l'état des lieux des connaissances actuelles concernant les risques spécifiques auxquels sont exposées les femmes en France, dans le but d'aider le Médecin Généraliste à les informer et les conseiller lors d'un projet ou d'un suivi de grossesse.

Le choix a été fait d'étudier uniquement les pesticides actuellement autorisés car ils sont apparus plus accessibles à d'éventuelles mesures de prévention. Les pesticides interdits ne sont pas pris en compte, même lorsqu'ils sont toujours présents dans l'environnement français.

II. Objectif

L'objectif principal de ce travail est de synthétiser les données scientifiques disponibles concernant les risques que représente pour la grossesse et l'enfant à naître une exposition aux pesticides autorisés en France en 2016, dans le but d'aider le Médecin Généraliste à informer voire conseiller ses patientes, enceintes ou ayant un projet de grossesse.

III. Matériel et méthode

Une revue systématique de la littérature a été réalisée selon les recommandations internationales *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* 2009 (PRISMA) (17).

Le travail de recherche a été effectué par un seul chercheur, l'auteur de cette thèse.

A. Critères de sélection

1. Critères d'inclusion

Types d'études : études épidémiologiques observationnelles analytiques quel que soit le nombre de biais à condition qu'elles permettent de répondre à la question de recherche.

Dates de publication : entre le 1er janvier 1940 et le 31 décembre 2016.

Langues : français ou anglais, en accord avec les compétences linguistiques de l'auteur.

Population cible : d'une part la femme enceinte ou en période préconceptionnelle, d'autre part le fœtus, l'embryon ou l'enfant ayant été exposé pendant la période prénatale.

Type d'intervention : exposition de la population cible aux pesticides dont l'utilisation est autorisée en France au 31 décembre 2016.

> Type d'exposition : toute exposition qu'elle soit professionnelle ou non (résidentielle, domestique, exposition de la population générale), directe (fabrication ou utilisation des pesticides) ou indirecte (pollution des milieux de l'environnement, contamination de l'alimentation et des boissons), et quelle que soit la voie d'exposition de la mère (cutanée, respiratoire, digestive).

Type(s) de pesticide (s) : pesticide(s) utilisé(s) en France, au 31 décembre 2016, défini(s) de la façon suivante :

Substance remplissant les trois critères suivants :

- mentionnée dans le « *Compendium of Pesticide Common Names*»
- relevant de la réglementation européenne des produits phytopharmaceutiques (18) ou des biocides (19)
- autorisée sur le marché français au 31 décembre 2016 ; le statut de chaque substance ayant été déterminé grâce aux outils suivants : la base de données E-phy (20), le site internet Simmbad (21) et le site internet du Journal Officiel (22).

Les études ne précisant pas les pesticides étudiés étaient également incluses à condition qu'elles soient françaises et que l'exposition ait eu lieu après le 1er février 2016 (date de la dernière interdiction d'un pesticide en France à notre connaissance (23)).

Les pesticides représentent un vaste ensemble de substances, incluant même certains médicaments humains. Le choix a été fait de restreindre la recherche aux produits phytopharmaceutiques qui sont les pesticides les plus utilisés en France (90%). Ils sont définis comme toute substance destinée à protéger les végétaux ou à lutter contre des végétaux indésirables. Les produits relevant de la réglementation des biocides ont également été retenus, car ils peuvent être utilisés au domicile par les particuliers et sont donc susceptibles de faire facilement l'objet de mesures de prévention. Les biocides sont définis comme des substances destinées à lutter contre les organismes nuisibles (7).

Effet étudié : tout effet clinique concernant la grossesse à savoir les pathologies maternelles gravidiques, les issues de grossesse et l'état de santé de l'enfant exposé pendant la période prénatale.

Critères géographiques : études françaises et internationales.

2. Critères d'exclusion

Types d'études : études ne permettant pas de répondre à la question de recherche.

Population : le père, l'adulte exposé durant la période prénatale, en raison de l'étendue de la population cible ; les études animales étant donné l'objectif et le destinataire de la revue.

Effet étudié : effet moléculaire, biologique ou génétique sans répercussion clinique, étant donné l'objectif et le destinataire de la revue.

Types de pesticides : pesticides non autorisés en France au 31 décembre 2016, médicaments et produits à usage vétérinaire ou à usage humain, adjuvants, pesticides non définis dans une étude internationale ou dans une étude française en cas d'exposition antérieure au 1er février 2016.

Type d'exposition : intoxication volontaire, car ne permettant pas de répondre à l'objectif de prévention de la revue.

B. Stratégie de recherche

1. Recherche par bases de données

La recherche a été réalisée en janvier 2017 via internet sur les bases de données suivantes :

- Medline (Pubmed)
- *Web of Science* (WOS)
- Cochrane
- TOXLINE
- Banque de Données en Santé Publique (BDSP)

Bases de données	Équation de recherche	Dans	Limites
Medline	["*Pesticides/adverse effects*"[Mesh]] AND [["*Pregnancy Complications*"[Mesh]] OR ["*Maternal Exposure/adverse effects*"[Mesh]]]		[["1940/01/01"[PDAT] : "2016/12/31"[PDAT]) AND "*humans*"[MeSH Terms]]
WOS	[[*prenatal* OR *maternal*] AND *pesticide** AND *exposure** AND [« *adverse effect** » OR *hazard** OR « *risk factor** »] AND *human** AND [*epidemiolog** OR *cohort** OR *case-control*]]	*Topic*	*Languages : English, French, Unspecified* *Timespan* : 1940-2016
Cochrane	MeSH *descriptor*: [*Pesticides*] AND MeSH *descriptor*: [*Pregnancy Complications*]		NOT MeSH *descriptor:* [*Malaria*] *Years of publication* : 1940-2016
BDSP	[*pesticide** OR *herbicide** OR *insecticide** OR *fungicide**] AND [*pregnan** OR *gesta** OR *fetal* OR *fetus* OR *prenatal* OR *in utero* OR *offspring** OR *maternal exposure]* AND [*risk** OR *effect** OR *complication** OR *hazard**]	Tous champs	
TOXLINE	[*pesticide** OR *herbicide** OR *insecticide**] AND [*pregnan** OR *prenatal* OR *embryo* OR *newborn** OR *maternal exposure*] AND [*human* OR *humans*] AND [*risk* OR *danger** OR *adverse effect** OR *complication** OR *hazards* OR *hazardous*] AND [*epidemiology* OR *epidemiologic* OR *cohort** OR *case-control*]	*All fields*	*Years of publication*: 1940 – 2016 *Languages : English, French* *Databases : exclude* Pubmed, rePORTERTOX, KEMI RISKLINE

Tableau 1 : **Bases de données et équations de recherche**

2. Recherche manuelle

Une recherche a été effectuée via les sites internet suivants :

- Système Universitaire de Documentation (SUDOC)
- Catalogue et Index des sites médicaux de langue Française (CISMeF)
- *Google Scholar*
- HAL
- *Opengrey*
- Édition Diffusion Presse Sciences (EDP Sciences)

Moteur de recherche	Équation de recherche	Dans	Limites
Google Scholar	[*pesticide* OR *insecticide* OR *herbicide* OR *fungicide* OR *glyphosate* OR *mancozeb* OR *chlormequat* OR *chlorpyrifos* OR *cypermethrin* OR *permethrin* OR *deltamethrin*] AND [*prenatal* OR *maternal* OR *utero* OR *pregnant* OR *pregnancy* OR *gestation* OR *fetus* OR *fetal* OR *offspring* OR *embryo*]	*allintitle*	1940-2016 Français et Anglais
SUDOC	[pesticide* OR herbicide* OR insecticide* OR fongicide*] AND [grossesse* OR enceinte* OR prénatal OR foet* OR embryon*]	Tous les mots	
CISMeF	pesticides.mc[TER_MSH] AND grossesse.mc[TER_MSH]	Mots clefs	
Opengrey	[*pesticide** OR *herbicide** OR *insecticide**] AND [*pregnan** OR *gesta** OR *maternal* OR *fetus* OR *fetal* OR *embryo** OR *offspring* OR *newborn**]	Tous champs	
HAL	*pesticide** AND [*pregnan** OR *gestation**] AND *human**	Multicritères	Langues : Anglais, Français
EDP Sciences	pesticide* AND grossesse*	Partout	1940-2016

Tableau 2 : **Équations de la recherche manuelle**

Via internet, les sites institutionnels suivants ont été consultés :

- Académie Nationale de Médecine,
- Haute Autorité de Santé (HAS),
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses),
- Institut National de Médecine Agricole (INMA),
- *European Food Safety Authority* (EFSA),
- Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm),
- Institut de Veille Sanitaire (InVS),
- Institut National de l'Environnement industriel et des risques (INERIS),
- Mutualité Sociale Agricole (MSA),
- Observatoire des Résidus de Pesticides (ORP),
- PERITOX,
- Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) et notamment la base de données : « Fiches toxicologiques ».

Les publications relatives aux études suivantes ont été recherchées :

- les cohortes agricoles : AGRICAN, *Agricultural Health Study* (AHS) et le consortium international de cohortes agricoles AGRICOH,

- les cohortes mère-enfant françaises : PELAGIE, « Elfe, grandir en France », MecoExpo, HypoMeco, EDEN, Ti-moun, et le projet ENRIECO (*Environmental Health Risks in European Birth Cohorts*).

Les outils électroniques rePORTER et le Portail Epidémiologie France-*Health Databases* ont été consultés afin de rechercher des études épidémiologiques et leurs éventuelles publications.

Les banques de données des périodiques Revue du praticien de médecine générale, Quotidien du médecin et Prescrire ont été interrogées.

Les références citées ont été consultées de façon systématique pour toutes les études incluses dans la revue mais également pour tout article pour lequel une étude de la bibliographie est apparue pertinente.

C. Sélection des études

Pour chaque base de données, tous les articles retrouvés par l'équation de recherche ont été sélectionnés. Pour la recherche manuelle ont été sélectionnées toutes les études et tous les articles faisant référence dans leur titre à l'exposition aux pesticides chez la femme enceinte ou en âge de procréer.

Les doublons ont ensuite été exclus.

Une deuxième sélection en fonction des critères d'éligibilité a été effectuée après lecture des titres et/ou des résumés (si disponibles). La sélection définitive a été faite après lecture complète des études. Lors de ces deux dernières étapes, en cas de doute, la décision était prise après discussion avec le directeur de thèse.

Les motifs d'exclusion des études ont été détaillés dans les résultats.

D. Recueil des données

Pour chaque étude les données ont été extraites à l'aide d'une grille de lecture construite *a priori*. Elles ont été classées en 6 catégories :

- Référence
- Méthode
- Population
- Intervention

- Qualité de l'étude
- Principaux résultats.

E. Évaluation des études

Chaque étude a fait l'objet d'une évaluation méthodologique et d'une évaluation de la qualité de l'étude.

La qualité du rapport de l'étude a été évaluée avec la grille STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) (24) (*Annexe 1*). Elle permet d'évaluer la qualité du rapport par un questionnaire rédactionnel comportant 34 items. Le choix a été fait de présenter son résultat sous la forme d'une notation en faisant le rapport du nombre d'items présents sur le nombre d'items totaux. Pour plus de lisibilité le résultat a été ramené à une note sur 10.

La qualité méthodologique a été évaluée à l'aide de la grille « Classification générale de niveau de preuve d'une étude » de la HAS (25)(*Annexe 2*). Pour chaque étude, le niveau a été défini comme faible, intermédiaire ou fort.

F. Analyse des données

Les résultats de chaque étude ont été triés selon leur significativité statistique (résultat « statistiquement significatif », « non significatif », « non précisé ») et selon le niveau de preuve de l'étude. Ils ont été présentés dans un tableau récapitulatif afin d'obtenir une vision globale des résultats de la revue.

Une synthèse a été réalisée par comparaison et rapprochement des données recueillies dans les tableaux.

IV. Résultats

A. Sélection des études

Au total, la recherche a permis d'obtenir 1889 articles. Il persistait 1531 articles après extraction des doublons.

Après lecture des titres et des résumés, 66 articles ont été sélectionnés pour lecture intégrale; 22 ont été retenus après lecture complète. Un article n'a pas pu être obtenu.

Les données concernant la sélection des articles ont été présentées sous la forme d'un diagramme de flux (*Figure 1*).

B. Articles inclus et principaux résultats

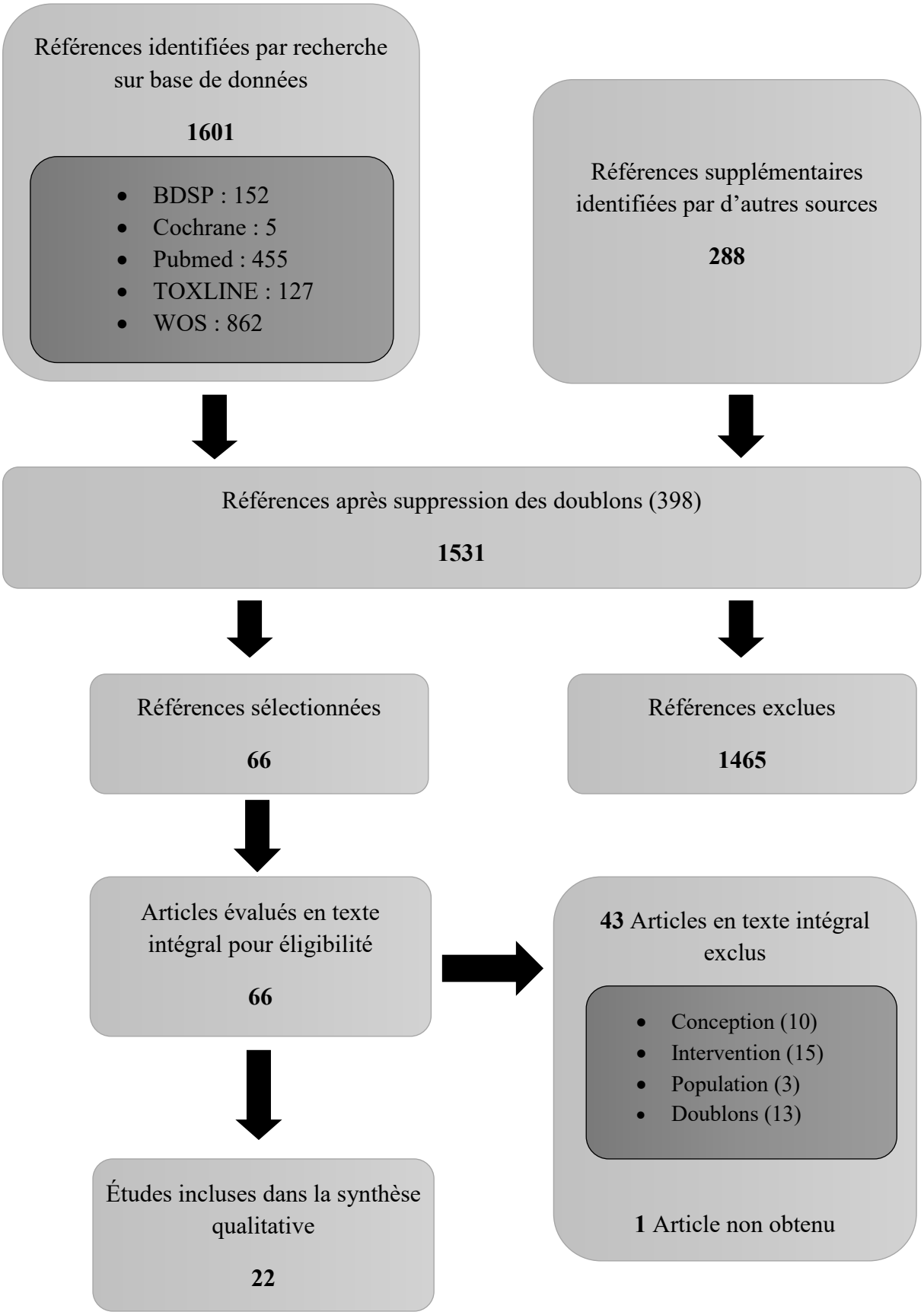
Parmi les 22 articles inclus, 21 sont des publications et un appartient à la littérature grise (thèse).

Deux études sont françaises, et concernent 2 régions à forte activité agricole, la Bretagne et la Picardie. Vingt publications sont internationales, toutes américaines, essentiellement étatsuniennes, les populations étudiées sont issues de zones à forte activité agricole (Californie) ou urbaines (New-York).

La sélection comprend 8 études cas-témoins et 14 études de cohorte. Pour ces dernières, la moitié des articles (soit 7 publications) concerne une seule population, la cohorte urbaine étatsunienne *Columbia Center for Children's Environmental Health* (CCCEH) (26).

L'analyse détaillée des études retenues a été présentée sous forme de tableaux (*Tableaux 3 et 4*).

Figure 1 **: Diagramme de flux**



Référence	Méthode	Population	Intervention	Qualité de l'étude	Principaux résultats
Etude des effets de l'exposition aux pesticides en Picardie sur le développement fœtal: utilisation du méconium (cohorte MecoExpo) Mayhoub 2013 (27)	Cohorte	Picardie (France) Sous-cohorte de 293 couples mère-nouveau-né inclus entre 2011 et 2012	**Exposition** : Toutes sources confondues **Pesticides étudiés :** Deltaméthrine, Cyperméthrine 2,4, MCPA, **Mesure de l'exposition :** Substance ou métabolite dans le méconium (reflet des 2 derniers trimestres) **Effet de santé étudié :** Développement fœtal	**STROBE** : 8,6/10 **Biais, limites** : - faible nombre d'exposés pour certains pesticides - confusion (facteurs non étudiés : revenu, origine ethnique, ou ayant reçus peu de réponses : drogue, alcool) - comparabilité entre la sous-cohorte et la cohorte non précisée **Niveau de preuve intermédiaire**	**Résultats significatifs** : **Age gestationnel plus court chez les nouveau-nés imprégnés par la deltaméthrine** **Résultats non significatifs** : Restriction de la croissance fœtale pour la taille de naissance chez les nouveau-nés imprégnés à la cyperméthrine.
Pyrethroid insecticide exposure and cognitive developmental disabilities in children: The PELAGIE mother–child cohort Viel et *al.* 2015 (28)	Cohorte	Bretagne (France) 287 couples mère-enfant issus de la cohorte PELAGIE, inclus entre 2002 et 2006	**Exposition :** Toutes sources confondues **Pesticide étudié :** Deltaméthrine **Mesure de l'exposition** : Métabolites urinaires entre 6 et 19 semaines de grossesse **Effet de santé étudié :** Développement à 6 ans	**STROBE :** 9/10 **Biais, limites :** - classement : mesure de l'exposition (limites des métabolites urinaires) - perdus de vue **Niveau de preuve fort**	**Aucune association significative** **Résultats non significatifs** : Diminution de l'indice de mémoire de travail

Tableau 3 **: Tableau récapitulatif des études françaises**

Référence	Méthode	Population	Intervention	Qualité de l'étude	Principaux résultats
Association of in Utero Organophosphate Pesticide Exposure and Fetal Growth and Length of Gestation in an Agricultural Population Eskenazi et *al.* 2004 (29)	Cohorte	Vallée de la Salinas, Californie (États-Unis) 488 couples mère-enfant issus de la cohorte CHAMACOS (*Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salina*s) : cohorte de femmes enceintes d'origine hispanique, à bas revenus, vivant dans une communauté agricole, incluses entre 1999 et 2000	**Exposition** : Toutes sources confondues y compris professionnelle **Pesticides étudiés :** Chlorpyrifos **Mesure de l'exposition** : Métabolite urinaire à 2 reprises pendant la grossesse **Effet étudié :** Développement fœtal	**STROBE** : 8,7/10 **Biais, limites** : - sélection (grossesses à bas risque uniquement) **Niveau de preuve fort**	**Aucune association significative** **Résultats non significatifs :** - diminution de la durée de grossesse (chez les sujets faiblement exposés, mais pas chez les sujets fortement exposés) - augmentation du poids et de la taille naissance (chez les sujets fortement exposés)
In utero pesticide exposure, maternal paraoxonase activity, and head circumference Berkowitz et *al.* 2004 (30)	Cohorte	New-York (États-Unis) 404 couples mère-nouveau-né, issus d'une cohorte multiethnique de femmes enceintes, primipares, accouchant à l'hôpital *Mount Sinaï*, incluses entre 1998 et 2002	**Exposition :** Environnementale (toutes sources) **Pesticide étudié :** Chlorpyrifos **Mesure de l'exposition :** Métabolite urinaire au 1er trimestre **Effet de santé étudié :** Développement fœtal	**STROBE** : 7,8/10 **Biais :** - sélection (monocentrique, grossesses à bas risque uniquement, primipares uniquement) **Niveau de preuve intermédiaire**	**Résultats significatifs :** **Diminution légère du périmètre crânien à la naissance, chez les femmes ayant un taux activité de PON1 (paraoxonase 1) bas, pour le sous-groupe d'exposition la plus élevée**

Agricultural pesticide use and childhood cancer in California Reynolds et *al.* 2005 (31)	Cas-témoins	Californie (États-Unis) **Cas** : enfants nés entre 1990 et 1997, atteints d'un cancer < 5ans (figurant sur le registre des cancers de l'état), dont l'adresse maternelle à la naissance est géocodable **Témoins** : enfants appariés sur la date de naissance et le sexe, dont l'adresse maternelle à la naissance est en Californie et géocodable N = 2189/4335	**Exposition** : Résidentielle (proximité des zones d'application) durant toute la grossesse **Pesticide étudié** : Chlorothalonil **Mesure de l'exposition** : Géocodage de l'adresse maternelle et utilisation de la base de données *Pesticide Use Report.* **Effet de santé étudié :** Cancers pédiatriques	**STROBE** : 6,9 /10 **Biais, limites** : - nombre faible d'enfants ayant eu une exposition élevée - sélection (adresse rurale plus difficile à géocoder) - classement (adresse de naissance différente du début de grossesse, pas de prise en compte des conditions d'application) **Niveau de preuve fort**	**Aucune association significative** **Résultats non significatifs** Risque augmenté de : - leucémie aiguë de l'enfant < 5ans - tumeurs du système nerveux central de l'enfant < 5 ans, (pour la catégorie d'exposition la plus élevée uniquement)
Biomarkers in assessing residential insecticide exposures during pregnancy and effects on fetal growth Whyatt et *al.* 2005 (32)	Cohorte	Manhattan et South Bronx, New-York (États-Unis) 571 couples mère-enfant issus de la cohorte CCCEH : cohorte de femmes enceintes, âgées de 18 à 35 ans, urbaines, appartenant à des minorités ethniques (afro-américaines et dominicaines), non fumeuses, incluses entre 1998 et 2004	**Exposition :** Environnementale (toutes sources confondues) **Pesticide étudié :** Chlorpyrifos **Mesure de l'exposition :** Analyse de l'air intérieur 48h au 3ème trimestre et biomarqueur sur le sang maternel et du cordon à la naissance **Effet de santé étudié :** Croissance fœtale	**STROBE** : 7 /10 **Biais, limites** : - sélection (grossesses à bas risque) **Niveau de preuve fort**	**Résultats significatifs :** **- diminution du poids de naissance** **- diminution de la taille de naissance avec une relation dose-effet** uniquement chez les enfants nés avant 2001 (interdiction de l'utilisation domestique du chlorpyrifos)

Neural Tube Defects and Maternal Residential Proximity to Agricultural Pesticide Applications Rull et *al.* 2006 (33)	Cas-témoins	Californie (États-Unis) Mise en commun de la population de 2 études cas-témoins du *California Birth Defects Monitoring Program.* **Cas :** enfants atteints d'anomalies du tube neural nés entre 1987 et 1991, en Californie **Témoins** : enfants sélectionnés aléatoirement parmi les naissances uniques et les morts périnatales, non porteurs de malformations congénitales, entre 1987 et 1991 en Californie N= 731/940	**Exposition :** Résidentielle (proximité des zones d'application), pendant 2 mois en périconceptionnel. **Pesticides étudiés :** Napropamide, Iprodione Thiophanate methyl Chlorothalonil Oxyfluorfen Glyphosate Fosetyl, Chlorpyrifos, Phosmet, Mancozebe, Manebe, Ziram, Oxamyl 2,4D Permethrine, Pyrethrine Captan, Folpet **Mesure de l'exposition** : Géocodage de l'adresse maternelle et données du registre d'utilisation des pesticides et des cartes . **Effet de santé étudié** : Anomalies du tube neural	**STROBE** : 9/10 **Biais, limites** : - information (mémorisation) - classement : mesure de l'exposition (erreur de géocodage, pas de prise en compte des données d'application ni d'autres sources d'expositions) **Niveau de preuve intermédiaire**	**Aucune association significative** **Résultats non significatifs :** Augmentation du risque d'anomalies du tube neural pour : - glyphosate et chlorpyrifos (à la limite de la significativité) - oxyfluorfen, napromide, ziram, oxamyl, 2,4D, fosetyl, chlorothialonil, iprodione, perméthrine, pyréthrine, captan Augmentation du risque de spina bifida pour le chlorpyrifos

Agricultural Pesticide Use and Hypospadias in Eastern Arkansas Meyer et *al.* 2006 (34)	Cas-témoins	Arkansas (États-Unis) **Cas** : enfants de sexe masculin atteints d'hypospadias, nés entre 1998 et 2002 (figurant sur le registre de malformations congénitales de l'Arkansas) dont l'adresse maternelle à la naissance est géocodable **Témoins** : enfants nés dans l'état de l'Arkansas, dont l'adresse maternelle à la naissance est géocodable, appariés sur la date de naissance et l'origine ethnique de la mère N= 354/727	**Exposition :** Résidentielle (proximité des zones d'application) entre 6 et 16 semaines de grossesse. **Pesticide étudié :** Bromoxynil Dicamba Diflubenzuron, Diuron Perméthrine Propiconazole **Mesure de l'exposition** : Géocodage de l'adresse maternelle de naissance et données d'utilisation, images satellites, recommandations d'usage, modèle phénologique **Effet de santé étudié** : Hypospsadias	**STROBE** : 8/10 **Biais, limites :** - confusion (absence d'information sur les antécédents familiaux) - classement (adresse de naissance différente de l'adresse du début de grossesse, pas de prise en compte des conditions d'application) - risque de faux positifs par multiplicité des tests statistiques **Niveau de preuve intermédiaire**	**Résultats significatifs :** **Risque plus faible d'hypospadias pour :** **- Dicamba,** **- Perméthine** **- Bromoxynil** **Résultats non significatifs** : Risque plus faible d'hypospadias pour : - Diflubenzuron - Diuron - Propiconazole

Impact of Prenatal Chlorpyrifos Exposure on Neurodevelopment in the First 3 Years of Life Among Inner-City Children Rauh et *al.* 2006 (35)	Cohorte	Manhattan et South Bronx, New-York (États-Unis) 254 couples mère-enfant issus de la cohorte CCCEH : cohorte de femmes enceintes, âgées de 18 à 35 ans, urbaines, appartenant à des minorités ethniques (afro-américaines et dominicaines), non fumeuses, incluses entre 1998 et 2002	**Exposition :** Environnementale (toutes sources) **Pesticide étudié :** Chlorpyrifos **Mesure de l'exposition :** Biomarqueur sur sang maternel et du cordon à la naissance **Effet de santé étudié** : Neurodéveloppement et troubles comportementaux dans les 3 premières années	**STROBE :** 8,5/10 **Biais, limites** : - sélection (grossesses à bas risque) - information : statut de l'investigateur vis-à-vis de l'exposition non précisé - confusion (exposition post-natale, plomb) - comportement : faible effectif, questionnaire de dépistage **Niveau de preuve fort**	**Résultats significatifs :** **Pour les enfants les plus exposés :** **- risque de retard de développement mental x 2,4** **- risque de retard de développement psychomoteur x 4,9** **- augmentation du risque de troubles comportementaux** (Troubles Déficit de l'attention/Hyperactivité (TDAH), troubles envahissants du développement, troubles de l'attention)
Organophosphate Pesticide Exposure and Neurodevelopment in Young Mexican-American Children Eskenazi et *al.* 2007 (36)	Cohorte	Vallée de la Salinas, Californie (États-Unis) 447 couples mère-enfant issus de la cohorte CHAMACOS : cohorte de femmes enceintes d'origine hispanique, à bas revenus, vivant dans une communauté agricole, incluses entre 1999 et 2000	**Exposition :** Toutes sources confondues y compris professionnelle **Pesticide étudié :** Chlorpyrifos **Mesure de l'exposition** : Métabolite urinaire 2 fois durant la grossesse **Effet étudié :** Neurodéveloppement du nourrisson	**STROBE** : 8,5/10 **Biais** : - sélection (grossesses à bas risque) - mesure : limites du métabolite urinaire - validité des tests selon la culture de l'enfant - confusion : exposition post-natale **Niveau de preuve fort**	**Aucune association significative** **Résultats non significatifs :** Diminution du score de développement psychomoteur à 6, 12 et 24 mois Diminution du score de développement mental à 12 et 24 mois

Associations between prenatal pesticide exposure and cough, wheeze, and IgE in early childhood Reardon et *al.* 2009 (37)	Cohorte	Manhattan et South Bronx, New-York (États-Unis) 338 couples mère-enfant issus de la cohorte CCCEH : cohorte de femmes enceintes, âgées de 18 à 35 ans, urbaines, appartenant à des minorités ethniques (afro-américaines et dominicaines), non fumeuses, incluses entre 1998 et 2006	**Exposition :** Résidentielle (y compris utilisation domestique) **Pesticides étudiés** : Perméthrine Chlorpyrifos **Mesure de l'exposition** : Analyse de l'air intérieur 48h, durant le 3ème trimestre **Effet de santé étudié** : Troubles respiratoires à 5 ans	**STROBE** : 5/10 **Biais** : - sélection (grossesses à bas risque) - confusion (exposition post-natale) - questionnaire non standardisé pour la toux, - statut de l'investigateur vis-à-vis de l'exposition non précisé **Niveau de preuve faible**	**Résultats significatifs** : **Risque de toux à 5 ans pour la cis-perméthrine**
Impact of prenatal exposure to piperonyl butoxide and permethrin on 36-month neurodevelopment Horton et *al.* 2011 (38)	Cohorte	Manhattan et South Bronx, New-York (États-Unis) 348 couples mère-enfant issus de la cohorte CCCEH : cohorte de femmes enceintes, âgées de 18 à 35 ans, urbaines, appartenant à des minorités ethniques (afro-américaines et dominicaines), non fumeuses, incluses entre 1998 et 2006	**Exposition** : Environnementale (toutes sources) **Pesticide étudié** : Perméthrine **Mesure de l'exposition** : Analyse de l'air intérieur 48h durant le 3ème trimestre et biomarqueurs sur sang maternel et de cordon à la naissance **Effet de santé étudié :** Neurodéveloppement à 3 ans	**STROBE** : 8,8/10 **Biais, limites :** - sélection (grossesses à bas risque) - information : statut de l'investigateur vis-à-vis de l'exposition non précisé - mesure : métabolisation rapide des biomarqueurs - confusion (exposition post-natale) **Niveau de preuve fort**	**Aucune association significative**

Seven-Year Neurodevelopmental Scores and Prenatal Exposure to Chlorpyrifos, a Common Agricultural Pesticide Rauh et *al.* 2011 (39)	Cohorte	Manhattan et South Bronx, New-York (États-Unis) 265 couples mère-enfant issus de la cohorte CCCEH : cohorte de femmes enceintes, âgées de 18 à 35 ans, urbaines, appartenant à des minorités ethniques (afro-américaines et dominicaines), non fumeuses, incluses entre 1997 et 2006.	**Exposition** : Environnementale (toutes sources) **Pesticide étudié** : Chlorpyrifos **Mesure de l'exposition** : Biomarqueur sur sang maternel et de cordon **Effet de santé étudié :** Quotient Intellectuel (QI) à 7 ans	**STROBE** : 8/10 **Biais, limites** : - sélection (grossesses à bas risque), - information : statut de l'investigateur vis-à-vis de l'exposition non précisé **Niveau de preuve fort**	**Résultats significatifs:** **Diminution du QI total à 7 ans** **Diminution de l'indice de mémoire de travail (association la plus forte) avec une relation dose-effet sans effet seuil** **Résultats non significatifs** : Diminution des 3 autres indices : compréhension verbale, raisonnement perceptif et vitesse de traitement
Prenatal exposure to pesticide ingredient piperonyl butoxide and childhood cough in an urban cohort Liu et *al.* 2012 (40)	Cohorte	Manhattan et South Bronx, New-York (États-Unis) 224 couples mère-enfant issus de la cohorte CCCEH : cohorte de femmes enceintes, âgées de 18 à 35 ans, urbaines, appartenant à des minorités ethniques (afro-américaines et dominicaines), non fumeuses, incluses entre 1998 et 2006	**Exposition** : Résidentielle (y compris utilisation domestique) **Pesticide étudié** : Perméthrine **Mesure de l'exposition :** Analyse de l'air intérieur pendant 48h, durant le 3ème trimestre **Effet de santé étudié :** Troubles respiratoires à 5-6 ans	**STROBE :** 9/10 **Biais :** - sélection (grossesses à bas risque) - confusion (autres sources d'exposition) - questionnaire non standardisé pour l'évaluation de la toux **Niveau de preuve fort**	**Aucune association significative** **Résultats non significatifs** : Augmentation du risque de toux à 5-6 ans Diminution du risque de *wheezing*/sifflements à 5-6 ans

Hypospadias and Residential Proximity to Pesticide Applications Carmichael et *al.* 2013 (41)	Cas-témoins	Californie (Etats-Unis) **Cas** : tous les enfants de sexe masculin nés entre 1991 et 2004 de mère résidant dans 8 comtés de Californie atteints d'hypospadias selon le registre *California Birth Defects Monitoring Program*, à l'exception des enfants porteurs d'une anomalie génétique connue **Témoins** : enfants de sexe masculin nés entre 1991 et 2004 de mère résidant dans 8 comtés de Californie, sélectionnés de façon aléatoire et appariés selon l'année de naissance N=690/2195	**Exposition :** Résidentielle (proximité des zones d'application) pendant les 14 premières semaines de grossesse **Pesticides étudiés :** Oxyfluorfen Sulfate de cuivre, Hydroxyde de cuivre Chlorothalonil Myclobutanil Ziram, Phosmet Phosphure d'aluminium 2,4 D, 2,4 DB, MCPA **Mesure de l'exposition** : Géocodage de l'adresse et utilisation des données de *Pesticide Use Report* **Effet de santé étudié** : Hypospadias	**STROBE** 7,5/10 **Biais, limites** : - classement (adresse de naissance différente de celle du début de grossesse, pas de prise en compte des conditions d'application) - multiplicité des tests statistiques (risque de faux positifs) **Niveau de preuve intermédiaire**	**Résultats significatifs** : **Risque d'hypospadias léger (forme balanopréputiale) pour** : **- oxyfluorfen** **- sulfate de cuivre**

In Utero Pesticide Exposure and Leukemia in Brazilian Children < 2 Years of Age Ferreira et *al.* 2013 (42)	Cas-témoins	Brésil Enfants < 2 ans, résidant dans 13 états du Brésil, inclus entre 1999-2007 **Cas** : enfants atteints d'une leucémie aiguë **Témoins** : enfants hospitalisés dans le même centre que le cas recruté ou la même ville, non atteint de cancer ou d'hémopathie. N=252/423	**Exposition** : Environnementale (toutes sources), en période préconceptionelle et durant toute la grossesse **Pesticides étudiés** : Perméthrine, Esbiothrine, Tetraméthrine **Mesure de l'exposition** : Questionnaire **Effet de santé étudié :** Leucémies aiguës (LA) du nourrisson, myéloïdes (LAM) et lymphoïdes (LAL)	**STROBE** : 9/10 **Biais, limites** : - information (biais de mémorisation) - statut de l'investigateur vis-à-vis de l'exposition non précisé, - sélection (admission : témoins hospitaliers) - échantillon faible pour les LAM et les expositions aux pesticides spécifiques **Niveau de preuve faible**	**Résultats significatifs :** **Perméthrine : risque de LA chez les enfants < 1 an** **Esbiothrine : risque de LAL chez les enfants < 1 an, risque de LAM chez les enfants entre 1 et 2 ans.** **Tétraméthrine : risque de LAM chez les enfants < 1 an**
Residential Agricultural Pesticide Exposures and Risk of Neural Tube Defects and Orofacial Clefts Among Offspring in the San Joaquin Valley of California Yang et *al.* 2014 (43)	Cas-témoins	Vallée de San Joaquin, Californie (États-Unis) **Cas** : Nouveau-nés atteints d'anomalies du tube neural ou de fentes labio-palatines, nés entre 1997 et 2006, dans 8 comtés de Californie, inscrits sur le registre *California Birth Defects Monitoring Program*, à l'exclusion des enfants porteurs (ou fortement suspectés) de malformations d'origine génétique et des enfants de mère diabétique	**Exposition** : Résidentielle (proximité des zones d'application) en préconceptionnel et au début de la grossesse **Pesticides étudiés** : 2,4D, MCPA Iprodione, Captan Chlorpyrifos, Phosmet Glyphosate Permethrine, esfenvalérate, lamba-cyalothrin Imidaclopride Bromoxynil octaonate Maneb, Ziram	**STROBE** : 8,3/10 **Biais, limites** : - sélection (les participants dont l'adresse est géocodable ont un plus haut niveau socio-économique) - confusion (conditions d'application) - taille modeste des échantillons pour certaines comparaisons - multiplicité des tests statistiques augmentant le risque de faux positifs	**Résultats significatifs :** **Bromoxonyl octaonate : risque de spina bifida** **Risque d'anencéphalie pour imidaclopramid et 2,4D** **Manèbe : risque de fentes labio-palatines**

		Témoins : nouveau-nés non porteurs de malformations, sélectionnés aléatoirement parmi les naissances hospitalières, à l'exclusion des enfants de mère diabétique N=763/974	Dicamba Abamectine Oxyfluorfen, Chlorothalonil Propiconazole, Tebuconazole **Mesure de l'exposition** : Géocodage de l'adresse et utilisation des données de *Pesticide Use Report* **Effet de santé étudié** : Anomalies du tube neural et fentes labio-palatines	**Niveau de preuve intermédiaire**	
Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study Shelton et *al.* 2014 (44)	Cas-témoins	Californie (États-Unis) **Cas** : enfants de 2 à 5 ans, nés en Californie, présentant un retard de développement ou un trouble du spectre autistique, recrutés entre 1997-2008 **Témoins** : enfants de la population générale sélectionnés sur les registres de naissance, appariés sur l'âge, le sexe et le bassin de santé. N=970 (486 troubles du spectre autistique et 168 retards de développement)/316	**Exposition :** Résidentielle (proximité des zones d'application) pendant la période préconceptionelle et la grossesse **Pesticide étudié** : Chlorpyrifos **Mesure de l'exposition** : Géocodage de l' (des) adresse (s) obtenue(s) par interrogatoire et utilisation des données du *Pesticide Report Use* **Effet de santé étudié :** Neurodéveloppement et troubles du spectre autistique	**STROBE** : 8,2/10 **Biais, limites** : - mesure de l'exposition (erreur de géocodage, pas de prise en compte des conditions d'application, biais de mémorisation de l'adresse, pas de prise en compte de toutes les sources d'exposition) -difficultés de recrutement des témoins **Niveau de preuve intermédiaire**	**Résultats significatifs :** **Augmentation du risque de troubles du spectre autistique, notamment lors d'une exposition au second trimestre,** résultats significatifs uniquement pour les rayons autour du domicile les plus larges et sans effet de gradient. **Résultats non significatifs** : Risque augmenté de retard de développement.

Urinary 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCPY) in pregnant women from Mexico City: distribution, temporal variability, and relationship with child attention and hyperactivity Fortenberry et *al.* 2014 (45)	Cohorte	Mexico (Mexique) 187 couples mère-enfant, issus de 2 cohortes séquentielles de femmes enceintes, à revenu faible ou modéré, présentant une grossesse à bas risque, recrutées entre 1997 et 2005 à l'hôpital ou dans les cliniques de la ville	**Exposition :** Environnementale (toutes sources) **Pesticide étudié :** Chlorpyrifos **Mesure de l'exposition:** Métabolite urinaire au 3ème trimestre **Effet de santé étudié :** Neurodéveloppement et troubles de l'attention	**STROBE** : 7,5/10 **Biais, limites** : - sélection - taille de l'échantillon - mesure de l'exposition : limites du métabolite urinaire : variabilité intra-individuelle, - statut de l'investigateur vis-à-vis de l'exposition non précisé - évaluation neuro-psychologique : test de dépistage (et non diagnostique) **Niveau de preuve faible**	**Aucune association significative** **Résultats non significatifs** : Augmentation de l'*ADHD* index (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) chez les garçons Augmentation des scores de troubles de l'attention chez les filles
Prenatal exposure to the organophosphate pesticide chlorpyrifos and childhood tremor Rauh et *al.* 2015 (46)	Cohorte	Manhattan et South Bronx, New-York (États-Unis) 263 couples mère-enfant issus d'une cohorte de femmes enceintes, âgées de 18 à 35 ans, urbaines, appartenant à des minorités ethniques (afro-américaines et dominicaines), non fumeuses, incluses entre 1997 et 2006	**Exposition :** Environnementale (toutes sources) **Pesticide étudié :** Chlorpyrifos **Mesure de l'exposition** : Biomarqueur sanguin sur le sang de cordon **Effet de santé étudié** : Tremblement (9-14 ans)	**STROBE** : 7/10 **Biais, limites** : - sélection (grossesses à bas risque) - confusion (exposition post-natale) - évaluation clinique du tremblement (spirale d'Archimède) et non accéléromètrie **Niveau de preuve fort**	**Résultats significatifs :** **Risque de tremblement** (1 bras, les 2 bras, le bras dominant) **Résultats non significatifs** : Même association mais à la limite de la significativité pour le bras non dominant

Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticide Use and IQ in 7-Year-Old Children Gunier et *al.* 2016 (47)	Cohorte	Vallée de la Salinas, Californie (États-Unis) 283 couples mère-enfant issus de la cohorte CHAMACOS : cohorte de femmes enceintes d'origine hispanique, à bas revenus, vivant dans une communauté agricole, incluses entre 1999 et 2000	**Exposition :** Résidentielle (proximité des zones d'application) pendant toute la grossesse **Pesticide étudié :** Chlorpyrifos Fongicides à base de manganèse : manèbe, mancozèbe Imidaclopride **Mesure de l'exposition** : Géocodage de l'adresse et utilisation des données du *Pesticide Use Report* **Effet de santé étudié :** Développement cognitif à 7 ans	**STROBE : 9/10** **Biais, limites** : - mesure de l'exposition (exposition sur d'autres lieux, autres sources d'exposition) - confusion (exposition post-natale) **Niveau de preuve fort**	**Résultats significatifs :** **Chlorpyrifos : diminution de l'indice de compréhension verbale** **Imidacloprid : diminution du QI, de l'indice de raisonnement perceptif et de l'indice de compréhension verbale** **Fongicides à base de manganèse : diminution du QI et de l'indice de compréhension verbale** **Résultats non significatifs** : Association négative entre chlorpyrifos et QI

Residential agricultural pesticide exposures and risks of selected birth defects among offspring in the San Joaquin Valley of California Carmichael et *al.* 2016 (48)	Cas-témoins	Vallée de San Joaquin, Californie (États-Unis) **Cas** : nouveau-nés, atteints d'une des 5 malformations étudiées, nés entre 1997 et 2006 de mères résidant dans 8 comtés de Californie, inscrits sur le registre *California Birth Defects Monitoring Program*, à l'exclusion des enfants porteurs (ou fortement suspectés) de malformation d'origine génétique et des enfants de mère diabétique **Témoins** : nouveau-nés non porteurs de malformations, sélectionnés aléatoirement parmi les naissances hospitalières, à l'exclusion des enfants de mère diabétique N= 367/785	**Exposition** : Résidentielle (proximité des zones d'application), pendant la fenêtre périconceptionnelle **Pesticides étudiés** : 2,4D Hydroxyde de cuivre, sulfate de cuivre Imidaclopramide Chlorpyrifos Oxyfluorfen **Mesure de l'exposition** : Géocodage de l'adresse et utilisation des données du *Pesticide Use Report* **Effet de santé étudié** : - anotie/microtie - atrésie/sténose ano-rectale - déficit transverse des membres - crâniosténose - hernie diaphragmatique	**STROBE : 7,2/10** **Biais, limites :** - mesure de l'exposition (conditions d'applications) - confusion (autres sources d'exposition) - même fenêtre de vulnérabilité pour toutes les malformations - risque de faux positifs en raison de la multiplicité des tests **Niveau de preuve intermédiaire**	**Résultats significatifs :** **Risque d'anotie/microtie pour : 2,4D, hydroxide de cuivre, imidaclopramid, chlorpyrifos** **Risque de déficit transverse des membres pour : oxyfluorfen, imidaclopramid et sulfate de cuivre** **Risque de craniosténose pour : oxyfluorfen, abamectine, imidaclopramid et chlorpyrifos.** **Risque de hernie diaphragmatique pour l'oxyde de cuivre**

Tableau 4 **: Tableau récapitulatif des études internationales**

V. Discussion

A. Forces et limites de la revue

1. Limites

Le principal biais méthodologique de cette étude réside dans sa réalisation par un seul auteur.

La définition des critères d'inclusion pour les pesticides étudiés, peut être considérée comme une limite. La volonté d'appréhender au plus près l'exposition actuelle en France, entraîne en contrepartie l'élimination d'un grand nombre d'études, en raison du caractère évolutif de la réglementation. Durant la dernière décennie, un certain nombre de substances ont été interdites en France (49) (50) (51), et ce jusqu'à très récemment (février 2016 pour le diméthoate) (23) . Par conséquent, les publications qui étudiaient une exposition globale aux pesticides, à des types de pesticides, ou utilisaient des métabolites non spécifiques ont été exclues. Les études de cohorte nécessitent par définition un temps de suivi minimum, et pour un certain nombre d'entre elles, même publiées récemment, l'exposition n'était plus totalement comparable à l'exposition actuelle. Ainsi plusieurs études françaises n'ont-elles pu être retenues. De ce fait, la majorité des études de la revue sont internationales. Si elles concernent strictement les mêmes pesticides que ceux autorisés en France, les conditions d'utilisation des pesticides et donc d'exposition peuvent différer. Il en est de même pour les caractéristiques de la population exposée. Se pose alors la question de l'extrapolation de leurs résultats au contexte français.

Un article n'a pas pu être obtenu.

La restriction des critères de langue est également une limite.

2. Forces

La recherche a été effectuée sur 5 bases de référence, dont une méta-base de données spécifique de toxicologie, et complétée par une exploration de la littérature grise ce qui a permis de limiter le biais de publication.

La majorité des articles inclus ont une qualité élevée ou intermédiaire.

La revue présente l'originalité de s'attacher à comprendre la spécificité du contexte français actuel.

Les données obtenues sont récentes, l'ensemble des études est postérieure à 2003 et la moitié datent de moins de 5 ans.

B. Discussion des résultats

1. La femme enceinte

Aucun article inclus ne traite des pathologies maternelles gravidiques en rapport avec une exposition aux pesticides. De manière générale, elles font l'objet de très peu d'études

2. Les issues de grossesse

- ✓ **Avortements spontanés et morts fœtales** :

Aucune étude incluse ne concerne ce risque. Les études relatives aux fausses-couches ou aux morts fœtales *in utero* sont nettement moins nombreuses que celles qui étudient le nouveau-né ou l'enfant. Aucune publication française n'a été retrouvée. Les études étrangères n'étudient que rarement des pesticides spécifiques autorisés en France.

Lorsqu'elles le font, elles ne considèrent pas l'exposition de la mère mais celle du couple ou du père, et ne répondent donc pas aux critères d'inclusion.

- ✓ **Durée de la grossesse et prématurité :**

Dans une étude française, au sein d'une sous-cohorte (MécoExpo), la deltaméthrine semble associée à un âge gestationnel plus court (moins 2 semaines), mais pas à la prématurité (niveau de preuve intermédiaire) (27). Aucune association significative n'est retrouvée pour le chlorpyrifos (une étude de niveau de preuve fort) (29) ni la cyperméthrine, ni le 2,4, MCPA (une étude de niveau de preuve intermédiaire) (27).

- ✓ **Biométries de naissance :**

Une étude montre une **diminution du poids et de la taille de naissance en rapport avec une exposition au chlorpyrifos** avec une relation dose-effet dans une population urbaine **(niveau de preuve fort)** (32), alors qu'une autre retrouve une augmentation non statistiquement significative du poids et de la taille de naissance dans une population rurale (niveau de preuve fort) (29). La sous-cohorte MécoExpo ne met en évidence aucun lien entre certains pyréthrinoïdes (deltaméthrine et cyperméthrine) et les biométries à la naissance (niveau de preuve intermédiaire)(27).

Les études ne sont pas concluantes mais appellent à la prudence, d'autant qu'il est démontré qu'une restriction de la croissance fœtale est un facteur prédictif de certaines pathologies de l'enfant (52) (53).

- ✓ **Malformations congénitales :**

Les malformations étudiées sont essentiellement les anomalies du tube neural (33) (43) et l'hypospadias (34) (41) , plus rarement les hernies diaphragmatiques, les anoties/microties, les malformations ano-rectales, les déficits transverses des membres et les crâniosténoses (48).

Toutes les études sont étrangères et étudient ce risque en rapport avec une exposition résidentielle par proximité avec les zones d'application de pesticides. Chacune analyse le

risque vis-à-vis d'un grand nombre de pesticides. La multiplicité des tests statistiques entraîne un risque accru de faux positifs. Aucune conclusion ne peut être tirée de ces études, qui sont avant tout conçues pour générer des hypothèses.

3. L'enfant à naître

a) Chlorpyrifos

Le chlorpyrifos, insecticide organophosphoré, est la substance pour laquelle les études sont les plus nombreuses et également les plus significatives. La majorité des publications sont issues de la cohorte CCCEH. Elles étudient essentiellement les effets sur le neurodéveloppement.

- ✓ **Risques observés**

Périmètre crânien

Une étude montre une diminution du périmètre crânien à la naissance chez les nouveau-nés dont la mère présente un taux bas de l'enzyme PON 1, responsable de la métabolisation des organophosphorés (niveau de preuve intermédiaire) (30).

Retard de développement

Dans une population urbaine, **le risque de retard à 3 ans est multiplié par 2,5 pour le développement mental et par 5 pour le développement psychomoteur chez les enfants les plus exposés, par rapport aux enfants les moins exposés (niveau de preuve fort)** (35). Les courbes de retard sont superposables à celle d'autres toxiques bien étudiés tels que le tabac, l'alcool ou la cocaïne. Cette association n'est pas retrouvée, dans une population rurale, chez les nourrissons. Cependant, l'étude trouve une diminution non significative des scores de développement mental et psychomoteur à 6, 12 et 24 mois (niveau de preuve fort) (36). **Le retard de développement est également retrouvé à l'âge de 7 ans par deux études (niveau de preuve fort)** (39) (47). La première retrouve une

diminution globale du QI et particulièrement une diminution de l'indice de mémoire de travail. La seconde retrouve une diminution de l'indice de compréhension verbale. Cependant, cette dernière étude évalue simultanément plusieurs pesticides dont les utilisations sont fortement corrélées. Il est donc difficile d'affirmer la responsabilité d'un pesticide spécifique dans l'effet observé.

Troubles comportementaux

Dans une cohorte urbaine, **l'exposition prénatale au chlorpyrifos est associée à une majoration du risque de troubles du comportement de type troubles de l'attention, trouble TDAH (Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité) et troubles envahissants du développement (niveau de preuve fort)** (35). Dans une autre étude, les enfants exposés *in utero*, en particulier durant le second trimestre, ont plus de risques de présenter un trouble du spectre autistique. Cependant dans cette étude qui considère l'exposition résidentielle par proximité avec les zones agricoles, aucun gradient n'est retrouvé en ce qui concerne la distance de la zone d'application (niveau de preuve intermédiaire)(44). Une troisième étude de niveau de preuve faible ne retrouve aucune association significative (45).

Troubles moteurs

Dans une étude, **l'exposition au chlorpyrifos est associée à un risque plus élevé de tremblement des membres supérieurs chez l'enfant (niveau de preuve fort)** (46).

- ✓ **Arguments en faveur d'une relation de causalité** :

Ces résultats sont renforcés par

- la reproductibilité du résultat dans plusieurs populations,
- la plausibilité biologique : le mode d'action du chlorpyrifos est neurotoxique par inhibition de l'acétylcholinestérase (54) ,
- des études animales et in vivo compatibles (55) (56) (57),
- une relation dose-effet observée dans une étude (39),
- la modulation de la force de l'association par le taux d'enzyme de détoxification des organophosphorés (PON1) dans une étude (30),

- des modifications morphologiques cérébrales observées à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) corrélées au retard de développement chez les enfants exposés dans une étude (58).

Dans les études animales, les effets neurologiques sont irréversibles (59). Chez l'enfant, le retard de développement associé à l'exposition prénatale au chlorpyrifos n'est pas modifié par la présence d'un environnement familial stimulant (60).

✓ **Mise en perspective avec le contexte français :**

Comparabilité des populations : toutes les études citées sont étrangères. Sur un total de 8 études, 3 sont basées sur la cohorte CCCEH (35) (39) (46). La population étudiée regroupe des femmes enceintes, américaines, issues de minorités ethniques, de bas niveau socio-économique, en milieu urbain. Deux autres études concernent des femmes d'origine hispanique, à revenus faibles ou modestes, en milieu rural (29) (36). Les populations défavorisées sont plus souvent exposées aux toxiques environnementaux que la population générale (61).

Comparabilité des niveaux d'exposition : les résultats significatifs sont dans leur grande majorité retrouvés uniquement chez les enfants exposés *in utero* avant l'interdiction de l'usage domestique du chlorpyrifos aux Etats-Unis (2001). Chez les participants de la cohorte CCCEH, le taux de chlorpyrifos dans l'air intérieur et les prélèvements sanguins diminue nettement après cette date.

Réglementation : en France, le chlorpyrifos est largement utilisé en culture (62) . Aucune préparation à base de chlorpyrifos à usage amateur n'est disponible sur le marché (63).

Présence dans l'environnement français **: le chlorpyrifos est détecté dans l'air, souvent à des concentrations plus élevées dans l'air intérieur que dans l'air extérieur, mais également dans les eaux superficielles et les produits alimentaires** (5). En 2011, l'étude Elfe a analysé la consommation alimentaire de femmes enceintes et estimé leur niveau d'exposition aux résidus de pesticides par cette voie (64). Le niveau d'exposition présentait un risque pour le groupe d'évaluation cumulative des pesticides à effets neurochimiques (c'est-à-dire le groupe de pesticides ayant un mécanisme commun d'inhibition de

l'acetylcholinestérase) dont le chlorpyrifos représentait plus de la moitié de l'apport. Cependant au moment de l'étude les limites maximales de résidus autorisés dans les aliments pour le chlorpyrifos étaient plus élevées que les valeurs réglementaires actuelles.

Imprégnation des populations : **dans la cohorte française PELAGIE, en Bretagne, le chlorpyrifos est retrouvé dans les urines chez moins de 15% des femmes enceintes. Les taux médians sont très nettement inférieurs à ceux des études américaines** (65).

Si un faisceau d'arguments suggère fortement une association entre l'exposition *in utero* au chlorpyrifos et le développement de l'enfant, il est difficile d'extrapoler ces conclusions au contexte français. Toutefois il est intéressant de noter que pour l'étude qui montre une relation dose-effet entre le développement cognitif à 7 ans et le chlorpyrifos, il n'existe pas d'effet seuil (39).

En 2013, l'Inserm a conclu à une présomption moyenne de lien entre le chlorpyrifos et les troubles du neurodéveloppement (7). Très récemment, la commission européenne a réévalué à la baisse les limites maximales de résidus autorisés dans l'alimentation pour cette substance (66).

b) Pesticides pyréthrinoïdes

Les pesticides pyréthrinoïdes sont des insecticides largement utilisés en culture mais également pour les applications domestiques. Leur principale voie d'exposition est alimentaire (67).

Ils sont présents dans l'environnement français notamment dans l'air intérieur et l'alimentation. D'après une étude de l'InVS réalisée en 2007, 98% de la population est imprégnée par un ou plusieurs pyréthrinoïdes, leurs taux étant fortement influencés par l'existence ou non d'une utilisation domestique (6). L'étude retrouve des taux plus élevés qu'aux États-Unis (selon les données du *Center Diseases Control*) au Canada ou en Allemagne. Au contraire, l'étude PELAGIE, retrouve également des métabolites des

pyréthrinoïdes chez 99,9% des femmes enceintes incluses entre 2002 et 2006, mais à des taux très nettement inférieurs à ceux retrouvés par les études de cohortes mère-enfant américaines (65).

Pour cette classe de pesticides, les études incluses sont moins nombreuses.

- ✓ **Leucémies aiguës**

Plusieurs méta-analyses de la littérature internationale retrouvent un risque de leucémie aiguë chez les enfants exposés *in utero* ou dans la petite enfance à des insecticides à usage domestique sans pouvoir identifier les substances impliquées (8) (68). Une étude évoque le dichlorvos (69), pesticide interdit en France depuis 2013. Dans 2 études françaises, pour des populations exposées avant 2003, l'utilisation d'insecticides domestiques sans précision pendant la grossesse est associée à un risque augmenté de leucémie aiguë chez l'enfant (70) (71). Dans notre revue, une seule étude de niveau de preuve faible retrouve une association entre certains pyréthrinoïdes (perméthrine, esbiothrine et tétraméthrine) et le risque de leucémie du nourrisson (42). La perméthrine a été classée cancérigène probable par l'Agence américaine de Protection de l'Environnement, mais inclassable dans l'état actuel des connaissances par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) (72). Des études suggèrent que les leucémies du jeune enfant auraient une origine *in utero* (73) (74).

- ✓ **Troubles respiratoires** :

Deux études portant sur la même population (cohorte CCCEH), ne retrouvent pas d'association significative entre les troubles respiratoires de l'enfant et la perméthrine (niveau de preuve fort**)** (40), mais suggèrent un lien avec la cis-perméthrine (niveau de preuve faible) (37). Une de ces études retrouve un lien entre le synergisant de plusieurs pyréthrinoïdes, le piperonyl-butoxide (PBO) et le risque de toux à 6 ans (40) (niveau de preuve fort). Une des hypothèses évoquées est que le PBO soit plus facile à mettre en évidence que la perméthrine peu volatile et dont les métabolites sont rapidement excrétés dans les urines. Le PBO pourrait être un reflet plus fiable de l'exposition aux pyréthrinoïdes, ce qui expliquerait les résultats et non sa toxicité propre.

- ✓ **Neurodéveloppement :**

Dans une étude, aucune association significative n'est retrouvée entre une exposition à la perméthrine et les troubles du neurodéveloppement (niveau de preuve fort) (38). Cependant une association significative est mise en évidence entre le PBO et un retard de développement mental. Dans une étude française l'exposition prénatale à la deltaméthrine et le développement cognitif à 6 ans ne sont pas associés (niveau de preuve fort) (28).

c) Autres pesticides

Dans une étude, l'imidaclopride (insecticide néonicotinoïde) **et les fongicides à bases de manganèse** (mancozèbe et manèbe**) sont associés à la diminution du Quotient Intellectuel à 7 ans**, dans le cadre d'une exposition résidentielle par proximité avec les zones d'application **(niveau de preuve fort)** (47). L'interprétation de ce résultat est délicate car cette publication étudie simultanément plusieurs pesticides neurotoxiques dont les utilisations sont fortement corrélées ce qui rend difficile l'identification de la responsabilité de chaque pesticide dans l'effet observé. Cette association ne fait pas l'objet d'autres études.

4. Le type d'exposition

a) Professionnelle

Du fait des critères de sélection, aucune étude retenue ne concerne spécifiquement cette exposition. Certaines considéraient l'exposition professionnelle globale sans préciser les substances auxquelles les femmes étaient exposées. D'autres étudiaient l'exposition du couple dans sa globalité (familles d'agriculteurs) ou concernaient des pesticides interdits en France (*Agricultural Health Study*).

Même en l'absence de manipulation directe des pesticides, les femmes peuvent être exposées, par exemple lors des tâches de réentrée (manipulation de végétaux préalablement traités) (75). La législation interdit d'affecter ou de maintenir une femme enceinte à un poste qui l'expose à des substances classées reprotoxiques (76). Le médecin du travail peut également s'appuyer sur le principe de précaution pour soustraire une femme enceinte à une exposition potentiellement délétère. Le chlorpyrifos par exemple n'est pas classé reprotoxique. Cependant, la grossesse est souvent signalée à la médecine du travail tardivement, après le premier trimestre, période où le fœtus est particulièrement sensible aux xénobiotiques (75). Par ailleurs les exploitantes agricoles, ne sont pas suivies par la médecine du travail.

Au sein de la base de données du réseau de toxicovigilance de la MSA, Phyt'attitude, un seul dossier concerne l'exposition d'une femme enceinte, et l'expertise toxicologique ne retrouve pas d'imputabilité entre la fausse-couche tardive de cette patiente et une intoxication aiguë à certains pesticides dans le cadre de tâches de réentrée. Ce système de toxicovigilance est déclaratif et participatif et ne prétend pas être exhaustif ni représentatif de l'ensemble de la population (77) (78).

Dans un rapport, en 2016, l'Anses, constate l'insuffisance des données indépendantes sur les niveaux d'exposition aux pesticides des travailleurs agricoles, et recommande notamment de documenter les expositions « des populations présentant une sensibilité particulière vis-à-vis d'un risque de santé » (79).

b) Résidentielle par proximité avec les zones d'application

Deux études retrouvent un risque de troubles du neurodéveloppement en rapport avec une exposition résidentielle (47) (44).

Les études concernant les malformations fœtales sont difficiles à interpréter.

c) Environnementale globale

Certaines publications étudient l'exposition environnementale globale, généralement en mesurant les biomarqueurs.

La majorité de ces études concernent des populations urbaines ou « mixtes » (à la fois urbaines et rurales). Elles étudient essentiellement les associations avec les anomalies du développement fœtal et du neurodéveloppement de l'enfant (27) (28) (30) (32) (35) (39) (45) (46).

Deux études étrangères concernent une population exclusivement rurale et ne retrouvent pas d'association significative entre l'exposition et les pathologies étudiées (29) (36).

En France, les taux de pesticides dans l'air ambiant sont nettement plus élevés en milieu rural. Cependant les herbicides sont majoritaires en milieu rural alors que les insecticides/acaricides sont prédominants en milieu urbain (80).

5. L'évaluation de l'exposition

Une des principales limites des études épidémiologiques en santé environnementale est la difficulté à mesurer l'exposition (81). Dans cette revue, l'estimation de l'exposition repose pour la majorité des études sur des moyens de mesure « fiables » : mesures des substances ou de leurs métabolites dans l'environnement ou les matrices biologiques, ou données publiques d'utilisation couplées au géocodage de l'adresse. Cependant ces méthodes présentent des limites. L'utilisation des données publiques ne tient pas compte des conditions d'application (conditions météorologiques notamment), ni de la présence des sujets au domicile lors de l'application. Les biomarqueurs urinaires des organophosphorés et des pyréthrinoïdes ont une clairance rapide. Une variabilité intra-individuelle est observée dans les études qui les mesurent à plusieurs reprises durant la grossesse (45). La perméthrine est peu volatile et de ce fait difficilement détectable dans l'air.

En France, il n'existe pas de recueil public centralisé ni d'archivage des données d'utilisation des pesticides, à une échelle géographique fine (7).

Par ailleurs, l'exposition à un mélange de pesticides peut être responsable de risques spécifiques, les molécules pouvant notamment s'avérer additives voire synergiques vis-à-vis d'un effet de santé, c'est « l'effet cocktail » (82). L'exposition aux pesticides tend de plus en plus à être appréhendée comme un risque global et non plus comme un risque fragmenté, substance par substance (83) (84).

Enfin l'exposition de la population actuelle aux pesticides en France, ne se résume pas aux substances autorisées. Certaines substances interdites obtiennent des dérogations d'utilisation (18). Des pesticides interdits depuis plusieurs années, sont toujours présents dans l'environnement français, c'est le cas notamment du dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), de l'atrazine ou encore du chlordécone aux Antilles (5).

C. Pistes de prévention pour le Médecin Généraliste

Certaines mesures de prévention peuvent être envisagées par le Médecin Généraliste en vertu du principe de précaution.

- ✓ **Exposition professionnelle**

Ces patientes pourraient être orientées vers la médecine du travail, dans l'idéal dès le projet de grossesse ; de façon à éviter toute exposition, et à disposer d'un délai suffisant pour organiser un changement de poste. Les exploitantes agricoles ne sont pas soumises à des visites périodiques mais peuvent bénéficier du service Santé et Sécurité au Travail de la MSA en terme de médecine préventive et de prévention des risques (75).

- ✓ **Exposition de la population générale**

Il est communément admis que la voie d'exposition majoritaire aux pesticides dans la population générale est alimentaire (7). L'épluchage et/ou le rinçage ainsi que la cuisson des aliments permettent d'éliminer une grande partie des résidus de pesticides présents (85)

(86). Il a été démontré qu'une alimentation biologique diminuait significativement l'exposition aux organophosphorés (87).

Il semble licite de déconseiller par principe de précaution, l'utilisation d'insecticides au domicile durant la grossesse et d'encourager des mesures alternatives (88).

Il pourrait s'avérer pertinent de rappeler aux femmes enceintes les recommandations de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) concernant la qualité de l'air intérieur : aérer quotidiennement le domicile, entretenir les systèmes de ventilation, traiter les plantes d'intérieur à l'extérieur ou aérer pendant l'application, stocker les produits dans un lieu ventilé (89).

À notre connaissance, il n'existe aucune recommandation ni étude concernant d'éventuelles mesures de prévention à proposer aux riverains des zones d'applications de pesticides agricoles.

Le Collège des Gynécologues-Obstétriciens Américains a publié en 2013 des recommandations concernant la prévention des risques liés aux « nouveaux »toxiques environnementaux en général (90) (*Annexe 3*).

Il est intéressant de rappeler que les populations défavorisées sont souvent plus exposées que la population générale aux toxiques environnementaux, et qu'elles y sont également plus vulnérables (61). Cependant, en pratique, la prévention est moins souvent évoquée, chez ce type de patient, au cours de la consultation (91).

Un des facteurs limitant la mise en place de ces mesures de prévention est probablement le temps imparti de la consultation et la quantité d'informations déjà considérable à délivrer aux patientes pendant la grossesse (92).

VI. Conclusion

Cette revue systématique de la littérature permet de répondre partiellement à la question des effets sur la grossesse et l'enfant à naître d'une exposition de la femme, enceinte ou en période préconceptionnelle, aux produits phytopharmaceutiques et biocides actuellement autorisés en France.

En effet notre exploration de la littérature ne retrouve aucune donnée en ce qui concerne les risques pour la femme enceinte elle-même ou le déroulement de sa grossesse. De façon quelque peu surprenante, la majorité des travaux de recherche et les résultats les plus significatifs se rapportent à des pathologies de survenue différée chez l'enfant.

Les insecticides sont la classe la plus suspecte d'être préjudiciable. Si la proximité des zones agricoles semble présenter un risque, l'exposition des populations urbaines est également préoccupante, en particulier lorsqu'elles sont défavorisées.

Un faisceau d'arguments basé sur des études internationales suggère fortement qu'une exposition environnementale au chlorpyrifos pendant la période prénatale peut entraîner des troubles irréversibles du développement neurologique de l'enfant. Le risque est cependant difficile à évaluer pour les niveaux d'exposition français. En ce qui concerne le risque connu de leucémie aiguë en rapport avec une exposition *in utero* aux insecticides domestiques, des études peu nombreuses et de faible qualité évoquent le rôle des pyréthrinoïdes. Les données disponibles ne permettent pas de conclure quant au risque de malformation congénitale ou d'anomalie de la croissance fœtale. Les risques liés à l'exposition professionnelle sont trop peu documentés. Ces femmes sont pourtant potentiellement exposées à des doses plus élevées que la population générale.

En pratique, en médecine de soins premiers, il est possible de délivrer une information claire sur les risques connus et de proposer des mesures de prévention simples, portant sur l'alimentation, l'air intérieur, l'absence d'utilisation d'insecticides au domicile et l'orientation précoce des femmes exposées professionnellement vers la médecine du travail.

Le détail de ces mesures et la forme que pourrait prendre cette intervention au sein de la consultation de soins primaires restent à définir.

Vu
Toulouse le 13/9/2017

Le Président du Jury
Professeur Pierre MESTHÉ
Médecine Générale

Toulouse, le 15/09/2017

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan
D.CARRIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Ménard C, Léon C, Benmarhnia T, Direction des affaires scientifiques, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Médecins généralistes et santé environnement. Evolutions. Avril 2012;(26).

2. Agreste. Mémento de la statistique agricole. 2016.

3. Les quantités de pesticides vendues en France : Observation et statistiques [Internet]. [cité 10 janv 2017]. Disponible sur: http://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/lessentiel/ar/2439/0/quantites-pesticides-vendues-france.html

4. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Code international de conduite pour la distribution et l'utilisation des pesticides (Version révisée). 2002.

5. Agence nationale de sécurité sanitaire. Exposition de la population générale aux résidus de pesticides en France. Synthèse et recommandations du comité d'orientation et de prospective scientifique de l'observatoire des résidus de pesticides (ORP). 2010 oct.

6. Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Bidondo M. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2 : Polychlorobiphényles (PCB-NDL)/ Pesticides. Institut de veille sanitaire (InVS); 2013.

7. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Pesticides. Effets sur la santé. Paris; 2013. (Collection expertise collective).

8. Ntzani E, Chondrogiorgi M, Ntritsos G, Evangelou E, Tzoulaki I. Literature review on epidemiological studies linking exposure to pesticides and health effects. EFSA Support Publ. 7 oct 2013;10(10).

9. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Reproduction et environnement. Paris; 2011. (Collection expertise collective).

10. Delpierre C, Lepeule J, Cordier S, Slama R, Heude B, Charles M-A. DOHaD: epidemiological researches. M -Med Sci. janv 2016;32(1):21-6.

11. World Health Organization. Regional Office for Europe. Children's Health and Environment. Developing Action Plans. 2005.

12. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Plan national santé environnement (PNSE3) 2015-2019.

13. Tableau d'entrées harmonisées disponible à l'annexe VI du CLP - ECHA [Internet]. [cité 11 janv 2017]. Disponible sur: https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/annex-vi-to-clp

14. Listes de produits pesticides susceptibles de contenir des substances perturbatrices endocriniennes | Alim'agri [Internet]. [cité 11 janv 2017]. Disponible sur: http://agriculture.gouv.fr/listes-de-produits-pesticides-susceptibles-de-contenir-des-substances-perturbatrices-endocriniennes

15. Haute Autorité de Santé. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. Recommandations professionnelles. 2016.

16. Frazier LM. Reproductive disorders associated with pesticide exposure. J Agromedicine. 2007;12(1):27-37.

17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. PLOS Med. Juillet 2009;6(7):e1000100.

18. Règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil.

19. Règlement (UE) n° 528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides.

20. Ephy [Internet]. [cité 11 févr 2017]. Disponible sur: https://ephy.anses.fr/

21. [Simmbad] - Page d'accueil [Internet]. [cité 1 avr 2017]. Disponible sur: https://simmbad.fr/servlet/accueilMinistere.html

22. Journal Officiel - Accueil [Internet]. [cité 11 févr 2017]. Disponible sur: http://www.journal-officiel.gouv.fr/

23. Ministre de l'Agriculture et de l'Alimentation. Communiqué de presse : Lutte contre Drosophila Suzukii de la cerise : Stephane LE FOLL saisit la Commission européenne [Internet]. 2016 [cité 15 déc 2016]. Disponible sur: http://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/160329_cp_dimethoate.pdf

24. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. BMJ. 20 oct 2007;335(7624):806-8.

25. Haute Autorité de santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. 2013.

26. Perera FP, Illman SM, Kinney PL, Whyatt RM, Kelvin EA, Shepard P, et al. The challenge of preventing environmentally related disease in young children: community-based research in New York City. Environ Health Perspect. févr 2002;110(2):197-204.

27. Mayhoub F. Etude des effets de l'exposition aux pesticides en Picardie sur le développement fœtal: utilisation du méconium (cohorte MecoExpo) [Thèse de doctorat]. [France]: Université de Picardie; 2013.

28. Viel J-F, Warembourg C, Le Maner-Idrissi G, Lacroix A, Limon G, Rouget F, et al. Pyrethroid insecticide exposure and cognitive developmental disabilities in children: The PELAGIE mother-child cohort. Environ Int. sept 2015;82:69-75.

29. Eskenazi B, Harley K, Bradman A, Weltzien E, Jewell NP, Barr DB, et al. Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. Environ Health Perspect. juill 2004;112(10):1116-24.

30. Berkowitz GS, Wetmur JG, Birman-Deych E, Obel J, Lapinski RH, Godbold JH, et al. In utero pesticide exposure, maternal paraoxonase activity, and head circumference. Environ Health Perspect. mars 2004;112(3):388-91.

31. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Harnly M, Hertz A. Agricultural pesticide use and childhood cancer in California. Epidemiol Camb Mass. janv 2005;16(1):93-100.

32. Whyatt RM, Camann D, Perera FP, Rauh VA, Tang D, Kinney PL, et al. Biomarkers in assessing residential insecticide exposures during pregnancy and effects on fetal growth. Toxicol Appl Pharmacol. 2005;206(2):246–254.

33. Rull RP, Ritz B, Shaw GM. Neural tube defects and maternal residential proximity to agricultural pesticide applications. Am J Epidemiol. 15 avr 2006;163(8):743-53.

34. Meyer KJ, Reif JS, Veeramachaneni DNR, Luben TJ, Mosley BS, Nuckols JR. Agricultural pesticide use and hypospadias in eastern Arkansas. Environ Health Perspect. oct 2006;114(10):1589-95.

35. Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, Andrews HF, Hoepner L, Barr DB, et al. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. Pediatrics. déc 2006;118(6):e1845-1859.

36. Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, Harley K, Barr DB, Johnson C, et al. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. Environ Health Perspect. mai 2007;115(5):792-8.

37. Reardon AM, Perzanowski MS, Whyatt RM, Chew GL, Perera FP, Miller RL. Associations between prenatal pesticide exposure and cough, wheeze, and IgE in early childhood. J Allergy Clin Immunol. oct 2009;124(4):852-4.

38. Horton MK, Rundle A, Camann DE, Boyd Barr D, Rauh VA, Whyatt RM. Impact of prenatal exposure to piperonyl butoxide and permethrin on 36-month neurodevelopment. Pediatrics. mars 2011;127(3):e699-706.

39. Rauh V, Arunajadai S, Horton M, Perera F, Hoepner L, Barr DB, et al. Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide. Environ Health Perspect. août 2011;119(8):1196-201.

40. Liu B, Jung KH, Horton MK, Camann DE, Liu X, Reardon AM, et al. Prenatal exposure to pesticide ingredient piperonyl butoxide and childhood cough in an urban cohort. Environ Int. 2012;48:156–161.

41. Carmichael SL, Yang W, Roberts EM, Kegley SE, Wolff C, Guo L, et al. Hypospadias and residential proximity to pesticide applications. Pediatrics. nov 2013;132(5):e1216-1226.

42. Ferreira JD, Couto AC, Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S. In Utero Pesticide Exposure and Leukemia in Brazilian Children < 2 Years of Age. Environ Health Perspect. févr 2013;121(2):269-75.

43. Yang W, Carmichael SL, Roberts EM, Kegley SE, Padula AM, English PB, et al. Residential Agricultural Pesticide Exposures and Risk of Neural Tube Defects and Orofacial Clefts Among Offspring in the San Joaquin Valley of California. Am J Epidemiol. 15 mars 2014;179(6):740-8.

44. Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B, et al. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. Environ Health Perspect. oct 2014;122(10):1103-9.

45. Fortenberry GZ, Meeker JD, Sánchez BN, Barr DB, Panuwet P, Bellinger D, et al. Urinary 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCPY) in pregnant women from Mexico City: distribution, temporal variability, and relationship with child attention and hyperactivity. Int J Hyg Environ Health. mars 2014;217(2-3):405-12.

46. Rauh VA, Garcia WE, Whyatt RM, Horton MK, Barr DB, Louis ED. Prenatal exposure to the organophosphate pesticide chlorpyrifos and childhood tremor. Neurotoxicology. déc 2015;51:80-6.

47. Gunier RB, Bradman A, Harley KG, Kogut K, Eskenazi B. Prenatal residential proximity to agricultural pesticide use and IQ in 7-year-old children. Env Health Perspect Doi [Internet]. 2016 [cité 20 juin 2017];10. Disponible sur: http://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/advpub/2016/7/EHP504.acco.pdf

48. Carmichael SL, Yang W, Roberts E, Kegley SE, Brown TJ, English PB, et al. Residential agricultural pesticide exposures and risks of selected birth defects among

offspring in the San Joaquin Valley of California. Birt Defects Res A Clin Mol Teratol. janv 2016;106(1):27-35.

49. JORF n°204. Avis aux fabricants, distributeurs et utilisateurs de produits phytopharmaceutiques contenant les substances carbaryl, trichlorfon, oxydemethon methyl, thiodicarbe, fenithrothion, dichlorvos, malathion ou diazinon. sept 4, 2007.

50. JO n° 177 du 1er août 2012. Arrêté du 17/07/12 concernant l'interdiction d'utilisation de certains produits biocides.

51. Arrêté du 18 avril 2013 concernant l'interdiction d'utilisation de certains produits biocides.

52. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. N Engl J Med. 22 avr 1999;340(16):1234-8.

53. Yanney M, Marlow N. Paediatric consequences of fetal growth restriction. Semin Fetal Neonatal Med. 1 oct 2004;9(5):411-8.

54. Richardson RJ. Assessment of the neurotoxic potential of chlorpyrifos relative to other organophosphorus compounds: a critical review of the literature. J Toxicol Environ Health. févr 1995;44(2):135-65.

55. Slotkin TA, Tate CA, Cousins MM, Seidler FJ. Functional alterations in CNS catecholamine systems in adolescence and adulthood after neonatal chlorpyrifos exposure. Brain Res Dev Brain Res. févr 2002;133(2):163-73.

56. Haviland JA, Butz DE, Porter WP. Long-term sex selective hormonal and behavior alterations in mice exposed to low doses of chlorpyrifos in utero. Reprod Toxicol. 2010;29(1):74–79.

57. De Felice A, Scattoni ML, Ricceri L, Calamandrei G. Prenatal exposure to a common organophosphate insecticide delays motor development in a mouse model of idiopathic autism. PloS One. 2015;10(3):e0121663.

58. Rauh VA, Perera FP, Horton MK, Whyatt RM, Bansal R, Hao X, et al. Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide. Proc Natl Acad Sci U S A. 15 mai 2012;109(20):7871-6.

59. Slotkin TA, Seidler FJ. The alterations in CNS serotonergic mechanisms caused by neonatal chlorpyrifos exposure are permanent. Brain Res Dev Brain Res. 8 août 2005;158(1-2):115-9.

60. Horton MK, Kahn LG, Perera F, Barr DB, Rauh V. Does the home environment and the sex of the child modify the adverse effects of prenatal exposure to chlorpyrifos on child working memory? Neurotoxicol Teratol. oct 2012;34(5):534-41.

61. World Health Organization. Environmental health inequalities in Europe. 2012.

62. Chlorpyrifos | ephy [Internet]. [cité 13 févr 2017]. Disponible sur: https://ephy.anses.fr/substance/chlorpyrifos

63. Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement, et du travail. Avis de l'Anses relatif au rapport d'expertise collective de l'Inserm « Pesticides. Effets sur la santé ». 2014.

64. De Gavelle E, De Lauzon-Guillain B, Charles M-A, Chevrier C, Hulin M, Sirot V, et al. Chronic dietary exposure to pesticide residues and associated risk in the French ELFE cohort of pregnant women. Environ Int. août 2016;92-93:533-42.

65. Chevrier C, Petit C, Limon G, Monfort C, Durand G, Cordier S. Biomarqueurs urinaires d'exposition aux pesticides des femmes enceintes de la cohorte Pélagie réalisée en Bretagne (2002-2006). Bull Epidémiologique Hebd-BEH. 2009;pp–23.

66. Règlement (UE) 2016/60 de la Commission du 19 janvier 2016 modifiant les annexes II et III du règlement (CE) n° 396/2005 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les limites maximales applicables aux résidus de chlorpyrifos présents dans ou sur certains produits (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. Disponible sur: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2016.014.01.0001.01.FRA

67. Schettgen T, Heudorf U, Drexler H, Angerer J. Pyrethroid exposure of the general population—is this due to diet. Toxicol Lett. 5 août 2002;134(1):141-5.

68. Bailey HD, Infante-Rivard C, Metayer C, Clavel J, Lightfoot T, Kaatsch P, et al. Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: Findings from the

childhood leukemia international consortium. Int J Cancer. déc 2015;137(11):2644-63.

69. Leiss JK, Savitz DA. Home pesticide use and childhood cancer: a case-control study. Am J Public Health. févr 1995;85(2):249-52.

70. Menegaux F, Baruchel A, Bertrand Y, Lescoeur B, Leverger G, Nelken B, et al. Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia. Occup Environ Med. févr 2006;63(2):131-4.

71. Rudant J, Menegaux F, Leverger G, Baruchel A, Nelken B, Bertrand Y, et al. Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies: The ESCALE study (SFCE). Environ Health Perspect. déc 2007;115(12):1787-93.

72. Permethrin - toxicity, ecological toxicity and regulatory information [Internet]. [cité 13 sept 2017]. Disponible sur: http://www.pesticideinfo.org/Detail_Chemical.jsp?Rec_Id=PC35397

73. Mori H, Colman SM, Xiao Z, Ford AM, Healy LE, Donaldson C, et al. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. Proc Natl Acad Sci U S A. juin 2002;99(12):8242-7.

74. Wiemels JL, Xiao Z, Buffler PA, Maia AT, Ma X, Dicks BM, et al. In utero origin of t(8;21) AML1-ETO translocations in childhood acute myeloid leukemia. Blood. 15 mai 2002;99(10):3801-5.

75. Casari F. Risque chimique de la salariée enceinte exposée aux produits phytopharmaceutiques. La prévention : état des lieux et pistes d'amélioration. INMA; 2014.

76. Code du travail - Article D4152-10. Code du travail.

77. Mutualité Sociale Agricole. Bilan des observations du Réseau Phyt'Attitude du 1er janvier 2008 au 31 décembre 2010.

78. Testud F. Expertise toxicologique du signalement à Phyt'Attitude n°2008 83 086. Mutualité Sociale Agricole; 2008.

79. Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement, et du travail. Expositions professionnelles aux pesticides en agriculture. 2016 Juin.

80. Pesticides des villes, pesticides des champs. Airparif Actual. (43):Mai 2016.

81. Cordier S. Environnement et santé. Une relation difficile à étudier. Actual Doss En Santé Publique. Décembre 1995;13.

82. Graillot V, Takakura N, Hegarat LL, Fessard V, Audebert M, Cravedi J-P. Genotoxicity of pesticide mixtures present in the diet of the French population. Environ Mol Mutagen. 2012;53(3):173–184.

83. Pellissier F. Fragmentation et réassemblage. Une analyse socio-historique de la constitution du risque " pesticides ". In: Journées de Recherches en Sciences Sociales (JRSS) [Internet]. Nancy, France; 2015 [cité 13 sept 2017]. Disponible sur: https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01286502

84. EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues. Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile: Cumulative Assessment Groups for Pesticides. EFSA J. juill 2013;11(7):3293.

85. Keikotlhaile BM, Spanoghe P, Steurbaut W. Effects of food processing on pesticide residues in fruits and vegetables: a meta-analysis approach. Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc. janv 2010;48(1):1-6.

86. Kaushik G, Satya S, Naik SN. Food processing a tool to pesticide residue dissipation – A review. Food Res Int. janv 2009;42(1):26-40.

87. Lu C, Toepel K, Irish R, Fenske RA, Barr DB, Bravo R. Organic diets significantly lower children's dietary exposure to organophosphorus pesticides. Environ Health Perspect. févr 2006;114(2):260-3.

88. CCCEH team. Integrated Pest Management [Internet]. ccceh.org. 2012 [cité 9 févr 2017]. Disponible sur: http://ccceh.org/2117/uncategorized/integrated-pest-management

89. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Guide de la pollution de l'air intérieur. 2016.

90. ACOG Committee Opinion. Exposure to toxic environmental agents. Fertil Steril. oct 2013;100(4):931-4.

91. Falcoff H. Que peuvent faire les médecins généralistes face aux inégalités sociales de santé ? Actual Doss En Santé Publique. Décembre 2010;(73):41.

92. Lesniewski L. Expositions environnementales au cours de la grossesse: opinions et pratique des médecins généralistes [Thèse d'exercice]. [France]: Université européenne de Bretagne; 2015.

Annexe 1 : Grille STROBE

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(*a*) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract
		(*b*) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(*a*) *Cohort study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up *Case-control study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls *Cross-sectional study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants
		(*b*) *Cohort study*—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed *Case-control study*—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias

Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(*a*) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding
		(*b*) Describe any methods used to examine subgroups and interactions
		(*c*) Explain how missing data were addressed
		(*d*) *Cohort study*—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed *Case-control study*—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed *Cross-sectional study*—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy
		(*e*) Describe any sensitivity analyses
Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed
		(b) Give reasons for non-participation at each stage
		(c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
		(c) *Cohort study*—Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	*Cohort study*—Report numbers of outcome events or summary measures over time
		Case-control study—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure
		Cross-sectional study—Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(*a*) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included
		(*b*) Report category boundaries when continuous variables were categorized
		(*c*) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for

		a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Annexe 2 : Grille de classification générale du niveau de preuve d'une étude (HAS)

Niveau de preuve	Description
Fort	- le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée - la réalisation est effectuée sans biais majeur - l'analyse statistique est adaptée aux objectifs - la puissance est suffisante
Intermédiaire	- le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée - puissance nettement insuffisante (effectif insuffisant ou puissance *a posteriori* insuffisante) - et/ou des anomalies mineures.
Faible	Autres types d'études

Annexe 3 : Infographie « Toxic Environmental Agents » (*American College of Obstetricians and Gynecologists*)

AUTEUR : Barbara ROSENBLATT 2017 TOU3 1128

TITRE : **Exposition aux pesticides autorisés en France en 2016: quels risques pour la grossesse et l'enfant à naître ? Une revue systématique de la littérature.**

DIRECTEUR DE THÈSE : Docteur Virginie QUENTIN

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse, le 3 Octobre 2017

Objectif : Le but de ce travail était de synthétiser les connaissances disponibles sur les risques d'une exposition de la femme enceinte ou en période préconceptionnelle, aux pesticides autorisés en France au 31 décembre 2016, pour sa grossesse et l'enfant à naître.

Matériel et méthode : Une revue systématique de la littérature a été réalisée. La consultation de cinq bases de données, ainsi qu'une analyse manuelle de la littérature grise, ont été effectuées à la recherche d'études épidémiologiques analytiques, cohortes et cas-témoins, permettant de répondre à la question de recherche. Les études ont été sélectionnées, évaluées et leurs données extraites par un seul auteur.

Résultats : 22 articles ont été inclus. Aucune donnée relative aux risques pour la femme enceinte ou le déroulement de sa grossesse n'a été retrouvée. Dans la population générale, une exposition prénatale au chlorpyrifos est associée au risque de troubles du développement neurologique chez l'enfant à naître, dans des études étrangères. L'exposition professionnelle est insuffisamment évaluée.

Discussion et conclusion : La question du risque pour les niveaux d'exposition français se pose. Le médecin de soins premiers est cependant en mesure d'informer les femmes et de leur délivrer des conseils simples de prévention face à ces facteurs environnementaux qui font l'objet d'un intérêt croissant. De nouvelles études sont nécessaires, en France, pour évaluer plus précisément le risque.

TITLE **: Exposure to pesticides authorized in France in 2016 : what are the risks for pregnancy or the child-to-born ? A systematic review of the literature.**

Objectives : This work aims to synthesize available scientific data about the risks for gestation and the offspring, when a woman, during pregnancy or preconception, is exposed to pesticides authorized in France on the 31st of December 2016.

Methods : A systematic review was conducted. Five databases and grey literature were looked over for analytic epidemiology studies to answer the research question. Studies were selected and assessed, and their data were extracted by a single author.

Results : 22 articles were included. No data were found about the risks for the pregnant woman herself nor her pregnancy. In the general population, prenatal exposure to chlorpyrifos is associated with risks for neurodevelopmental disorders in the child-to-born, according international studies. Works assessing occupational exposure are lacking.

Discussion and conclusion : The meaning of these results for French levels of exposure is questionable. However, primary care practicioner can inform and advise women about these environmental factors of growing concern. New studies, in France, are needed to assess the risks more precisely.

Mots-Clés : grossesse, période préconceptionelle, enfant, pesticides, chlorpyrifos, exposition prénatale, risques, soins premiers, neurodéveloppement, revue systématique.

Keywords : pregnancy, preconception, child, pesticides, chlorpyrifos, prenatal exposure, risks, neurodevelopment, primary care, systematic review.

Discipline administrative : MÉDECINE GÉNÉRALE

Faculté de Médecine Rangueil – 133 route de Narbonne – 31062 TOULOUSE Cedex 04 – France