



HAL
open science

Suivi à 5 ans de la cohorte MecoExpo : étude de l'influence de l'exposition in utero aux pesticides sur le développement psychomoteur, cognitif et staturo-pondéral de l'enfant

Charlène Compagnon

► To cite this version:

Charlène Compagnon. Suivi à 5 ans de la cohorte MecoExpo : étude de l'influence de l'exposition in utero aux pesticides sur le développement psychomoteur, cognitif et staturo-pondéral de l'enfant. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01961889

HAL Id: dumas-01961889

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01961889>

Submitted on 20 Dec 2018

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

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

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ÉCOLE DE SAGES-FEMMES D'AMIENS

Année 2017

Charlène COMPAGNON

Suivi à 5 ans de la cohorte MecosExpo : Étude de l'influence de l'exposition *in utero*
aux pesticides sur le développement psychomoteur, cognitif et staturo-pondéral de
l'enfant

MÉMOIRE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

REMERCIEMENTS

J'avais envie d'adresser mes sincères remerciements à ceux qui ont contribué à l'élaboration de mon mémoire pour l'aide et le temps qu'ils m'ont consacré.

Je tiens particulièrement à remercier ma directrice de mémoire Karen Chardon, professeure des universités et porteur du projet MecOExpo. Merci pour sa patience, sa disponibilité, son accompagnement et ses conseils. Elle m'a été d'un grand soutien. Je tenais à remercier aussi le professeur Tourneux Pierre pour m'avoir orienté sur ce sujet très intéressant et m'avoir soutenu sur ce projet.

Par ailleurs, je n'aurai pu réaliser ce travail sans l'aide de Stéfany Sabban, interne en pédiatrie et sans la participation des couples mères-enfants de la cohorte MecOExpo qui ont pris le temps de répondre aux différents questionnaires.

Merci à madame Daune, ma guidante pour son intérêt, son aide et ses remarques sur l'avancée de mon travail.

Merci à Marie-Claire Manidren, sage-femme à la PMI d'Etouvie pour l'intérêt porter à mon projet.

Merci aux personnes de la maternité de Clermont de m'avoir transmis des informations, et pour leurs collaborations.

Je remercie toute ma famille et mes amis pour m'avoir soutenue au moment où j'en avais besoin.

SOMMAIRE

TABLE DES ANNEXES.....	3
INTRODUCTION.....	4
PREMIÈRE PARTIE : Constat et effets sanitaires de l'exposition aux pesticides.....	6
1. Constat.....	6
1.1 Définition des pesticides.....	6
1.2 Préoccupation et priorité nationale.....	6
1.3 Cas particulier de la Picardie.....	7
2. Les effets sanitaires de cette exposition chez le nouveau-né.....	8
2.1 Imprégnation et retentissement sur le développement neurologique de l'enfant.....	8
2.2 Imprégnation et retentissement sur le développement staturo-pondéral de l'enfant.....	12
DEUXIÈME PARTIE : La cohorte MecosExpo.....	14
1. Présentation.....	14
1.1 Objectifs.....	14
1.2 Population et Méthodes.....	14
2. Résultats.....	16
3. Conclusion de l'étude MecosExpo.....	17
TROISIÈME PARTIE : Déroulement de l'étude	18
1. Conception de la recherche.....	18
2. Déroulement de la recherche.....	20
2.1 Calendrier de la recherche.....	20
2.2 Schéma de la recherche.....	21
2.2.1 Questionnaire ASQ-3.....	21
2.2.2 Questionnaire croissance et scolarisation.....	22
2.2.3 Questionnaire de l'exposition aux pesticides durant les 5 années....	22
2.3 Hypothèse de base et retombées attendues.....	23
2.3.1 Hypothèse de la recherche.....	23
2.3.2 Retombées attendues.....	24
2.4 Objectif principal et secondaires.....	24
2.5 Critères d'éligibilité.....	25
2.5.1 Critères d'inclusion.....	25

2.5.2 Critères de non-inclusion.....	25
2.6 Critères d'évaluation	25
2.6.1 Critères d'évaluation principal.....	25
2.6.2 Critères d'évaluation secondaires	26
2.7 Population de notre étude.....	26
2.8 Aspects statistiques.....	27
QUATRIÈME PARTIE : Résultats.....	28
1. Résultat du flux de patient.....	28
1.1 Caractéristiques de la population totale d'étude.....	30
1.2 Caractéristiques de la sous-population.....	34
2. Liens avec la présence de pesticides dans le méconium.....	38
2.1 Résultats des dosages.....	38
2.2 Association avec le développement psychomoteur.....	40
2.3 Association avec le développement staturo-pondéral.....	41
CINQUIÈME PARTIE : Discussion.....	43
1. Interprétation des résultats.....	43
1.1 Résultat sur le développement psychomoteur et cognitif de l'enfant.....	43
1.2 Résultat sur le développement staturo-pondéral de l'enfant.....	47
2. Points forts et limites.....	50
3. Projection.....	52
CONCLUSION.....	53
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	54
ANNEXES.....	57
GLOSSAIRE.....	91
RÉSUMÉ.....	93

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE I : Lettre d'information pour les parents.....	57
ANNEXE II : Résultats MecoExpo.....	60
ANNEXE III : Consentement de l'étude.....	62
ANNEXE IV : Questionnaire ASQ-3.....	64
ANNEXE V : Questionnaire sur la croissance et la scolarisation.....	74
ANNEXE VI : Questionnaire sur l'exposition aux pesticides.....	76
ANNEX VII : Caractéristiques des enfants de la sous-population.....	90

INTRODUCTION

Bien que la santé soit la principale préoccupation des consommateurs, l'environnement inquiète de plus en plus la population. Les temps changent, les lois et normes doivent suivre les nouvelles idéologies, centrées sur le bien-être de notre planète et de l'homme.

Les pesticides posent un véritable problème de santé publique, non seulement pour les utilisateurs qui sont les plus exposés, mais aussi pour la population générale. Les effets de faibles quantités de pesticides, souvent en mélange, pendant de longues périodes, ne sont pas aussi bien documentés. L'épidémiologie nous montre ainsi que les personnes exposées professionnellement aux pesticides ont plus de risques de développer de nombreuses maladies que les autres : cancer, déficits neurologiques, problèmes d'infertilité, ou encore système immunitaire affaibli. Par ailleurs, les effets des pesticides se répercutent dans tout notre environnement (eau-air-sol) et se retrouvent partout dans notre domicile, notre alimentation. Ainsi c'est toute la population qui peut être exposée à ces substances.

L'exposition des enfants aux pesticides est une problématique préoccupant de plus en plus la population et les autorités de santé publique. Cependant, peu de données existent sur l'impact des pesticides sur le fœtus ou le jeune enfant alors qu'ils sont les plus menacés par ces substances. En effet, ces périodes de fort développement constituent des fenêtres extrêmement sensibles aux expositions environnementales, même très faibles.

En Picardie, région fortement utilisatrice de pesticides, une étude a permis en 2012 de confirmer l'exposition du nouveau-né à ces substances : la cohorte MecoExpo (étude de l'équipe PériTox). Celle-ci avait pour objectif d'évaluer l'imprégnation du nouveau-né aux pesticides par l'intermédiaire de la recherche de ces substances dans le méconium.

Dans cette même étude, des associations ont été retrouvées entre la présence de certains pesticides et des retards de croissance intra-utérin et même un risque augmenté de microcéphalie. À la lumière de ces résultats, on est en droit de se poser la question sur les effets à plus long terme de cette exposition *in utero*.

Ainsi, l'objectif de notre travail a été d'analyser l'effet éventuel d'une exposition prénatale aux pesticides sur le développement staturo-pondéral, cognitif et psychomoteur de l'enfant à 5 ans. Pour atteindre cet objectif, nous avons réalisé le suivi à 5 ans de cette cohorte créée dans l'étude MecoExpo constituée entre 2011 et 2012.

Dans une première partie, nous nous intéresserons aux pesticides et notamment à leurs effets chez l'enfant après exposition *in utero*.

Dans une seconde partie, nous ferons la présentation de l'étude MecoExpo qui est la base de notre étude puis nous développerons la méthodologie et les résultats obtenus dans notre projet de recherche clinique.

Enfin, dans une dernière partie, nous discuterons de ces différents résultats, avec les points forts et les limites de notre étude.

PREMIÈRE PARTIE : Constat et effets sanitaires de l'exposition aux pesticides

1. CONSTAT

1.1 Définition des pesticides

Les pesticides sont, un terme générique utilisé pour désigner un ensemble de substances chimiques ou biologiques capables de contrôler, d'attirer, de repousser, de détruire ou de s'opposer au développement des organismes vivants considérés comme nuisibles (végétaux, microbes ou animaux). On les retrouve dans l'agriculture, l'hygiène publique (insecticides dans les habitations), la santé publique (insectes parasites comme les poux ou les puces), la santé vétérinaire ou encore les surfaces non agricoles (aéroports, voies ferrées, routes...). Les pesticides sont présents dans presque tous les milieux de l'environnement y compris les eaux souterraines, les eaux de surface, le sol, la poussière, l'air ambiant ou encore le brouillard, la pluie et la glace.

Le terme « pesticide » englobe aussi bien les « produits phytosanitaires » que les « produits phytopharmaceutiques », car ces produits sont destinés à lutter contre tous les dits nuisibles ou indésirables ainsi que les médicaments vétérinaires destinés à protéger les animaux.

Les pesticides sont présents au quotidien et c'est un réel problème de santé publique qui nuit à notre santé et à celle de notre environnement [1].

1.2 Préoccupation et priorité nationale

Avec près de 67 000 tonnes répandues dans nos champs, la France est le deuxième utilisateur de pesticides de l'Union européenne derrière l'Espagne [2]. Il en résulte que 80 % de nos rivières et 57 % des nappes phréatiques sont polluées tandis que 52 % des fruits et légumes consommés contiennent des résidus de pesticides, dont 7,6 % au-dessus des limites autorisées par le service de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes (DGCCRF) [3].

Face à ce constat et alors que l'exposition aux pesticides et ses effets sanitaires constituent une préoccupation sociétale de plus en plus prégnante, le plan ECOPHYTO 2018 prévoit de diminuer de 50 % l'utilisation de pesticides d'ici 2018. Parmi ces expositions, celles des femmes enceintes et de leur fœtus interrogent, comme en témoignent les différents colloques Santé-Environnement depuis 2009 sur ce thème.

Cette préoccupation est intégrée dans le Grenelle de l'Environnement, dans la continuité du programme SCALE de la Commission Européenne et la Conférence Interministérielle de Budapest, ainsi que dans les Plans Nationaux Santé Environnement (PNSE). Tous ces programmes visent à donner une place plus importante à la prévention des risques sanitaires, en développant la santé environnementale à destination des populations à risque que sont les enfants et les femmes enceintes. Dans cette logique, le PNSE 3 (2015-2019) a pour objectif prioritaire d'analyser et de réduire les inégalités en santé environnementale.

1.3 Cas particulier de la Picardie

Environ 70 % de la superficie de la Picardie, lieu de cette étude, sont utilisés à des fins agricoles. L'agriculture picarde, caractérisée par des exploitations de grande taille à rendements élevés, est l'une des plus productives de France. Elle contribue ainsi au tiers de la production nationale de betteraves sucrières et de pommes de terre, et à près du quart de la production de protéagineux. Les boisements couvrent 17 % de la région et les 13 % restant correspondent à des zones urbanisées.

La Picardie présente également un fort taux de natalité (13,0 ‰) légèrement supérieur à la moyenne nationale (12,8 ‰). Le taux de prématurité en Picardie s'élevait en 2010 à 5,5 %. La Picardie continue de s'accroître, mais cette hausse a vu un ralentissement vers 2011-2012 et cela à cause d'une légère diminution des naissances. Cette baisse est due à la diminution du nombre de femmes en âge de procréer, malgré un taux de fécondité parmi les plus élevés en France [4].

Trois projets (MecoPic, MecoExpo et Mecana) financés respectivement par la Région Picardie, des fonds Européens (FEDER) et le Grenelle de l'Environnement ont été menés au laboratoire Péritox (Amiens) concernant l'évaluation de l'exposition aux pesticides des nouveau-nés en Picardie. Le premier de ces projets MecoPic a permis, en 2010, et pour la première fois en France, de mettre au point la technique d'analyse des pesticides dans le méconium [5]. Cette technique a, ensuite, été utilisée dans l'étude MecoExpo pour déterminer l'imprégnation des nouveau-nés Picards aux pesticides et d'en observer la répartition géographique à l'échelle de la région. Les premiers résultats de l'étude MecoExpo mettent en évidence une imprégnation importante des nouveau-nés à certains pesticides particuliers. De fortes quantités de métabolites du mancozèbe (1^{er} pesticide utilisé en Picardie) ainsi que des métabolites d'organophosphorés sont retrouvées dans le méconium d'enfants nés en Picardie. Ainsi, 80 % des méconiums de nouveau-né de la Somme présentent des métabolites d'organophosphorés et près d'un tiers les métabolites du mancozèbe [6]. Ces 2 familles de pesticides, très utilisés sur le territoire Picard ont une toxicité reconnue notamment sur le système endocrinien (mancozèbe) et nerveux (organophosphoré) chez l'animal faisant craindre des effets sur la santé de l'Homme et particulièrement du jeune enfant [7].

2. LES EFFETS SANITAIRES DE CETTE EXPOSITION CHEZ L'ENFANT

2.1 Imprégnation et retentissement sur le développement neurologique de l'enfant

Au cours du développement prénatal, le cerveau est particulièrement vulnérable aux effets neurotoxiques. Lorsque le processus complexe de développement est perturbé, il y a peu de possibilités de réparation et les conséquences fonctionnelles peuvent donc être permanentes [8]. Malgré cela, la recherche épidémiologique sur les conséquences des expositions prénatales aux pesticides sur le neuro-développement de l'enfant est relativement récente.

Deux études, conduites sur des groupes de quelques dizaines d'enfants de familles engagées dans la floriculture en Équateur, comparés à des familles n'y travaillant pas, ont mis en évidence des atteintes de la motricité fine et de l'acuité visuelle détectables entre 3 et 23 mois [9] ou plus tardivement, à 6-8 ans [10]. Les organophosphorés, les carbamates et les dithiocarbamates sont les principales classes de pesticides utilisés dans cette activité. Cette évaluation a été faite grâce

au questionnaire ASQ complété par des tests de développement spécifiques, par exemple des techniques de préhension et des tests visuels. Des renseignements ont été recueillis sur la santé et le travail de la mère ainsi que l'état de santé de l'enfant et son environnement familial. Cette étude sur les plus jeunes enfants a permis de démontrer un lien entre le travail maternel dans la floriculture et une diminution du score dans la communication, la motricité fine ainsi qu'une probabilité plus élevée que l'enfant ait une mauvaise acuité visuelle par rapport aux enfants dont les mères ne travaillaient pas dans ce domaine. Cette étude montre également que les concentrations de DAP (dialkylphosphate = OP) urinaire prénatale sont associées à un développement intellectuel plus faible chez les enfants de 7 ans.

Trois études sans biomarqueurs d'exposition ont examiné le neurodéveloppement d'enfants vivant en zones agricoles comparés à des enfants vivant dans des zones non agricoles. Aucune mesure objective de l'exposition n'est proposée, mais il s'agit de populations à risque d'exposition élevée, au Mexique [8] ou en Équateur [11] ou des populations migrantes des États-Unis [12]. Les enfants exposés dans ces différentes études montrent une diminution de l'endurance ainsi que des atteintes de la motricité fine, de l'acuité visuelle. Plusieurs groupes de chercheurs américains ont mis en place des cohortes mères-enfants destinées à évaluer les effets à long terme sur le neurodéveloppement de l'enfant après exposition *in utero* à divers polluants, dont les pesticides. Il s'agissait d'inclure dans la cohorte des femmes enceintes tôt pendant la grossesse, de mesurer de façon prospective l'exposition aux pesticides à différents stades de la grossesse à l'aide de biomarqueurs urinaires ou sanguins, et de suivre le développement psychomoteur ou cognitif ainsi que le comportement de l'enfant à différents âges.

Une cohorte prospective menée à New York a étudié l'impact de l'exposition prénatale au chlorpyrifos sur le neurodéveloppement et le comportement à l'âge de 3 ans. Cette exposition a été recherchée dans le sang de cordon chez 254 enfants pendant les trois premières années de vie afin d'évaluer le développement cognitif et moteur à 12, 24 et 36 mois (mesuré avec les échelles de Bayley II — BSIDII) ainsi que le comportement des enfants à 36 mois en fonction des taux de chlorpyrifos dans le plasma ombilical. Les enfants qui ont été très exposés montrent des retards de développement psychomoteur et cognitif à 36 mois. L'évaluation comportementale (avec la Child behavior checklist (CBCL) réalisée chez l'enfant de 3 ans (36

mois) révèle que les enfants exposés *in utero* au chlorpyrifos sont plus susceptibles de manifester des retards dans le développement mental, psychomoteur, des problèmes d'attention, d'hyperactivité ainsi que des comportements de type autistique. Cette étude a permis de constater que le groupe d'enfant à forte exposition par rapport aux autres était 5 fois plus élevé pour l'indice de développement psychomoteur et 2,4 fois plus élevé pour l'indice de développement mental [13]. Les mêmes chercheurs ont à nouveau examiné 265 enfants à l'âge de 7 ans afin d'estimer la relation entre l'exposition prénatale au chlorpyrifos (CPF) et le neurodéveloppement chez ces enfants de cohorte à l'aide des Weschler Scales of Intelligence for Children (WISC IV). Les résultats ont montré une diminution du quotient intellectuel (QI) et de la mémoire du travail pour chaque augmentation de l'exposition au CPF. Aucune interaction significative entre le CPF et les différentes covariables (tabac actif et passif, niveau d'instruction de la mère, QI maternel ou encore la qualité de l'environnement familiale) n'a été retrouvée pendant la période prénatale [14].

L'étude Chamacos (Center for the health Assessment of Mothers and Children of Salinas), cohorte prospective longitudinale, mise en place par l'université de Californie à Berkeley a étudié l'exposition aux organophosphorés chez les femmes enceintes et leurs enfants. Au début de l'étude, 531 femmes enceintes ont été incluses entre 1999 et 2000 pour un taux final de 329 enfants dont les données étaient disponibles à 3,5 et/ou 5 ans. L'exposition a été mesurée dans l'urine maternelle recueillie pendant la grossesse à deux moments différents (entre 5 et 27 semaines et entre 18 et 39 semaines) ainsi que dans l'urine des enfants recueillis lors des visites à 6 mois, 1, 2, 3 ans et demi et 5 ans.

À 24 mois, l'étude rapporte une association défavorable de l'exposition aux pesticides prénataux (organophosphorés) avec un déficit du développement cognitif. Cette étude a permis de montrer une association significative entre le taux de DAP (dialkylphosphate = OP) prénatal et les problèmes d'attention chez l'enfant de 5 ans, mais pas chez l'enfant de 3 ans et demi [15].

Les enfants ont ensuite été suivis à 7 ans avec la Wechsler Intelligence Scale for Children, 4ème édition (WISC-IV) pour l'évaluation cognitive. L'exposition prénatale aux pesticides par les métabolites urinaires DAP chez les femmes pendant la grossesse est associée à des capacités cognitives plus pauvres chez les enfants âgés de 7 ans [10].

Une étude conduite aux Philippines met en évidence une association entre l'exposition prénatale au propoxur mesuré dans le méconium et de moins bonnes performances motrices à l'âge de 2 ans mesurés par l'échelle de développement mental de Griffiths (n = 754). Les recherches ont aussi été menées sur les cheveux, le sang maternel, le sang de cordon et les cheveux du nourrisson, mais l'analyse de méconium était la méthode la plus sensible pour détecter cette exposition fœtale aux pesticides et l'exposition était la plus élevée pour le propoxur [16].

Très peu d'études ont été conduites en France. Des chercheurs de Rennes ont mis en place la cohorte mère-enfant PELAGIE entre 2002 et 2006, suivant près de 3 500 couples mères-enfants. Cette cohorte prend en compte de façon simultanée l'exposition aux insecticides pyréthrinoïdes pendant la vie fœtale et pendant l'enfance. Un total de 287 femmes sélectionnées au hasard dans la cohorte PELAGIE et contactées avec succès au sixième anniversaire de leur enfant ont accepté de participer à cette étude. Des échantillons biologiques ont été recueillis sur la mère et l'enfant (urines maternelles, cheveux maternels et sang de cordon) pour déterminer la présence et les niveaux des différents contaminants.

Une évaluation des performances neurocognitives de l'enfant à l'aide de l'échelle WISC a été réalisée à 6 ans. Les résultats montrent qu'une augmentation des taux urinaires chez l'enfant de deux métabolites, des pyretrinoïdes (3 PBA et cis-DBCA) sont associées à une baisse significative des performances cognitives, alors qu'aucune association n'est observée pour les trois autres métabolites (4— F-3 — PBA, cis-DCCA, trans-DCCA). En ce qui concerne les concentrations de métabolites durant la grossesse aucun lien n'est mis en évidence avec les scores neurocognitifs [17].

En résumé, au cours des dernières années, les indices de la neurotoxicité potentielle de l'exposition *in utero* aux pesticides, en particulier les organophosphorés, se sont accumulés. Les études chez les nouveau-nés ont mis en évidence un lien avec la présence de réflexes anormaux. Des déficits de développement cognitif sont observés chez les enfants plus âgés (2 à 3 ans), associés à des altérations de la motricité fine, de l'acuité visuelle, à une réduction de la mémoire à court terme, ainsi qu'à des difficultés attentionnelles. On retrouve aussi des troubles du comportement principalement sur le plan de l'hyperactivité, et la présence de comportements évocateurs de troubles autistiques.

2.2 Imprégnation et retentissement sur le développement staturo-pondéral de l'enfant

Durant l'enfance, la surveillance du développement staturo-pondéral est un temps important de la consultation pédiatrique. C'est un point clinique important permettant de savoir si la croissance et le poids sont dits normaux. Ces critères sont fondés sur des normes fixées en fonction de l'âge et du sexe. La taille, le poids et le périmètre crânien d'un enfant doit évoluer dans une tranche déterminée par les courbes de références spécifiques de son sexe, entre -2 et +2 déviations standard (DS ou écart type) ou entre le 3ème et le 97ème percentile. Le développement staturo-pondéral est unique à chaque personne et dépend de paramètres extérieurs comme l'hérédité, l'alimentation, l'état de santé, l'activité physique pratiquée ou encore certaines pathologies ou traitements médicamenteux qui ont des conséquences sur ce développement. Il peut être aussi sous l'influence de nombreux facteurs biologiques : environnementaux, hormonaux, mais aussi psychoaffectifs.

Une cohorte prospective a été mise en place à New York à l'université Columbia entre 1998 et 2002. Cette étude a analysé des échantillons de sang maternel, de sang de cordon ombilical ainsi que des échantillons d'air ambiant à la recherche de chlorpyrifos et diazinon, des organophosphorés. Les résultats indiquent que les expositions prénatales au chlorpyrifos ont entravé la croissance fœtale et que les expositions au diazinon peuvent avoir contribué aux effets [18].

Une autre étude a examiné l'exposition *in utero* à ce même chlorpyrifos, et divers paramètres de croissance fœtale. Cette cohorte multiethnique de l'hôpital Mount Sinai à New York a évalué les effets de l'exposition aux pesticides sur le poids à la naissance, la taille, le périmètre crânien et l'âge gestationnel chez 404 femmes primipares entre 1998 et 2002. L'exposition aux pesticides a été évaluée par un questionnaire prénatal administré aux mères au début du troisième trimestre ainsi que par l'analyse des concentrations urinaires de pentachlorophénol maternel et des métabolites maternels de chlorpyrifos et de pyréthriinoïdes. L'étude a révélé que des concentrations urinaires de chlorpyrifos plus élevées associées à une faible activité maternelle de PON1 (enzyme qui hydrolyse certains composés organophosphorés, et peut détoxifier le métabolite actif chlorpyrifos) étaient associées à une réduction significative du

périmètre de la tête ($p = 0,004$). Parce qu'un petit périmètre crânien a été jugé prédictif de la capacité cognitive ultérieure, ces données suggèrent que le chlorpyrifos peut avoir un effet néfaste sur le développement neurologique fœtal chez les mères qui présentent une faible activité de cette enzyme PON1 [19].

Pour résumer, plusieurs études de cohortes dans lesquelles les expositions prénatales ont été mesurées à l'aide de biomarqueurs montrent un impact sur le développement staturo-pondéral suite à une exposition *in utero* aux pesticides.

DEUXIÈME PARTIE : La cohorte MecoExpo

1. PRÉSENTATION

Le projet **MecoExpo** (**Méconium** : nouvel outil pour l'estimation de l'**Exposition** aux pesticides des nouveau-nés picards) mené par le laboratoire Pérیتox financée par le Conseil régional de Picardie a eu pour but d'évaluer l'exposition prénatale aux pesticides et la mettre en relation avec les paramètres cliniques du développement fœtal observés à la naissance. Ce projet a mobilisé 7 partenaires : 2 équipes de l'INERIS, le laboratoire PERITOX de l'UPJV, le réseau de périnatalité, 2 services du CHU d'Amiens (médecine néonatale, et le centre de gynécologie-obstétrique) et la biobanque de Picardie.

1.1 Objectifs

L'objectif du projet MecoExpo était de quantifier l'exposition *in utero* des nouveau-nés par le dosage simultané de dix-huit pesticides différents (substances mères et métabolites) dans le méconium de 1000 enfants nés en Picardie entre janvier 2011 et janvier 2012 et d'en analyser le lien éventuel avec les paramètres cliniques et morphométriques à la naissance. Un questionnaire sur les différentes voies d'exposition aux pesticides (professionnelle, alimentaire, domestique, environnementale) a été renseigné par la mère.

1.2 Population et Méthodes

La cohorte MecoExpo inclut 1040 couples mères nouveau-nés, issus des 11 sur les 16 maternités en Picardie et réparties dans les trois départements [440 couples (44 %) dans les maternités du département de l'Oise, 438 (44 %) dans la Somme et 115 (12 %) dans l'Aisne] (**figure 1**). La majorité des mères recrutées (86 %) habitaient dans une commune rurale (<2000 habitants/km²). L'âge maternel moyen lors de l'accouchement est de 29 ans ($\pm 5,2$) avec un âge gestationnel moyen de 39,3 SA ($\pm 1,3$). Les paramètres cliniques du développement fœtal ont été renseignés à partir des dossiers médicaux des nouveau-nés.

Le méconium, ainsi qu'une mèche de cheveux maternels d'une longueur minimale de 6 cm ont été récupérés dans les jours suivant la naissance afin d'être analysés. À ce jour, environ 450

échantillons de méconium ont pu être analysés. Parmi les 18 composés recherchés, 16 ont été détectés. Les plus fréquemment retrouvés sont les métabolites des pesticides organophosphorés (environ 75 % des échantillons) suivis des 2 métabolites du mancozèbe (ETU et EU) qui est le premier pesticide utilisé en Picardie. Cependant, 15 % des méconiums ne présentent aucun des 18 composés recherchés. 268 échantillons de cheveux maternels ont pu être analysés et parmi les 18 composés, un seul n'a pas été retrouvé : la cyfluthrine de la classe des pyréthriinoïdes.

Une sous-cohorte a été créée, avec les résultats du dosage des pesticides recherchés dans le méconium de 293 nouveau-nés. C'est avec cet échantillon que la relation entre l'exposition intra-utérine évaluée par dosage de pesticides dans le méconium et les paramètres cliniques du développement foetal.

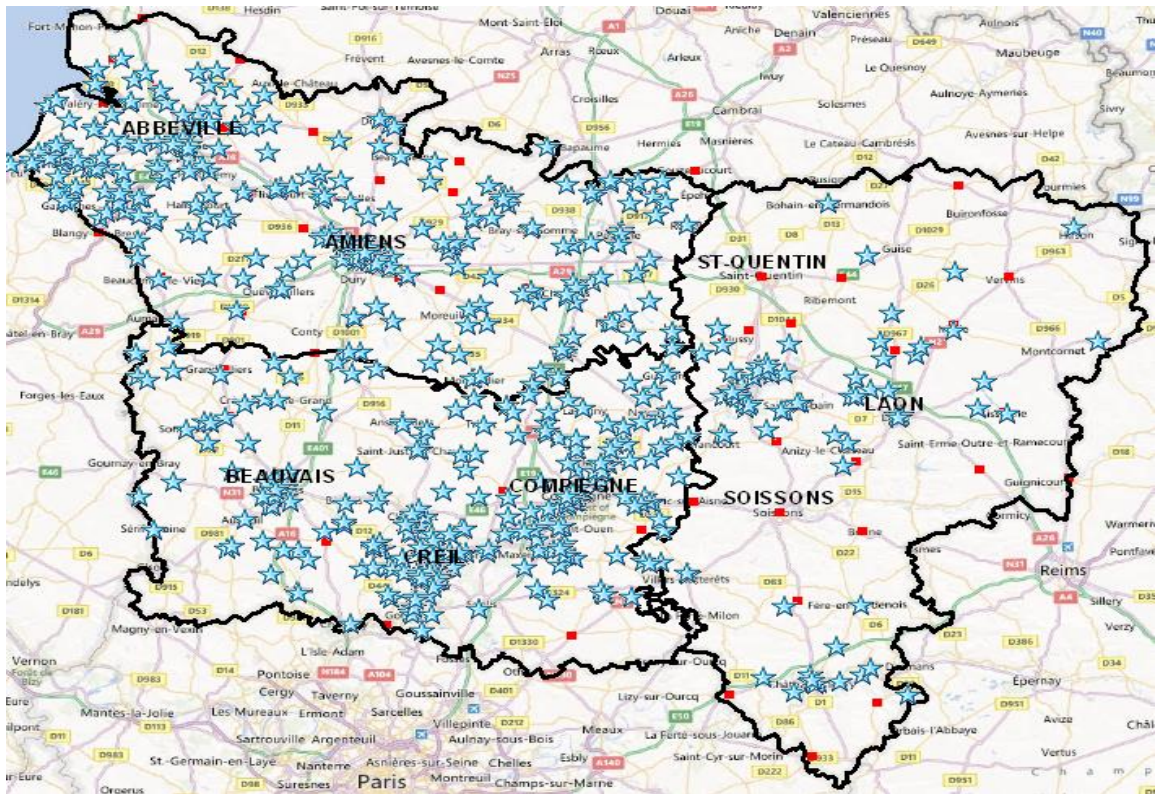


Figure 1 : Répartition des participants à l'étude MecoExpo sur une carte de la Picardie

2. RÉSULTATS

L'étude MecoExpo a mis en évidence une association entre l'exposition parentale professionnelle aux pesticides et certains paramètres du développement fœtal [20]. Les résultats des dosages des pesticides sont ceux réalisés dans le méconium de 293 nouveau-nés. 59 nouveau-nés (20 %) n'ont aucune des 20 substances recherchées mesurées dans le méconium alors que 234 (80 %) ont entre 1 et 5 substances. Des associations multivariées entre l'imprégnation et les concentrations aux pesticides mesurés dans le méconium et les paramètres cliniques à la naissance ont été trouvées :

Les nouveau-nés imprégnés à la deltaméthrine (pyrétrinoïdes) ont un âge gestationnel plus court (-2,3 semaines, $p=0,002$) que ceux « non imprégnés ».

L'exposition professionnelle maternelle aux pesticides est associée à un risque accru de restriction de croissance fœtale pour le poids de naissance (OR : 4,2 [1,2–15,4] ; $p = 0,01$). Les expositions aux antiparasitaires vétérinaires et aux produits d'entretien des plantes d'intérieur (insecticides et fongicides) étaient associées à une diminution du poids de naissance (-70 g, $p = 0,02$ et -160 g, $p = 0,005$; respectivement). L'utilisation de produits antiparasitaires vétérinaires est associée à une diminution de la taille (-0,2 cm ; $p = 0,001$) du nouveau-né tout comme l'exposition aux produits d'entretien des plantes d'intérieur est associée à une diminution de cette taille de naissance (-0,3 cm ; $p = 0,016$).

Une augmentation du risque de restriction de croissance fœtale pour la taille de naissance (OR : 2,1 [1–3,8] ; $p = 0,003$) est associée à la résidence de la mère dans une commune urbaine pendant leur grossesse. La proximité de la résidence maternelle pendant la grossesse d'un espace vert était associée avec une augmentation du poids (+190 g ; $p=0,03$) et de la taille de naissance (0,4 cm ; $p=0,03$).

Le risque de microcéphalie est plus élevé chez les nouveau-nés présentant de l'ETU [OR : 4,7 (1,2 – 18,1) ; $p=0,01$].

L'augmentation des concentrations de l'ETU dans le méconium est associée avec une taille de naissance plus petite ($p=0,01$). L'augmentation des concentrations de l'EU, du DMTP seule ou de la somme des concentrations des métabolites organophosphorés communs est associée avec une augmentation du périmètre crânien de naissance ($p<0,05$).

Ces relations restent à être confirmées sur la totalité de la cohorte MecoExpo quand l'ensemble des échantillons de méconium aura été analysé.

3. CONCLUSION DE L'ÉTUDE MECOEXPO

L'étude MecoExpo est la première en France à avoir utilisé le méconium comme marqueur d'exposition fœtale pour la recherche des pesticides. Elle a permis de mettre en évidence l'impact négatif de l'exposition déclarée parentale professionnelle et domestique aux pesticides sur le développement fœtal.

TROISIÈME PARTIE : Déroulement de l'étude

1. CONCEPTION DE LA RECHERCHE

Ce projet a débuté en septembre 2015, suite aux nouvelles préoccupations des citoyens sur notre environnement et notre santé avec la suppression du bisphénol A (perturbateur endocrinien de type phtalate), à plusieurs entretiens avec les monitrices et le Pr Tourneux qui m'ont orienté vers l'étude MecoExpo pour la poursuite de cette étude. Le Pr Tourneux a proposé un travail conjoint avec une interne de pédiatrie et une étudiante sage-femme concernant le suivi de cette cohorte MecoExpo et notamment le développement psychomoteur et staturo-pondéral. Le projet a été discuté avec l'équipe de Péritox, porteur de l'étude, et également avec des psychologues de l'université de Picardie Jules Verne. La rédaction d'un protocole de recherche non interventionnelle a été entreprise en collaboration avec l'équipe de Péritox, l'équipe pédiatrique et des psychologues ainsi que la direction de la coordination de la recherche clinique et de l'innovation du CHU d'Amiens.

Plusieurs réunions ont eu lieu pour discuter de ce projet (**Tableau I**).

Tableau I : Les différentes réunions

Mercredi 20 janvier 2016	Discussion sur le projet
Lundi 8 février 2016	Rédaction du protocole
Vendredi 26 février 2016	Travail sur l'ASQ, lettre d'information, Résultats MecoExpo...
Mardi 19 avril 2016	
Mardi 7 juin 2016	
Mercredi 14 décembre 2016	Discussion sur les différents questionnaires et méthodes statistiques
Mardi 24 janvier 2017	Analyse statistiques

ASQ : Ages & Stages Questionnaires®

Cette collaboration a permis entre décembre 2015 et juin 2016 de choisir ou de créer différents documents nécessaires à cette recherche :

- Le protocole de recherche non interventionnelle
- Questionnaire sur la croissance de l'enfant et sur sa scolarisation

- Questionnaire de l'exposition aux pesticides durant les 5 années écoulées
- Questionnaires sur les étapes du développement de 57 mois à 66 mois (ASQ-3)
- Lettre d'information + consentement

Pour mener à bien cette étude, différentes personnes sont intervenues dans ce projet (**tableau II**).

Tableau II : Les différents intervenants dans la création de cette étude

Pr Pierre Tourneux, Directeur de mémoire	Service de Réanimation et Soins Continus Pédiatriques, CHU Amiens – Picardie
Pr Karen Chardon, Directrice de mémoire	Professeur des Universités, laboratoire PERITOX et porteur du projet MecoExpo
Stéfany Sabban, Interne en pédiatrie et binôme	Collaboration pour la recherche
Pascale Daune, Guidante de mémoire	École de sage-femme CHU Amiens – Picardie
Véronique Bach	Professeur des Universités Directrice de PériTox
Béatrice Bourdin	Maître de Conférences en Psychologie du Développement UFR sciences humaines, sociales et philosophie Centre de Recherche en Psychologie : Cognition, Psychisme et Organisations
Luc Vandromme	Professeur des Universités de psychologie Faculté de Philosophie, Sciences humaines et sociales Amiens – Picardie

Les accords de plusieurs comités ont été nécessaires pour la mise en place de cette étude (**tableau III**).

Tableau III : Les accords nécessaires pour la mise en place de l'étude

Accord de l'école de sage-femme	Décembre 2015
Modification DRC	Mars 2016
Accord de la DRC	Juin 2016
Accord du CPP	Mars 2016 : Modifications Avril 2016 : projet non présenté Mai 2016 : étude classée comme RNI Juin 2016 : Modifications Juillet 2016 : Accord de l'étude RNI

DRC : Direction des recherches cliniques. CPP : comité de protection des personnes. RNI : recherche non interventionnelle

La mise en place de cette étude a pris du temps afin de répondre aux exigences suivantes :

- La validation de notre étude en « recherche non interventionnelle » et non en « recherche interventionnelle » qui a nécessité des accords et un suivi de la DRC.
- Certaines corrections du protocole demandées de la part de la DRC et du CPP qui a lieu une fois par mois.

2. DÉROULEMENT DE LA RECHERCHE

2.1 Calendrier de la recherche

Envoi des questionnaires	Du 20 au 27 octobre 2016
Début des inclusions	Novembre 2016
Durée de la période d'inclusion retour et dépouillement des questionnaires	3 mois
Durée totale de la recherche + analyse statistique	18 mois (septembre 2015 à mars 2017)
Fin des inclusions	18 janvier 2017

2.2 Schéma de la recherche

Nous avons réalisé une étude rétrospective d'évaluation du développement psychomoteur, cognitif et staturo-pondéral des enfants de la cohorte Mecoxpo sur une période de 6 mois entre Juillet 2016 et Janvier 2017.

À partir du fichier de la cohorte Mecoxpo, les enfants inclus sont âgés de 57 à 71 mois, sans pathologie neurologique et dont les mères ont accouché en Picardie. 1040 couples mères-enfants ont été recensés. Au fur et à mesure de l'exploitation des dossiers, les jumeaux, les mères n'ayant pas accouché en Picardie, les dossiers sans informations ainsi que les couples mères-enfants ne souhaitant pas être recontactés ont été exclus de l'étude.

Au total, 646 dossiers ont été retenus afin d'envoyer les documents nécessaires à la poursuite de cette étude.

Un livret composé de plusieurs questionnaires (questionnaire ASQ, questionnaire sur la croissance et la scolarisation, questionnaire d'exposition aux pesticides), une lettre d'information, un consentement et les résultats de l'étude Mecoxpo ont été envoyés au couple mère-enfant inclus dans la cohorte et ayant accepté d'être recontacté (**Annexe I, II et III**). Une enveloppe T a été jointe dans ce courrier pour que les parents puissent renvoyer ce livret dûment complété.

2.2.1 Questionnaire ASQ-3

Le questionnaire ASQ-3 est un questionnaire validé et utilisé avec les enfants dans différentes recherches sur le neurodéveloppement [21][22].

Il comprend 5 domaines (Communication – Motricité globale – Motricité fine – Résolution de problème – Aptitudes individuelles ou sociales) ainsi qu'une évaluation globale. Il y a six items par domaine soit un total de 30 questions (avec chacune 3 choix de réponses). L'évaluation

globale comprend 10 questions sur la santé globale de l'enfant (audition, vision, langage, comportement...) avec 2 choix de réponses (oui ou non).

Le décodage (lecture) du questionnaire se fait selon le "scorage" suivant : des points sont attribués en fonction des réponses aux questions : Oui = 10 points ; parfois = 5 points ; pas encore = 0 point.

Le résultat pour chaque domaine se situe dans l'une des 3 zones suivantes en fonction des points obtenus :

- Zone blanche : performance normale
- Zone grise : performance limite
- Zone noire : performance faible

Ce questionnaire doit être rempli par les parents. Il dure 10-20 minutes et a pour objectif la détection précoce d'un large éventail de problèmes développementaux. L'ASQ-3 est un bon exemple d'outil de dépistage efficace et faisable en contexte de soins primaires (**Annexe IV**).

2.2.2 Questionnaire croissance et scolarisation

Ce questionnaire a pour objectif de détecter d'éventuels retards staturo-pondéraux en fonction du sexe et de leur âge en mois. Les parents auront simplement à indiquer le poids, la taille et le périmètre crânien de leur enfant à la date du retour du questionnaire.

Il est également demandé aux parents d'indiquer le niveau de scolarisation de l'enfant et les éventuelles difficultés d'apprentissage et de langage observées au cours de son développement (**Annexe V**).

2.2.3 Questionnaire de l'exposition aux pesticides durant les 5 années

Ce questionnaire vise à mieux connaître l'exposition des enfants aux produits phytosanitaires (ou pesticides) après leur naissance. Le questionnaire comporte 10 pages divisés en trois parties (I, II, III) : l'environnement professionnel des parents, l'alimentation, les habitudes de vie de

l'enfant, et enfin son lieu de vie. Il a été repris du questionnaire d'exposition pendant la grossesse, mais adapté en postnatal (**Annexe VI**).

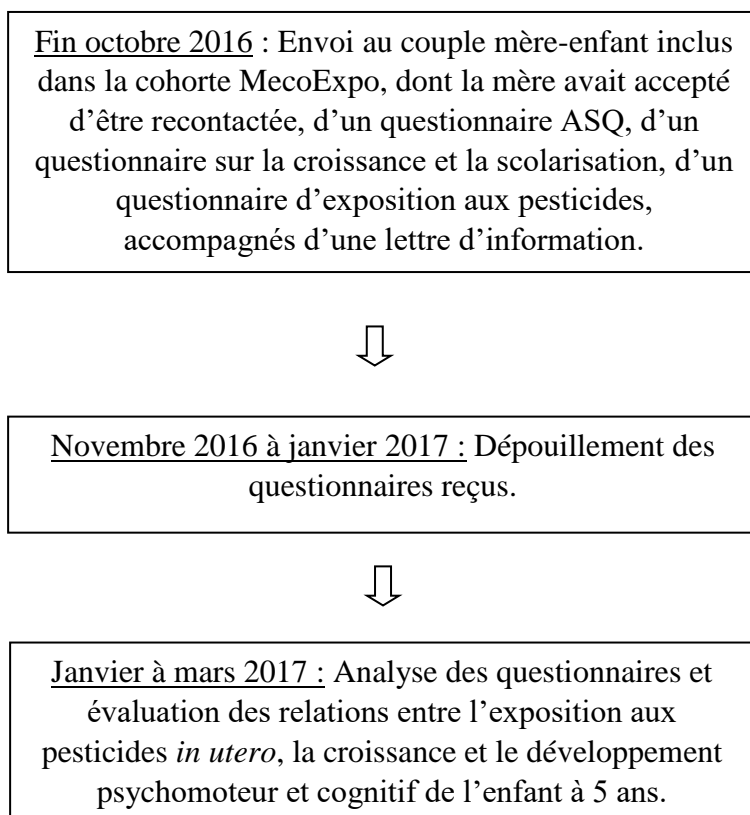


Figure 2 : schéma de recherche

2.3 Hypothèse de base et retombées attendues

2.3.1 Hypothèse de la recherche

Les effets sanitaires de l'exposition aux pesticides dépendent à la fois de la dose d'exposition, de la période pendant laquelle l'exposition a lieu, du type de pesticide et enfin des fonctions physiologiques ou organes cibles de ces substances.

Si les effets sanitaires des pesticides chez l'Homme suite à des intoxications aiguës sont bien connus, il n'en va pas de même pour les expositions chroniques à faibles doses. Des études menées chez l'animal montrent que l'exposition à des pesticides pendant la grossesse affecte le

développement neurologique et pourrait être responsable d'une diminution du poids à la naissance et d'une altération de la croissance des animaux [23]. Chez l'Homme cette question de l'exposition chronique à faibles doses devient une préoccupation majeure. De plus, le paradigme concernant le lien entre la dose et l'effet est de plus en plus remis en question ; le moment de l'exposition apparaît désormais comme un facteur très important dans la survenue et la sévérité des effets. Ainsi, des niveaux d'exposition très bas, même brefs, qui ne produiraient pas d'effets chez l'adulte, mais se déroulant pendant des phases cruciales du développement fœtal, peuvent altérer de façon irréversible les organes en croissance et/ou le cerveau. La grossesse apparaît dans ce cadre comme une période de vulnérabilité pour le fœtus vis-à-vis des expositions aux xénobiotiques. Cette fenêtre d'exposition chronique à de nombreuses substances que constitue la grossesse fait d'ailleurs l'objet d'études très récentes en toxicologie.

L'hypothèse de notre travail est qu'il existe un réel impact sur le développement de l'enfant après une exposition prénatale aux pesticides car il apparaît plus vulnérable.

Ainsi, dans ce projet nous étudierons le développement staturo-pondéral, psychomoteur et cognitif de l'enfant à 5 ans dont l'exposition *in utero* aux pesticides a été recherchée dans l'étude MecoExpo (questionnaire et dosage). Cette recherche permettra de démontrer si l'exposition aux pesticides a un impact sur le développement de l'enfant.

2.3.2 Retombées attendues

Les résultats attendus sont une meilleure connaissance des effets d'une exposition pendant la grossesse aux pesticides sur le développement psychomoteur, cognitif et staturo-pondéral de l'enfant de 5 ans.

2.4 L'Objectif principal et les objectifs secondaires

L'objectif principal de cette étude est de déterminer l'effet éventuel d'une exposition prénatale aux pesticides sur le développement psychomoteur et cognitif de l'enfant à 5 ans.

Les objectifs secondaires sont :

- D'étudier la croissance staturo-pondérale de ces enfants afin de savoir si cette exposition prénatale aux pesticides à un retentissement sur ce développement.

2.5 Critères d'éligibilité

2.5.1 Critères d'inclusion

- Tout enfant né entre janvier 2011 et janvier 2012 et inclus dans la cohorte MecoExpo
- Dont la mère a accepté d'être recontactée
- Vivant
- Sans pathologie neurologique
- Ayant accouché en Picardie

2.5.2 Critères de non-inclusion

- Enfant de moins de 57 mois
- Enfant atteint de pathologie grave cardiaque, respiratoire, digestive, ou métabolique
- Enfant atteint d'une pathologie neurologique
- Jumeaux

2.6 Critères d'évaluation

2.6.1 Critères d'évaluation principaux

Le critère d'évaluation principal est la survenue de troubles psychomoteur et cognitif chez l'enfant de 5 ans. Les troubles sont définis par l'apparition d'une difficulté de langage, d'apprentissage, de motricité globale ou fine ou encore dans les résolutions de problèmes ainsi que les aptitudes individuelles (révélés par le score du questionnaire ASQ).

On étudie chez l'enfant son évaluation globale (dix questions), c'est-à-dire que les parents vont « juger » leur enfant comparé aux autres (exemple : est-ce que vous pensez que votre enfant entend normalement ?).

2.6.2 Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires consistent à savoir :

- La taille
- Le poids
- L'indice de masse corporelle
- Le périmètre crânien
- La scolarisation
- Le suivi médical/paramédical

Les informations sur la taille, le poids et le périmètre crânien permettront de situer l'enfant dans les courbes de croissance adaptées à l'âge et au sexe de l'enfant. Le retard éventuel de croissance pour la taille, le poids ou le périmètre crânien sera défini si celui-ci est inférieur au 3ème percentile des courbes de croissance.

Les réponses aux questions concernant la scolarité permettront de situer l'enfant par rapport au niveau développemental et scolaire des enfants de même âge chronologique.

Un questionnaire d'exposition aux pesticides sera aussi remis et rempli par les parents afin d'évaluer les sources potentielles d'exposition aux pesticides.

2.7 Population de notre étude

Durant la période d'obtention des différents accords, nous avons étudié la population qui sera concernée par notre étude avec un flux de patient :

- L'étude des 993 dossiers papier de la cohorte MecExpo
- Exclusion des couples mère-enfant n'ayant pas accepté d'être recontactée et ne faisant pas partie des critères d'inclusion

- 646 couples ont accepté d'être recontactés pour la suite de l'étude

Grâce aux dossiers, nous avons pu récupérer ces données :

- Identification de la patiente
- Département de résidence
- Sexe de l'enfant
- Date de naissance de l'enfant
- Adresse postale
- Téléphone
- Adresse mail

2.8 Aspects statistiques

Des statistiques descriptives (moyenne, écart type, fréquence...) ont été calculées pour l'ensemble des répondants (n=143).

Afin d'étudier les associations entre expositions aux pesticides et développement psychomoteur et staturo-pondéral, nous avons utilisé un sous-échantillon de notre cohorte (n= 52) pour lequel nous disposions des dosages de pesticides dans le méconium au moment de la rédaction du mémoire.

Pour analyser ces associations éventuelles, nous avons utilisé les tests statistiques suivants :

- Test du Chi deux avec test exact de Fischer (si fréquence < 5 dans une modalité) lorsque les variables à étudier étaient toutes les deux des variables nominales (catégorielles)
- Test non paramétrique de Mann Withney lorsque nous étudions l'association entre une variable continue et une variable nominale (catégorielle)
- Régression linéaire lorsque les deux variables étaient continues.
- Le seuil de significativité choisi est de $p < 0.05$
- L'ensemble des statistiques a été réalisé avec le logiciel StatView.

QUATRIÈME PARTIE : Résultats

Dans un premier temps, nous décrirons les résultats obtenus lors de la réalisation de notre flux de patient.

Dans un second temps, nous analyserons les données obtenues sur le développement psychomoteur, cognitif et staturo-pondéral de l'enfant à 5 ans.

1. RÉSULTAT DU FLUX DE PATIENT

Sur la base de données MecosExpo récupérés, nous avons 1040 couples mère-enfant. 60 dossiers sans informations ou n'ont pas été retrouvés ont été exclus ainsi que 36 jumeaux. 298 parents n'ont pas accepté d'être recontactés où avoir des nouvelles pour la poursuite de cette étude soit 29 % de refus. Ce qui nous fait une base de 646 dossiers qui correspond à 62 % de la base de données.

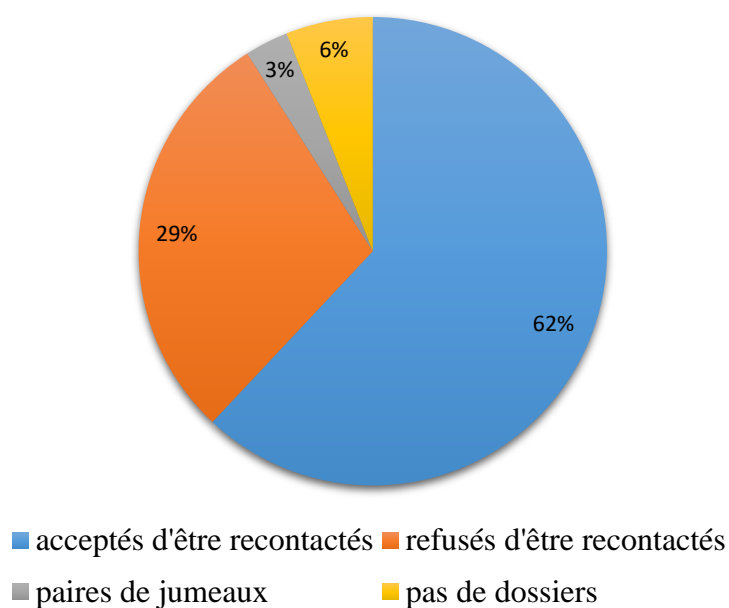


Figure 3 : Diagramme du flux de patients initial

Entre le 20/10/2016 et le 18/01/2017, un total de 145 réponses nous est parvenu par courrier au laboratoire Pérیتox sur les 646 envoyés. Nous avons relancé plusieurs fois par mail, téléphone et par courrier pour les personnes ayant déménagé.

Soit un taux de réponse de 22,1 %.

Parmi ces 143 couples mères-enfants ayant répondu, nous disposons des dosages dans le méconium pour 52 nouveau-nés ce qui a constitué un sous-échantillon pour l'analyse des associations exposition et développement.

Un couple a été exclu de l'analyse, car l'enfant présentait une pathologie neurologique.

98 % des couples mères-enfants ont été sélectionnés pour faire partie de cette étude. Toutefois, le nombre de réponses à certaines questions n'atteint pas toujours ce chiffre. Le nombre de réponses manquantes est alors précisé pour chaque variable dans les tableaux de résultats (**Figure 4**).

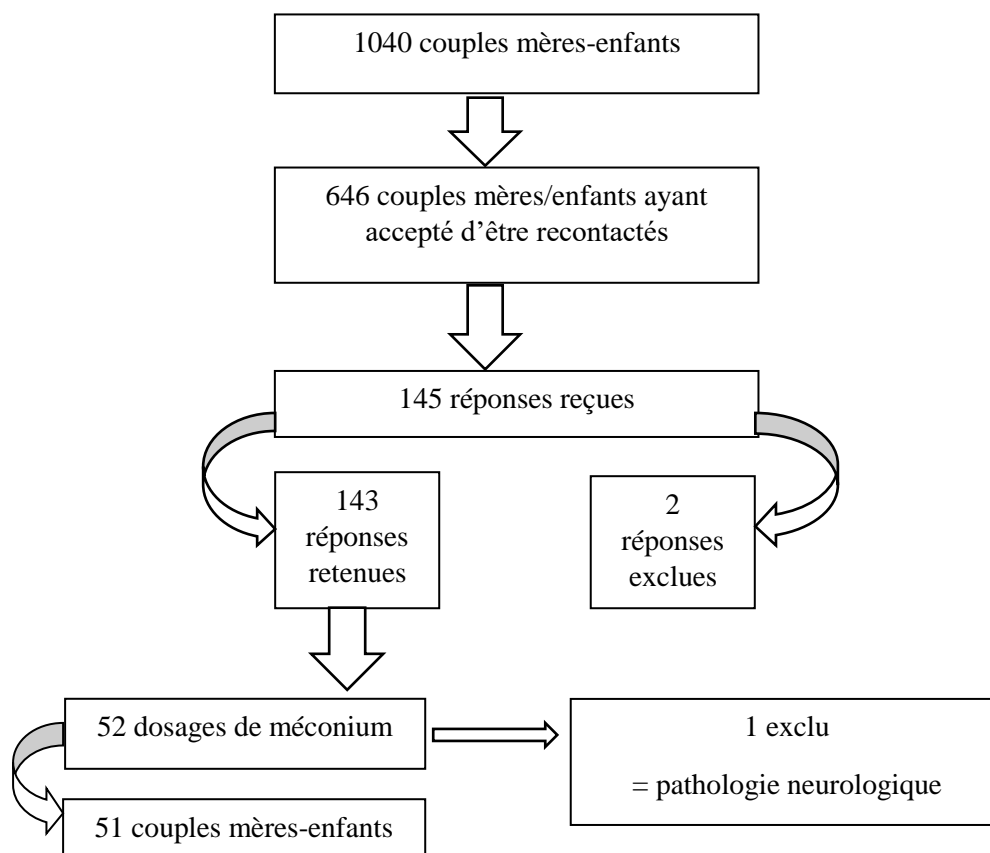


Figure 4 : Effectifs récapitulés de participations

1.1 Caractéristiques de la population totale d'étude

Notre population totale (n= 145) est comptabilisée par le nombre de courriers reçus. 143 ont été retenus, un dossier nous est parvenu sans nom avec comme annotation « enfant mort-née » et le second que nous n'avons pas retrouvé dans la base de données, car la personne nous a indiqué son nom marital.

Les effectifs sont en fonction des réponses données par les parents.

Elle comprend 68 filles et 75 garçons et la moyenne d'âge est de 63 mois avec une étendue allant de 57 à 71 mois. Le poids des enfants est compris entre 14 et 34 kg avec une moyenne de 19,9 kg, et une taille allant de 100 à 128 cm avec une moyenne de 112 cm. Grâce à ses critères, l'IMC des enfants a pu être calculé. Le calcul chez l'enfant est le même que celui de l'adulte.

Le recueil de données nous a permis d'obtenir les paramètres des enfants. Celles-ci sont présentées dans le tableau ci-dessous (**tableau IV**).

Tableau IV : Paramètres staturo-pondéraux de la population totale

Paramètres	Effectifs	Moyenne	Écart-type	Minimum	Maximum
Âge (mois)	N= 143	63,9	3,9	57	71
Taille (cm)	N= 123	112,7	5,5	100	128
Poids (kg)	N= 125	19,9	3,5	14	34
Périmètre crânien (cm)	N= 96	51,9	2,7	47	56
IMC	N= 122	15,7	2,3	11,3	25,5

IMC : indice de masse corporelle ; Effectifs = nombre de réponses des parents

Nous avons ensuite pour le reste de l'analyse construit de nouveaux indicateurs notamment en tenant compte de l'âge des enfants. Ainsi nous avons utilisé les courbes de croissance et recherché pour chaque enfant le percentile de leur poids, leur taille, leur périmètre crânien. Nous avons également calculé l'IMC de ces enfants et nous avons catégorisé cette variable (**tableau V**).

Pour chaque paramètre, nous avons classé en 3 variables : Hypotrophie, Eutrophie et hypertrophie. L'hypotrophie désigne un développement inférieur à la normale. L'eutrophie est un état normal du développement et l'hypertrophie un accroissement supérieur à la normale. Pour la taille et le périmètre crânien, on définit l'hypotrophie comme un enfant étant inférieur à 2 DS et l'hypertrophie supérieur à 2 DS en fonction de son âge à l'aide d'une courbe de croissance en fonction du sexe. Le poids et l'IMC sont en percentile, l'hypotrophie chez l'enfant correspond à une mesure inférieure au 3ème percentile et l'hypertrophie supérieure au 97ème percentile. Entre ces deux extrêmes se trouve l'eutrophie qui est comprise entre le 3ème et le 97ème percentile et entre -2 DS et +2 DS.

Concernant la taille, un enfant se situant au-dessous de 2 DS (Hypotrophie) à un retard de croissance important, et au-dessus de 2 DS (Hypertrophie) l'enfant est considéré comme très grand.

À propos du poids, s'il est au-dessous du 10ème percentile, l'enfant à un poids insuffisant et gravement insuffisant si au-dessous du 3ème (OMS).

17 enfants sont en dessous du 3ème percentile, ils sont considérés en insuffisance pondérale et 13 sont supérieur au 97ème percentile et sont considérés en surpoids ou obèses (défini par un IMC supérieur à 25 et 30 selon l'OMS). Les 92 restants ont une valeur normale d'IMC comprise entre le 3ème et le 97ème percentile (soit entre 18,5 et 24,99).

Tableau V : Effectifs de la population totale classés en 3 variables

Effectifs et %	Taille (DS)	Poids (percentile)	Périmètre crânien (DS)	IMC (percentile)
Hypotrophie	0 (0 %)	1 (0,7 %)	2 (1,4 %)	17 (11,9 %)
Eutrophie	105 (73,4 %)	104 (72,7 %)	79 (55,2 %)	92 (64,3 %)
Hypertrophie	18 (12,6 %)	20 (14 %)	15 (10,5 %)	13 (9,1 %)
Non répondu	20 (14 %)	18 (12,6 %)	47 (32,9 %)	21 (14,7 %)

DS : déviation standard

Nous avons réparti les enfants selon leurs performances : faible, limite ou normale. Les enfants situés en zones noires ont des performances faibles et peuvent avoir besoin d'une évaluation plus approfondie. Ceux situés en zones grises possèdent des performances limitées et peuvent avoir besoin de plus de stimulation dans ce domaine, un suivi doit être planifié. Quant aux enfants dans la zone blanche, c'est-à-dire au-dessus du point de coupure, leur développement semble normal. De simples conseils d'usages seront donnés aux parents (**Figure 5**).

Domaine	Pt de coupure	Résultat total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Communication	13,06		●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Motricité globale	37,38		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○
Motricité fine	34,32		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Résol. de problèmes	25,74		●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Apt. indiv. ou soc.	27,19		●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○

Figure 5 : Graphique de l'ASQ

On peut constater que près de 90 % des enfants ont des performances normales dans chaque domaine. Peu d'enfants ont des performances limites, mais on en retrouve plus dans la motricité fine (exercices de précisions). On remarquera dans chaque item, la présence d'un enfant en zone noire, c'est celui avec une pathologie neurologique.

Des parents n'ont pas répondu à certaines questions, si cela ne changeait rien au résultat nous les comptabilisons, mais s'il y avait une différence de zone dans ce cas, ils n'étaient pas inclus dans l'item.

Le questionnaire ASQ nous a permis d'obtenir les résultats suivant pour notre population totale d'étude (**tableau VI**).

Tableau VI : Répartition de la population totale par performances selon l'ASQ

Item	Motricité fine	Motricité globale	Communication	Résolutions de problèmes	Aptitudes individuelles et sociales
Performance normale (blanc)	127 (88,8 %)	138 (96,5 %)	138 (96,5 %)	140 (97,9 %)	141 (98,6 %)
Performance limite (gris)	9 (6,3 %)	2 (1,4 %)	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)
Performance faible (noir)	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)
Réponses manquantes	6 (4,2 %)	2 (1,4 %)	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	0 (0 %)

À la fin du questionnaire ASQ, il y a une partie sur l'évaluation globale de l'enfant avec dix questions.

Pour les 5 premières questions, si la réponse est négative un suivi et/ou une évaluation plus approfondis pourraient être nécessaires. Si les 5 dernières réponses sont positives, un suivi ou une évaluation devra être mis en place.

On remarque que pour les 5 premières questions, la majorité des parents ont répondu « oui » et dans les 5 dernières « non ».

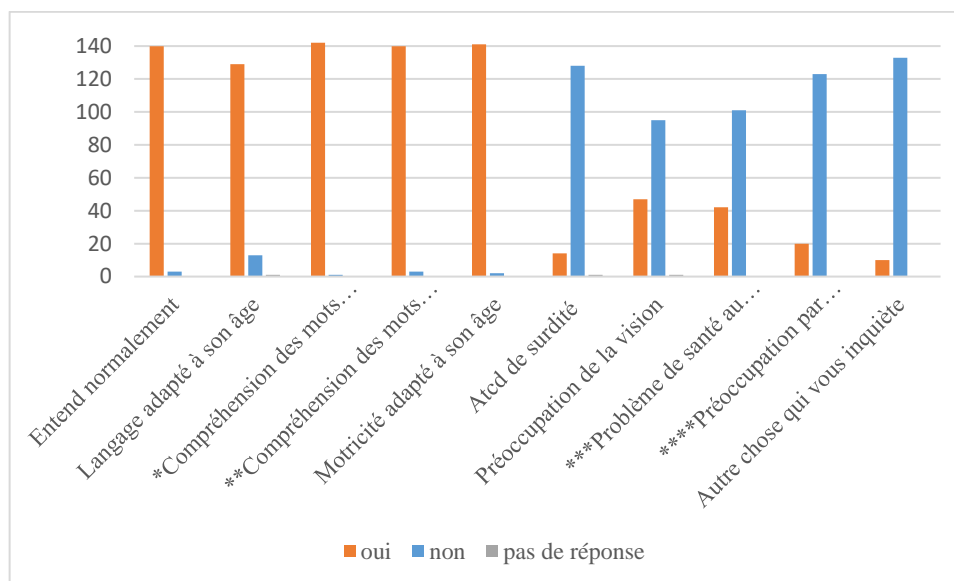
Selon treize parents, leur enfant n'a pas un langage adapté à son âge avec en commentaire « langage plus évolué que la moyenne », « beaucoup de vocabulaire » ou encore « en avance par rapport à ses autres camarades ». La plupart des parents ayant répondu « non » pensent que leur enfant a un langage plus développé ou plus construit que les autres enfants de son âge ou de la même classe.

32 % des parents (n=47) sont préoccupés par la vision de leur enfant, car ces derniers portent des lunettes ou à cause d'antécédents familiaux.

29 % des parents nous ont signalé des problèmes de santé au cours des derniers mois pour leur enfant (otites, angine, asthme, allergie, infections rénales...).

Environ 14 % des parents sont préoccupés par le comportement de leur enfant qu'il trouve hyperactif.

Les différentes réponses sont représentées dans le graphique ci-dessous (**Figure 5**).



Atcd : Antécédents

*Compréhension des mots par les parents ; **Compréhension des mots par les autres personnes ; ***Problème de santé au cours des derniers mois ; ****préoccupation par certains comportements de votre enfant

Figure 5 : L'évaluation globale de l'ASQ de la population totale

1.2 Caractéristiques de la sous-population

Notre sous-population (n=52) a été déterminée par le nombre de méconiums dosés de notre population totale. Nous en avons retenu 51, car un enfant présente une pathologie neurologique.

La moyenne d'âge des enfants inclus dans l'étude est de 64 mois avec une étendue allant de 58 à 70 mois comprenant 23 filles et 28 garçons.

Concernant les caractéristiques physiques de l'enfant, la taille moyenne est d'environ $113 \pm 4,9$ cm avec un poids moyen de $20 \pm 3,2$ kg.

Les caractéristiques de ce sous-échantillon sont résumées dans le tableau suivant (**tableau VII**).

Tableau VII : Paramètres statur pondéraux de la sous-population

Paramètres	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum
Âge (mois)	64,0	3,2	58	70
Taille (cm)	113,4	4,8	100,0	124,0
Poids (kg)	20,2	3,2	15,1	30,0
Périmètre crânien (cm)	52,2	1,8	49	56
IMC	15,8	2,1	12,6	23,9

Aucun enfant de notre sous-population ne présente un faible poids ou une petite taille. En majorité, les enfants ont un développement statur pondéral dit « normal ». Pour être considérés comme normaux, la taille, le poids, le périmètre crânien et l'IMC doit évoluer dans le couloir déterminé par les courbes de références spécifiques à son âge et à son sexe, c'est-à-dire entre -2 et +2 déviations standard ou entre le 3ème et le 97ème percentile.

Le tableau ci-dessous présente ces nouveaux indicateurs issus des courbes de croissance (**Tableau VIII**).

Tableau VIII : Effectifs de la sous-population classés en 3 variables

Effectif et %	Taille	Poids	Périmètre crânien	IMC
Hypotrophie	0	0	1 (3 %)	5 (11 %)
Eutrophie	36 (86 %)	35 (82 %)	28 (78 %)	34 (73 %)
Hypertrophie	6 (14 %)	8 (18 %)	7 (19 %)	5 (11 %)
Non répondu	9	8	15	7

Plus de 95 % des enfants ont des performances dites « normales ».

Aucun enfant répondant aux critères d'inclusion de notre étude (dosage dans le méconium effectué) n'a de performance faible.

La répartition des enfants selon leur performance aux différents items de l'ASQ est résumée dans le tableau (**tableau IX**).

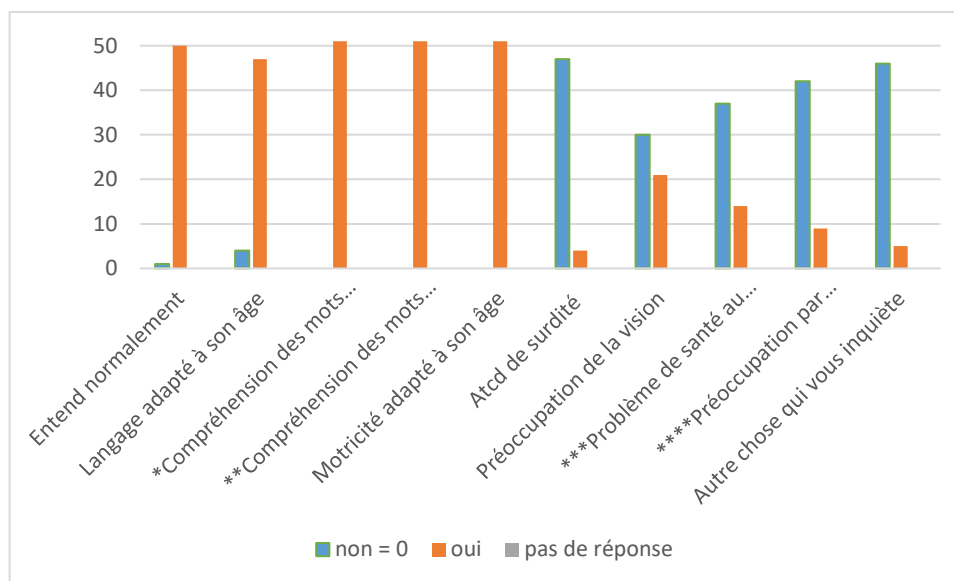
Tableau IX : Répartition des performances de la sous-population du questionnaire ASQ

Item	Motricité fine	Motricité globale	Communication	Résolutions de problèmes	Aptitudes individuelles et sociales
Performance normale	47 (96 %)	49 (98 %)	49 (96 %)	51 (100 %)	51 (100 %)
Performance limite	2 (4 %)	1 (2 %)	2 (4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Performance faible	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Réponses manquantes	2	1	0	0	0

On constate une plus grande différence de réponses dans les 5 dernières questions avec :

- 7,8 % des enfants (n=4) ont dans la famille des antécédents de surdité.
- 41,2 % des parents (n=21) qui sont préoccupés par la vision de leur enfant (port de lunettes, antécédents familiaux...).
- 27,5 % des enfants (n= 14) ont eu un problème de santé au cours des derniers mois.
- 17,6 % des parents (n=9) sont préoccupés par certains comportements de leur enfant.
- 9,8 % des parents (n=5) s'inquiètent pour leur enfant.

Dans le tableau suivant, nous retrouvons les réponses des parents concernant l'évaluation globale de notre sous-population (**Figure 6**).



Atcd : Antécédents

*Compréhension des mots par les parents ; **Compréhension des mots par les autres personnes ; ***Problème de santé au cours des derniers mois ; ****préoccupation par certains comportements de votre enfant

Figure 6 : L'évaluation globale de l'ASQ de la population totale

Les effectifs de notre sous-échantillon ne permettent pas de mettre en évidence deux groupes d'enfants selon les réponses aux items de l'ASQ. En effet plus de 96 % des enfants de cet échantillon obtiennent une performance qualifiée de normale, quel que soit l'item.

Le diagramme ci-dessous représente la répartition des enfants présentant des difficultés d'apprentissage et de langage de notre sous-population (**Figure 7**).

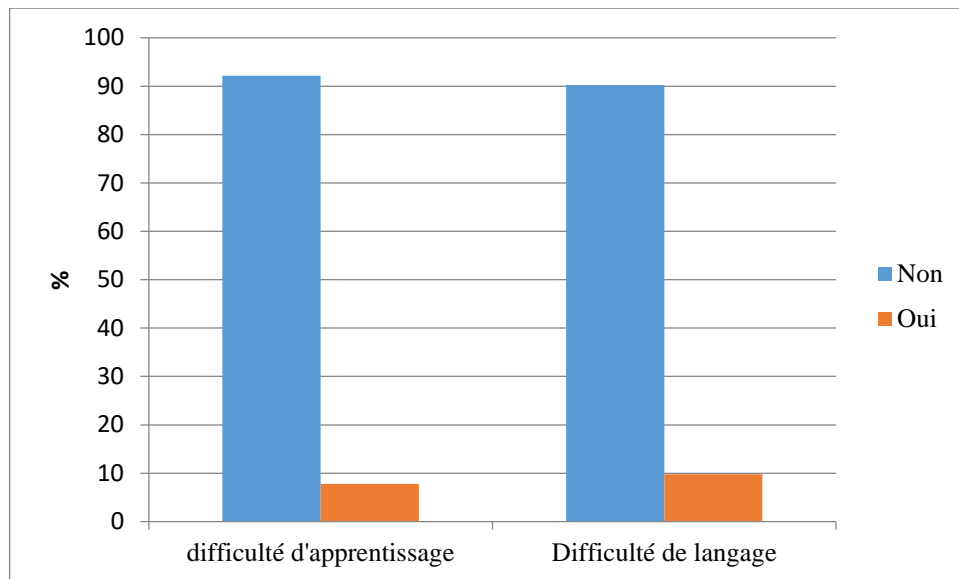


Figure 7 : Diagramme représentant la répartition des difficultés des enfants

Les items de difficultés d'apprentissage et de langage sont plus discriminants et permettant dans ce sous-échantillon de distinguer deux types de populations et pourront être étudiés en association avec la présence de pesticides dans le méconium.

2. LIENS AVEC LA PRÉSENCE DE PESTICIDES DANS LE MÉCONIUM

2.1 Résultats des dosages

Dix-huit pesticides (substances mères et métabolites) avaient en 2012 été recherchés dans le méconium des nouveau-nés de la cohorte MecoExpo. Le tableau suivant présente les composés retrouvés et leur fréquence de détection dans notre sous-population d'étude.

Famille chimique	Substance	Présence N (%)	Concentration (ng/ml) moy ± DS [étendue]	Absence N(%)
Carbamate	ETU	10 (20 %)	114,6±129,0 [13,3-379,1]	41 (80 %)
	EU	17 (33.3 %)	167,2±216,5 [16,0-877,8]	34 (66.7 %)
	Propoxur	0	NA	51
Organophosphorés	Chlorpyrifos	0	NA	51
	Diazinon	1 (2 %)	0,3	50 (98 %)
	Malathion	0	NA	51
	DEP	18 (35 %)	57,8±68,3 [3,9-286,0]	33 (65 %)
	DETP	0	NA	51
	DMP	0	NA	51
	DMTP	28 (55 %)	617,3±455,1 [70,8-1601,1]	23 (45 %)
	DMDTP	1	56,39	51
Pyréthroïdes	Cyfluthrine	2 (4 %)	700,3±662,4 [231,9-1168,7]	49 (96 %)
	Cyperméthrine	0	NA	51
	Deltaméthrine	0	NA	51
	DCCA	0	NA	51
Autres familles	Isoproturon	0	NA	51
	Desméthyl isoproturon	0	NA	51
	MCPA	0	NA	51

NA : non applicable

Tableau XI : Les différents pesticides recherchés et leur fréquence de détection

Nous voyons donc dans ce tableau que seuls l'ETU, l'EU, le DEP et le DMTP sont présent avec plus de 35 % des échantillons de méconium de notre sous-population. Ils pourront donc être étudiés concernant l'influence de leur présence sur le développement psychomoteur et staturo-pondéral (**tableau XI**).

2.2 Association avec le développement psychomoteur

Du fait de la distribution (**tableau VI**) des réponses au questionnaire ASQ, seules les questions concernant les difficultés de langage et d'apprentissage ont été étudiées ici. Des tests de Chi deux ont été réalisés pour tester l'association entre ces difficultés et la présence de pesticides (ETU, EU, DEP et DMTP).

Les résultats de ces tests sont donnés dans le tableau suivant (**tableau XII**).

Tableau XII : relation entre les difficultés de langage et d'apprentissages et la présence de pesticides

	Difficulté d'apprentissage	Difficulté de langage
ETU	$\kappa^2 = 1,35$; NS	$\kappa^2 = 1,06$; NS
EU	$\kappa^2 = 2,70$; NS	$\kappa^2 = 2,17$; NS
DEP	$\kappa^2 = 0,2$; NS	$\kappa^2 = 0,05$; NS
DMTP	$\kappa^2 = 3,56$; NS	$\kappa^2 = 1,4$; NS

NS : non significatif

Aucune association significative n'est retrouvée entre ces difficultés et la présence de pesticides.

2.3 Association avec le développement staturo-pondéral

Des tests t non appariés ont été utilisés afin de tester l'effet éventuel de la présence de pesticides dans le méconium des enfants sur leur taille, poids et indice de masse corporelle à 5 ans.

Seule une différence significative ($p < 0.05$) de poids à 5 ans chez les enfants qui présentaient dans leur méconium de l'ETU a été observée. Les enfants présentant de l'ETU ont un poids de $22,3 \pm 4,8$ kg alors que ceux n'en présentant pas ont un poids de $19,7 \pm 2,3$ kg (**Figure 8**).

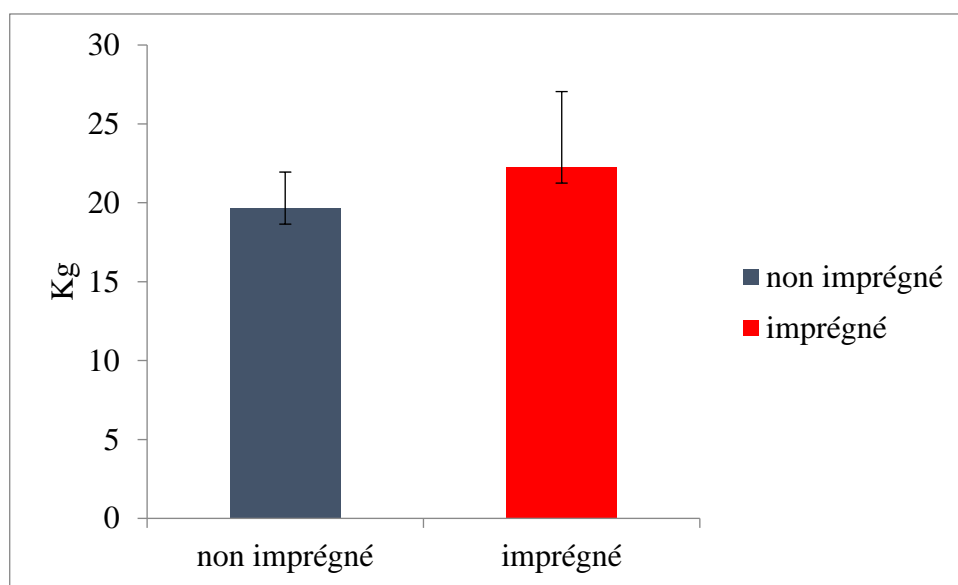


Figure 8 : différence de poids entre les enfants imprégnés et non imprégnés d'ETU

Des tests de Chi deux ont été réalisés concernant les associations éventuelles entre la présence de pesticides (ETU, EU, DEP, DMTP) et les variables construites pour le développement staturo-pondéral. Le tableau ci-dessous présente ces résultats (**tableau XIII**).

Tableau XIII : Représentation des associations éventuelles entre le dosage des pesticides et les variables du développement staturo-pondéral

	Taille DS	Poids DS	PC	IMC
ETU				
Hypertrophie vs Eutrophie	$\kappa^2=7$; p = 0.02	$\kappa^2=3,9$; p= 0.07	$\kappa^2=0,2$; NS	$\kappa^2=0,6$; NS
Hypotrophie vs Eutrophie	NA	NA	NA	$\kappa^2=1,4$; NS
EU				
Hypertrophie vs Eutrophie	$\kappa^2 =0,4$; NS	$\kappa^2=2,09$; NS	$\kappa^2=0,1$; NS	$\kappa^2=2,3$; NS
Hypotrophie vs Eutrophie	NA	NA	NA	$\kappa^2=0,4$; NS
DEP				
Hypertrophie vs Eutrophie	$\kappa^2 =1,0$; NS	$\kappa^2 =3,1$; NS	$\kappa^2 =1,0$; NS	$\kappa^2 =0,8$; NS
Hypotrophie vs Eutrophie	NA	NA	NA	$\kappa^2 =0,1$; NS
DMTP				
Hypertrophie vs Eutrophie	$\kappa^2 =0,5$ NS	$\kappa^2 =1.3$; p : NS	$\kappa^2 =1,1$; NS	$\kappa^2 =0,4$; NS
Hypotrophie vs Eutrophie	NA	NA	NA	$\kappa^2 =0,3$; NS

NA : non applicable, car faible effectif ; NS : non significatif

L'ETU dans le méconium à la naissance est plus souvent retrouvé chez les enfants présentant une grande taille à 5 ans (écart de plus de 2 DS par rapport à leur courbe de croissance). La présence d'ETU semble donc être liée à une grande taille à 5 ans.

L'ETU semble également, sans atteindre le seuil de significativité ($p = 0.07$), plus présent dans le méconium des enfants présentant un poids au-dessus du 97ème percentile de la courbe de croissance (hypertrophie vs eutrophie).

CINQUIÈME PARTIE : Discussion

Dans cette partie, nous nous intéresserons à l'interprétation des résultats obtenus, ceux-ci malgré un faible effectif de réponse durant cette période.

La poursuite de l'étude MecoExpo s'inscrit parmi les études, peu nombreuses à ce jour s'intéressant aux effets à long terme d'une exposition prénatale aux pesticides sur le développement psychomoteur, cognitif et staturo-pondéral de l'enfant âgé de 5 ans.

La période de développement de l'enfant est une période sensible et l'exposition *in utero* aux pesticides pourrait entraîner de graves conséquences à un moment ou un autre, de la naissance à l'âge adulte. Ainsi des expositions régulières mêmes à faibles doses sur de très longues périodes pourraient également causer des dommages importants.

1. INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Les premières observations que nous pouvons énoncer concernent la population de notre étude.

Tout d'abord la proportion d'enfants dont le méconium a été dosé est faible par rapport au nombre de réponses reçues. Cela représente seulement 35 % des réponses. Pourtant, nous avons relancé à plusieurs reprises les participants de l'étude MecoExpo et renvoyé des courriers aux personnes nous ayant communiqué leur nouvelle adresse par téléphone ou par mail.

1.1 Résultat sur le développement psychomoteur et cognitif chez l'enfant

Rappelons-nous que l'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'effet éventuel d'une association entre l'exposition prénatale aux pesticides et le développement psychomoteur et cognitif de l'enfant à 5 ans. Pour cela nous avons étudié les associations éventuelles entre la présence des pesticides dans le méconium et le développement évalué par un questionnaire validé : l'ASQ-3.

En premier lieu, nous allons parler brièvement du développement psychomoteur et cognitif de l'enfant puis nous allons interpréter les résultats obtenus précédemment.

La motricité de l'enfant est sous la dépendance de deux systèmes :

- Le système sous-cortico-spinal dont la maturation est précoce et ascendante (inférieur).
- Le système cortico-spinal dont la maturation est plus tardive et descendante (supérieur).

C'est durant les trois derniers mois de la vie fœtale que s'exprime le système inférieur tandis que l'autre débute seulement qu'à la naissance. Ce dernier système va permettre la disparition progressive de la motricité réflexe ainsi que le relâchement du tonus passif et par ce fait une installation progressive d'une motricité contrôlée plus précise et rapide.

L'acquisition de la motricité globale dépend du contrôle du tonus axial avec en premier lieu une phase d'hypotonie, puis progressivement un contrôle tonique des muscles de l'axe selon une progression céphalo-caudale jusqu'à l'apprentissage de la marche vers 12-13 mois.

Pour la motricité fine, l'enfant va développer une préhension de contact vers 4 mois suite à la disparition du grasping (réflexe archaïque primaire). Tout d'abord, l'enfant va manipuler les objets d'une seule main et les porter à la bouche jusque 6 mois puis deux mains vers 7-9 mois.

Les principales acquisitions motrices sont la course, monter les escaliers, le vélo à roulettes à partir de 3 ans, appui sur un pied acquis vers 4 ans et le saut à cloche pied vers 4/5 ans.

Le développement cognitif normal s'entend par l'évolution de grandes fonctions comme l'intelligence la mémoire, le langage, la numération...

Selon Piaget, il y a 4 périodes de développement cognitif :

- Période sensorimotrice de la naissance à 2 ans
- Période préopératoire de 2 à environ 7 ans
- La période des opérations concrètes de 7 à 12 ans
- La période des opérations formelles au-delà de 12 ans

Nous nous intéressons aux deux premières périodes. La période sensorimotrice, c'est là où le bébé communique par le biais de ses sens et de ses actions motrices. Dans la période préopératoire, c'est vers 2 ans que l'enfant utilise des symboles pour se faire une représentation interne des objets, et il commence à être capable d'envisager la perspective (point de vue) des autres, de classer des objets et d'avoir recours à une logique simple.

De nombreux facteurs peuvent influencer sur ce développement, tant sur le plan génétique que sur le plan environnemental. L'hérédité, la vie relationnelle, la place de l'enfant dans la fratrie, le choix éducatif des parents ou encore son environnement naturel peut influencer. L'enfant a besoin de recevoir de l'attention afin de mettre en place des attachements, c'est-à-dire des relations stables et sécurisantes. L'attachement est pour Bowlby (1969) une fonction adaptative à la fois de protection et d'exploration. C'est un besoin social primaire et inné d'entrer en relation avec autrui. L'attachement est sécurisé, suffisant ou l'enfant peut se permettre d'aller voir ailleurs et aussi d'être dans un mouvement de protection de soi-même.

En ce qui concerne les résultats, nous n'avons pas observé d'influence de la présence de pesticides dans le méconium à la naissance sur le développement psychomoteur et cognitif de l'enfant à 5 ans. Ceci vient notamment par le fait que nous n'avons pu distinguer des groupes ayant des développements psychomoteurs (réponse à l'ASQ) très différents (voir limites de notre étude). Cependant, d'autres études ont observé de moins bonnes performances motrices à l'âge de 2 ans avec l'exposition prénatale au propoxur (organophosphoré) mesuré dans le méconium [16] ainsi qu'une baisse de la taille à la naissance chez ces mêmes enfants.

Les différentes questions de l'ASQ peuvent être biaisées par la réponse des parents. Le questionnaire ASQ est renseigné par les parents directement ce qui peut constituer un biais; les parents peuvent sur ou sous-estimer (moins souvent) les capacités de leur enfant. D'autres nous ont quant à eux laissé juger de la réponse et donc de la note à attribuer à leur enfant. Pour ce qui est de l'évaluation globale, les parents avaient le choix entre 2 réponses « oui » et « non » et pouvaient rajouter un commentaire. Nous n'avons pas étudié ces commentaires, car chaque parent a sa propre opinion concernant son enfant et comment il le perçoit.

Sur la totalité des réponses, 129 enfants sont scolarisés en grande section, 8 en moyenne section, 4 en CP, un enfant non scolarisé et un sans réponse. L'enfant exclu présentant une pathologie neurologique (méningite à 18 jours de vie) est le seul n'étant pas scolarisé. Les 51 sélectionnés sont tous scolarisés, un en moyenne section et les 50 autres en grande section. On peut conclure sur le fait qu'ils ont presque tous un « bon » niveau scolaire selon leur âge.

Les deux questions sur les difficultés de langage et d'apprentissage ne montrent aucune association significative avec la présence de pesticides dans le méconium à la naissance. Comme pour les questions précédentes les parents peuvent sur ou sous-estimer les difficultés de leurs enfants. L'augmentation de notre effectif permettrait sûrement de limiter ce biais.

Nous ne retrouvons pas de résultats similaires dans les différentes études menées sur le même sujet.

Par ailleurs, l'étude CHAMACOS a retrouvé une association entre l'exposition prénatale au DAP et des problèmes d'attention chez l'enfant à 5 ans, mais cette association n'existe pas à 3 ans. Il a été aussi retrouvé par la suite des plus faibles capacités cognitives chez les enfants âgés de 7 ans en association avec la présence de DAP [10]. Ces cohortes ont un effectif nettement plus grand que dans notre étude ce qui pourrait expliquer la non-observation d'effet ici.

Le retard psychomoteur et cognitif d'un enfant est découvert le plus souvent par les parents. Il peut s'agir de difficultés d'apprentissages ou de langage, c'est pourquoi il est important de stimuler un enfant grâce à des jeux éducatifs comme lui faire apprendre/écrire son prénom, connaître des couleurs, chiffres ou encore le faire devenir autonome en le sociabilisant avec d'autres enfants. Cependant, il peut y avoir des décalages d'acquisitions psychomotrices d'un enfant à l'autre.

Le suivi du développement psychomoteur et cognitif fait partie de l'examen pédiatrique de base.

1.2 Résultat sur le développement staturo-pondéral chez l'enfant

Notre objectif secondaire était de repérer une association entre le développement staturo-pondéral et l'exposition *in utero* aux pesticides.

Le développement de la croissance s'effectue en 3 phases :

- Phase de croissance rapide et linéaire entre 0 et 4 ans
- Phase de croissance intermédiaire entre 4 ans et le début de la puberté
- Phase de croissance rapide à partir de la puberté

Durant la première phase, la taille de naissance va doubler et le poids va plus que quadrupler. Cette croissance est dépendante de nombreux facteurs (génétiques, hormonaux, nutritionnels, socio-économiques, environnemental, psychoaffectifs...).

Dans la deuxième phase, la taille de l'enfant augmente de 5/6 cm par an et le poids de naissance est multiplié par un facteur 8 ou 10 pour atteindre 25 à 35 kg à 10 ans. Cependant, la vitesse de croissance va dépendre des hormones thyroïdiennes et de croissance.

La troisième phase de croissance ne concerne pas notre étude et ne sera pas développée ici.

Les résultats de notre étude montrent que l'éthylène ThioUrée (ETU) est présent en plus grande quantité chez les enfants plus grands de deux déviations standards (2 DS) par rapport à la courbe de croissance ($p=0,02$). Nous observons également une élévation du poids des enfants dont le méconium présentait de l'ETU à la naissance. Les enfants exposés à l'ETU *in utero* ont un poids à 5 ans plus élevé que ceux n'en présentant pas à la naissance. Cependant cette influence n'est pas retrouvée sur l'IMC de ces enfants.

La taille et le poids de naissance sembleraient donc être influencés par la présence de pesticides dans le méconium.

Selon l'OMS, une grande taille est rarement un problème, sauf si elle est excessive au point de laisser supposer des troubles endocriniens comme une tumeur sécrétant l'hormone de croissance.

Aucune donnée n'a été trouvée dans la littérature concernant ce composé qui est un métabolite des carbamates utilisé comme fongicide notamment. L'ETU est cité dans la liste des perturbateurs endocriniens de catégorie 1 dans la stratégie communautaire européenne (2004). L'ETU est également classé comme *neurotoxique in utero*.

Les carbamates sont utilisés comme insecticides et fongicides d'usages agricoles et domestiques. Ils agissent par inhibition des cholinestérases. Les carbamates, peu solubles dans l'eau, lipophile et non volatile, sont rapidement absorbés et totalement métabolisés et capables de traverser la barrière placentaire. Les carbamates analysés dans notre étude sont le propoxur et les métabolites des éthylène-bis-dithio-carbamates. Le propoxur est un insecticide non agréé pour l'usage agricole en France. Il est uniquement à usage domestique et il sert dans la fabrication des traitements antiparasitaires humains et vétérinaires. Les éthylène-bis-dithio-carbamates sont largement utilisés en agriculture comme fongicides sur les arbres fruitiers, les légumes (notamment les betteraves), les céréales, les pommes de terre et les cultures florales. Les deux produits principaux de ce groupe les plus utilisés dans l'agriculture en Picardie sont le manèbe et le mancozèbe.

Nous observons une élévation du poids des enfants dont le méconium présentait de l'ETU à la naissance. Les enfants exposés à l'ETU *in utero* ont un poids à 5 ans plus élevé que ceux n'en présentant pas à la naissance.

Un diabète gestationnel, une obésité maternelle pendant la grossesse ou encore une prise de poids excessif pourrait entraîner chez l'enfant plus tard une obésité, une insulino-résistance ou encore un diabète de type 2.

Selon une étude 80 % des parents d'enfant d'âge préscolaire ne constatent pas l'excès de poids de leur enfant [24]. Il faudrait conscientiser et sensibiliser les parents en les informant et les éduquant pour agir sur des facteurs modifiables comme l'activité physique, l'alimentation...

Le risque principal à court terme pour les enfants de cet âge-là réside surtout dans la mise à l'écart, les moqueries des camarades et la perte de l'estime de soi. L'enfant va se renfermer sur lui-même et ne va plus participer aux activités collectives. Cette stigmatisation peut vraiment entraver la vie quotidienne de l'enfant en surpoids. Ensuite, les risques médicaux à court terme sont l'hypertension artérielle, les risques de maladies cardiovasculaires, la

hausse des graisses dans le sang (triglycérides), un diabète non insulino-dépendant plus rare ou encore les problèmes articulaires qui peuvent être contraignants pour les activités sportives.

Chez les enfants obèses, il peut y avoir des troubles du sommeil comme le syndrome de l'apnée pouvant se répercuter sur les troubles de l'apprentissage comme la mémorisation ou l'attention à l'école. L'objectif pour ces enfants est de grandir sans grossir afin de diminuer sa corpulence visualisée par l'IMC. Une prise en charge adaptée à l'enfant et à sa corpulence en instaurant une activité sportive et en diversifiant l'alimentation est à proposer. Il ne s'agit pas de privation pour l'enfant, mais il faut lui instaurer une bonne hygiène de vie pour sa santé et son développement.

Ces résultats doivent cependant être pris avec précaution. De nombreux facteurs interviennent sur le développement de la taille et du poids chez l'enfant. On peut citer l'hérédité qui représente environ 80 % de cette influence. En général, les parents qui sont de grande taille auront des enfants grands et inversement. L'origine ethnique joue aussi un rôle très important, car selon les peuples la taille peut varier. Il y a des peuples connus pour leur grande ou petite taille par exemple le peuple d'Asie.

De nombreux autres facteurs peuvent aussi interagir sur la taille de l'enfant : maladie, prise de médicaments, sport, alimentation, mais aussi les conditions socio-économiques (enfant unique, milieux aisés...)(25).

Ces facteurs devront être pris en compte dans une analyse plus poussée afin de confirmer ce premier résultat.

Aucune influence n'a été retrouvée entre l'exposition aux pesticides et la mesure du périmètre crânien. Cependant il est important de le mesurer durant les trois premières années de l'enfant, car c'est ce qui matérialise la croissance cérébrale et permet de surveiller le développement harmonieux du cerveau.

En reprenant les résultats trouvés dans la cohorte MecoExpo, nous n'avons fait aucun lien avec les résultats de notre étude.

Malgré quelques contradictions apparentes sur ces résultats qui peuvent être au moins partiellement expliqués par les différences méthodologiques et de populations ou de pays considérés, un consensus général peut être tiré en soulignant les effets néfastes de l'exposition maternelle et/ou paternelle de pesticides sur certains paramètres cliniques de l'enfant et leur éventuel retard.

2. POINTS FORTS ET LIMITES

Le nombre de retours 5 ans après nous a permis de récupérer 143 dossiers. Les personnes nous ayant retourné les questionnaires complétés ont été assez précises dans les réponses. Néanmoins, cela peut constituer un biais pour notre étude, car seules les personnes concernées ont pris le temps de renseigner avec leur enfant ce questionnaire. Les difficultés rencontrées pour l'obtention de l'accord auprès de la DRCNI nous ont ralenti, ainsi que pour l'obtention des enveloppes T par la poste. C'est pourquoi le délai de réponses était assez court entre début novembre 2016 et début janvier 2017. La date limite de renvoi ayant été fixée au 3 janvier 2017.

Pendant les relances téléphoniques et par mail, certaines personnes nous ont signalé que les questionnaires étaient longs à répondre, ce qui prenait un certain temps de réponse.

En 5 ans, beaucoup de participants ont changé de domicile, de numéro, ou encore d'adresse mail ce qui constitue un nombre important de pertes de vue. Nous n'avons aucun contact pour environ 10 % des couples mères-enfants (courrier revenu, numéro de téléphone non attribué, pas de mail ou mail ne fonctionnant plus).

En raison du nombre limité d'enfants qui ont bénéficié du dosage des pesticides, il aurait été préférable de solliciter les parents des enfants pour lesquels le dosage a été fait. Si le reste des méconiums venait à être dosé (n=92), nous pourrions compléter ces informations.

Notre questionnaire sur la croissance staturo-pondérale aurait dû être mieux structuré en ajoutant des pointillés (exemple : « Taille : ... cm » ; « poids : ... kg »), car sur les 51 couples mères-enfants, 43 personnes nous ont informés sur la taille, 44 sur le poids et 38 pour le périmètre crânien. Par ailleurs, un certain nombre de personnes ne possèdent pas de mètre ruban et ceux et celles qui en possèdent ne savent pas forcément bien à quel niveau mesurer.

Le questionnaire d'exposition n'a pas pu être étudié dans cette étude faute de temps, il apportera par la suite des informations sur les sources d'exposition actuelles.

Nous aurions dû travailler sur tous les facteurs de risque de modification de la croissance par des analyses multivariées afin de bien préciser le poids de la présence des pesticides par rapport aux autres facteurs connus dans la littérature comme le diabète gestationnel, le tabac, l'alcool, l'ethnicité, les antécédents, la profession, l'état de santé, la prise médicamenteuse et bien d'autres. Ce que nous présentons ici sont des résultats préliminaires à une étude qui tiendrait compte de tous les facteurs mêmes du critère social des parents pour l'ASQ notamment.

En reprenant les objectifs de cette étude, nous pouvons constater que le premier objectif qui était de déterminer l'effet éventuel d'une exposition prénatale aux pesticides sur le développement psychomoteur et cognitif de l'enfant n'a montré aucune association entre les dosages des pesticides et les données du questionnaire ASQ.

Quant au second objectif, c'est le seul qui nous a permis de trouver une association entre la mesure de la taille et le poids avec les concentrations de carbamates (ETU).

Du fait de notre faible échantillon, nos attentes n'ont pu aboutir à un résultat très significatif.

Nos résultats apportent de nouveaux éléments même avec notre faible échantillon nous avons pu démontrer que l'exposition prénatale aux pesticides a une influence sur le développement staturo-pondéral de l'enfant à 5 ans.

D'autres recherches pourraient se construire à la suite de cette étude grâce au dosage des autres méconiums des parents nous ayant retourné les questionnaires et en exploitant les questionnaires sur les potentielles sources d'exposition actuelle aux pesticides.

De plus, afin d'appuyer cette idée, l'étude physioméco (2013-2017) étudie l'impact de l'exposition prénatale aux pesticides sur les fonctions neurophysiologiques (sommeil, respiration) du nouveau-né prématuré. Ce projet a pour objectif d'étudier les liens éventuels entre l'exposition prénatale aux pesticides et des modifications du sommeil ou du contrôle respiratoire du nouveau-né prématuré. L'exposition prénatale sera déterminée par le dosage des pesticides dans le méconium des nouveau-nés associé à un questionnaire d'exposition afin d'en distinguer les origines comme pour MecoExpo.

3. PROJECTION

Cette étude m'a permis d'approfondir mes connaissances sur les méfaits de l'exposition *in utero* aux pesticides et le retentissement chez les enfants. Elle va me permettre d'informer les femmes sur cette exposition qui nous entoure au quotidien, que ce soit l'exposition professionnelle, mais aussi les produits « phytosanitaires » ou encore les produits vétérinaires, les colorations capillaires...

La sage-femme est un des professionnels de santé susceptibles d'informer les patientes sur ces aspects.

CONCLUSION

Au terme de cette étude, nous pouvons conclure qu'il existe un potentiel retentissement de l'exposition prénatale aux pesticides sur le développement staturo-pondéral de l'enfant. Elle a permis une nouvelle avancée pour la prévention de cette exposition au sein de nos maternités.

Il s'agit dorénavant d'informer les femmes et la population en général sur les risques potentiels.

Ainsi, un(e) sage-femme pourra mener des actions d'information particulières et un suivi des expositions afin de diminuer les expositions aux pesticides des femmes et des jeunes enfants.

Par ailleurs, même s'il existe des limites, notamment financières, pour le dosage des méconiums restants, n'est-il pas primordial de permettre à une mère et son enfant d'être informés et de connaître les conséquences que peut engendrer cette exposition.

Trop peu d'études encore, en France et dans le monde entier, s'intéressent à la relation entre l'exposition *in utero* aux pesticides et le développement chez l'enfant.

À long terme, nous pourrions constater une amélioration et peut-être une diminution de l'utilisation et de la présence de pesticides dans notre corps.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Memoire Online — Etude sur les pesticides — Awatef Berrah [Internet]. Memoire Online. Disponible sur: <http://www.memoireonline.com/11/12/6459/Etude-sur-les-pesticides.html>
2. Planetoscope — Statistiques : Consommation de pesticides phytosanitaires en France [Internet]. Disponible sur: <http://www.planetoscope.com/sols/47-consommation-de-pesticides-phytosanitaires-en-france.html>
3. Pesticides et alimentation. La France mauvaise élève [Internet]. consoGlobe. 2009. Disponible sur: <http://www.consoglobe.com/pesticides-alimentation-france-mauvais-eleve-3078-cg>
4. La croissance démographique picarde s'essouffle | Insee [Internet]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1293404>
5. Berton T, Mayhoub F, Chardon K, Duca R-C, Lestremau F, Bach V, et al. Development of an analytical strategy based on LC–MS/MS for the measurement of different classes of pesticides and their metabolites in meconium: Application and characterisation of foetal exposure in France. *Environ Res.* juill 2014;132:311-20.
6. Mayhoub F, Berton T, Bach V, Tack K, Deguines C, Floch-Barneaud A, et al. Self-Reported Parental Exposure to Pesticide during Pregnancy and Birth Outcomes: The MecosExpo Cohort Study. *PLOS ONE.* Juin 2014;9(6):e99090.
7. Observatoire des Résidus de Pesticides [Internet]. Disponible sur: <http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/index.php?pageid=640&ongletlstd=488&print=true>
8. Rice D, Barone S. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect.* Juin 2000;108(Suppl 3):511-33.
9. Handal AJ, Harlow SD, Breilh J, Lozoff B. Occupational exposure to pesticides during pregnancy and neurobehavioral development of infants and toddlers. *Epidemiology.* nov 2008;19(6):851-9.

10. Bouchard MF, Chevrier J, Harley KG, Kogut K, Vedar M, Calderon N, et al. Prenatal Exposure to Organophosphate Pesticides and IQ in 7-Year-Old Children. *Environ Health Perspect.* Août 2011;119(8):1189-95.
11. Handal AJ, Lozoff B, Breilh J, Harlow SD. Neurobehavioral development in children with potential exposure to pesticides. *Epidemiol Camb Mass.* Mai 2007;18(3):312-20.
12. Rohlman DS, Arcury TA, Quandt SA, Lasarev M, Rothlein J, Travers R, et al. Neurobehavioral performance in preschool children from agricultural and non-agricultural communities in Oregon and North Carolina. *NeuroToxicology.* Août 2005;26(4 SPEC. ISS.):589-98.
13. 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.
14. 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.
15. Marks AR, Harley K, Bradman A, Kogut K, Barr DB, Johnson C, et al. Organophosphate Pesticide Exposure and Attention in Young Mexican-American Children: The CHAMACOS Study. *Environ Health Perspect.* déc 2010;118(12):1768-74.
16. Ostrea EM, Reyes A, Villanueva-Uy E, Pacifico R, Benitez B, Ramos E, et al. Fetal exposure to propoxur and abnormal child neurodevelopment at 2 years of age. *Neurotoxicology.* août 2012;33(4):669-75.
17. Chevrier C, Limon G, Monfort C, Rouget F, Garlantézec R, Petit C, et al. Urinary Biomarkers of Prenatal Atrazine Exposure and Adverse Birth Outcomes in the PELAGIE Birth Cohort. *Environ Health Perspect.* 1 juill 2011;119(7):1034-41.
18. Whyatt RM, Rauh V, Barr DB, Camann DE, Andrews HF, Garfinkel R, et al. Prenatal Insecticide Exposures and Birth Weight and Length among an Urban Minority Cohort. *Environ Health Perspect.* juill 2004;112(10):1125-32.

19. 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.
20. Mayhoub F. Etude des effets de l'exposition aux pesticides en Picardie sur le développement fœtal : utilisation du méconium (cohorte MecoExpo) [Internet]. Amiens; 2013. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2013AMIED004>
21. Gollenberg AL, Lynch CD, Jackson LW, McGuinness BM, Msall ME. Concurrent validity of the parent-completed Ages and Stages Questionnaires, 2nd Ed. with the Bayley Scales of Infant Development II in a low-risk sample. *Child Care Health Dev.* 1 juill 2010;36(4):485-90.
22. Schonhaut L, Armijo I, Pérez M. Gestational Age and Developmental Risk in Moderately and Late Preterm and Early Term Infants. *Pediatrics.* 1 févr 2015;peds.2014-1957.
23. Soderlund DM, Clark JM, Sheets LP, Mullin LS, Piccirillo VJ, Sargent D, et al. Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology.* 1 févr 2002;171(1):3-59.
24. Bossink-Tuna HN, L'Hoir MP, Beltman M, Boere-Boonekamp MM. Parental perception of weight and weight-related behaviour in 2- to 4-year-old children in the eastern part of the Netherlands. *Eur J Pediatr.* mars 2009;168(3):333-9.
25. DELBOS Y. CROISSANCE STATURO-PONDÉRALE NORMALE ET PATHOLOGIQUE [Internet]. 2009. Disponible sur: <https://ecm.univ-rennes1.fr/nuxeo/site/esupversions/6a3b6b83-45fd-4506-8241-b0ce77c5e729>

ANNEXE I

LETTRE D'INFORMATION A DESTINATION DE PARENTS POUR LA PARTICIPATION A UNE RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE

Suivi à 5 ans de la cohorte MecoExpo mettant en évidence des associations entre l'exposition in utero aux pesticides et les paramètres cliniques à la naissance. Évaluation du développement psychomoteur, cognitif et staturo-pondéral de l'enfant.

Gestionnaire :

CHU d'Amiens-Picardie
Délégation à la Recherche
Clinique te à l'Innovation
CHU Nord

Investigateur Principal :

Pr Pierre Tourneux
Réanimation et Soins Continus Pédiatriques,
CHU Amiens-Picardie
Tel : 03 22 08 76 04

Madame, Monsieur,

Vous avez bien voulu participer à l'étude MecoExpo lors de la naissance de votre enfant et nous vous en remercions. L'étude MecoExpo menée en Picardie en 2011/2012 a mis en évidence certaines relations entre l'exposition *in utero* aux pesticides avec les paramètres cliniques du développement relevés à la naissance. Ces résultats vous sont exposés dans la fiche résumée de l'étude jointe à ce courrier.

À l'époque, vous aviez accepté d'être recontactés si besoin. Aujourd'hui, en poursuivant cette étude, nous recherchons si cette exposition *in utero* pourrait avoir un éventuel retentissement sur le développement psychomoteur, cognitif et staturo-pondéral de l'enfant à 5 ans.

L'étude a pour objectif d'améliorer la prévention et de protéger la santé de nos enfants. Votre participation est de nouveau très précieuse pour comprendre les répercussions que cette exposition aux pesticides peut avoir sur nos enfants. Nous vous en remercions.

Avant de prendre une décision, il est souhaitable que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à nous contacter pour toutes les questions que vous jugerez utiles.

1. Pourquoi cette recherche ?

En poursuivant l'étude MecoExpo, nous allons évaluer si cette exposition aux pesticides *in utero* a un impact sur le développement staturo-pondéral, psychomoteur et cognitif de l'enfant à 5 ans.

2. Quel est l'objectif de cette recherche ?

L'objectif principal de cette étude est donc d'analyser l'effet éventuel de cette exposition prénatale aux pesticides sur le développement staturo-pondéral, psychomoteur et cognitif

de l'enfant à 5 ans. Ce projet nous permettra aussi d'étudier l'impact éventuel sur la scolarisation et les troubles des apprentissages pour certains enfants.

3. Comment va se dérouler cette recherche ?

Nous vous avons envoyé avec cette fiche d'information :

- Un questionnaire ASQ. Il s'agit d'un questionnaire validé permettant d'évaluer le développement psychomoteur de l'enfant entre 57 et 66 mois (5 ans). Il comprend 5 domaines (Communication – Motricité globale – Motricité fine – Résolution de problème – Aptitudes individuelles ou sociales) ainsi qu'une évaluation globale. Ce questionnaire est à remplir par l'un des 2 parents ou le représentant légal de l'enfant inclus dans MecosExpo (né en 2011/2012).
- Un questionnaire sur la croissance staturo-pondérale et la scolarisation de votre enfant.
- Un questionnaire sur votre exposition éventuelle aux pesticides durant ces 5 dernières années.

Ces questionnaires sont à remplir et à nous renvoyer par la poste dans l'enveloppe préaffranchie présente dans ce courrier.

Si, selon vous, il y a une information complémentaire ou un commentaire à ajouter, n'hésitez pas à nous l'indiquer.

📞 Votre n° de téléphone et votre adresse mail nous intéresseront au cas où nous aurions besoin de vous contacter à propos de ce questionnaire.

📞 Si vous avez des interrogations par rapport aux questions n'hésitez pas à en parler avec le Pr Pierre TOURNEUX (CHU Amiens) ou à l'adresse suivante: mecopsyco@gmail.com

4. Quels sont vos droits ?

Dans le cadre de la recherche non interventionnelle à laquelle le CHU d'Amiens vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche. Ces données seront traitées de manière confidentielle et codifiées par un identifiant numérique. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptible d'être utilisé dans le cadre de cette recherche et d'être traité. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité, le Pr Tourneux.

Cette étude a reçu l'avis favorable de la sous-commission d'évaluation des recherches non interventionnelles du CPP nord-ouest II

À l'issue de la recherche, si vous le souhaitez, vous pourrez être informé des résultats globaux de cette recherche.

Ce document vous appartient. Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser à l'adresse suivante (mecopsyco@gmail.com) toutes les questions que vous désirez. Il vous sera possible de poser ces questions à tout moment, avant et en cours d'étude.

Pièces jointes à nous renvoyer dans l'enveloppe préaffranchie prévue à cet effet:

- Consentement signé**
- Questionnaire ASQ**
- Questionnaire sur la croissance et la scolarisation de votre enfant**
- Questionnaire sur l'exposition aux pesticides**

ANNEXE II



MECOEXPO

« Évaluation de l'exposition aux pesticides des nouveau-nés en Picardie »

Madame, Monsieur

Nous tenons tout d'abord à vous remercier de votre participation à ce projet de recherches. Sans vous, les résultats décrits ci-dessous n'auraient pas pu voir le jour. MERCI beaucoup.

L'objectif du projet MecoExpo était de quantifier l'exposition *in utero* aux pesticides des nouveau-nés par le dosage de 18 pesticides différents (substances mères et métabolites) dans le méconium de 1000 enfants nés en Picardie et d'en analyser le lien éventuel avec les paramètres cliniques et morphométriques à la naissance. Un questionnaire sur les différentes voies d'exposition aux pesticides (professionnelle, alimentaire, domestique, environnementale) a été renseigné par la maman. Enfin, la quantification des pesticides dans le méconium a été mise en relation avec l'imprégnation aux pesticides mesurée dans les cheveux maternels.

1040 couples maman –bébé ont été recrutés entre janvier 2011 et janvier 2012 dans 11 des 16 maternités picardes ayant accepté de participer au projet. Les mamans sont âgées de 29 ± 5 ans et 68 % d'entre elles ont exercé une activité professionnelle pendant leur grossesse.

Des relations ont été déterminées entre les réponses au questionnaire d'exposition et les paramètres cliniques à la naissance. En prenant en compte tous les facteurs cliniques confondants, on observe une association entre l'exposition professionnelle maternelle aux pesticides pendant la grossesse et le risque de restriction de croissance fœtale pour le poids de naissance. Une association entre l'exposition professionnelle paternelle déclarée aux pesticides et un risque plus élevé de prématurité a également été observée. Enfin l'exposition maternelle aux produits appliqués sur les plantes d'intérieur est liée avec une diminution du poids de naissance.

À l'heure actuelle, 462 échantillons de méconium ont pu être analysés. Parmi les 18 composés recherchés, 16 ont été détectés. Les composés les plus fréquemment retrouvés sont les métabolites des pesticides organophosphorés (75 % des échantillons) suivis des 2 métabolites du mancozebe (ETU et EU) qui est le premier pesticide utilisé en Picardie. Enfin, 15 % des méconiums ne présentent aucun des 18 composés recherchés. 268 échantillons de cheveux maternels ont pu être analysés. Sur les 18 composés recherchés seuls, 1 (cyfluthrine) n'a pas été retrouvé. Les métabolites des organophosphorés sont les plus fréquemment retrouvés (notamment le DEP dans 75 % des échantillons) suivis du propoxur qui est lui présent dans 64 % des prélèvements. Quand on s'intéresse à la comparaison entre les dosages effectués dans le méconium et ceux dans les cheveux on s'aperçoit que les concentrations mesurées pour les 4 principaux composés retrouvés (DMTP, DEP, EU et ETU) sont toujours supérieures dans les cheveux maternels que dans le méconium.

L'étude MecoExpo est la première en France à utiliser le méconium comme marqueur de l'exposition fœtale aux pesticides. Elle met en évidence un impact de l'exposition professionnelle parentale et domestique

sur le développement fœtal ainsi qu'un lien entre la présence de certains pesticides et les paramètres cliniques de l'enfant à la naissance.

MERCI



ANNEXE III

CONSENTEMENT

Je soussigné :

Nom (père).....

Prénom (père).....

Je soussignée :

Nom (mère).....

Prénom (mère).....

Je certifie avoir lu et compris la note d'information qui nous a été remise et avoir disposé d'un temps de réflexion suffisant entre la remise de la lettre d'information et la signature du consentement.

Nous acceptons que les personnes qui collaborent à cette recherche ou qui sont mandatées par le promoteur, ainsi qu'éventuellement le représentant des Autorités de Santé, aient accès à l'information dans le respect du plus strict de la confidentialité.

Nous acceptons que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé sous la responsabilité du promoteur.

Je certifie autoriser mon enfant à participer à cette étude.

_____	_____	_____
Nom des titulaires de l'exercice de l'autorité parentale ⁽²⁾	Date	Signature

_____	_____	_____
Nom du médecin investigateur ou du médecin qui le	Date	Signature

Représente (co-investigateur) ⁽²⁾

« En l'absence d'autonomie de lecture et d'écriture de M....., Mme....., la tierce personne ci-dessous identifiée, totalement indépendante de l'investigateur et du promoteur, atteste avoir personnellement et fidèlement lu au participant la notice d'information et le présent formulaire de consentement et recueilli son accord pour signer ci-dessous en son nom.

_____	_____	_____
Nom de la tierce personne ⁽²⁾	Date	Signature

Souhaitez-vous être informé des résultats de l'étude MecPsyCo ?

Oui Non

Acceptez-vous d'être contactée si besoin (demande de précisions notamment)?

Oui Non

Téléphone : _____._____._____._____/ _____._____._____.____.

E-mail : _____

Commentaires et informations complémentaires :

ANNEXE IV



Questionnaires sur les étapes du développement

De 57 mois 0 jour à 66 mois 0 jour

Questionnaire 60 mois



S'il vous plaît, veuillez répondre aux questions suivantes. Veuillez utiliser un stylo à encre bleue ou noire et écrire lisiblement.

Date à laquelle le questionnaire est rempli :

Information sur l'enfant

Nom :

Prénom :

Personne qui complète le questionnaire

Père

Mère

Représentant légal

Questionnaires sur les étapes du développement, 3^{ème} édition. Traduit par Carmen Dionne. Copyright © 2011 par Paul H. Brookes Publishing Co., Inc.
Traduction des Ages & Stages Questionnaires®, Third Edition (ASQ-3[™]): A Parent-Completed Child Monitoring System,
by Jane Squires, Ph.D., and Diane Bricker, Ph.D., with assistance from Elizabeth Twombly, Robert Nickel, Jantina Clifford, Kimberly Murphy,
Robert Hoselton, LaWanda Potter, Linda Mounts, and Jane Farrell. Copyright © 2009 by Paul H. Brookes Publishing Co., Inc.

Questionnaire 60 mois
*De 57 mois 0 jour à
60 mois 0 jour*

Vous trouverez dans les pages suivantes des questions portant sur les activités des enfants. Votre petite fille ou votre petit garçon est en mesure d'en faire un certain nombre. Par contre, il y en a d'autres que votre enfant n'a pas encore commencé à faire. À chaque question, veuillez cocher la case appropriée, selon que votre enfant fait l'activité souvent, parfois ou pas encore.

Points importants à se rappeler :

- Assurez-vous d'essayer chacune des activités avec votre enfant avant de cocher la case appropriée.
- Essayez de faire de ce questionnaire un jeu amusant pour vous et votre enfant.
- Assurez-vous que votre enfant soit reposé, nourri et prêt à jouer.
- S'il vous plaît, retourner ce questionnaire à _____.

Notes :

COMMUNICATION

OUI PARFOIS PAS ENCORE




- | | | | | | |
|----|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---|
| 1. | Sans l'aider en montrant du doigt ou en répétant, est-ce que votre enfant suit trois directives <i>qui n'ont pas de lien</i> entre elles ? Donnez les trois directives avant que votre enfant débute. Par exemple, vous pouvez demander à votre enfant « Tape dans tes mains, va jusqu'à la porte et assieds-toi » ou « Donne-moi le crayon, ouvre le livre et lève-toi ». | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | — |
|----|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---|

- | | | | | | |
|----|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---|
| 2. | Est-ce que votre enfant fait des phrases de quatre ou cinq mots ? Par exemple, est-ce que votre enfant dit « Je veux une auto » ? S'il vous plaît, veuillez écrire un exemple : | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | — |
|----|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---|

- | | | | | | |
|----|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---|
| 3. | Lorsqu'il parle de quelque chose qui a déjà eu lieu, est-ce que votre enfant utilise les verbes au passé ? Posez à votre enfant des questions comme « Comment es-tu <i>allé</i> au magasin ? » (« J'ai <i> marché </i> »), « Qu' <i>as-tu</i> fait chez ton ami ? » (« J'ai <i> joué </i> »). S'il vous plaît, veuillez écrire un exemple : | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | — |
|----|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---|

COMMUNICATION (suite)	OUI	PARFOIS	PAS ENCORE	
4. Est-ce que votre enfant utilise des mots de comparaison tels que plus ou moins ? Posez-lui des questions comme « Une auto est grande mais un autobus est _____ (plus grand) » ; « Un chat est lourd mais un homme est _____ (plus lourd) » ; « Une TV est petite mais un livre est _____ (plus petit) ». S'il vous plaît, veuillez écrire un exemple : <div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; height: 30px; margin-top: 5px;"></div>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
5. Est-ce que votre enfant répond aux questions suivantes ? (Cochez « parfois » si votre enfant répond seulement à une question) : « Qu'est-ce que tu fais quand tu as faim ? » (Les réponses acceptables comprennent : « prendre de la nourriture », « manger », « demande quelque chose à manger » et « prendre une collation ».) S'il vous plaît, veuillez écrire la réponse de votre enfant : <div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; height: 30px; margin-top: 5px;"></div> « Qu'est-ce que tu fais quand tu es fatigué ? » (Les réponses acceptables comprennent : « faire une sieste », « me reposer », « aller dormir », « aller au lit » et « m'asseoir ».) S'il vous plaît, veuillez écrire la réponse de votre enfant : <div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; height: 30px; margin-top: 5px;"></div>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
6. Est-ce que votre enfant répète après vous les phrases suivantes sans se tromper ? (Lisez les phrases une à la fois. Vous pouvez répéter chaque phrase une fois. Cochez « oui » si votre enfant répète les deux phrases sans se tromper et « parfois » s'il répète une seule phrase sans faute.) « Christine cache ses souliers dans la chambre d'Annie. » « Pierre lit un livre bleu sous son lit. »	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
TOTAL POUR LA COMMUNICATION				—

MOTRICITÉ GLOBALE

	OUI	PARFOIS	PAS ENCORE	
1. En se tenant debout, est-ce que votre enfant lance une balle en levant le bras à la hauteur de l'épaule en direction d'une personne qui se situe à environ 1,8 m de lui ? Votre enfant doit lever le bras à la hauteur de l'épaule et lancer la balle vers l'avant. <i>(S'il laisse tomber la balle ou la lance sans lever le bras cochez « pas encore ».)</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
				
2. Est-ce que votre enfant attrape un gros ballon avec les deux mains ? <i>(Placez-vous à 1,5 m de votre enfant et lancez-lui la balle à deux ou trois reprises avant de cocher la réponse.)</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
				
3. En ne se tenant à aucun soutien, est-ce que votre enfant se tient sur un pied pendant au moins 5 secondes sans perdre l'équilibre ni poser son pied par terre ? <i>(Vous pouvez laisser votre enfant essayer deux ou trois fois avant de cocher la réponse.)</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
				
4. Est-ce que votre enfant marche 4,5 m sur la pointe des pieds (environ la longueur d'une grande voiture) ? <i>(Vous pouvez lui montrer comment faire.)</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
5. Est-ce que votre enfant saute sur un pied sur une distance de 1,2 m à 1,8 m sans poser l'autre pied ? <i>(Vous pouvez laisser votre enfant essayer deux fois sur chaque pied. Cochez « parfois » s'il ne peut sauter que sur un des deux pieds.)</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
6. Est-ce que votre enfant peut gambader sur un pied, puis sur l'autre ? <i>(Vous pouvez lui montrer comment faire.)</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
TOTAL POUR LA MOTRICITÉ GLOBALE				—

MOTRICITÉ FINE

	OUI	PARFOIS	PAS ENCORE	
1. Demandez à votre enfant de repasser sur la ligne ci-dessous avec un crayon. Est-ce que votre enfant suit la ligne sans dépasser plus de deux fois ? <i>(Cochez « parfois » si votre enfant dépasse la ligne trois fois.)</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—



MOTRICITÉ FINE (suite)

OUI PARFOIS PAS ENCORE —

2. Demandez à votre enfant de dessiner une personne sur une feuille blanche. Vous pouvez demander à votre enfant, « Dessine un garçon ou une fille ». Si votre enfant dessine une personne avec une tête, un corps, des bras et des jambes, cochez « oui ». Si votre enfant dessine une personne avec seulement trois parties (la tête, le corps, les bras ou les jambes), cochez « parfois ». Si votre enfant dessine une personne avec deux parties du corps ou moins (tête, corps, bras ou jambes), cochez « pas encore ». Veuillez inclure la feuille du dessin de votre enfant à ce questionnaire.

 —

3. Tracez une ligne d'un côté à l'autre d'une feuille de papier. À l'aide de ciseaux pour enfant, est-ce que votre enfant coupe la feuille en deux en suivant plus ou moins la ligne droite, en ouvrant et en refermant les ciseaux ? (Surveillez votre enfant attentivement afin qu'il ne se blesse pas).


 —

4. En utilisant les formes dessinées ci-dessous comme modèle, est-ce que votre enfant reproduit ces trois formes sur un grand morceau de papier, avec un crayon ou un stylo et sans dessiner par-dessus ? (Les dessins de votre enfant doivent avoir les mêmes formes mais peuvent être d'une taille différente. Cochez « oui » s'il peut reproduire les trois formes; cochez « parfois » s'il peut reproduire deux formes.)

 —


(Reproduire les formes ci-dessous.)


5. En utilisant les lettres ci-dessous comme modèle, est-ce que votre enfant reproduit ces lettres sans dessiner par-dessus ? Cachez les lettres sauf celle avec laquelle il débute. (Cochez « oui » s'il peut reproduire correctement quatre lettres et les lire; cochez « parfois » s'il peut reproduire correctement deux ou trois lettres et les lire.)

 —

V H T C A

(Reproduire les lettres ci-dessous.)

MOTRICITÉ FINE (suite)	OUI	PARFOIS	PAS ENCORE	___
6. Écrivez le prénom de votre enfant. Est-ce que votre enfant peut reproduire les lettres ? Les lettres peuvent être grandes, renversées ou inversées. (Cochez « parfois » si votre enfant reproduit environ la moitié des lettres.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	___
(Écriture de l'adulte)	<div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; height: 30px; width: 100%;"></div>			
(Écriture de l'enfant)	<div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; height: 30px; width: 100%;"></div>			
TOTAL POUR LA MOTRICITÉ FINE	___			

RÉSOLUTION DE PROBLÈMES	OUI	PARFOIS	PAS ENCORE	___
1. Lorsque vous demandez « Quel est le plus petit cercle ? », est-ce que votre enfant montre du doigt le plus petit cercle ? (Posez cette question sans l'aider en faisant des gestes, en montrant du doigt ou en regardant le plus petit cercle.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	___
				
2. Lorsque vous montrez un objet et que vous demandez « De quelle couleur est-il ? », est-ce que votre enfant nomme cinq couleurs différentes comme rouge, bleu, jaune, orange, noir, blanc ou rose ? (Cochez « oui » seulement si votre enfant répond à la question en utilisant correctement cinq couleurs.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	___
3. Est-ce que votre enfant compte jusqu'à quinze sans se tromper ? Dans ce cas, cochez « oui ». Si votre enfant compte jusqu'à douze sans se tromper cochez « parfois ».	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	___

RÉSOLUTION DE PROBLÈMES (<i>suite</i>)	OUI	PARFOIS	PAS ENCORE	___
4. Est-ce que votre enfant est capable de compléter les phrases suivantes en utilisant un mot qui signifie le contraire du mot en italique ? Par exemple : « Un caillou est <i>dur</i> et un oreiller est <i>mou</i> . »	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	___
S'il vous plaît, veuillez écrire ci-dessous les réponses de votre enfant :				
Une vache est <i>grosse</i> , mais une souris est	<input type="text"/>			
La glace est <i>froide</i> , mais le feu est	<input type="text"/>			
On voit les étoiles la <i>nuît</i> , mais on voit le soleil le	<input type="text"/>			
Quand je lance la balle <i>en l'air</i> , elle monte puis elle	<input type="text"/>			
<i>(Cochez « oui » s'il termine correctement trois des quatre phrases. Cochez « parfois » s'il termine correctement deux des quatre phrases.)</i>				
5. Est-ce que votre enfant connaît le nom des chiffres ? (<i>Cochez « oui » s'il identifie les trois chiffres ci-dessous. Cochez « parfois » s'il en identifie deux.</i>)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	___
<div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 2em; font-weight: bold;"> 3 1 2 </div>				
6. Est-ce que votre enfant reconnaît au moins quatre lettres de son nom ? Montrez les lettres et demandez : « Quelle est cette lettre ? » (<i>Montrez les lettres dans le désordre.</i>)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	___
TOTAL POUR LA RÉSOLUTION DE PROBLÈMES				___

APTITUDES INDIVIDUELLES OU SOCIALES	OUI	PARFOIS	PAS ENCORE	___
1. Est-ce que votre enfant se sert lui-même, prenant de la nourriture d'un contenant à un autre à l'aide d'ustensiles ? Par exemple, est-ce que votre enfant utilise une grande cuillère pour prendre de la compote de pommes dans un bocal et la mettre dans un bol ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	___
2. Est-ce que votre enfant se lave les mains avec du savon et de l'eau et les essuie avec une serviette sans aide ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	___

APTITUDES INDIVIDUELLES OU SOCIALES (suite)	OUI	PARFOIS	PAS ENCORE	—
3. Est-ce que votre enfant répond à au moins quatre des questions suivantes ? S'il vous plaît, cochez les éléments que votre enfant connaît. <input type="radio"/> a. Prénom ? <input type="radio"/> d. Nom de famille ? <input type="radio"/> b. Âge ? <input type="radio"/> e. Garçon ou fille ? <input type="radio"/> c. Ville où il habite ? <input type="radio"/> f. Numéro de téléphone ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
4. Est-ce que votre enfant s'habille ou se déshabille tout seul même avec des boutons de taille moyenne et des fermetures éclair ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
5. Est-ce que votre enfant va aux toilettes de lui-même ? (<i>Il va à la salle de bain, s'assoie sur la toilette, s'essuie et tire la chasse.</i>) Cochez « oui » même si vous devez lui rappeler de le faire.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
6. Est-ce que votre enfant attend, habituellement, son tour et partage avec d'autres enfants ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
TOTAL POUR LES APTITUDES INDIVIDUELLES OU SOCIALES				—

ÉVALUATION GLOBALE

Vous pouvez ajouter des commentaires en utilisant l'espace qui se trouve ci-dessous.

1. Est-ce que vous pensez que votre enfant entend normalement ? Si non, veuillez expliquer : OUI NON
-
2. Est-ce que vous pensez que votre enfant parle comme les enfants de son âge ? Si non, veuillez expliquer : OUI NON
-
3. Est-ce que vous pouvez comprendre la plupart des mots que dit votre enfant ? Si non, veuillez expliquer : OUI NON
-

ÉVALUATION GLOBALE (suite)

4. Est-ce que les autres personnes comprennent la plupart des mots que dit votre enfant ? Si non, veuillez expliquer : OUI NON

5. Est-ce que vous pensez que votre enfant marche, court et grimpe comme les enfants de son âge ? Si non, veuillez expliquer : OUI NON

6. Est-ce que l'un des parents a des antécédents familiaux de surdité infantile, partielle ou totale ? Si oui, veuillez expliquer : OUI NON

7. Est-ce que vous êtes préoccupé par la vision de votre enfant ? Si oui, veuillez expliquer : OUI NON

8. Est-ce que votre enfant a eu des problèmes de santé au cours des derniers mois ? Si oui, veuillez expliquer : OUI NON

9. Est-ce que vous êtes préoccupé par certains comportements de votre enfant ? Si oui, veuillez expliquer : OUI NON

ÉVALUATION GLOBALE (suite)

10. Est-ce qu'il y a autre chose chez votre enfant qui vous inquiète ? Si oui, veuillez expliquer : OUI NON

ANNEXE V



QUESTIONNAIRE SUR LA CROISSANCE DE VOTRE ENFANT ET SUR SA SCOLARISATION

I. Croissance de l'enfant

Combien mesure votre enfant en cm :

Combien pèse votre enfant (poids en kg sans vêtements) :

Mesurer le tour de tête de votre enfant (Au plus fort/large du tour de tête comme pour mesurer pour la taille d'un chapeau) :

II. Scolarité

Votre enfant est-il scolarisé ? Oui Non

Si oui dans quelle classe ?

S'agit-il d'une scolarisation en milieu : Ordinaire Spécialisé

S'il s'agit d'un établissement spécialisé, préciser lequel :

Votre enfant a-t-il présenté ou présente-t-il des difficultés d'apprentissage ? Oui Non

Votre enfant a-t-il présenté ou présente-t-il des difficultés de langage ? Oui Non

Votre enfant est-il suivi :

Par un orthophoniste ?

Par un psychomotricien

Par un psychologue

Autre (à préciser) :

ANNEXE VI



QUESTIONNAIRE DE L'EXPOSITION AUX PESTICIDES DURANT LES 5 ANNÉES

AVANT PROPOS :

Le questionnaire comporte 10 pages divisés en trois parties (I, II, III) :

I - VOTRE ENVIRONNEMENT PROFESSIONNEL APRES LA GROSSESSE AINSI QUE CELLE DU PÈRE

Cette partie apporte les informations concernant votre environnement professionnel et celui des membres de votre foyer après votre grossesse en 2011/2012. Merci de répondre le plus complètement possible notamment si votre profession ou celle des personnes vivant sous votre toit font partie des professions les plus exposées aux produits phytosanitaires : agriculture, animalerie, jardinerie, entretien des espaces verts ou des locaux, manipulation de produits phytosanitaires (transport, vente, etc.), ...

II - L'ALIMENTATION ET HABITUDE DE VIE DE VOTRE ENFANT

Cette partie apporte quelques informations concernant les habitudes alimentaires de votre enfant, mais aussi son exposition éventuelle au tabac, à certains médicaments.

III - VOTRE LIEU DE VIE

Cette partie apporte les informations concernant votre logement (type, localisation...)

Merci de répondre le plus complètement possible, notamment si vous utilisez des produits phytosanitaires ou si vous savez qu'ils sont utilisés à proximité de chez vous.

Avant de remplir ce questionnaire, nous vous remercions de bien vouloir lire la définition des « **produits phytosanitaires, ou pesticides** » : ce sont des produits utilisés essentiellement en agriculture pour protéger les plantes cultivées contre les organismes nuisibles. Ils comprennent principalement :

- **Les insecticides** : protection contre les insectes.
- **Les herbicides** : protection contre les mauvaises herbes.
- **Les fongicides** : protection contre les champignons.
- **Les rodenticides** : protection contre les animaux nuisibles (taupes, corbeaux, etc.)
- **Les régulateurs ou hormones de croissance** : des substances qui augmentent ou limitent la croissance des végétaux.

En dehors de l'agriculture, **les produits phytosanitaires** sont utilisés pour l'entretien des espaces verts, des jardins, des routes et des voies ferrées.

On peut retrouver ces produits dans l'air, à proximité des champs, mais aussi dans l'eau de boisson et sur certains aliments (fruits et légumes, etc.).

I - VOTRE ENVIRONNEMENT PROFESSIONNEL APRÈS LA GROSSESSE ET CELLE DU PÈRE

1. Avez-vous exercé une activité professionnelle après votre grossesse jusqu'à aujourd'hui et dans quelle commune ?

Non, passer directement à la question 3 (page 3)

Oui, Profession :

Commune :

1a. combien de temps après la naissance de votre enfant en 2011/2012, avez-vous retravaillé ?

.....

1b. Votre profession fait partie d'un des secteurs suivants : (cocher plusieurs cases si nécessaire)

Agriculture : Culture maraîchère, Arboriculture (pommiers, cerisiers,), Céréales (blé, maïs, orge...), Horticulture (fleurs),...

Jardinerie, Entretien des espaces verts ou des forêts ...

Entretien des autoroutes, des voies ferrées, ou des aéroports ...

Entretien des locaux (désinsectisation, désinfection ...)

Vente de fruits, de légumes, de fleurs ou de plantes....

Animalier : Médecine vétérinaire, Toilettage animalier, Soins aux animaux, Élevage ...

Transport ou Vente des produits phytosanitaires

Autre secteur utilisant ou exposé aux produits phytosanitaires **précisez :**

2. Dans votre profession, avez-vous utilisé (ou été exposée à) des produits phytosanitaires (voir définition) ?

Non, passer directement à la question 3 (page 3)

Oui

2a. Pendant combien de temps :

Moins de 1 fois par mois

1 fois par mois ou plus

Tous les jours

Autre, précisez :

2b. À quels types de produits phytosanitaires avez-vous été exposé principalement ? (Plusieurs réponses possibles)

Fongicides (traitement contre les champignons)

Insecticides (traitement contre les insectes)

Herbicides (traitement contre les mauvaises herbes)

Rodenticides (traitement contre les animaux nuisibles : taupes, corbeaux, rats...)

Régulateurs ou hormones de croissance (substances qui augmentent ou limitent la croissance des végétaux)

Je ne sais pas

2c. Citer si possible le nom de quelques produits phytosanitaires que vous avez utilisés (ou auxquels vous avez été exposée) dans votre travail ?

.....
.....
.....

2d. Votre exposition à ces produits a eu lieu:

Principalement à l'intérieur (d'un bâtiment ou d'une serre ...)

Principalement à l'extérieur

Les deux

3. Une ou plusieurs personnes, vivant sous le même toit que vous, exerce(nt)— telles(s) une profession dans un des secteurs suivants ? (Cocher plusieurs cases si nécessaire)

Agriculture : Culture maraîchère, Arboriculture (pommiers, cerisiers,)
Céréales (blé, maïs, orge...), Horticulture (fleurs),...

Jardinerie, Entretien des espaces verts ou des forêts ...

Entretien des autoroutes, des voies ferrées, ou des aéroports ...

Entretien des locaux (désinsectisation, désinfection ...)

Vente de fruits, de légumes, de fleurs ou de plantes....

Animalier : Médecine vétérinaire, Toilettage animalier, Soins aux animaux, Élevage ...

Transport ou Vente des produits phytosanitaires

Autre secteur utilisant ou exposé aux produits phytosanitaires **précisez :**

3a. Cette(ces) personne(s), est(sont)— elle(s) : (2 réponses possibles)

Le père de l'enfant

Autre(s), **précisez :**

3b. À quels types de produits phytosanitaires cette(ces) personne(s) a(ont)— t— elle(s) été exposé(s) principalement ? Cocher plusieurs cases si nécessaires

fongicides (traitement contre les champignons)

Insecticides (traitement contre les insectes)

Herbicides (traitement contre les mauvaises herbes)

Rodenticides (traitement contre les animaux nuisibles : taupes, corbeaux, rats...)

Régulateurs ou hormones de croissance (substances qui augmentent ou limitent la croissance des végétaux)

Je ne sais pas

3c. Pouvez-vous citer le nom de quelques produits phytosanitaires au(x)quel(s) ce(s) membre(s) de votre famille a (ont) été exposé(s) ?

.....
.....
.....

3d. Cette exposition à ces produits a eu lieu :

Principalement à l'intérieur (d'un bâtiment ou d'une serre ...)

Principalement à l'extérieur

Les deux

II- ALIMENTATION DE VOTRE ENFANT ET HABITUDES DE VIE

➤ **Alimentation :**

4. À quelle fréquence consomme-t-il les aliments suivants :

Mettre une croix (X) dans la case qui correspond à votre réponse

	Jamais ou presque jamais	Pas tous les jours	tous les jours	plusieurs fois par jour
Fruits et légumes (frais, cuits, surgelés, conserves..)				
Céréales ou produits à base de céréales (blé, maïs, riz, semoule, pain, biscotte, pâtes..)				
Soja ou des produits à base de soja				
Produits laitiers				
Viande				
Poisson ou fruits de mer				
Œuf				

4a. S'agissait-il alors de produits issus de l'agriculture biologique (Bio) ou d'un jardin non traité ?

	Jamais	Parfois	Le plus souvent
Fruits et légumes			
Produits laitiers			
Viande			
Œufs			

5. Consomme-t-il ? (Cocher plusieurs cases si nécessaire)

L'eau du robinet non filtrée

L'eau du robinet filtrée

L'eau de bouteille

➤ **Tabac et médicaments**

6. Est-ce qu'après votre grossesse vous avez repris à fumer ?

Non, passer directement à la question 7

Oui

6b. Combien de cigarettes par jour fumez-vous ?

Entre 1 et 10 cigarettes par jour

Plus de 10 cigarettes par jour

7. Y a-t-il des personnes qui fument régulièrement dans la pièce où se trouve votre enfant ?

Non, passer directement à la question 8

Oui

7a. Pendant combien de temps ?

Moins d'une heure par jour

Plus d'une heure par jour

8. Votre enfant a-t-il utilisé les médicaments ou produits suivants pour lui ou pour vos proches:

— **Produit « anti-poux » :**

Non

Oui, nom du produit si possible :

— **Produit « anti-tique » :**

Non

Oui, nom du produit si possible :

- **Produit « anti-gale » :**

Non

Oui, nom du produit si possible :

- **Traitement contre les mycoses ou les champignons :**

Non

Oui, nom du produit si possible :

➤ **Les animaux domestiques :**

9. Avez-vous des animaux domestiques (chien, chat, hamster, cobaye, oiseau...) ?

Non, passer directement à la question 10

Oui

9a. Espèce(s) et nombre :

.....
.....
.....

9b. Votre enfant s'occupe-t-il de leurs soins d'hygiène (lavage, brossage, traitements antiparasitaires, traitement ou collier anti puce, etc.) ?

Non

Oui, les produits utilisés :

III- VOTRE LIEU DE VIE APRÈS LA GROSSESSE

10. Avez-vous été domiciliée en Picardie après votre grossesse ?

Non

Oui

11. Avez-vous changé de logement après votre grossesse ?

Non

Merci de répondre uniquement aux questions de **la colonne gauche** correspondant au « **logement actuel** » du tableau ci-dessous :

Oui, **date** ____/____/_____

Adresse de résidence actuelle :

Commune : _____

Code postal :

Merci de répondre aux questions **des deux colonnes** : « **logement actuel** » puis « **Logement ancien** » du tableau ci-dessous :

Questions	Logement actuel	Logement ancien
<p>12. Nombre de plantes d'intérieur dans le logement :</p> <p>12a. Des produits d'entretien ont-ils été utilisés sur ces plantes d'intérieur ?</p> <p>12b. Les produits utilisés :</p> <p>12c. Votre enfant les a-t-il appliqués lui-même ?</p>	<p><input type="checkbox"/> 0 : <i>passer à la question 13</i></p> <p><input type="checkbox"/> 1 à 5 <input type="checkbox"/> Plus de 5</p> <p><input type="checkbox"/> Non. <i>passer à la question 13</i></p> <p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p><input type="checkbox"/> Non, préciser qui :</p> <p><input type="checkbox"/> Oui</p>	<p><input type="checkbox"/> 0 : <i>passer à la question 13</i></p> <p><input type="checkbox"/> 1 à 5 <input type="checkbox"/> Plus de 5</p> <p><input type="checkbox"/> Non. <i>passer à la question 13</i></p> <p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p><input type="checkbox"/> Non, préciser qui :</p> <p><input type="checkbox"/> Oui</p>
<p>13. Avez-vous traité contre les acariens ou les mites des literies des tapis ou des moquettes durant ces 5 dernières années?</p>	<p><input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Oui</p>	<p><input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Oui</p>
<p>14. Après votre grossesse avez-vous effectué ou fait effectuer une désinsectisation de votre logement contre les moustiques, les</p>	<p><input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Oui</p>	<p><input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Oui</p>

mouches, les puces, les cafards, etc. ?		
--	--	--

<p>15. Avez-vous habité un logement avec un jardin ou une cour ?</p>	<input type="checkbox"/> Non. <i>Passer à la question 16</i> <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non. <i>Passer à la question 16</i> <input type="checkbox"/> Oui
<p>15a. Des produits phytosanitaires ont-ils été utilisés dans votre jardin ou dans votre cour (Sur des fleurs, légumes, fruits, haie, etc.) ?</p>	<input type="checkbox"/> Non. <i>Passer à la question 16</i> <input type="checkbox"/> Oui, citer les produits utilisés :	<input type="checkbox"/> Non. <i>Passer à la question 16</i> <input type="checkbox"/> Oui, citer les produits utilisés :
<p>15b. Votre enfant les a-t-il appliqués lui-même ?</p>	<input type="checkbox"/> Non, préciser qui : <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non, préciser qui : <input type="checkbox"/> Oui
<p>15c. S'il les as utilisés, était-il protégé ?</p>	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, préciser : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque coton <input type="checkbox"/> Masque cartouche <input type="checkbox"/> Gants coton <input type="checkbox"/> Gants caoutchouc <input type="checkbox"/> Blouse <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres, précisez :.....	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, préciser : <input type="checkbox"/> Combinaison <input type="checkbox"/> Masque coton <input type="checkbox"/> Masque cartouche <input type="checkbox"/> Gants coton <input type="checkbox"/> Gants caoutchouc <input type="checkbox"/> Blouse <input type="checkbox"/> Lunettes <input type="checkbox"/> Autres, précisez :.....

<p>16. Le logement est-il entouré de jardins (privés, publics, ouvriers, etc.) et/ou d'espaces verts ?</p>	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
<p>17. Utilisez-vous l'eau d'un puits privé (pour boire, arroser le jardin potager, arroser les fleurs, remplir une piscine, etc.) ?</p>	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, les principales utilisations après votre grossesse :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, les principales utilisations après votre grossesse :
<p>18. Existe-t-il des champs cultivés à moins de 1 km de l'habitation ? 18a. Préciser le type de culture qu'on y trouve si vous le savez ?</p>	<input type="checkbox"/> Non. <i>Passer à la question 19</i> <input type="checkbox"/> Oui 	<input type="checkbox"/> Non. <i>Passer à la question 19</i> <input type="checkbox"/> Oui
<p>19. Existe-t-il une autoroute, des voies ferrées ou un aéroport près de votre habitation ?</p>	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
<p>20. Existe-t-il des établissements industriels fabriquant des pesticides près de l'habitation ?</p>	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Je ne sais pas	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Je ne sais pas

**FIN DU
QUESTIONNAIRE**

***Merci de votre
participation***

Merci aux parents et aux enfants

Qui participent à cette étude



Pièces jointes à nous renvoyer dans l'enveloppe préaffranchie prévue à cet effet:

- **Questionnaire ASQ**
- **Questionnaire sur la croissance et la scolarisation de votre enfant**
- **Questionnaire sur l'exposition aux pesticides**

ANNEXE VII : Caractéristiques des enfants de la sous-population

	Effectifs	Pourcentages
Âge de l'enfant	N= 51	
58 mois	N=4	7,8 %
59 mois	N=2	3,9 %
60 mois	N=3	5,9 %
61 mois	N=1	2 %
62 mois	N=4	7,8 %
63 mois	N=7	13,7 %
64 mois	N=8	15,7 %
65 mois	N=6	11,8 %
66 mois	N=3	5,9 %
67 mois	N=4	7,8 %
68 mois	N=7	13,7 %
69 mois	N=1	2 %
70 mois	N=1	2 %
Taille de l'enfant	N= 43	
100-105 cm	N=2	4,6 %
106-110 cm	N=10	23,2 %
111-115 cm	N=14	32,6 %
116-120 cm	N=14	32,6 %
121-124 cm	N=3	7 %
Poids de l'enfant	N= 44	
15-17 kg	N=8	18,2 %
18-20 kg	N=20	45,5 %
21-23 kg	N=12	27,3 %
24-26 kg	N=2	4,5 %
27-30 kg	N=2	4,5 %
Périmètre crânien de l'enfant	N= 38	
49-50 cm	N=8	21,1 %
51-52 cm	N=14	36,8 %
53-54 cm	N=12	31,6 %
55-56 cm	N= 4	10,5 %
IMC	N=43	
<3ème p	N=5	11,6 %
3-97 p	N=34	79,1 %
>97ème p	N=4	9,3 %

Glossaire

ASQ	Ages & Stages Questionnaires®
ATCD	Antécédents
BMI	Body Mass index
CBCL	Child behavior checklist
CHAMACOS	Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CM	Centimètre
CPF	Chlorpyrifos
CPP	Comité de Protection des Personnes
DAP	Dialkylphosphate (organophosphorés)
DCCA (cis — et trans—)	Cis — et trans-3-(2,2-dichlorovinyl) -2,2 — dimethylcyclopropane-1— carboxylic acid
DGCCRF	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DRC	Direction des Recherches Cliniques
DRCNI	Direction des Recherches Cliniques Non Interventionnelles
DS	Déviation Standard
DEDTP	DiEthylDiThioPosphate
DEP	DiEthylPosphate
DETP	DiEthylThioPosphate
DMDTP	DiMethylDiThioPosphate
DMP	DiMethylPosphate
DMTP	DiMethylThioPosphate
ETU	Ethylène ThioUrée
EU	Ethylène Urée
FEDER	Fonds Européen de Développement Economique et Régional
IMC	Indice de Masse Corporelle
INERIS	Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
KG	Kilogramme

MCPA	Methyl-chlorophenxyacetic acid
MECOEXPO	Meconium Exposition
NA	Non Applicable
NS	Non significatif
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OP	Organophosphorés
OR	Odd Ratio
PBA (3— PBA)	Acide 3— phénoxybenzoïque
PC	Périmètre Crânien
PELAGIE	Perturbateurs Endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance Périnatale et Risques Toxiques
PERITOX	Périnatalité et Risques Toxiques
PMI	Protection Maternelle et Infantile
PNSE	Plans Nationaux Santé Environnement
PON1	Paraoxonase 1
PR	Professeur
QI	Quotient Intellectuel
SA	Semaines d'aménorrhées
SCALE	Science, Children, Awareness, Legislation, Evaluation
SRPV	Service Régional de la Protection des Végétaux
UFR	Unité de Formation et de Recherche
UPJV	Université de Picardie Jules Verne
WISC IV	Weschler Scales of Intelligence for Children

RÉSUMÉ

Introduction : Depuis quelque temps, la santé préoccupe la population et le retentissement de l'exposition aux pesticides est au cœur des discussions. Les enfants sont les plus vulnérables et peu de données existent sur cette exposition.

Matériel et méthode : Depuis septembre 2015, nous avons poursuivi l'étude MecoExpo afin de déterminer l'effet éventuel d'une exposition prénatale aux pesticides sur le développement de l'enfant à 5 ans. Nous avons inclus 646 dossiers de la cohorte MecoExpo et recueilli 145 réponses entre novembre 2016 et janvier 2017.

Résultats : Nos résultats mettent en évidence une association entre l'exposition prénatale aux pesticides et une grande taille à 5 ans ainsi qu'un poids au-dessus du 97^{ème} percentile.

Discussion : Beaucoup de facteurs peuvent influencer le poids et la taille de l'enfant : l'hérédité, la santé, l'environnement...

Conclusion : Les risques de cette exposition prénatale représentent une évolution pour la prévention de la population.

Mots-clés : Exposition; *in utero*; pesticides; développement de l'enfant; retentissement