



HAL
open science

Étude de l'exposition aux pesticides chez les enfants atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Wiem Hassen Jutteau

► **To cite this version:**

Wiem Hassen Jutteau. Étude de l'exposition aux pesticides chez les enfants atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. *Pédiatrie*. 2019. dumas-02293158

HAL Id: dumas-02293158

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02293158v1>

Submitted on 20 Sep 2019

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 (UPJV)

FACULTE DE MÉDECINE D'AMIENS



**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)
SPECIALITE PEDIATRIE**

Année 2018 - 2019

n° de thèse : 2019 - 44

**Étude de l'exposition aux pesticides chez les enfants atteints d'une Maladie
Inflammatoire Chronique de l'Intestin**

Présenté et soutenu publiquement le 16 mai 2019

Par **Wiem HASSEN JUTTEAU**

Le Président de Jury : **Monsieur le Professeur Patrick BERQUIN**

Les Membres du Jury : **Monsieur le Professeur Olivier GOULET**

Monsieur le Professeur Olivier GANRY

Madame le Docteur Émilie BOUREL-PONCHEL

Monsieur le Docteur André LEKE - LOKOMBE

Le Directeur de thèse : **Monsieur le Professeur Djamel-Dine DJEDDI**

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	5
ABREVIATIONS	11
FIGURES ET TABLEAUX	12
RESUME	13
ABSTRACT.....	14
1. Introduction	15
1.1 Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin pédiatriques	15
1.1.1 La prédisposition génétique	16
1.1.2 La dysbiose.....	16
1.1.3 L'augmentation de la perméabilité digestive	16
1.2 Liens pesticides et santé	18
1.3 Hypothèse physiopathologique	18
1.4 Les pesticides en France.....	19
1.5 Justification de l'étude	21
1.6 Objectif de l'étude.....	21
2. Matériel et méthodes	22
2.1 Schéma de l'étude	22
2.2 Population.....	22
2.3 Critères d'inclusion	22
2.5 Inclusions	23
2.5.1 Pour les patients atteints de MICI :	23
2.5.2 Pour le groupe témoin :	23
2.6 Critère de jugement principal.....	24
2.7 Analyse statistique.....	25

2.7.1	Calcul de l'effectif de l'étude.....	25
2.7.2	Méthodes statistiques employées	25
3.	Résultats	26
3.1	Population étudiée	26
3.2	Lieu de vie	27
3.3	Profession des parents	28
3.4	Exposition anténatale aux pesticides.....	28
3.5	Espaces verts et jardinage	29
3.6	Alimentation.....	30
3.7	Tabagisme actif et passif	32
3.8	Exposition aux médicaments biocides	33
3.9	Présence d'animaux domestiques	33
4.	Discussion	34
4.1	Les avantages et les limites des questionnaires.....	34
4.2	Validité de l'étude.....	35
4.1	Rôle des pesticides dans la genèse des MICI.....	36
4.2	L'exposition aux pesticides	37
4.3	Les limites de l'étude	39
4.4	Perspectives.....	40
5.	Conclusion	40
	Bibliographie.....	41
	Annexes 1 : Questionnaire de l'étude	45
	Annexes 2 : Lettre d'informations aux parents des enfants sains	56
	Annexes 3 : Lettre d'informations aux parents des enfants atteints	58
	Annexes 4 : Lettres d'informations aux enfants sains adaptées à l'âge.....	60

Annexes 5 : Lettres d'informations aux enfants atteints adaptées à l'âge	62
Annexe 6 : Historique de l'évolution de l'utilisation des pesticides de 1900 à 2000	68
Annexe 7 : Classification de Montréal et de Paris pour la MC	69
Annexe 8 : Classification de Montréal et de Paris pour la RCH	69
Annexe 9 : Principales molécules biocides auxquelles les enfants sont exposés	70

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Patrick BERQUIN,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Pédiatrie)

Responsable du centre d'activité "neurologie pédiatrique"

Chef du Pôle "Femme - Couple - enfant" - CHU Amiens – Picardie

Merci de m’ avoir fait l’honneur d’ accepter de présider ce jury ainsi que pour vos conseils et votre encadrement en tant que coordinateur de DES tout au long de mon cursus.

Veillez trouver ici mon profond respect et ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Djamal-Dine DJEDDI,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Pédiatrie)

Responsable du centre d'activité "Pédiatrie médicale et médecine de l'adolescent"

Pôle "Femme - Couple - Enfant" - CHU Amiens – Picardie

Merci de m’ avoir encadrée et guidée dans ce travail passionnant.

J’ ai énormément appris à vos côtés et mon parcours au sein de votre service a été un tournant déterminant dans mon internat car vous m’ avez transmis la passion de la gastro-pédiatrie.

Je ne vous remercierai jamais assez pour votre implication, votre confiance, votre disponibilité et vos précieux conseils qui me tirent constamment vers le haut.

Que ce travail soit l’ expression de mon plus grand respect pour vous et l’ expression de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Olivier GOULET

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Pédiatrie)

Chef de service de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition

Centre de référence national de maladies digestives rares et centre de référence de nutrition parentérale à domicile - Hôpital Necker Enfants Malades

Merci d'avoir accepté sans hésitation de parcourir des kilomètres pour me faire l'honneur de juger ce travail. Mon passage dans votre service lors de mon stage Inter-CHU fut une des expériences les plus enrichissantes de mon internat. Merci pour votre pédagogie sans limite et votre généreux partage de l'art de consulter. Vous avez été à l'écoute de mes attentes et vous m'avez fait confiance en m'offrant la chance d'accomplir mon post-internat au sein de votre formidable équipe. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma plus grande considération.

Monsieur le Professeur Olivier GANRY

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Epidémiologie, économie de la santé et Prévention)

Responsable du service d'Epidémiologie, hygiène hospitalière et santé publique

Pôle "Biologie, pharmacie et santé des populations"

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en participant à ce jury,

Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL

Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier (Pédiatrie)

Exploration fonctionnelle du système nerveux

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail. Votre engagement dans la pédagogie est pour moi un exemple. Merci pour votre expertise, votre disponibilité et votre gentillesse. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur André LEKE-LOKOMBE

Praticien Hospitalier (Pédiatrie)

Chef de service des soins intensifs de néonatalogie et médecine néonatale

Pôle "Femme - Couple - Enfant" - CHU d'Amiens-Picardie

Ce fût un grand privilège de vous rencontrer et de travailler à vos côtés. Votre engagement et votre passion pour votre métier sont un exemple. Vous avez été pour moi une grande source de soutien. Merci de m'avoir tant appris et transmis votre curiosité et le goût de l'innovation. Soyez assuré de mon profond respect et de ma plus grande considération.

A mes parents,

Merci pour votre soutien sans faille et votre joie de vivre au quotidien. Depuis mon plus jeune âge, vous avez fait de mon bonheur votre priorité et de mes ambitions vos propres projets. C'est à travers votre amour et votre sagesse que je me suis épanouie pour en arriver là aujourd'hui. Cette réussite c'est à vous que je la dédie.

A mes frères,

La complicité qui nous unie m'est précieuse. Merci de toujours me faire rire et de m'avoir témoigné votre affection et vos encouragements à chaque étape de ce long parcours.

A mes beaux-parents,

Merci de prendre soin de moi comme de votre propre fille. J'ai trouvé en vous des deuxièmes parents et une immense source de soutien pour continuellement aller de l'avant.

A ma belle-sœur Valérie et son adorable famille

Merci pour votre soutien. Chacune de nos visites ont été pour moi un grand bol d'air frais, c'est toujours un plaisir de passer de doux moments en votre compagnie.

A ma grande famille, mes oncles, tantes, cousins et petits cousins,

Merci de toujours croire en moi et pour vos ondes positives transmises depuis l'autre rive de la méditerranée.

A mes amis,

A mes amis d'enfance, Imane, Rahma, Yasmine... en souvenirs de nos joyeuses années PMF

A Elsa, notre amitié a été pour moi une véritable révélation, merci d'être une si belle personne, douce et attentionnée avec un sacré grain de folie.

A Attica, Audrey, Pauline, Luc et Anne, ma bande de copains sans qui la vie parisienne n'aurait jamais eu le même goût. Longue vie à notre amitié.

Aux Jojos, merci pour tous ces moments de partage et de rigolade en soirée comme en voyage.

A Edith, Pavlo et Selma, à toutes nos discussions passionnantes, notre amitié m'est très précieuse, vous êtes pour moi une grande source d'inspiration.

A Anaëlle, à nos délires et nos fous rires, je suis heureuse que nos chemins se soit croisés

A mes co-internes,

A Auriane et Sophie, j'ai trouvé en vous deux grandes sœurs pour la vie

A mes co-internes de pédiatrie à Amiens, notre ambiance chaleureuse, nos petites soirées, notre solidarité et nos rigolades quotidiennes me confortent dans l'idée que j'ai fait le bon choix en « m'expatriant » pour l'internat.

A mes co-internes parisiens rencontrés en Inter-CHU, vous avez été une team de rêve, je suis déjà nostalgique à l'idée de vous quitter.

Aux équipes dans lesquels j'ai eu la chance de travailler,

Aux médecins, aux équipes soignantes et à toutes les personnes rencontrées durant ces années d'études. À tous ceux qui m'ont montré ou expliqué, qui ont partagé leurs expériences et transmis leur passion pour ce métier.

Aux petits patients et leurs parents qui m'ont accordé leur confiance.

Vous avez tous contribué à faire de moi la pédiatre que je suis aujourd'hui.

Et enfin à mon mari Jérôme,

Merci pour ton perpétuel soutien et ton empathie durant ces années d'études dans lesquelles tu m'as tendrement accompagnée. Ton amour, ton admiration et ta joie de vivre me donnent la force d'aller au bout de tout ce que j'entreprends.

Cette thèse vous est dédiée.

ABBREVIATIONS

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CPP : Comité de Protection des Personnes

DEET : Diéthyltoluamide

EI : Epithélium Intestinal

IFN gamma : Interféron gamma

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

MC : Maladie de Crohn

NOD2 : Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2

OMS : Organisation Mondiale pour la Santé

OP : Organophosphorés

PP : Plaque de Peyer

RCH : Rectocolite Hémorragique

SAU : Superficie Agricole Utilisée

TNF alpha : Tumor Necrosis Factor alpha (facteur de nécrose tumorale alpha)

UE : Union Européenne

FIGURES ET TABLEAUX

Figures

Figure 1 : Incidence de la maladie de Crohn dans le Nord de la France entre 1988 et 2008

Figure 2 : Hypothèse physiopathologique des MICI

Figure 3 : Cascade inflammatoire dans les MICI

Figure 4 : Répartition des régions agricoles françaises selon l'origine et le niveau de pression phytosanitaire

Figure 5 : Répartition des enfants domiciliés à proximité d'un champ

Figure 6 : Effectifs des parents exerçant une profession exposant aux pesticides

Figure 7 : Distribution des enfants habitant un logement avec jardin

Figure 8 : Présence de plantes d'intérieur

Figure 9 : Consommation de fruits et légumes issus de l'agriculture biologique

Figure 10 : Analyse de la diversité des habitudes alimentaires

Figures 11 : Type d'eau consommée

Figure 12 : Expositions aux médicaments biocides

Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

RESUME

Introduction

Peu de données épidémiologiques sont actuellement disponibles sur l'exposition chronique des enfants souffrant d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) aux pesticides.

Patients et Méthodes

Nous avons mené une étude prospective cas-témoins incluant des patients âgés de 2 à 18 ans atteints d'une maladie de Crohn (MC) ou d'une rectocolite hémorragique (RCH). Chaque patient a été apparié à un enfant témoin sain du même âge et du même sexe issu de son entourage. L'exposition aux pesticides de ces enfants a été évaluée par un questionnaire portant sur les habitudes alimentaires, l'environnement familial, le tabagisme actif et passif, l'exposition aux animaux, aux plantes et aux produits phytosanitaires.

Résultats

Nous avons inclus 60 enfants dont 30 atteints d'une MICI (27 MC et 3 RCH) et 30 enfants sains. L'âge moyen des patients était de 13,5 ans. Le sex-ratio (M/F) était de 1,3. Soixante-douze pourcents du groupe MICI habitaient un logement entouré de champs agricoles contre 60% chez les enfants témoins ($p=0,18$). Par ailleurs, 77% du groupe MICI possédaient des plantes d'intérieur à leurs domiciles contre 60% chez les témoins ($p=0,15$). Concernant l'alimentation, 61% du groupe MICI consommaient des fruits et des légumes issus de l'agriculture biologique contre 75% chez les témoins ($p=0,40$). L'exposition au tabagisme actif et passif n'était pas significativement différente entre les deux groupes.

Conclusion

Notre étude n'a pas mis en évidence d'exposition exagérée des enfants MICI aux pesticides. Cependant, ces résultats mériteraient d'être confirmés à plus grande échelle par des études multicentriques avec une double démarche : par questionnaire et par une évaluation biologique de l'imprégnation par les pesticides.

Mots clés : Maladies inflammatoires intestinales, Maladie de Crohn, Rectocolite hémorragique, Pesticides, Dysbiose

ABSTRACT

Pesticide exposure in pediatric inflammatory bowel disease

Introduction

Few epidemiological data are currently available about pesticides exposure in children with chronic inflammatory bowel disease (IBD).

Patients and methods

To examine this issue, we conducted a monocentric prospective case-control study that included patients aged from 2 to 18 years with Crohn disease (CD) or ulcerative colitis (UC). Each patient was paired with a control subject for age and sex. Exposure to pesticides of these children was assessed by a questionnaire exploring dietary habits, family environment, active and passive smoking, exposure to animals, exposure to plants and phytosanitary products.

Results

We assessed 60 children, including 30 with IBD (27 CD and 3 UC) and 30 healthy control children. The mean age of the patients was 13.5 years. The sex ratio (M/F) was 1.3. The results showed that 72% of children in the IBD group lived in a house surrounded by agricultural fields compared to 60% of the control children ($p = 0.18$). In addition, 77% of the IBD group had indoor plants in their house compared to 60% of the control group ($p = 0.15$). About the food, 61% of the IBD group consumed organic fruits and vegetables, compared to 75% of controls ($p = 0.40$). There was no statistically significant difference between the two groups concerning exposure to active and passive smoking.

Conclusion

Our study does not highlight excessive exposure to pesticides in children with IBD. However, these results should be confirmed by multicentric studies with evaluation of pesticide biological impregnation.

Key words: Inflammatory bowel diseases, Crohn disease, Ulcerative colitis, Pesticides, Dysbiosis

1. Introduction

1.1 Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin pédiatriques

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comprennent la maladie de Crohn (MC), la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH) et les colites chroniques indéterminées. Ce sont des maladies touchant des sujets jeunes, évoluant par poussées et ayant une morbidité élevée (cassure staturopondérale importante, retard pubertaire, douleurs, diarrhée, prise en charge chirurgicale). Elles engendrent régulièrement un processus de désinsertion sociale, scolaire et/ou professionnelle. Ces affections compromettent la santé et le développement des enfants. Elles constituent un réel problème de Santé Publique avec, pour la région Nord-Ouest de la France, un taux d'incidence de $3,4/10^5$ habitants (Fig. 1) soit un taux d'incidence parmi les plus élevés en France. L'incidence de la MC a augmenté de 23% en 12 ans dans le Nord-Ouest de la France [1]

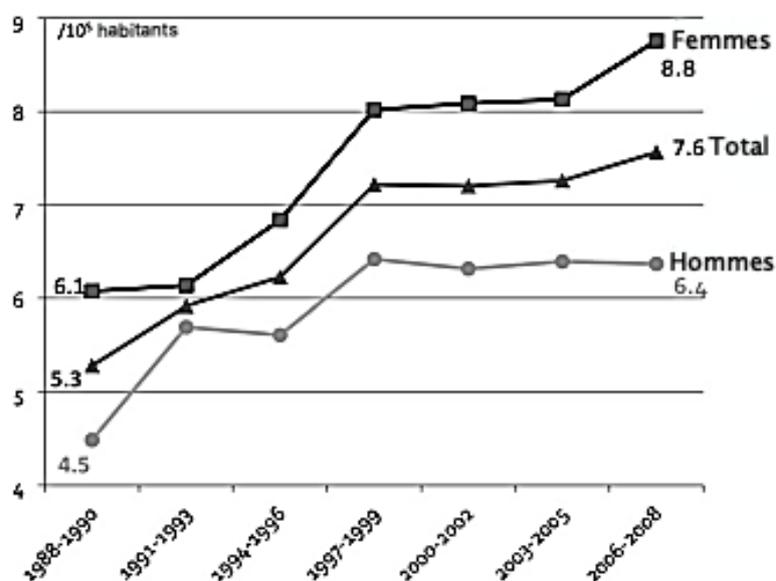


Figure 1 : Incidence de la maladie de Crohn dans le Nord de la France entre 1988 et 2008 [1]

L'étiologie précise de ces MICI demeure inconnue mais des arguments existent permettant d'incriminer la coexistence morbide d'une susceptibilité génétique, de facteurs environnementaux et d'altération du microbiote intestinal (dysbiose).

1.1.1 La prédisposition génétique

Burrill B. Crohn, qui a décrit la maladie qui porte son nom, a rapporté en 1934 la première forme familiale de MC [2]. Les études ultérieures ont confirmé l'existence possible de prédisposition génétique à la MC. Cette prédisposition expliquerait la présence d'agrégations familiales de ces maladies et la concordance entre jumeaux monozygotes. NOD2 a été le premier gène de susceptibilité identifié dans la MC [3]. Le gène Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2 (NOD2) situé sur le chromosome 16, code pour un récepteur de produits de dégradation ou de renouvellement de la paroi bactérienne. Les mutations du gène NOD2 sont bien identifiées. Elles restent, à ce jour, les facteurs de risque les plus forts et les plus spécifiques de la MC. Des centaines d'autres gènes de susceptibilité à la MC sont également en cours d'identification [4]. La RCH a aussi une forte incidence dans certaines familles. Un lien entre la RCH et certaines régions du chromosome 3, 7 et 12 a bien été rapporté, mais aucun gène de susceptibilité n'a pour le moment été clairement identifié [5].

1.1.2 La dysbiose

Dans les MICI, il existe une dysbiose. La MC en particulier, est associée à un excès de bactéries du phylum des Bacteroidetes et un déficit de bactéries du phylum des Firmicutes [6]. L'origine de la dysbiose des MICI est mal connue mais pourrait être environnementale. Elle pourrait être un des processus pathologique aboutissant à l'activation de la réaction inflammatoire. Cette hypothèse a été confirmée chez la souris. Ainsi dans un modèle murin génétiquement prédisposé, un régime riche en graisses a été associé à une dysbiose et une augmentation de la fréquence des colites [7].

1.1.3 L'augmentation de la perméabilité digestive

Une augmentation de la perméabilité épithéliale est décrite depuis de nombreuses années dans la MC [8]. Les lésions de la MC sont caractérisées par la présence d'une hyperplasie des follicules lymphoïdes. Les ulcérations aphthoïdes sont centrées par des follicules isolés dans le colon ou groupées en amas dans les plaques de Peyer (PP). Les follicules

lymphoïdes sont le lieu du développement de la réponse immunitaire muqueuse. Il a été montré que celle-ci est exacerbée dans la MC (Fig. 3).

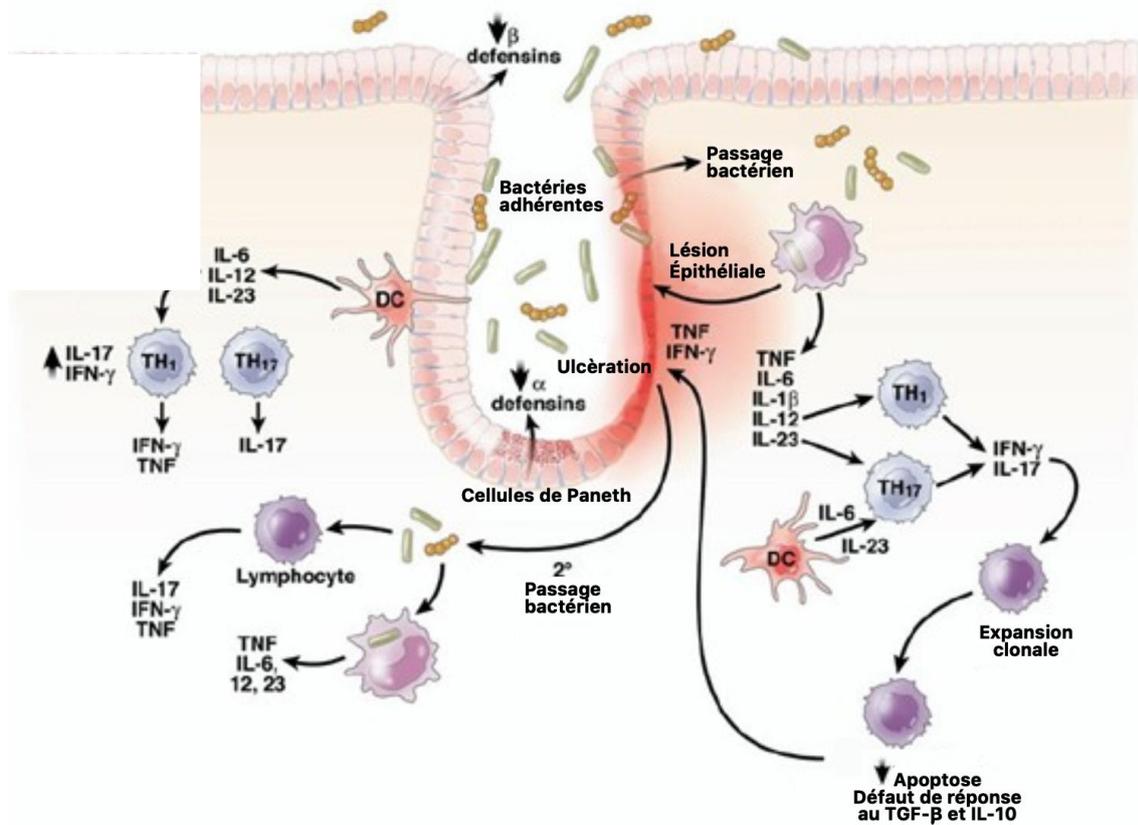


Figure 3 : Cascade inflammatoire dans les MICI [9]

Les souris invalidées pour NOD2 n'ont pas d'inflammation intestinale spontanée. Elles sont par contre caractérisées par une hyperplasie du tissu lymphoïde intestinal [10]. Parallèlement, elles ont une augmentation de leur perméabilité intestinale et de la translocation bactérienne à travers les PP. Parmi les cellules immunitaires présentes dans la muqueuse, on observe un excès de lymphocytes T-CD4+ activés sécrétant du Facteur de Nécrose Tumoral alpha (TNF alpha) et de l'Interféron gamma (IFNγ) (Fig. 3). Cet effet est probablement lié à la perte d'inhibition de NOD2 sur la voie d'activation TH17 à l'état normal. Or, ces deux cytokines sont connues pour augmenter la perméabilité intestinale [11].

Il existe un cercle vicieux entre activation du système immunitaire muqueux et augmentation de la perméabilité intestinale. Cette dernière laisse passer les antigènes et produits bactériens qui activent en retour la réponse immune. La perméabilité intestinale et la réponse immunitaire

locale apparaissent donc comme deux paramètres intimement liés. NOD2 participe au maintien de la barrière intestinale [12].

1.2 Liens pesticides et santé

La communauté scientifique s'intéresse de plus en plus au rôle des facteurs de l'environnement sur la genèse des pathologies chroniques notamment des MICI. Les effets sanitaires des pesticides chez l'homme, suite à une intoxication aiguë, sont bien connus [13]. Mais, à notre connaissance, l'impact d'une exposition chronique à faibles doses sur un organisme en cours de développement a été peu étudié. De plus, le lien entre la dose et l'effet est de plus en plus remis en question. Le moment et la précocité de l'exposition apparaissent plus désormais comme des facteurs capitaux dans la survenue et la sévérité des effets délétères. Ainsi, des niveaux d'exposition très faibles, même brefs, inoffensifs chez l'adulte, mais se déroulant pendant la phase cruciale de développement que constitue l'enfance, peuvent altérer de façon irréversible certains organes en croissance [14].

1.3 Hypothèse physiopathologique

L'épithélium intestinal (EI) est en contact perpétuel avec les antigènes alimentaires et des microorganismes. Ces derniers stimulent en permanence les cellules du système immunitaire situées dans la muqueuse. L'EI joue un rôle majeur dans la défense contre les antigènes et produits bactériens présents dans la lumière intestinale et dans la tolérance de la flore commensale. Cette barrière épithéliale n'est pas impénétrable car elle doit garantir le transport des nutriments et l'échantillonnage régulier des microorganismes présents dans la lumière intestinale. Ces mécanismes subtils permettent d'assurer l'homéostasie immunitaire, afin d'ajuster précisément la réponse inflammatoire au type de pathogène auquel il est confronté. Un dysfonctionnement de cette barrière intestinale associé à une perméabilité accrue aux antigènes, aux toxines et bactéries est impliqué dans la pathogenèse des maladies intestinales [15]. L'influence de l'exposition aux pesticides sur l'homéostasie digestive a été mise en évidence, dans un modèle *in vitro* et chez le rat [16]. Le microbiote et l'intégrité de la barrière intestinale seraient modifiés par cette exposition conduisant à une altération de la perméabilité intestinale et de son rôle de barrière du milieu intérieur. Elle induirait ainsi une dysbiose (déséquilibre du microbiote intestinal) et une translocation bactérienne accrue. De

telles perturbations sont également suspectées d'être à l'origine de l'activation de mécanismes pathogéniques inflammatoires de l'intestin chez des sujets prédisposés génétiquement (Fig. 2) [13].

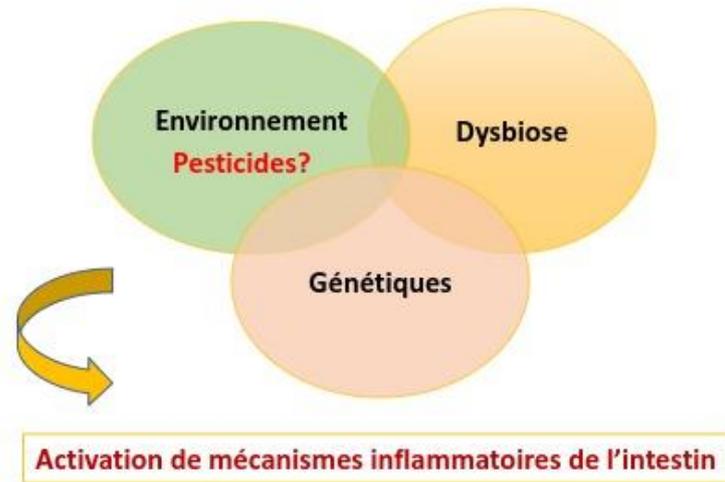


Figure 2 : Hypothèse physiopathologique des MICI

1.4 Les pesticides en France

Il existe deux catégories de pesticides : les **phytosanitaires** et les **biocides**. Les produits phytosanitaires correspondent à 3 types de produits : les fongicides (51%), les insecticides (3%) et les herbicides (38%) (Annexe 6). Les biocides regroupent les désinfectants et les produits antiparasitaires (Annexe 9).

La consommation de pesticides en France est importante. Elle représente environ 110 000 tonnes par an. L'agriculture est le premier utilisateur de pesticides en France, (90 % des quantités utilisées). Le reste est réparti entre les utilisations privées, pour les jardins (8%), et les utilisations publiques (espaces verts). La France est le troisième consommateur mondial, après les États-Unis et le Japon, ainsi que le premier utilisateur de pesticides en Europe. Ce volume doit toutefois être rapporté à la surface et aux productions agricoles. La France est également le premier producteur agricole européen (21,7% de la production totale de l'Union Européenne (UE)). Elle est le premier producteur de maïs, et un consommateur d'herbicide très important (42,7% de la production totale de l'UE). Elle dispose de la plus grande surface agricole utilisée (SAU) (28,4 millions d'hectares, soit 22 % de la SAU totale). Les produits

utilisés diffèrent sensiblement selon les utilisateurs. Les fongicides sont massivement utilisés en agriculture (56 % des produits), tandis que les herbicides sont massivement utilisés pour l'entretien des jardins et des espaces verts (87 % des produits) [17]

Dans le cadre des suivis sanitaires ou environnementaux, le mot générique «pesticide» est utilisé pour les résidus qui sont retrouvés, indépendamment de leurs usages initiaux.

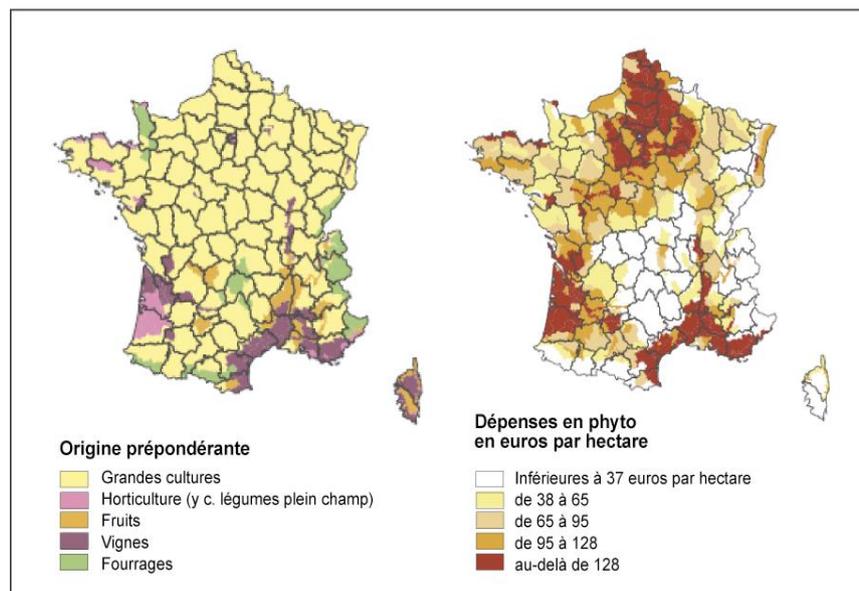


Figure °4 : Répartition des régions agricoles françaises selon l'origine et le niveau de pression phytosanitaire [18]

La région Nord-Ouest de France fait partie des régions ayant le plus haut niveau de pression phytosanitaire dans le cadre des grandes cultures avec la production notamment de maïs, betteraves, blé...(Fig.4) [18].

1.5 Justification de l'étude

À notre connaissance, aucune donnée épidémiologique n'est actuellement disponible sur l'exposition aux pesticides chez l'enfant souffrant d'une MICI. Or, on pourrait émettre l'hypothèse que ces pesticides puissent être un élément environnemental influençant chez des sujets prédisposés, le microbiote, la perméabilité membranaire, la réponse inflammatoire.... L'amélioration des connaissances sur l'imprégnation par les pesticides dans les MICI pédiatriques permettrait d'optimiser les stratégies de prévention et de prise en charge de ces pathologies chroniques.

1.6 Objectif de l'étude

L'objectif de notre étude était de montrer à l'aide d'un questionnaire, que les enfants atteints d'une MICI ont une exposition plus importante aux pesticides, en comparaison aux enfants sains.

2. Matériel et méthodes

2.1 Schéma de l'étude

Nous avons mené une étude Cas/Témoin, prospective de détermination de facteurs de risque, par questionnaire au sein d'une cohorte monocentrique d'enfants atteints de MICI suivis au CHU Amiens-Picardie en comparaison à des enfants témoins sains issus de l'environnement de l'enfant.

Cette étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (CPP) le 23/04/2018.

2.2 Population

La population étudiée était tous les enfants et adolescents suivis en consultation ou en hospitalisation au CHU Amiens Picardie pour MICI répondant aux critères d'inclusion et acceptant de participer à l'étude.

2.3 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion pour les patients étaient :

- Diagnostic de MICI selon les critères de la classification de Paris (Annexes 7 et 8) [19]
- Un âge compris entre 2 et 18 ans
- Suivis au CHU Amiens Picardie

Les critères d'inclusion pour le groupe témoin étaient :

- Enfant sain de même tranche âge et de même sexe
- Faire partie de l'entourage du patient

2.4 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion pour les patients étaient :

- Refus du patient et/ou des parents de participer à l'étude
- Non affiliation à un régime de sécurité sociale

Les critères d'exclusion pour le groupe témoin étaient :

- Lien de parenté au 1^{er} degré

2.5 Inclusions

2.5.1 Pour les patients atteints de MICI :

La visite d'inclusion s'est déroulée au cours d'une consultation pédiatrique ou d'un hôpital de jour faisant partie du suivi habituel du patient.

Celle-ci a comporté :

- Le recueil des données anamnestiques des patients atteints de MICI (symptômes, évènement intercurrent, observance...)
- Un examen clinique complet réalisé par un pédiatre
- La remise de la note d'information à l'enfant adaptée à l'âge (moins de 6 ans, 6 à 11 ans ou 12 à 18 ans) ainsi que la note d'information aux parents (Annexe 3 et 5)
- Le recueil du consentement oral
- La remise du questionnaire de l'étude à remplir (Annexe 1)
- Aucun examen supplémentaire n'a été réalisé lors de cette visite

2.5.2 Pour le groupe témoin :

Une enveloppe a été remise à l'enfant atteint de MICI afin qu'il choisisse un enfant témoin sain (indemne de MICI) du même âge et du même sexe vivant dans son environnement en excluant la fratrie vivant sous le même toit.

Cette enveloppe comportait :

- La note d'information de l'enfant sain adaptée à l'âge (moins de 6 ans, 6 à 11 ans ou 12 à 18 ans) (Annexe 4)
- La note d'information aux parents d'enfants sains (Annexe 2)
- Le questionnaire de l'étude à remplir (Annexe 1)

Ces documents nous ont été renvoyés par courrier postal afin d'éviter à l'enfant et ses parents de se déplacer à l'hôpital.

2.6 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est l'évaluation du niveau d'exposition aux pesticides par un questionnaire selon sept grandes catégories :

- Profession des parents
- Alimentation
- Tabac
- Médicaments
- Animaux domestiques
- Lieu de vie
- Jardinage

Nous n'avons pas déterminé de critères de jugement secondaires.

Concernant la profession des parents, nous avons considéré que les professions suivantes étaient à risque d'exposition accrue aux pesticides :

- Agriculture : Culture maraichère, Arboriculture, Céréales (blé, maïs, orge, ...), Horticulture (fleurs), ...
- Entretien des autoroutes, des voies ferrées ou des aéroports, ...
- Entretien des locaux (désinsectisation, désinfection, ...)
- Vente de fruits, de légumes, de fleurs ou de plantes...
- Profession animalière : Médecine vétérinaire, toilettage animalier, soins aux animaux, élevage

- Transport ou vente de produits phytosanitaires
- Autre secteur (champs libre destiné aux autres professions utilisant ou exposées aux pesticides)

2.7 Analyse statistique

2.7.1 Calcul de l'effectif de l'étude

S'agissant d'une étude pilote, l'inclusion de 30 patients et de 30 témoins permettrait de mettre en évidence une taille d'effet (effect size) de 0,74 entre les deux groupes. Selon Cohen et al., cette taille d'effet de 0,74 est classée de moyenne à grande [20].

2.7.2 Méthodes statistiques employées

L'ensemble de l'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SAS® version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

Les variables qualitatives ont été décrites par des proportions (effectifs).

Les effectifs correspondant aux sept catégories composant le critère de jugement principal ont été comparés entre les enfants MICI et les témoins avec un test de χ^2 ou avec un test de Fisher. Les variables qui différaient entre les deux groupes au seuil de 10% ont été incluses dans le modèle multivarié en tant que facteurs de confusion.

Le niveau de significativité retenu était de $p < 0,05$.

3. Résultats

3.1 Population étudiée

Notre cohorte comportait 75 patients suivis en hôpital de jour ou en consultation. Quarante et un patients ont donné leur accord pour participer à cette étude et 34 patients ont refusé ou n'étaient pas disponibles. Le refus était principalement dû à la nécessité d'interroger un enfant témoin sain, issu de l'entourage. Parmi les 41 patients ayant donné leur accord, 30 patients ont répondu aux questionnaires en respectant les consignes pour l'enfant atteint et l'enfant témoin et 11 patients n'ont pas renvoyé leurs réponses malgré les sollicitations. Ainsi, le taux de réponse aux questionnaires était de 73%.

Nous avons inclus un total de 60 enfants (Tableau 1). Parmi les 30 enfants atteints d'une MICI, 27 étaient atteints d'une MC et 3 d'une RCH.

	Population étudiée n=30	Groupe témoin n=30
Sexe ratio M/F	1,3	1,3
Age moyen, années	13,5 [5 ; 17]	13,3 [8 ; 18]

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Age moyen exprimé par la moyenne [min;max]

3.2 Lieu de vie

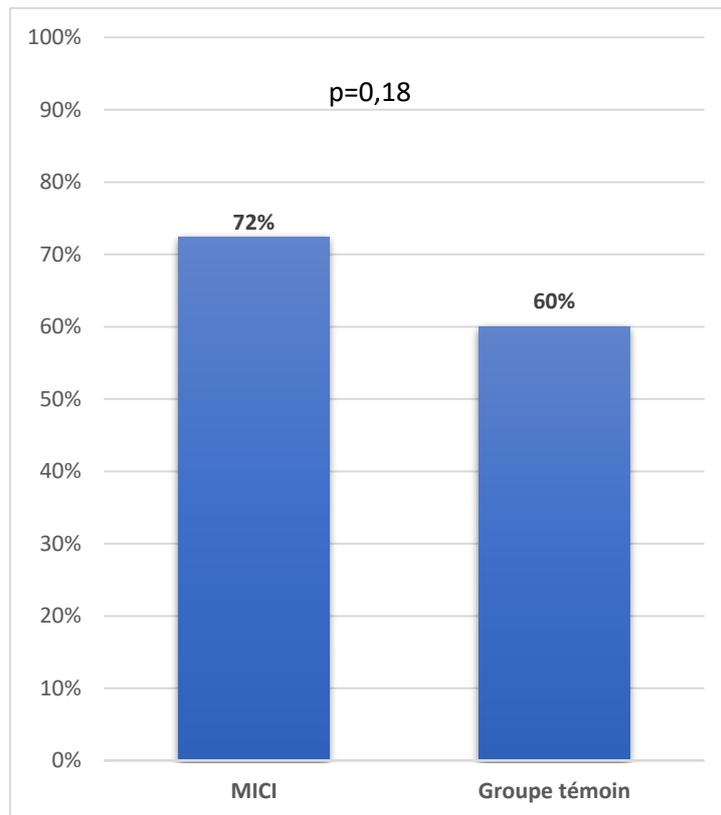


Figure 5 : Répartition des enfants domiciliés à proximité d'un champ

Concernant le lieu de vie, nous avons interrogé les familles sur la proximité éventuelle immédiate d'un champ (< 1 km) de leur logement (Fig. 5). Cette proximité exposerait potentiellement et de façon saisonnière à de grandes quantités de pesticides. Ces pesticides sont de type agricole, donc plus concentrés et souvent non disponibles au grand public du fait de leurs dangers et de leurs formes d'administration. On note dans notre cohorte, la prédominance du mode de vie rural dans les deux groupes.

Par ailleurs, aucune famille dans les deux groupes n'a déclaré habiter à proximité d'un établissement industriel producteurs de pesticides. Concernant les grands axes de transports, 24% des enfants du groupe MICI habitent à proximité d'une autoroute, d'un aéroport ou d'une voie ferrée contre 26% des enfants du groupe témoins ($p=0,33$) ce qui est susceptible de les exposer aux émanations toxiques produites par ces moyens de transports.

3.3 Profession des parents

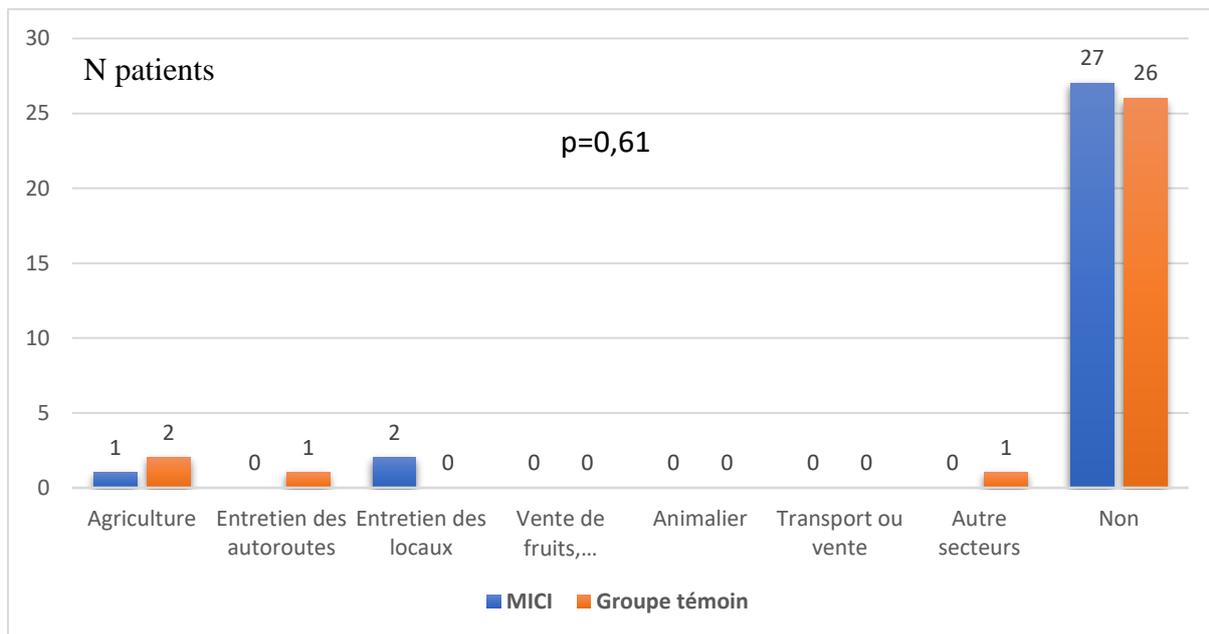


Figure 6 : Profession exposant aux pesticides des parents

Nous avons interrogé les parents concernant leurs professions afin de rechercher une exposition professionnelle parentale aux pesticides (Fig. 6). Cette exposition n'a pas été fréquemment retrouvée dans les deux groupes de notre cohorte.

3.4 Exposition anténatale aux pesticides

Nous avons interrogé les mères concernant leurs expositions environnementales durant leur grossesse. Concernant le lieu de vie, 93% des mères d'enfants du groupe MICI étaient domiciliées en Picardie contre 90% dans le groupe témoin. En terme d'exposition aux insecticides à l'intérieur du domicile (produits contre les mouches, moustiques, cafards...), 7% des parents du groupe MICI ont réalisé une désinfection du domicile à base d'insecticides durant la grossesse contre 4% des parents du groupe témoin. Quatre pourcents des parents dans les deux groupes ont réalisé un traitement du domicile contre les acariens et/ou les mites durant la grossesse. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes.

3.5 Espaces verts et jardinage

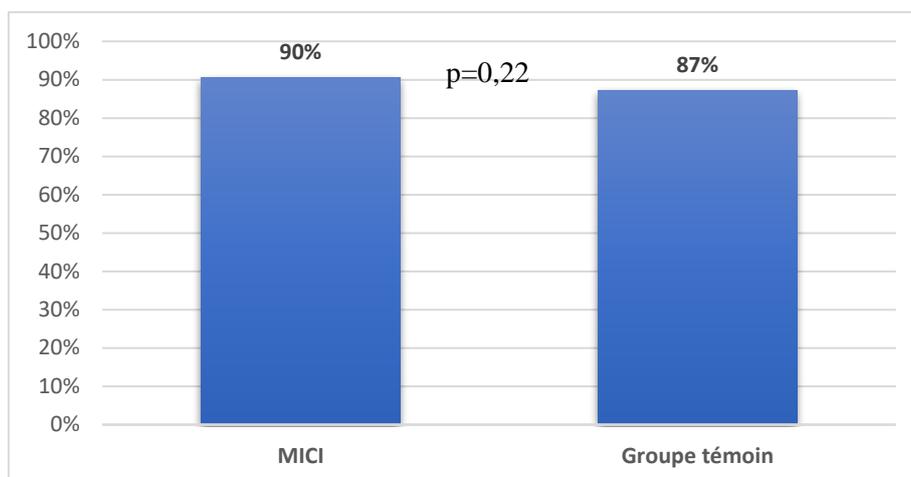


Figure 7 : Distribution des enfants habitant un logement avec jardin

Nous avons étudié la présence de jardin à proximité du logement (Fig. 7) et de plantes d'intérieur qui exposeraient potentiellement aux produits phytosanitaires (Fig. 8). La majorité des enfants des deux groupes habitait un logement équipé d'un jardin privatif ou commun.

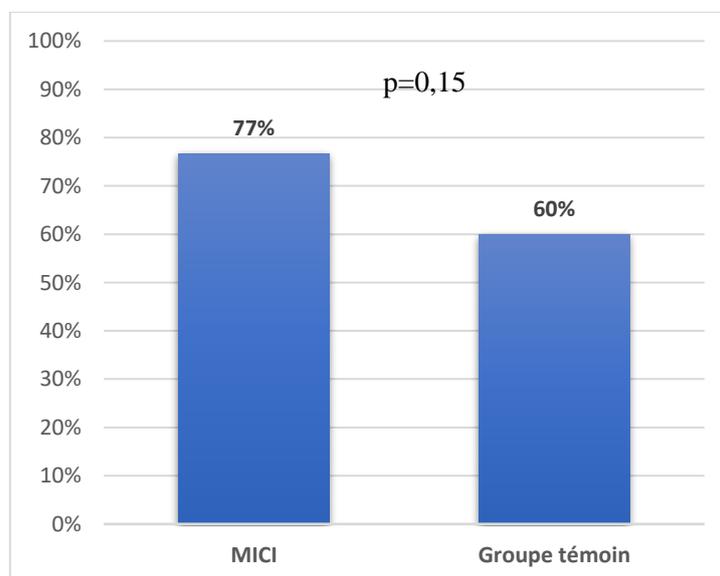


Figure 8 : Présence de plantes d'intérieur

Nous avons également interrogé les parents concernant l'utilisation de moyens de protection durant l'application des produits phytosanitaires lors de l'entretien des plantes. Dix-sept pourcents des parents du groupe MICI déclaraient porter des gants et/ou un masque contre 20 % des parents du groupe témoin sans différence significative entre les deux groupes.

3.6 Alimentation

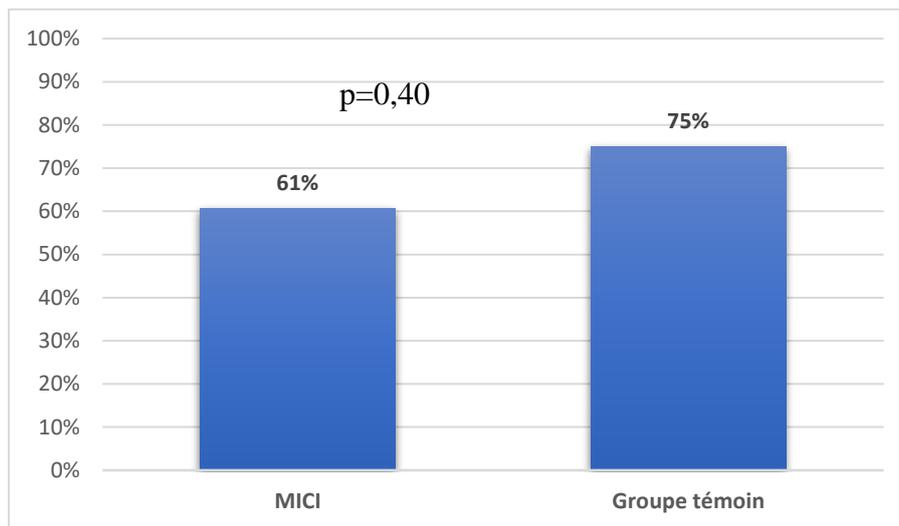


Figure 9 : Consommation de fruits et légumes issus de l'agriculture biologique

Concernant l'alimentation, nous avons interrogé les familles sur l'origine des fruits et légumes habituellement consommés (Fig. 9) par l'enfant ainsi que la diversité des aliments consommés (Fig. 10).

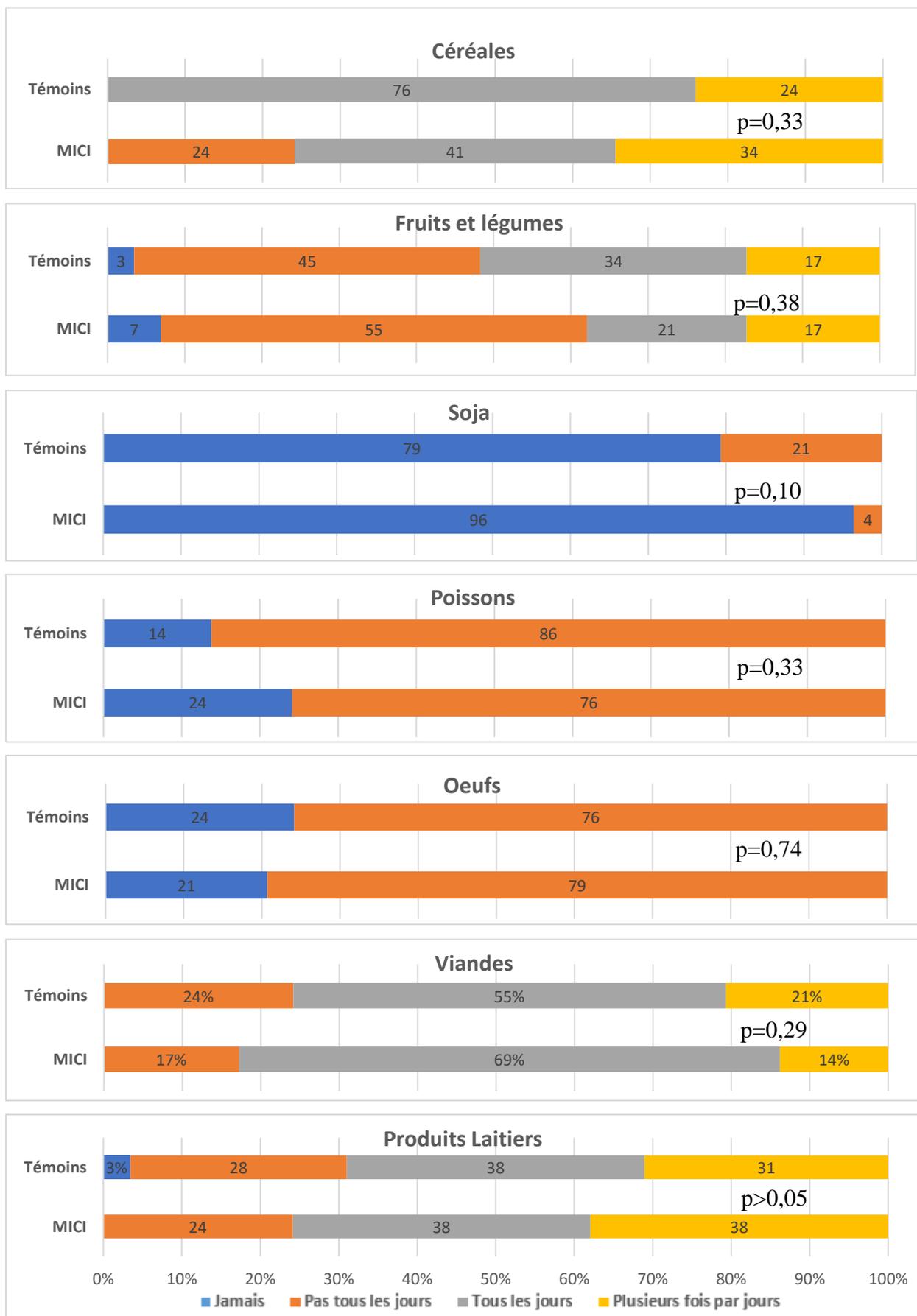
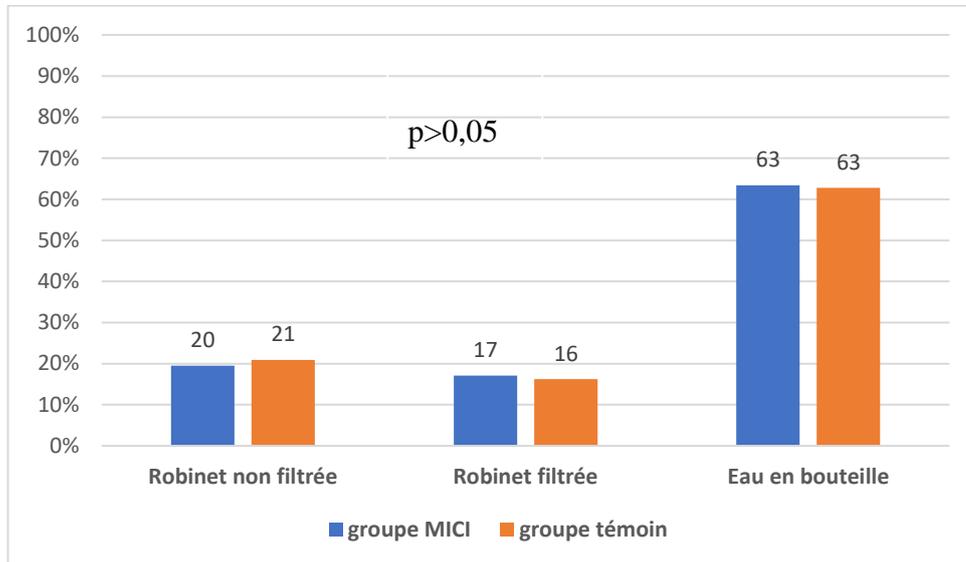


Figure 10 : Analyse de la diversité des habitudes alimentaires

Nous nous sommes également intéressés au type d'eau habituellement consommée (Fig.11). On note une forte prévalence de la consommation d'eau en bouteille dans les deux groupes.



Figures 11 : Type d'eau consommée

3.7 Tabagisme actif et passif

Trois pourcents des enfants du groupe MICI déclaraient avoir un tabagisme actif contre 7% des enfants du groupe témoin. Dix-sept pourcents des enfants dans les deux groupes ont été exposés à un tabagisme passif à domicile. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant cette variable.

3.8 Exposition aux médicaments biocides

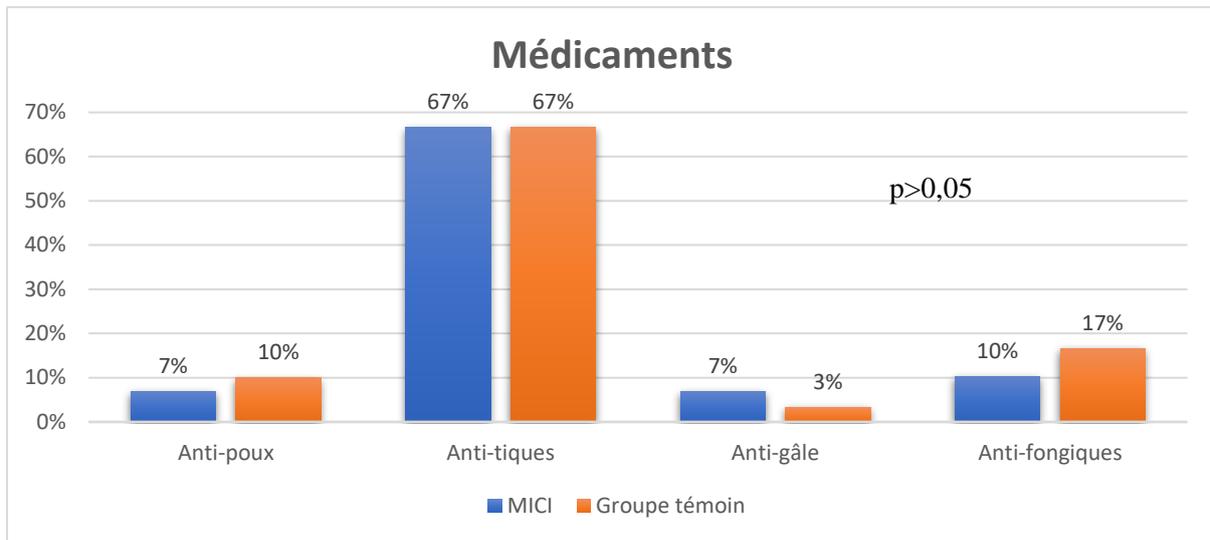


Figure 12 : Expositions aux médicaments biocides

Nous nous sommes intéressés à l'exposition aux médicaments biocides (Annexes 9) dans l'environnement des enfants des deux groupes (Fig.13).

3.9 Présence d'animaux domestiques

Nous avons interrogé les familles concernant la présence d'animaux domestiques dans l'environnement des enfants car les soins que cela implique pourraient exposer à l'utilisation de produits biocides. Quatre-vingt-trois pourcents des enfants du groupe MICI possèdent des animaux domestiques contre 77% des enfants du groupe témoin ($p=0,42$). Seize pourcents des enfants du groupe MICI déclarent participer à l'application des soins nécessaires aux animaux domestiques contre 9% des enfants du groupe témoin. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

4. Discussion

A notre connaissance, notre étude est la première à s'intéresser à l'exposition par les pesticides chez l'enfant atteint d'une MICI. Elle n'a pas permis de mettre en évidence d'exposition différente aux pesticides des enfants atteints de MICI.

4.1 Les avantages et les limites des questionnaires

Nous avons choisi la méthode par questionnaire qui présente l'avantage de pouvoir analyser rétrospectivement plusieurs années d'exposition aux pesticides alors que les autres méthodes telles que les analyses biologiques (quantification de résidus de pesticides par analyse du sang ou des urines) n'explorent qu'une exposition récente (1 à 2 semaines avant le prélèvement biologique) [21]. De même, l'analyse toxicologique des cheveux n'explore qu'une période d'exposition de plusieurs mois selon la longueur du fragment prélevé (1 cm représentant 1 mois d'exposition) [22]. Cependant, seuls quelques centimètres de longueur de cheveux sont exploitables. De plus, cette technique impose de prélever une mèche de cheveux, ce qui peut être mal accepté notamment par les adolescents.

Sur le plan pratique, un questionnaire est facile à mettre en place, accessible et peu coûteux. Cela rend les analyses possibles à grande échelle au contraire des analyses biologiques sur les urines ou les cheveux (chromatographie et/ou spectrométrie de masse) qui peuvent se révéler très coûteuses (quelques centaines d'euros par prélèvement). Elles ne sont réalisables que par quelques laboratoires spécialisés. Le questionnaire atténue par rapport à un entretien direct, certains biais puisqu'il n'y a pas de possibilité pour l'enquêteur d'influencer les réponses de façon intentionnelle ou non. Par contre, il n'y a pas de possibilité de s'assurer que le sujet ait compris tous les énoncés du formulaire et de clarifier les questions. Lors de l'élaboration de notre questionnaire, celui-ci avait été testé préalablement pour s'assurer de la bonne compréhensibilité de celui-ci.

L'analyse épidémiologique de l'exposition aux pesticides par questionnaire reste une méthodologie pertinente en raison de la richesse de l'information recueillie. Cependant l'analyse statistique est moins puissante que ce que permettraient des analyses biologiques en raison de l'utilisation de critère de jugement qualitatif et composite.

4.2 Validité de l'étude

Le taux de réponse à notre questionnaire est de 73%. Ce taux est dans la moyenne des taux de réponses aux enquêtes par voie postale [23]. Il a été obtenu par une méthode validée permettant de faciliter la participation des sujets (enveloppes de retour préaffranchies et préadressées) [24]. Ce mode d'enquête par courrier avait l'avantage pour le groupe témoin, de permettre d'atteindre des personnes difficiles à joindre autrement car n'étant, par définition, pas malades.

Le refus de certains patients de participer était principalement lié à la nécessité de contacter un enfant témoin sain issu de l'entourage. Cependant, il est possible qu'il soit également lié à la volonté de ne pas divulguer, en participant à l'étude, la pathologie de l'enfant souffrant d'une MICI à des personnes en dehors du cercle familial.

L'étude de l'association d'une exposition environnementale chronique à faible dose avec la survenue d'une maladie multifactorielle telle que les MICI est difficile car les facteurs confondants sont particulièrement nombreux. L'ubiquité des pesticides dans l'environnement d'une région à prédominance rurale, a rendu difficile la sélection d'un « groupe contrôle » donc supposé non exposé.

D'autres méthodes ont montré leur efficacité notamment celle que le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) dépendant de l'Organisation mondiale pour la santé (OMS). Ce centre utilise pour estimer le caractère cancérigène des agents, ses monographies qui sont une source d'information scientifique pour les autorités publiques [22]. Elles sont réalisées par des groupes d'experts internationaux qui effectuent une revue bibliographique scientifique et évaluent le degré de risque.

La démarche scientifique menant à la découverte d'une nouvelle pathologie en lien avec un facteur environnemental, est confirmée en plusieurs étapes finalement concordantes [23]:

- Une constatation clinique par des praticiens qui observent une augmentation de l'incidence d'une maladie, notamment chez les populations particulièrement exposées (les professionnels) ou chez des populations ciblées (âge, sexe...);
- Une constatation épidémiologique avec la mise en évidence d'un risque et d'un lien dose-effet, cette constatation étant confirmée par plusieurs études ;

- Un mécanisme confirmé par des études reproductibles sur les animaux, *in vivo*, et *in vitro*.

Le classement dans le groupe 1, c'est-à-dire d'une cancérogénicité certaine, correspond, le plus souvent, à l'accumulation des preuves épidémiologiques, *in vivo* et *in vitro*.

Dans la recherche d'un lien entre exposition à un pesticide et MICI pédiatrique, cette démarche serait mise en défaut par le manque de données cliniques, épidémiologiques et scientifiques.

4.1 Rôle des pesticides dans la genèse des MICI

Les résultats de notre étude sont négatifs mais ils témoignent peut-être que les pesticides utilisés actuellement en Picardie n'ont pas de tropisme négatif intestinal même si les voies de contamination principales sont digestives et respiratoires.

Les effets sanitaires les plus fréquemment retrouvés en relation avec des expositions chroniques aux pesticides, notamment les organophosphorés (OP), sont les atteintes de la fonction de reproduction, les troubles neurologiques et les pathologies cancéreuses [14].

Les mécanismes physiopathologiques tels que le stress oxydatif, l'inflammation, les dommages génétiques, etc... ont un rôle dans le développement de maladies chroniques telles que les maladies neurodégénératives, les cancers, le diabète...

Ainsi, chez les agriculteurs, le suivi sanitaire de la cohorte AGRICAN a permis de mettre en évidence un risque accru statistiquement significatif de maladie Parkinson en lien avec l'exposition professionnelle [25]. Cette pathologie est désormais reconnue comme maladie professionnelle chez les agriculteurs [26]. Le mécanisme physiopathologique des OP est l'inhibition de l'activité de la cholinestérase neurale (ChE). Ce qui a pour conséquences l'augmentation du niveau d'acétylcholine et l'inhibition de la voie du signal neural dans le système nerveux [27] [28].

Chez l'enfant, deux méta-analyses ont montré une association entre l'usage domestique de pesticides et la survenue de cancers. Ainsi pour les tumeurs cérébrales, le risque est accru de 26% (18 études incluses OR: 1.26; 95% CI: 1.13–1.40) [29], et pour les leucémies aiguës le risque est accru de 57% (15 études incluses, OR : 1.57; 95% CI: 1.27–1.95) [30].

Pourtant, certains OP agissent sur la microflore intestinale du rat, en augmentant la synthèse des protéines proinflammatoires, de chimiokine et de l'infiltration pariétale par des cellules mononuclées (polynucléaires neutrophiles, monocytes, lymphocytes, macrophages). La conséquence finale est le développement d'une inflammation intestinale [31][32].

Ainsi chez le rat, les études ont montré que la phosalone (un OP et insecticide de contact) élève le stress oxydatif et modifie le niveau de certaines protéines : le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), de l'interleukin-6 β et du facteur nucléaire (NF) κ B. Cette toxicité s'exprime au niveau de différents organes dont le cerveau mais également au niveau colique. Cette toxicité diminue significativement après l'administration d'acide ellagique [33]. Cette molécule possède des propriétés anticancéreuses, anti-inflammatoires, antioxydantes ainsi qu'un effet thérapeutique bénéfique sur les cancers du côlon, de la peau, du sein. Chez le rat, il a un effet positif sur l'inflammation colique [34]. Cet effet toxique de la phosalone n'a pas été étudié chez l'humain.

4.2 L'exposition aux pesticides

Cependant notre questionnaire met en lumière le fait que cette exposition potentielle débute dès la période anténatale même si elle n'est pas différente entre les 2 groupes. Ainsi pendant leur grossesse, 93% des femmes, pour le groupe MICI, et 90% pour les témoins, étaient domiciliée en Picardie, région où la pression phytosanitaire est parmi les plus forte en France. De plus, certaines d'entre elles ont manipulé à plusieurs reprises des produits ménagers contenant des pesticides [18]. Les études ont démontré que l'exposition des femmes enceintes aux pesticides augmente le risque de retard de croissance intra-utérin et de prématurité [35]. La période post natale précoce est également une période de vulnérabilité importante. À cette période, la perméabilité intestinale est permissive pour assurer un libre échange entre les cellules immunitaires de la muqueuse (présentes à la naissance mais immatures) et le contenu de la lumière intestinale (bactéries, toxines, antigènes) [15].

En post-natal, ce risque d'exposition est à prendre en compte, comme l'atteste la proportion importante de sujets habitants à la campagne, ou à proximité d'espaces verts (respectivement 72% et 90% pour le groupe MICI et 60% et 87% pour le groupe témoin). Il y a un risque de contact avec de nombreux pesticides utilisés dans l'agriculture, notamment les organophosphorés (OP). Comme il a été précisé antérieurement, il n'y a peu de données sur les

effets digestifs de l'exposition chronique à ces produits. Mais, il a été démontré un risque de troubles du spectre autistique et de retard de développement [36].

De plus, il est surprenant de voir que plus de 2/3 des sujets ont été régulièrement exposés aux produits anti-tiques. La fréquence de cette exposition était difficile à préciser par le questionnaire. Cette utilisation fréquente est peut-être expliquée par la prévalence de la maladie de Lyme (31 cas pour 100 000 habitants en Picardie en 2013) [37]. La Picardie est entourée de zones agricoles et de bois potentiellement à risque notamment entre avril et octobre. Les biocides anti-tiques sont des répulsifs qui contiennent notamment des substances à base de DEET (diéthyltoluamide). Ils peuvent avoir lors de l'utilisation de répulsifs, des effets neurologiques et systémiques sévères [38].

Dans les deux groupes, l'alimentation bio était privilégiée. La réglementation concernant l'agriculture biologique est de plus en plus précise. Elle doit répondre à un cahier des charges qui exclut quasiment totalement les pesticides [39]. Ces normes ont été récemment mises à jour par le nouveau règlement (CE) 2018/848 du Parlement Européen et du Conseil du 30 mai 2018 relatif à la production biologique et à l'étiquetage des produits biologiques publié au Journal officiel de l'Union européenne le 14 juin 2018 abrogeant le règlement (CE) n°834/2007 [40]. Nous n'avons pu vérifier l'exactitude des réponses au questionnaire. Cependant, il est possible qu'il y ait eu une confusion entre le "fait maison" et une alimentation bio. Il a été montré que certains aliments "faits maison" étaient plus contaminés par les pesticides que les aliments industriels notamment lorsqu'ils étaient issus du propre potager familial [41].

Concernant l'eau consommée quotidiennement, 63% des enfants dans les deux groupes consommaient de l'eau en bouteille. Cette proportion est importante quand on prend en compte le coût que cela représente pour les familles. Selon l'Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Énergie, l'eau en bouteille coûte 47 fois plus chère que l'eau du robinet. Ce choix manifeste d'une réelle préoccupation des familles vis-à-vis de l'eau consommée par leurs enfants [42]. Ce résultat est concordant avec les données de la Chambre Syndicale des Eaux Minérales Naturelles qui rapporte qu'en France, la consommation d'eau embouteillée est de 125 litres par an par habitant, soit une consommation de 8,3 milliards de litres pour l'ensemble de la population française en 2016 [43]. La consommation des eaux minérales naturelles présente des disparités régionales. En effet, les habitants du Nord de la France sont les plus grands consommateurs d'eau en bouteille en raison de la crainte de la pollution des eaux souterraines et des eaux de surface causée par les pesticides et les nitrates [43].

De plus, même si le tabac n'est pas un pesticide, nous avons recherché une exposition directe ou indirecte à ce toxique. Le tabac apparaît comme un facteur d'environnement majeur. La responsabilité spécifique, directe ou indirecte de l'exposition tabagique dans la survenue d'une MC est bien établie. Ainsi, plusieurs études cas-témoins ont montré que la consommation de tabac était associée à la MC. Au diagnostic, en cas de MC, plus de 50% des adultes sont des fumeurs actifs. Le fait de fumer multiplie par 2 le risque de développer la MC. Il faut un sevrage de plusieurs années pour faire disparaître le surrisque de développer une MC. Les adolescents ayant une MC et qui se mettent à fumer n'ont pas à ce moment une maladie plus sévère que les autres. Enfin, le tabagisme passif pendant l'enfance augmente le risque de MC à l'âge adulte [44]. Le tabagisme actif dans notre cohorte était faible mais significatif pour le tabagisme passif dans les 2 groupes (17%). Il faut moduler nos résultats par le fait qu'il existe souvent une sous déclaration du tabagisme notamment chez l'adolescent [45]

4.3 Les limites de l'étude

Du fait du caractère monocentrique de l'étude, l'effectif de notre cohorte était modeste, ce qui a limité la puissance statistique. Ainsi, il est possible qu'il soit nécessaire d'avoir un grand nombre de sujets pour mettre en évidence une petite différence entre le groupe MICI et le groupe témoin.

Nous n'avons pas étudié l'exposition à certaines substances retrouvées dans les environnements intérieurs dont les sources sont multiples : produits de construction, ameublement, produits détergents (les peintures, les colles, les vernis, retardateurs de feu...). Depuis plusieurs années, la qualité de l'air intérieur fait l'objet d'études qui démontrent la toxicité de certaines émanations toxiques pour l'homme (Benzène, formaldéhyde, toluène...) produites parfois en grande quantité et pendant des durées prolongées [46].

Nous n'avons pas étudié les facteurs de protection éventuels tels que la consommation de certains facteurs nutritionnels protecteurs (allaitement maternel exclusif, fruits, légumes, pro et/ou prébiotiques, acides gras polyinsaturés à longue chaîne ...) qui auraient pu être des facteurs confondants pouvant perturber les résultats de notre enquête en provoquant une "association inverse". Ainsi, l'acide ellagique (qui est protecteur contre l'effet de certains OP) est présent dans de nombreux fruits et légumes tels que les raisins, les noix, les fraises, les framboises, le thé vert, les noix...[47].

De même, nous n'avons pas étudié spécifiquement l'exposition aux estrogènes exogènes dont le rôle dans le développement de MICI est très débattu [15].

4.4 Perspectives

Notre étude met en lumière l'intérêt de poursuivre les travaux notamment en collaborant avec des sociétés savantes telles que le Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID pédiatrique) ou le Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastro-entérologie et de Nutrition pédiatrique (GFHGNP). Cette collaboration permettrait de réaliser une étude multicentrique avec une puissance statistique supérieure. Les études ultérieures devront prendre en compte une exposition ancienne aux pesticides par un questionnaire mais également une exposition plus récente par des méthodes biologiques (analyse toxicologique de mèches de cheveux).

5. Conclusion

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence d'exposition exagérée des enfants MICI aux pesticides. Elle montre cependant la nécessité d'améliorer nos connaissances et la compréhension des effets de ces substances potentiellement toxiques sur le tube digestif de l'enfant. Cette démarche s'inscrirait dans une stratégie de prévention et d'information rendue nécessaire par le contact permanent avec des substances aux effets parfois mal connus.

Bibliographie

- 1 Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, *et al.* Epidemiology of inflammatory bowel diseases: New insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Digestive and Liver Disease* 2013;**45**:89–94.
- 2 Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, *et al.* Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996;**379**:821–3.
- 3 Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, *et al.* Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;**411**:599–603.
- 4 Jostins L, Ripke S, Weersma RK, *et al.* Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012;**491**:119–24.
- 5 Satsangi J, Parkes M, Louis E, *et al.* Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. *Nat Genet* 1996;**14**:199–202.
- 6 Huttenhower C, Kostic AD, Xavier RJ. Inflammatory bowel disease as a model for translating the microbiome. *Immunity* 2014;**40**:843–54.
- 7 Devkota S, Wang Y, Musch MW, *et al.* Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in *Il10*^{-/-} mice. *Nature* 2012;**487**:104–8.
- 8 Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, *et al.* Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014;**20**:1165–79.
- 9 Kökten T, Hansmannel F, Melhem H, *et al.* Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *HEGEL - HEpato-GastroEntérologie Libérale* Published Online First: 2016.
- 10 Barreau F, Madre C, Meinzer U, *et al.* Nod2 regulates the host response towards microflora by modulating T cell function and epithelial permeability in mouse Peyer's patches. *Gut* 2010;**59**:207–17.
- 11 Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology* 2014;**14**:329–42.
- 12 Hugot JP, Viala J. Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien. FMC-HGE. <https://www.fmcgastro.org/textes-postus>
- 13 Joly C, Gay-Quéheillard J, Léké A, *et al.* Impact of chronic exposure to low doses of chlorpyrifos on the intestinal microbiota in the Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem (SHIME®) and in the rat. *Environ Sci Pollut Res* 2013;**20**:2726–34.
- 14 Multigner L. Effets retardés des pesticides sur la santé humaine. *Environnement, Risques & Santé* 2005;**4**:187–94.
- 15 Braniste V, Houdeau E. L'intestin – une nouvelle cible des perturbateurs endocriniens. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 2012;**47**:193–200.

- 16 Reygner J, Joly Condet C, Bruneau A, *et al.* Changes in Composition and Function of Human Intestinal Microbiota Exposed to Chlorpyrifos in Oil as Assessed by the SHIME® Model. *Int J Environ Res Public Health* 2016;**13**.
- 17 MM. Jean-Claude ETIENNE, sénateur et Claude GATIGNOL, député, fait au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques,. Rapport "Pesticides et santé" n° 421 (2009-2010. 2010.<http://www.senat.fr>.
- 18 L'utilisation des pesticides en France : état des lieux et perspectives de réduction | Alim'agri. <https://agriculture.gouv.fr/lutilisation-des-pesticides-en-france-etat-des-lieux-et-perspectives-de-reduction>.
- 19 Levine A, Griffiths A, Markowitz J, *et al.* Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;**17**:1314–21.
- 20 Cohen J. A power primer. *Psychological Bulletin* 1992;**112**:155–9.
- 21 Garí M, González-Quinteiro Y, Bravo N, *et al.* Analysis of metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides in human urine from urban and agricultural populations (Catalonia and Galicia). *Science of The Total Environment* 2018;**622–623**:526–33.
- 22 Béranger R, Hardy EM, Dexet C, *et al.* Multiple pesticide analysis in hair samples of pregnant French women: Results from the ELFE national birth cohort. *Environ Int* 2018;**120**:43–53.
- 23 Goodrich W. Dillman, Don. Mail and Telephone Surveys-the Total Design Method. New York: John Wiley & Sons, 1978. *Journal of Advertising* 1979;**8**:52–52.
- 24 Hoddinott SN, Bass MJ. The dillman total design survey method. *Can Fam Physician* 1986;**32**:2366–8.
- 25 Pouchieu C, Piel C, Carles C, *et al.* Pesticide use in agriculture and Parkinson's disease in the AGRICAN cohort study. *Int J Epidemiol* 2018;**47**:299–310.
- 26 RA 58. Tableau - Tableaux des maladies professionnelles - INRS. <http://www.inrs.fr/>
- 27 Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2013;**268**:157–77.
- 28 Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Arch Toxicol* 2017;**91**:549–99.
- 29 Van Maele-Fabry G, Gamet-Payraastre L, Lison D. Residential exposure to pesticides as risk factor for childhood and young adult brain tumors: A systematic review and meta-analysis. *Environment International* 2017;**106**:69–90.
- 30 Van Maele-Fabry G, Gamet-Payraastre L, Lison D. Household exposure to pesticides and risk of leukemia in children and adolescents: Updated systematic review and meta-analysis. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* Published Online First: 26 September 2018.

- 31 Pond AL, Chambers HW, Chambers JE. Organophosphate detoxication potential of various rat tissues via A-esterase and aliesterase activities. *Toxicol Lett* 1995;**78**:245–52.
- 32 Di Sabatino A, Lenti MV, Giuffrida P, *et al.* New insights into immune mechanisms underlying autoimmune diseases of the gastrointestinal tract. *Autoimmun Rev* 2015;**14**:1161–9.
- 33 Ghasemi-Niri SF, Maqbool F, Baeri M, *et al.* Phosalone-induced inflammation and oxidative stress in the colon: Evaluation and treatment. *World J Gastroenterol* 2016;**22**:4999–5011.
- 34 Rosillo MA, Sanchez-Hidalgo M, Cárdeno A, *et al.* Protective effect of ellagic acid, a natural polyphenolic compound, in a murine model of Crohn's disease. *Biochem Pharmacol* 2011;**82**:737–45.
- 35 Mayhoub F, Berton T, Bach V, *et al.* Self-reported parental exposure to pesticide during pregnancy and birth outcomes: the MecosExpo cohort study. *PLoS ONE* 2014;**9**:e99090.
- 36 Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, *et al.* Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environ Health Perspect* 2014;**122**:1103–9.
- 37 Couturier E, Valk HD. Borréliose de Lyme et autres maladies transmises par les tiques / Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. *INVS*;:49.
- 38 N,N-Diéthyl-m-toluamide (DEET) (FT 304). Généralités - Fiche toxicologique - INRS. <http://www.inrs.fr/>
- 39 Cahier des charges concernant le mode de production biologique d'animaux d'élevage et complétant les dispositions des règlements (CE) n° 834/2007 du Conseil et (CE) n° 889/2008 de la Commission.
- 40 Règlement (CE) 2018/848 du Parlement européen et du Conseil du 30 mai 2018 relatif à la production biologique et à l'étiquetage des produits biologiques.
- 41 Etude de l'alimentation totale (EAT 2) Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr>
- 42 Le prix de l'eau. Syndicat des Eaux de Sources. <https://www.eauxdesources.org/>
- 43 Brigitte. L'eau minérale naturelle en chiffres. Maison des Eaux Minérales Naturelles. <https://eaumineralnaturelle.fr>
- 44 Bosdure E, Dubus JC. Les effets du tabac chez l'enfant. *Revue des Maladies Respiratoires* 2006;**23**:694–704.
- 45 El-Khoury Lesueur F, Boize C. Les adolescent.e.s face au tabac : émergence précoce des inégalités sociales. L'étude nationale DePICT. Bulletin épidémiologique hebdomadaire 14-15. 2018.
- 46 Qualité de l'air intérieur | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/>

- 47 Molina AR de, Vargas T, Molina S, *et al.* The Ellagic Acid Derivative 4,4'-Di-O-Methylellagic Acid Efficiently Inhibits Colon Cancer Cell Growth through a Mechanism Involving WNT16. *J Pharmacol Exp Ther* 2015;**353**:433–44.
- 48 Bonnefoy N. Rapport "Pesticides : vers le risque zéro " fait au nom de la Mission commune d'information sur les pesticides, n° 42 tome I (2012-2013). 2012. <https://www.senat.fr/>
- 49 Hugot J-P. Specificities of inflammatory bowel diseases in children. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie* 2011;**14**:171–9.
- 50 Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, section des maladies transmissibles, relatif à la conduite à tenir devant un sujet atteint de pédiculose du cuir chevelu (séance du 27 juin 2003). /
- 51 Boulanger N, de Gentile L. 2. Les répulsifs cutanés. In: Duvallet G, de Gentile L, eds. *Protection personnelle antivectorielle*. Marseille: : IRD Éditions 2017. 50–11
- 52 Lê M-S, Richard M-A, Baumstarck K, *et al.* Évaluation des pratiques dans la prise en charge de la gale chez les enfants. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2017;**144**:341–8.
- 53 Société Canadienne de Pédiatrie. Les antifongiques contre les infections pédiatriques courantes. *Paediatr Child Health* 2000;**5**:485–91.

Annexes 1 : Questionnaire de l'étude

DATE /.../.....

Nom de l'enfant

**Étude d'association entre l'exposition aux pesticides et
maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin chez les
enfants de moins de 18 ans**

Pesti-MICI



Questionnaire adressé aux Parents et enfants

Avant-propos

Ce questionnaire a pour but de mieux connaître l'exposition des enfants aux pesticides et à estimer l'existence éventuelle d'un lien avec certaines modifications physiologiques

Cette étude vise à protéger la santé de nos enfants et votre participation est très précieuse pour faire avancer la science. Nous vous en remercions.

Le questionnaire comporte 10 pages divisé en deux parties (I et II) :

Alimentation et habitudes de vie

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

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 pesticides ou si vous savez qu'ils sont utilisés à proximité de chez vous.

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

Votre numéro 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 Djeddi au n° 03 22 08 76 60

Avant de remplir ce questionnaire nous vous remercions de bien vouloir lire la définition des « **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.).

En dehors de l'agriculture, les **pesticides** 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 boissons et sur certains aliments (fruits et légumes, etc.)

I- ALIMENTATION ET HABITUDES DE VIE

Le père et/ou la mère de votre enfant, exerce(nt)-t-elle(s) une profession dans un des secteurs suivants ?

(Cochez plusieurs cases si nécessaire)

- Agriculture: Culture maraîchère, Arboriculture (pommiers, cerisiers, ...), Céréales (blé, maïs, orge, ...), Horticulture (fleurs), ...
- 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 en Toilettage animalier, Soins aux animaux, Elevage, ...
- Transport ou Vente de produits phytosanitaires
- Autre secteur utilisant ou exposé aux pesticides, préciser :

- Non personne. (Si personne passer directement à la question 2 (page 4))

1.a. A quels types de pesticides cette(ces) personne(s) a(ont)-t-elle(s) été exposé(s) principalement ?

(Cochez plusieurs cases si nécessaire)

- Fongicides (traitement contre les champignons)
- Insecticides (traitement contre les insectes)
- herbicides (traitement contre les mauvaises herbes)
- Rodenticides (traitement contre les animaux nuisibles : taupes, corbeaux, ...)
- Régulateurs ou hormones de croissance (des substances qui augmentent ou limitent la croissance des végétaux)
- Je ne sais pas

1.b. Pouvez vous citer le nom de quelques pesticides au(x)quel(s) votre père/mère a (ont) été exposé(s) ?

Alimentation

2.a. A quelle fréquence les aliments suivants sont-ils consommés par votre enfant ?

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

	Jamais	Pas tous les jours	Tous les jours	Plusieurs fois par jours
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				
Viandes				
Poissons ou fruits de mer				
Œufs				

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

	Jamais	Pas tous les jours	Tous les jours	Plusieurs fois par jours
Fruits et légumes				
Produits laitiers				
Viande				
Œufs				

2.c. Quelle(s) eau consomme l'enfant ?

(Cochez plusieurs cases si nécessaire)

- De l'eau du robinet non filtrée
- De l'eau de robinet filtrée
- De l'eau en bouteille

Tabagisme et médicaments

3. Votre enfant a-t-il déjà fumé ?

Oui

Non (*prenez la question 4*)

3.a. Pendant combien de temps ?

3.b. Combien de cigarettes par jours ?

Entre 1 et 10 cigarettes par jour

Plus de 10 cigarettes par jours

4. Y avait-il des personnes qui fument régulièrement dans l'entourage dans la même pièce que votre enfant ?

Oui

Non (*prenez la question 5*)

5. Avez-vous utilisé les médicaments ou produits suivants pour votre enfant, pour vous ou vos proches ?

5.a. Produits « anti-poux »

Non

Oui. Nom du produit si possible : _____

5.b. Produits « anti-tiques »

Non

Oui. Nom du produit si possible : _____

5.c. Traitement « anti-gale »

Non

Oui. Nom du produit si possible : _____

5.d. Traitement contre les mycoses ou les champignons

Non

Oui. Nom du produit si possible : _____

Les animaux domestiques

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

Oui

Non (*prenez la question 10*)

6.a. Espèce(s) et nombre :

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

Non

Oui. Les produits utilisés :

II- LIEU DE VIE

10. Votre maman a-t-elle été domiciliée en Picardie durant sa grossesse ?

Oui

Non

11. Avez-vous changé de logement récemment ?

Oui. Date : ____/____/____

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

Non

(Merci de répondre uniquement aux questions de la colonne de gauche correspondant aux « logement actuel » du tableau ci-dessous)

12. Avez-vous des plantes d'intérieur dans le logement ?

Logement actuel	Logements anciens
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Oui
<input type="checkbox"/> Non (passer à la question 13)	<input type="checkbox"/> Non (passer à la question 13)

12.a. Des produits d'entretien ont-ils été utilisés sur ces plantes d'intérieur ?

Logement actuel	Logements anciens
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Oui
<input type="checkbox"/> Non (passer à la question 13)	<input type="checkbox"/> Non (passer à la question 13)

12.b. Les produits utilisés

Logement actuel	Logements anciens
_____	_____
_____	_____

12.c. Les avez-vous appliqués vous-même ?

Logement actuel	Logements anciens
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Oui
<input type="checkbox"/> Non, préciser qui : _____	<input type="checkbox"/> Non, préciser qui : _____

13.a Dans votre maison, avez-vous traité contre les acariens ou les mites des literies des tapis ou des moquettes ?

Logement actuel	Logements anciens
_____	_____

<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Oui
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Non

13.b Avez-vous réaliser ces mêmes traitements durant votre grossesse ?

Logement actuel	Logements anciens
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Oui
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Non

14.a Dans votre maison, avez-vous effectué ou fait effectuer une désinsectisation de votre logement contre les moustiques, les mouches, les puces, les cafards, etc. ?

Logement actuel	Logements anciens
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Oui
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Non

14.b Avez-vous réalisé cette désinfection durant votre grossesse ?

Logement actuel	Logements anciens
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Oui
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Non

15. Avez-vous habité un logement avec un jardin ou une cour ?

Logement actuel	Logements anciens
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Oui
<input type="checkbox"/> Non (passer à la question 16)	<input type="checkbox"/> Non (passer à la question 16)

15.a. Des pesticides ont-ils été utilisés dans votre jardin ou dans votre cour (sur des fleurs, légumes, fruits, haie, etc.) ?

Logement actuel	Logements anciens
<input type="checkbox"/> Oui. Citer les produits utilisés: _____ _____	<input type="checkbox"/> Oui. Citer les produits utilisés: _____ _____
<input type="checkbox"/> Non (passer à la question 16)	<input type="checkbox"/> Non (passer à la question 16)

15.b. Les avez-vous appliqués vous-même ?

Logement actuel	Logements anciens
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Oui
<input type="checkbox"/> Non, préciser qui : _____	<input type="checkbox"/> Non, préciser qui : _____

15.c. Si vous les avez utilisés vous-même, vous êtes-vous protégée ?

Logement actuel	Logements anciens
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Non
Oui, préciser :	Oui, préciser :
<input type="checkbox"/> Combinaison	<input type="checkbox"/> Combinaison
<input type="checkbox"/> Masque coton	<input type="checkbox"/> Masque coton
<input type="checkbox"/> Masque cartouche	<input type="checkbox"/> Masque cartouche
<input type="checkbox"/> Gants coton	<input type="checkbox"/> Gants coton
<input type="checkbox"/> Gants caoutchouc	<input type="checkbox"/> Gants caoutchouc
<input type="checkbox"/> Blouse	<input type="checkbox"/> Blouse
<input type="checkbox"/> Lunettes	<input type="checkbox"/> Lunettes
<input type="checkbox"/> Autre : _____	<input type="checkbox"/> Autre : _____

16. Le logement est-il entouré de jardins (privés, publics, ouvriers, etc.) et/ou d'espaces verts ?

Logement actuel	Logements anciens
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Oui

<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Non
-------------------------------------	------------------------------

17. Utilisez-vous l'eau d'un puits privé (pour boire, arroser le jardin potager, arroser les fleurs, remplir une piscine, etc.) ?

Logement actuel	Logements anciens
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Oui, les principales utilisations pendant votre grossesse :	<input type="checkbox"/> Oui, les principales utilisations pendant votre grossesse :
_____	_____
_____	_____

18. Existe-il des champs cultivés à moins de 1km de l'habitation ?

Logement actuel	Logements anciens
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Oui. Type de culture si vous savez :	<input type="checkbox"/> Oui. Type de culture si vous savez :
_____	_____
_____	_____

19. Existe-il une autoroute, des voies ferrées ou un aéroport près de votre habitation ?

Logement actuel	Logements anciens
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Oui
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Non

20. Existe-il des établissements industriels fabriquant des pesticides près de l'habitation ?

Logement actuel	Logements anciens
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Oui
<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Je ne sais pas	<input type="checkbox"/> Je ne sais pas

LES INFORMATIONS CONCERNANT VOTRE IDENTITE DANS CETTE PAGE
SONT STRICTEMENT CONFIDENTIELLES ET UTILISEES UNIQUEMENT
POUR SERVIR CETTE ETUDE.

Votre enfant

Nom : _____ Prénom : _____

Date de naissance : ____/____/____

Adresse de résidence : _____

Commune : _____ Code postal : _____

Souhaitez-vous être informée des résultats de l'étude « Pesti-MICI »?

Oui Non

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

Oui Non

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

E-mail : _____

*En cas de déménagement :

Ancienne adresse : _____

Commune : _____ Code postal : _____

Commentaires et informations complémentaires :

FIN DU QUESTIONNAIRE

***Merci aux parents et aux enfants qui participent à
cette étude***

NOTE D'INFORMATION POUR LA PARTICIPATION A UNE ETUDE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

Titre de l'étude :	PESTI-MICI : Étude de l'exposition aux pesticides chez les enfants atteints d'une Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
Gestionnaire : CHU Amiens-Picardie 80054 Amiens Cedex 1	Investigateur Principal /coordonnateur : Pr Djamel DJEDDI Service de Pédiatrie Médicale CHU Amiens-Picardie Avenue Laennec 80054 Amiens Tel : 03 22 08 76 60 Email : djeddi.djamal-dine@chu-amiens.fr
INVESTIGATEUR ASSOCIE : Mme Wiem HASSEN JUTTEAU (interne)- Service de pédiatrie médicale	

Madame, Monsieur,

Le Professeur Djeddi souhaite réaliser une recherche n'impliquant pas la personne humaine dont le CHU Amiens-Picardie est le gestionnaire.

Il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à l'investigateur de la recherche.

Votre décision de participer à l'étude est entièrement volontaire. **Vous pouvez faire valoir votre droit d'opposition au traitement de vos données à n'importe quel moment sans avoir à vous justifier et sans que cela ait la moindre conséquence. .**

1. Pourquoi cette recherche ?

Les maladies inflammatoires chroniques des intestins comportant la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont des maladies pour laquelle la compréhension des facteurs de risque de la maladie est importante pour améliorer la prise en charge. L'exposition aux pesticides est suspectée d'avoir un rôle dans leur déclenchement.

2. Quel est l'objectif de cette recherche ?

L'objectif de l'étude **Pesti-MICI**, à laquelle nous vous proposons de participer, est d'évaluer à l'aide d'un questionnaire l'exposition aux pesticides de l'environnement de votre enfant. Nous comparons les résultats de votre enfant à ceux de patients, du même sexe et de la même tranche d'âge, qui souffre d'une maladie inflammatoire chronique des intestins.

3. Comment va se dérouler cette recherche ?

Les malades acceptant de participer à cette étude seront vus par leur pédiatre gastro-entérologue habituel, pour leur en expliquer le déroulement. Après cette visite, une évaluation globale du risque d'exposition aux pesticides sera réalisée à l'aide d'un questionnaire. Ce même questionnaire sera rempli

par votre enfant afin de pouvoir comparer l'exposition aux pesticides entre un enfant sain et un enfant atteint de la maladie.

4. Qui peut participer ?

Les enfants non atteints de la maladie (sains), comme votre enfant, dont l'âge et le sexe correspondent à ceux de l'un de nos patients inclus dans l'étude.

Les enfants malades sont recrutés parmi l'ensemble de nos patients âgés de 2 à 18 ans inclus, atteints d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique

5. Que vous demandera-t-on ?

Il s'agit d'une recherche réalisée à partir des données qui ont été collectées lors de votre prise en charge au CHU Amiens-Picardie. Ce type d'étude est encadré par des textes de loi qui précisent que seule votre non-opposition est recherchée. Sans réponse négative de votre part dans un délai d'un mois, les données vous concernant seront codifiées et traitées de manière confidentielle pour les besoins de la recherche.

6. Quels sont vos droits ?

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche. A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au gestionnaire de la recherche. Ces données seront traitées de manière confidentielle et codifiées par un identifiant numérique et vos initiales. 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 de ces données couvertes par le secret professionnel, susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez exercer ce droit d'opposition en adressant un courrier recommandé avec accusé de réception à l'investigateur principal de l'étude, le Pr Djeddi, Adresse postale : Service de Pédiatrie Médicale, CHU Amiens-Picardie, Avenue Laennec, 80054 Amiens

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 Pr Djeddi, au n°Tél : 03 22 08 76 60.

A 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 toutes les questions que vous désirez par téléphone : **03 22 08 76 60** ou voie postale : à l'attention du Pr Djamal DJEDDI, **Adresse postale** : Service de Pédiatrie Médicale, CHU Amiens-Picardie, Avenue Laennec, 80054 Amiens

Lettre d'information envoyée : le/...../20..... à

Par le Pr Djeddi et Mme Wiem HASSEN JUTTEAU (interne en pédiatrie)

NOTE D'INFORMATION POUR LA PARTICIPATION A UNE ETUDE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

Titre de l'étude :	PESTI-MICI : Étude de l'exposition aux pesticides chez les enfants atteints d'une Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
Gestionnaire : CHU Amiens-Picardie 80054 Amiens Cedex 1	Investigateur Principal /coordonnateur : Pr Djamel DJEDDI Service de Pédiatrie Médicale CHU Amiens-Picardie Avenue Laennec 80054 Amiens Tel : 03 22 08 76 60 Email : djeddi.djamal-dine@chu-amiens.fr
INVESTIGATEUR ASSOCIE : Mme Wiem HASSEN JUTTEAU (interne)- Service de pédiatrie médicale	

Madame, Monsieur,

Le Professeur Djeddi souhaite réaliser une recherche n'impliquant pas la personne humaine dont le CHU Amiens-Picardie est le gestionnaire.

Il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à l'investigateur de la recherche.

Votre décision de participer à l'étude est entièrement volontaire. **Vous pouvez faire valoir votre droit d'opposition au traitement de vos données à n'importe quel moment sans avoir à vous justifier et sans que cela ait la moindre conséquence. .**

7. Pourquoi cette recherche ?

Votre enfant a une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique. Il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique des intestins pour laquelle la compréhension des facteurs de risque de la maladie est importante pour améliorer la prise en charge. L'exposition aux pesticides est suspectée d'avoir un rôle dans leur apparition.

8. Quel est l'objectif de cette recherche ?

L'objectif de l'étude **Pesti-MICI**, à laquelle nous vous proposons de participer, est d'évaluer à l'aide d'un questionnaire, l'exposition aux pesticides de l'environnement de votre enfant.

9. Comment va se dérouler cette recherche ?

Les patients acceptant de participer à cette étude seront vus par leur pédiatre gastro-entérologue habituel, pour leur en expliquer le déroulement. Après cette visite, une évaluation globale du risque d'exposition aux pesticides sera réalisée à l'aide d'un questionnaire. Ce même questionnaire sera à remplir par un enfant non atteint de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, d'âge et de sexe identique à votre enfant et qui vit dans le même environnement (famille, voisins, camarades de classe...). Ceci dans le but de pouvoir comparer l'exposition aux pesticides entre un enfant sain et un enfant atteint.

10. Qui peut participer ?

L'ensemble des enfants atteints d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique, suivis dans notre service pour cette maladie et âgés de 2 à 18 ans

Des enfants non atteints de la maladie (sains), dont l'âge et le sexe correspondent à celui de votre enfant seront invités à participer à cette étude en tant que témoins.

11. Que vous demandera-t-on ?

Il s'agit d'une recherche réalisée à partir des données qui ont été collectées lors de votre prise en charge au CHU Amiens-Picardie. Ce type d'étude est encadré par des textes de loi qui précisent que seule votre non-opposition est recherchée. Sans réponse négative de votre part dans un délai d'un mois, les données vous concernant seront codifiées et traitées de manière confidentielle pour les besoins de la recherche.

12. Quels sont vos droits ?

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche. A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au gestionnaire de la recherche. Ces données seront traitées de manière confidentielle et codifiées par un identifiant numérique et vos initiales. 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 de ces données couvertes par le secret professionnel, susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez exercer ce droit d'opposition en adressant un courrier recommandé avec accusé de réception à l'investigateur principal de l'étude, le Pr Djeddi, Adresse postale : Service de Pédiatrie Médicale, CHU Amiens-Picardie, Avenue Laennec, 80054 Amiens

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 Pr Djeddi, au n°Tél : **03 22 08 76 60**.

A 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 toutes les questions que vous désirez par téléphone : **03 22 08 76 60** ou voie postale : à l'attention du Pr Djamel DJEDDI, Adresse postale : Service de Pédiatrie Médicale, CHU Amiens-Picardie, Avenue Laennec, 80054 Amiens

Lettre d'information envoyée : le/...../20..... à

Par le Pr Djeddi et Mme Wiem HASSEN JUTTEAU (interne en pédiatrie)

**NOTE D'INFORMATION AUX ENFANTS
sains de 12 à 18 ans**

Titre de l'étude : PESTI-MICI : Étude de l'exposition aux pesticides chez les enfants atteints d'une Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin	
Protocole No : PI2018_843_004	N° ID-RCB : 2018-A00122-53
Promoteur : CHU Amiens-Picardie 80054 Amiens Cedex 1	Investigateur Principal : Pr Djeddi Service de Pédiatrie Médicale CHU Amiens-Picardie 80054 Amiens cedex Tel : 03 22 08 76 60

13. Pourquoi cette recherche ?

Les maladies inflammatoires chroniques des intestins, comportant la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, sont des maladies pour laquelle la compréhension des facteurs de risque de la maladie est importante pour améliorer la prise en charge. L'exposition aux pesticides est suspectée d'avoir un rôle dans leur déclenchement.

14. Quel est l'objectif de cette recherche ?

L'objectif de l'étude Pesti-MICI, à laquelle nous te proposons de participer, est d'évaluer à l'aide d'un questionnaire, ton exposition aux pesticides. Nous comparons tes résultats à ceux de patients, du même sexe et de la même tranche d'âge que toi, qui souffre d'une maladie inflammatoire chronique des intestins.

15. Comment va se dérouler cette recherche ?

Les malades acceptant de participer à cette étude seront vus par leur pédiatre gastro-entérologue habituel, pour leur en expliquer le déroulement. Après cette visite, une évaluation globale du risque d'exposition aux pesticides sera réalisée à l'aide d'un questionnaire. Il te sera demandé de remplir ce même questionnaire afin de pouvoir comparer l'exposition aux pesticides entre un enfant sain et un enfant atteint.

16. Qui peut participer ?

L'ensemble de nos patients atteints d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique, suivis dans notre service pour cette maladie et âgés de 2 à 18 ans, . Tes parents et toi pourrons nous proposer librement de faire participer un autre enfant de mêmes âge et sexe que toi, à qui nous pourrons proposer

de participer à notre étude en tant que témoin sain

17. Quels sont les bénéfices attendus ?

Si cette étude démontre une exposition supérieure à certains pesticides chez les enfants porteurs d'une maladie inflammatoire chronique des intestins, cela permettra de mieux comprendre la physiopathologie de ces maladies complexes et d'entreprendre des actions pour sensibiliser les utilisateurs de pesticides sur les risques potentiels chez l'humain.

18. Quels sont les inconvénients possibles ?

Cette étude ne comporte aucune contrainte pour toi.

19. Quels sont tes droits ?

Ta participation n'est pas obligatoire, tu es le seul à décider. Tu as le droit de refuser d'y participer même si tes parents souhaitent que tu y participes.

Ta participation à cette étude peut être interrompue à tout moment, tu seras libre de te désister sans justification. Ceci n'aura aucune conséquence pour toi.

A la fin de cette étude, si tu le souhaites, tu pourras être informé des résultats.

NOTE D'INFORMATION AUX ENFANTS de moins de 6 ans

Titre de l'étude : PESTI-MICI : Étude de l'exposition aux pesticides chez les enfants atteints d'une Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin	
Protocole No : PI2018_843_004	N° ID-RCB : 2018-A00122-53
Promoteur : CHU Amiens-Picardie 80054 Amiens Cedex 1	Investigateur Principal/Coordonnateur : Pr Djeddi Service de Pédiatrie Médicale CHU Amiens-Picardie 80054 Amiens cedex Tel : 03 22 08 76 60

Les maladies inflammatoires de l'intestin c'est quoi?

Ce sont des maladies du ventre qui font que l'intérieur de l'intestin devient rouge et douloureux. Elles peuvent aussi parfois toucher la peau, les articulations et les yeux. Ce sont des maladies qui durent toute la vie (qu'on ne peut pas guérir), mais il existe des traitements qui peuvent les ralentir.

On ne sait pas encore pourquoi certains enfants ont plus de chance d'avoir cette maladie que d'autres...



Qu'est-ce que les pesticides?

Un pesticide est un produit que l'on répand sur les cultures pour lutter contre les insectes, des mauvaises herbes ou des champignons.



Pourquoi les pesticides posent problèmes?

L'utilisation de pesticides chimiques est remise en cause depuis plusieurs années.

- l'exposition à certains pesticides pendant une longue période peut provoquer des maladies graves, en particulier chez les enfants.
- les pesticides sont absorbés par le sol, puis arrivent dans les courants d'eau. Certains poissons sont en voie de disparition à cause de l'absorption de pesticides. Les oiseaux qui pêchent ces poissons sont aussi touchés.

Pourquoi cette recherche est-elle menée ?

Les médecins s'interrogent sur le lien entre l'exposition aux pesticides des enfants et le fait d'être atteint de ces maladies de l'intestin.

Tu peux nous aider à y répondre en remplissant ce questionnaire qui concerne tes habitudes.



Es-tu obligée de participer ?

Non. Tu peux tout à fait dire que tu ne veux pas y participer. Personne ne sera fâché contre toi si tu dis « non ». Même si tes parents ou la personne qui s'occupe de toi sont d'accord, tu peux toujours dire que tu ne souhaites pas participer.

FORMULAIRE D'INFORMATION AUX ENFANTS de 6 à 11ans

Titre de l'étude :	PESTI-MICI : Étude de l'exposition aux pesticides chez les enfants atteints d'une Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin	
Protocole No :	PI2018_843_004	N° ID-RCB : 2018-A00122-53
Promoteur :	CHU Amiens-Picardie 80054 Amiens Cedex 1	Investigateur Principal/Coordonnateur : Pr Djeddi Service de Pédiatrie Médicale CHU Amiens-Picardie 80054 Amiens cedex Tel : 03 22 08 76 60

Les maladies inflammatoires de l'intestin c'est quoi?

Ce sont des maladies du ventre qui font que l'intérieur des intestins devient rouge et douloureux. Elles peuvent donner mal au ventre t'obliger à aller aux toilettes plus souvent ou tu peux avoir du sang dans les selles. Elles peuvent aussi parfois toucher la peau, les articulations et les yeux. Ce sont des maladies qui durent toute la vie (qu'on ne peut pas guérir), mais il existe des traitements qui peuvent les ralentir.

On ne sait pas encore pourquoi certains enfants ont plus de chance d'avoir cette maladie que d'autres...



Qu'est-ce que les pesticides ?

Un pesticide est un produit que l'on répand sur les cultures pour lutter contre les insectes, des mauvaises herbes ou des champignons.



Pourquoi les pesticides posent problèmes?

L'utilisation de pesticides chimiques est remise en cause depuis plusieurs années.

- l'exposition à certains pesticides pendant une longue période peut provoquer des maladies graves, en particulier chez les enfants.
- les pesticides sont absorbés par le sol, puis arrivent dans les courants d'eau. Certains poissons sont en voie de disparition à cause de l'absorption de pesticides. Les oiseaux qui pêchent ces poissons sont aussi touchés.

Pourquoi cette recherche est-elle menée ?

Les médecins s'interrogent sur le lien entre l'exposition aux pesticides des enfants et le fait d'être atteint de ces maladies de l'intestin.

Tu peux nous aider à y répondre en remplissant ce questionnaire qui concerne tes habitudes de vie. Nous allons te poser des questions sur tes habitudes à la maison, ton alimentation et l'environnement dans lequel se trouve ta maison.



Es ce que d'autres enfants participe à la recherche ?

OUI, d'autres enfants âgés de 2 à 18 ans atteints de maladies de l'intestin, qui sont soignés par la même équipe de médecins que toi au CHU d'Amiens sont invités à y participer aussi.

On demandera également à un enfant qui n'est pas malade, du même âge que toi et qui habite près de chez toi de répondre à nos questions afin de pouvoir comparer vos réponses.

Es-tu obligée de participer ?

Tu as le droit de décider de participer ou non à cette étude. Tu peux tout à fait dire que tu ne veux pas y participer. Personne ne sera fâché contre toi si tu dis « non ». Même si tes parents ou la personne qui s'occupe de toi sont d'accord, tu peux toujours dire que tu ne souhaites pas participer. Ton pédiatre habituel prendra soin de toi de la même manière que tu participes ou non.

Quels sont les bénéfices attendus ?

Si cette étude montre un lien entre ces maladies du ventre chez les enfants et l'exposition aux pesticides, cela permettra de mieux les comprendre et d'essayer de faire des efforts sur la présence de pesticides dans l'environnement afin de protéger les enfants du risque d'avoir cette maladie.

FORMULAIRE D'INFORMATION AUX ENFANTS de 12 à 18 ans

Titre de l'étude :	PESTI-MICI : Étude de l'exposition aux pesticides chez les enfants atteints d'une Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin	
Protocole No :	PI2018_843_004	N° ID-RCB : 2018-A00122-53
Promoteur :	CHU Amiens-Picardie 80054 Amiens Cedex 1	Investigateur Principal/Coordonnateur : Pr Djeddi Service de Pédiatrie Médicale CHU Amiens-Picardie 80054 Amiens cedex Tel : 03 22 08 76 60

20. Pourquoi cette recherche ?

Tu es atteint d'une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique. Il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique des intestins pour laquelle on a besoin de mieux comprendre les facteurs de risque de la maladie, pour mieux la soigner. L'exposition aux pesticides est suspectée d'avoir un rôle dans son déclenchement.

21. Quel est l'objectif de cette recherche ?

L'objectif de l'étude Pesti-MICI, à laquelle nous te proposons de participer, est d'évaluer à l'aide d'un questionnaire ton exposition aux pesticides dans ton environnement de tous les jours.

22. Comment va se dérouler cette recherche ?

Si tu acceptes de participer à cette étude, tu seras vu par ton pédiatre gastro-entérologue habituel, pour qu'il t'en explique le déroulement.

Après cette visite, une évaluation globale du risque d'exposition aux pesticides sera réalisée à l'aide d'un questionnaire. Ce même questionnaire sera à remplir par un enfant non malade, de même âge et du même sexe que toi, et qui vit dans le même environnement que toi (famille, voisins, camarades de classe...). Ceci dans le but de pouvoir comparer ton exposition aux pesticides à celle d'un enfant qui n'a pas cette maladie.

23. Qui peut participer ?

L'ensemble de nos patients atteints d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique, suivis dans notre service pour cette maladie et âgés de 2 à 18 ans,

Tes parents et toi pourrons nous proposer librement de faire participer un autre enfant de mêmes âge et sexe que toi, à qui nous pourrons proposer de participer à notre étude en tant que témoin sain.

24. Quels sont les bénéfices attendus ?

Si cette étude démontre une exposition supérieure à certains pesticides chez les enfants porteurs d'une maladie inflammatoire chronique des intestins, cela permettra de mieux comprendre la physiopathologie de ces maladies complexes et d'entreprendre des actions pour sensibiliser les utilisateurs de pesticides sur les risques potentiels chez l'humain.

25. Quels sont les inconvénients possibles ?

Cette étude ne comporte aucune contrainte pour toi et aucun examen supplémentaire ne sera réalisé.

26. Quels sont tes droits ?

Ta participation n'est pas obligatoire, tu es le seul à décider. Tu as le droit de refuser d'y participer même si tes parents souhaitent que tu y participes.

Ta participation à cette étude peut être interrompue à tout moment, tu seras libre de te désister sans justification. Ceci n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins que continuera de te donner l'équipe soignante.

A la fin de cette étude, si te le souhaites, tu pourras être informé des résultats.

Annexe 6 : Historique de l'évolution de l'utilisation des pesticides de 1900 à 2000 [48]

	HERBICIDES	FONGICIDES	INSECTICIDES
Avant 1900	Sulfate de cuivre Sulfate de fer	Soufre Sels de cuivre	Nicotine
1900 - 1920	Acide sulfurique		Sels d'Arsenic
1920 - 1940	Colorants nitrés		
1940 - 1950	Phytohormones...		Organo-chlorés Organo-phosphorés
1950 - 1960	Triazines, Urées substituées Carbamates	Dithiocarbamates Phtalimides	Carbamates
1960 - 1970	Bipyridyles, Toluidines...	Benzimidazoles	
1970 - 1980	Amino-phosphonates Propionates...	Triazoles Dicarboximides Amides, Phosphites Morpholines	Pyréthroïdes Benzoylurées (régulateurs de croissance)
1980 - 1990	Sulfonylurées...		
1990 - 2000		Phénylpyrroles Strobilurines	Néonicotinoïdes

TABEAU : HISTORIQUE DE L'ÉVOLUTION DES TROIS PLUS GRANDES FAMILLES D'ACTIVITÉ DES ANNÉES 1900 À NOS JOURS. SOURCE : WWW.SENAT.FR

Annexe 7 : Classification de Montréal et de Paris pour la MC[49]

	Montréal	Paris
Âge au diagnostic	A1 : < 17 ans	A1a : < 10 ans
	A2 : 17-40 ans	A1b : 10-17 ans
	A3 : > 40 ans	A2 : 17-40 ans
		A3 : > 40 ans
Localisation	L1 : iléon +/- cœcum	L1 : 1/3 distal de l'iléon +/- cœcum
	L2 : côlon seul	L2 : côlon seul
	L3 : iléon et côlon	L3 : iléon et côlon
	L4 : tube digestif haut*	L4a : tube digestif au-dessus du Treitz*
		L4b : jéjunum et/ou 2/3 proximal de l'iléon*
Évolution	B1 : inflammatoire	B1 : inflammatoire
	B2 : sténosante	B2 : sténosante
	B3 : fistulisante	B3 : fistulisante
	P : maladie périnéale	B2B3 : sténosante ET fistulisant, en un ou plusieurs sites et au cours de la maladie
		P : maladie périnéale
Croissance	-	G0 : pas de retard de croissance
		G1 : retard de croissance

* Les classifications L4 peuvent coexister avec les classifications L1, L2 ou L3

Annexe 8 : Classification de Montréal et de Paris pour la RCH [49]

	Montréal	Paris
Extension	E1 : proctite	E1 : proctite
	E2 : colite gauche (distale à l'angle splénique)	E2 : colite gauche (distale à l'angle splénique)
	E3 : colite étendue (proximale à l'angle splénique)	E3 : colite étendue (proximale à l'angle splénique)
		E4 : pancolite (proximale à l'angle hépatique)
Sévérité	S0 : Rémission	S0 : jamais sévère*
	S1 : légère	S1 : au moins une poussée sévère*
	S2 : modérée	
	S3 : sévère	

* La sévérité est définie par un PUCAI > 65

Annexe 9 : Principales molécules biocides auxquelles les enfants sont exposés

1) Les produits anti-poux actuellement commercialisés sur le marché français [50]

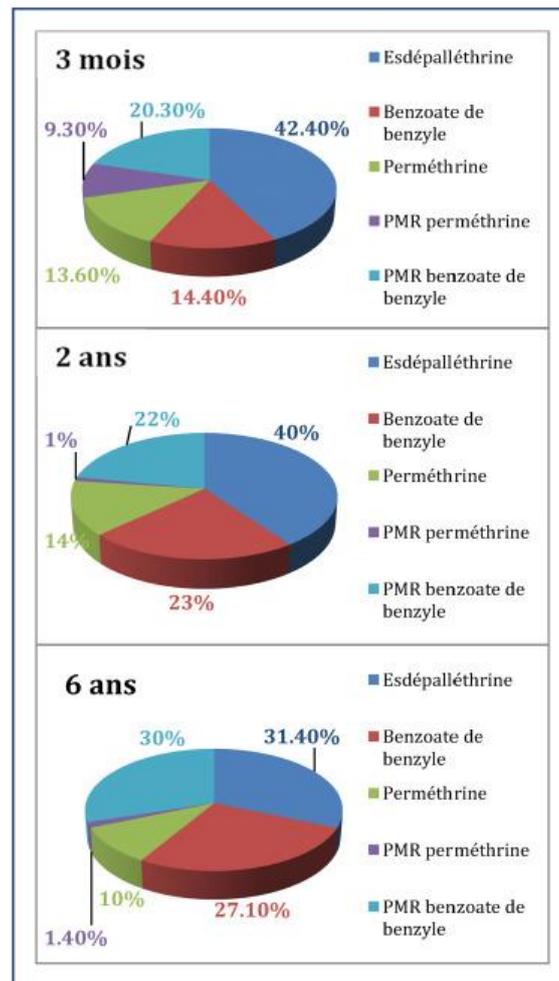
Famille	Principes actifs et substances associées	Concentration en P.A	Spécialités
Organophosphorés	Malathion	0,5%	Prioderm [®] lotion Prioderm [®] aérosol
Pyréthroïdes	d-phénothrine	0,23%	Hegor [®] shampooing
	d-phénothrine	0,3%	Itax [®] shampooing
	d-phénothrine	0,3%	Item [®] lotion
		0,4%	Item [®] shampooing
	Dépalléthrine + butoxyde de pipéronyle	1,8%	Para spécial poux [®] aérosol
		1,1%	Para spécial poux [®] shampooing
phénothrine	0,2%	Parasidose [®] shampooing	
Associations	Perméthrine + malathion + butoxyde de pipéronyle	1% 0,5%	Para plus [®] aérosol

2) Les répulsifs cutanés utilisés contre les tiques [51]

Principe actif	Commercialisation	Durée d'action	Inconvénients	Avantages	Formulation	Cibles
DEET						
DEET < 10 %	1953	1-3 heures	Huileux, odeur importante, altère le plastique, irritant des yeux, efficacité discutable contre les tiques, les réduves et les anophèles	Bon marché, bon recul sur l'utilisation, large spectre de protection, toxicologie bien connue	Pulvérisateur, aérosol, gel, lotion	Moustiques : <i>Aedes</i> , <i>Culex</i> , <i>Anopheles</i> , <i>Mansonia</i> Phlébotomes Simulies, Acariens trombiculidés, Tiques dures et molles Punaises : <i>Cimex</i> Puces
DEET 10-30 %		4-6 heures			Pulvérisateur, aérosol, stick, lotion	
DEET 20-33 % Formulation prolongée : Ultrathon® (3M)		6-12 heures			Lotion, aérosol Très utilisée par l'armée américaine depuis 1990	
Picaridine ou KBR3023 (dérivé de la pipéridine) BAYREPEL®						
Picaridine 7 %	1980 (BAYER)	3-4 heures	Cher, peu de recul quant à l'utilisation, pas actif sur certains moustiques, tiques, et culicoides	Large spectre, n'altère pas les plastiques, faible odeur, non huileux, actif à faible concentration Répulsif de choix de l'OMS pour le paludisme	Pulvérisateur	Tiques, gale, acariens piqueurs, moustiques, culicoides, stomoxes, puces
Picaridine 15 %		6-8 heures			Aérosol	
IR3535						
	1975 (MERCK)		À faible concentration : efficacité répulsive faible irritant des yeux et de la peau	Large marge de sécurité, utilisation depuis plusieurs années, faible odeur, non huileux, n'altère pas les plastiques, large spectre		Tiques, gale, acariens piqueurs, moustiques, culicoides, taons, phlébotome

Principe actif	Commercialisation	Durée d'action	Inconvénients	Avantages	Formulation	Cibles
Autres répulsifs susceptibles d'être trouvés sur le marché mais sans reconnaissance internationale actuellement						
DEPA	Développé en même temps que le DEET. Très utilisé en Inde			Très bon marché		<i>Culex</i> Simulies Phlébotomes
EHD : ethylhexanediol	1939 Autre nom : Rutgers 612		Retiré du marché américain et canadien en 1991 : effet tératogène potentiel sur animaux			
DMP: diméthylphtalate	1929					Acariens du genre <i>Leptotrombidium</i>
SS220	En cours de test par l'armée américaine, serait aussi efficace que le DEET à 33 %		Cher à la production car composé que d'un seul stéréoisomère	Faible toxicité et irritation cutanée Faible taux d'évaporation Odeur fruitée, effet agréable sur la peau, peu d'effet sur les plastiques		Moustiques, tiques
Produits d'origine naturelle						
Huile essentielle de citronnelle <i>Cymbopogon nardus</i>	1901	20-30 min	Faible durée d'action Irritant cutané Carcinogénicité potentielle (eugénol)		Pulvérisateur, huile, lotion	
Perméthrine 0,5 % (imprégnation vestimentaire)		Plusieurs lavages			Aérosol, pulvérisateur	

3) Traitements topiques anti-scabieus prescrits selon l'âge en France [52]



4) Les antifongiques utilisés contre les infections pédiatriques courantes [53]

a. Par voie cutané

Médicament	Marque de commerce	Dosage	Application(s) par jour	Coût au 30 g*
Nystatine	Candistatin, Mycostatin, Nadostine, Nilstat, Nyaderm	100 000 U/mL ou 100 000 U/g	2 à 4	3 \$
Clotrimazole	Canesten, Clotrimaderm, Myclo-Derm	1 %	2	3 \$
Crème de kétoconazole †	Crème Nizoral	2 %	1	14 \$
Shampooing de kétoconazole †	Shampooing Nizoral	2 %	1	9 \$ (pour 60 mL)
Miconazole †	Micatin, Micozole, Monistat	2 %	1 à 2	9 \$
Terbinafine †	Lamisil	1 %	1 à 2	13,50 \$
Violet de gentiane		1 % à 2 %	2	12 \$
Sulfure de sélénium	Lotion Versel	2,5 %	1	1,50 \$
	Shampooing Selsun	1 %	1	6 \$ (pour 100 mL)
Amphotéricine B †	Fungizone	3 %	2 à 4	–

b. Par voie orale

Médicament	Dose	Formulation	Coût du traitement d'un enfant de 20 kg pendant 2 semaines*
Griséofulvine †	10 à 20 mg/kg/jour (micronisé)	comprimé de 250 mg	4 \$ à 8 \$
	5 à 10 mg/kg/jour (ultramicronisé)	comprimé de 330 mg	4 \$ à 8 \$
Kétoconazole †	5 à 10 mg/kg/jour	comprimé de 200 mg	13 \$ à 27 \$
Fluconazole	3 à 5 mg/kg/jour	comprimé de 100 mg	115 \$ à 138 \$
		10 mg/mL	42 \$ à 225 \$
Itraconazole	3 à 5 mg/kg/jour	capsule de 100 mg	52 \$ à 220 \$
		10 mg/mL	62 \$ à 133 \$
Terbinafine	Enfant de moins de 20 kg : 62,5 mg/jour	comprimé de 250 mg	
	Enfant de 20 à 40 kg : 125 mg/jour	comprimé de 250 mg	21 \$ à 32 \$
	Enfant de plus de 40 kg : 250 mg/jour	comprimé de 250 mg	

Titre : Étude de l'exposition aux pesticides chez les enfants atteints d'une Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

Introduction : Peu de données épidémiologiques sont actuellement disponibles sur l'exposition chronique des enfants souffrant d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) aux pesticides.

Patients et Méthodes : Nous avons mené une étude prospective cas-témoins incluant des patients âgés de 2 à 18 ans atteints d'une maladie de Crohn (MC) ou d'une rectocolite hémorragique (RCH). Chaque patient a été apparié à un enfant témoin sain du même âge et du même sexe issu de son entourage. L'exposition aux pesticides de ces enfants a été évaluée par un questionnaire portant sur les habitudes alimentaires, l'environnement familial, le tabagisme actif et passif, l'exposition aux animaux, aux plantes et aux produits phytosanitaires.

Résultats : Nous avons inclus 60 enfants dont 30 atteints d'une MICI (27 MC et 3 RCH) et 30 enfants sains. L'âge moyen des patients était de 13,5 ans. Le sex-ratio (M/F) était de 1,3. Soixante-douze pourcents du groupe MICI habitaient un logement entouré de champs agricoles contre 60% chez les enfants témoins ($p=0,18$). Par ailleurs, 77% du groupe MICI possédaient des plantes d'intérieurs à leurs domiciles contre 60% chez les témoins ($p=0,15$). Concernant l'alimentation, 61% du groupe MICI consommaient des fruits et des légumes issues de l'agriculture biologiques contre 75% chez les témoins ($p=0,40$). L'exposition au tabagisme actif et passif n'était pas significativement différente entre les deux groupes.

Conclusion : Notre étude n'a pas mis en évidence d'exposition exagérée des enfants MICI aux pesticides. Cependant ces résultats mériteraient d'être confirmés à plus grande échelle par des études multicentriques avec une double démarche : par questionnaire et par une évaluation biologique de l'imprégnation par les pesticides.

Mots clés : Maladie inflammatoire intestinales, Maladie de Crohn, Rectocolite hémorragique, Pesticides, Dysbiose

Title: Pesticide exposure in pediatric inflammatory bowel disease

Introduction: Few epidemiological data are currently available about pesticides exposure in children with chronic inflammatory bowel disease (IBD).

Patients and methods: To examine this issue, we conducted a monocentric prospective case-control study that included patients aged from 2 to 18 years with Crohn disease (CD) or ulcerative colitis (UC). Each patient was paired with a control subject for age and sex. Exposure to pesticides of these children was assessed by a questionnaire exploring dietary habits, family environment, active and passive smoking, exposure to animals, exposure to plants and phytosanitary products.

Results: We assessed 60 children, including 30 with IBD (27 CD and 3 UC) and 30 healthy control children. The mean age of the patients was 13.5 years. The sex ratio (M/F) was 1.3. The results showed that 72% of children in the IBD group lived in a house surrounded by agricultural fields compared to 60% of the control children ($p = 0.18$). In addition, 77% of the IBD group had indoor plants in their house compared to 60% of the control group ($p = 0.15$). About the food, 61% of the IBD group consumed organic fruits and vegetables, compared to 75% of controls ($p = 0.40$). There was no statistically significant difference between the two groups concerning exposure to active and passive smoking.

Conclusion: Our study does not highlight excessive exposure to pesticides in children with IBD. However, these results should be confirmed by multicentric studies with evaluation of pesticide biological impregnation.

Key words: Inflammatory bowel diseases, Crohn disease, Ulcerative colitis, Pesticides, Dysbiosis