

Cohorte MecoExpo : utilisation du méconium pour estimer l'exposition in utero aux pesticides des nouveau-nés en Picardie*

MecoExpo Cohort: Using Meconium to Estimate In Utero Exposure to Pesticides in Newborn Infants in Picardy

P. Tourneux · F. Mayhoub · E. Haraux · C. Deguines · T. Berton · F. Lestremeau · J. Gondry · V. Bach · K. Chardon

Reçu le 11 février 2014 ; accepté le 27 février 2014
© Springer-Verlag France 2014

Résumé Objectif : L'étude MecoExpo menée en Picardie, région agricole utilisatrice de pesticides, visait à mettre en relation l'exposition parentale et l'imprégnation fœtale aux pesticides avec les paramètres cliniques du développement fœtal relevés à la naissance.

Matériel et méthode : L'exposition parentale aux pesticides a été évaluée par un questionnaire et l'imprégnation fœtale aux pesticides, pour la première fois en France, par un dosage dans le méconium.

Résultats : Neuf cent quatre-vingt-treize couples mère–enfant ont été inclus. Une association entre exposition professionnelle maternelle aux pesticides et augmentation du risque de

restriction de croissance fœtale pour le poids de naissance a été observée. Une augmentation du risque de prématurité chez les enfants issus de père travaillant dans un secteur exposé aux pesticides a également été relevée. Quatre-vingt-cinq pour cent des nouveau-nés présentaient au moins un des pesticides recherchés dans leur méconium. Les pesticides observés le plus fréquemment sont les métabolites des organophosphorés et ceux des carbamates, deux grandes familles d'insecticides dispersés sur les grandes cultures.

Conclusion : Des associations entre l'exposition professionnelle maternelle et paternelle et les paramètres cliniques à la naissance ont été observées. La recherche des pesticides a été réalisée pour la première fois en France dans le méconium de nouveau-nés.

P. Tourneux (✉) · F. Mayhoub · E. Haraux · C. Deguines ·
T. Berton · V. Bach · K. Chardon
PériTox périnatalité & risques toxiques
(EA 4285 - UMI 01 INERIS), UPJV,
F-80036 Amiens cedex, France
e-mail : tourneux.pierre@chu-amiens.fr

P. Tourneux
Médecine néonatale et réanimation pédiatrique,
pôle Femme–Couple–Enfant, CHU d'Amiens, France

E. Haraux
Chirurgie pédiatrique, pôle Femme–Couple–Enfant,
CHU d'Amiens, France

C. Deguines
Service de pédiatrie néonatalogie,
centre hospitalier de Boulogne-sur-Mer, France

T. Berton · F. Lestremeau
Unité Nova (innovation pour la mesure),
INERIS, Verneuil-en-Halatte, France

J. Gondry
Gynécologie-obstétrique, pôle Femme–Couple–Enfant,
CHU d'Amiens, France

* D'après la communication CO087, lauréate du prix de la Société française de médecine périnatale, congrès 2013 de la SFMP.

Mots clés Pesticides · Fœtus · Exposition in utéro ·
Effets indésirables · Pronostic · Nouveau-né ·
Santé-environnement

Abstract Background: The MecoExpo study was conducted in Picardy, an agricultural region where pesticides are used. This study was designed to evaluate the relationship between parental and fetal exposure to pesticides. Neonatal anthropomorphic parameters were compared to parental pesticide exposure during pregnancy.

Materials and methods: Parental exposure to pesticides was assessed by means of a validated questionnaire. In utero fetal exposure was assessed for the first time in France by means of neonatal meconium assays.

Results: Nine-hundred and ninety-three mother–newborn pairs were included. A significant relationship was observed between maternal occupational exposure to pesticides and low birth weight for gestational age. An association was also observed between preterm birth and paternal exposure to pesticides. At least one pesticide was detected on meconium screening in 85% of newborns. The pesticides most frequently detected were organophosphorus and carbamate

metabolites. These pesticides are commonly used for extensive field treatments in Picardy.

Conclusion: A significant relationship was observed between maternal and paternal occupational exposure to pesticides and neonatal anthropomorphic parameters. Positive screening for pesticides in the meconium of newborns was assessed for the first time in France.

Keywords Pesticides · Fetus · In utero exposure · Adverse effects · Outcome · Newborn · Infant · Environmental health

Introduction

Ces dernières années, de nombreuses études épidémiologiques ont souligné une augmentation de certaines pathologies chez les utilisateurs professionnels de pesticides et leur famille (cancers, diminution de l'immunité, troubles du système endocrinien et de la fertilité...). Des niveaux d'exposition très bas, même brefs, qui ne produiraient pas d'effets chez l'adulte, mais se déroulant pendant des phases cruciales du développement fœtal, pourraient altérer de façon irréversible les organes en croissance et/ou le cerveau. Ainsi, un sérieux intérêt a été porté sur les effets potentiels des pesticides, notamment sur l'apprentissage et le comportement de l'enfant [1–4]. Des études chez l'animal et l'Homme ont montré qu'une grande variété de substances chimiques pouvait contribuer à ces désordres, et cela même lors d'une faible exposition [5]. Ainsi, une altération du développement des réflexes suite à une exposition in utero à de faibles doses a été observée chez des rats nouveau-nés (insecticides de type propoxur, carbamates [6]) comme chez le nouveau-né humain (pesticides organophosphorés [7]). De même, des difficultés d'apprentissage et une diminution de la mémoire à court terme ont été décrites chez des enfants exposés pendant et après la grossesse à des insecticides (revue [8]).

Au regard des effets délétères que pourraient jouer certains pesticides sur le développement neurologique, comportemental et/ou physiologique, et par conséquent sur le potentiel futur de l'enfant, il apparaît essentiel de mieux savoir quantifier l'exposition in utero aux pesticides, et comprendre l'origine de cette exposition.

Selon les sources d'exposition (professionnelle, alimentaire, environnementale) et les propriétés physicochimiques des molécules, la pénétration des pesticides dans l'organisme peut se faire par voie cutanée, respiratoire ou digestive, rendant d'autant plus complexe la détermination de l'exposition. De même, des mesures de la *dose externe* (air, eau de boisson...) ne sont qu'imparfaitement corrélées avec la *dose interne* (mesurée dans les milieux biologiques) dont dépendent les effets de ces xénobiotiques. Il apparaît donc

nécessaire d'accéder directement à la dose interne, via des biomarqueurs d'exposition. Certaines études concernant les pesticides sont donc basées sur l'analyse de ces substances et de leurs métabolites dans les milieux biologiques tels que le sang, les urines, les cheveux ou le lait maternel. Ainsi, pour étudier l'exposition in utero aux xénobiotiques, ceux-ci peuvent être recherchés dans le sang du cordon ou bien dans l'urine néonatale. Toutefois, ces milieux biologiques ne reflètent que les expositions récentes (deux–trois jours) précédant l'accouchement. De plus, l'urine néonatale est difficile à collecter, et le sang du cordon n'est disponible que lors de la naissance, ce qui rend difficile l'organisation de son recueil.

Au contraire, le méconium [9], matrice biologique étudiée depuis les années 2000, reflète une exposition chronique. Formé à partir du troisième ou quatrième mois de grossesse dans le système digestif du fœtus, il est le réceptacle des expositions aux xénobiotiques via le sang et le placenta tout au long des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, et leur concentration augmente durant la grossesse. Plusieurs études ont montré que le méconium était métaboliquement inerte ; ainsi quand les métabolites de la cocaïne par exemple entrent dans le méconium, ceux-ci restent détectables sous leurs formes métabolisées [10]. Le méconium, au contraire de l'urine fœtale, n'est normalement pas excrété in utero.

Actuellement, le méconium est utilisé pour rechercher des métaux lourds, stupéfiants, alcool, tabac ou substituts nicotiques, médicaments... Très peu d'études l'ont utilisé comme témoin de l'accumulation des pesticides. Depuis 2000, seules quelques études ont été menées en ce sens [11,12]. À ce jour, aucune étude française n'a analysé l'exposition aux pesticides au travers de cette matrice.

Les objectifs de l'étude présentée ici sont donc :

- de déterminer les sources d'exposition aux pesticides pendant la grossesse ;
- d'analyser les relations avec les paramètres à la naissance ;
- d'utiliser le méconium comme marqueur biologique de l'imprégnation in utero.

Méthodes

Les couples mère–nouveau-nés ont été recrutés, entre janvier 2011 et janvier 2012, à raison d'une semaine de recrutement chaque mois de façon à tenir compte des variations saisonnières de l'utilisation des pesticides en agriculture. Onze des 16 maternités de Picardie ont participé à l'étude. Lors de leur séjour en maternité, un questionnaire concernant leur exposition aux pesticides pendant leur grossesse a été renseigné par les mamans participantes. Celui-ci comprend des informations concernant son environnement professionnel et

celui des membres du foyer (famille d'agriculteurs, vente de fleurs, horticulture, toiletage animalier, etc.), son domicile (type d'habitat, présence de jardin, de potager...), son alimentation et habitude de vie (végétarienne, jardinage de loisir, statut tabagique, soins aux animaux domestiques...).

Le méconium des enfants a été prélevé par l'équipe soignante de la maternité, et ce, jusqu'à l'apparition des selles. Les échantillons ont été conservés à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ et poolés pour chaque enfant avant analyse. Ce prélèvement a ensuite été analysé par une méthode LC-MS/MS mise au point par notre équipe [13] pour la recherche de pesticides. Dix-huit substances ont été recherchées dans cette matrice sur la base de leur toxicité connue, de leur utilisation en Picardie mais aussi sur leur devenir dans l'environnement et donc leur probabilité d'être retrouvées dans l'air et l'eau. Les pesticides sélectionnés sont le mancozèbe, l'isoproturon, le 2,4 MCPA (acide acétique 4-chloro-2-méthylphénoxy), des pyrèthrinoides (deltaméthrine, cyperméthrine, cyfluthrine) et des organophosphorés (chlorpyrifos, diazinon). Les métabolites communs ou spécifiques à ces substances mères ont également été recherchés.

Les paramètres cliniques morphologiques à la naissance ont été relevés. Il s'agit du terme (en semaines d'aménorrhées, SA), du poids (g), de la taille (cm) et du périmètre crânien (cm) de l'enfant. Des indicateurs de retard de développement fœtal ont été définis comme suit :

- prématurité si le terme était inférieur à 37 SA ;
- restriction de croissance fœtale pour le poids de naissance (RCF PN) si le poids de naissance (ajusté à l'âge maternel, au poids maternel, à la taille maternelle, au rang de naissance, à l'âge gestationnel et au sexe) était inférieur au cinquième percentile [14] ;
- restriction de croissance fœtale pour la taille de naissance (RCF TN) si la taille de naissance (ajustée à l'âge maternel, au poids maternel, à la taille maternelle, au rang de naissance, à l'âge gestationnel et au sexe) était inférieure au cinquième percentile [14] ;
- microcéphalie : si le périmètre crânien de naissance, ajusté à l'âge gestationnel et au sexe du bébé, était inférieur au cinquième percentile [14].

Une analyse statistique descriptive (logiciel SPSS®) a tout d'abord été réalisée concernant les caractéristiques de l'exposition (questionnaire et dosage dans le méconium) ainsi que sur les paramètres cliniques (moyennes et écart-type ou odds ratio et intervalle de confiance à 95 %). Des modèles de régression multiple pas à pas (linéaire et logistique) ont été utilisés pour étudier l'association entre l'exposition intra-utérine aux pesticides évaluée par questionnaire et les paramètres cliniques à la naissance. Tous les facteurs confondants connus sur ces paramètres cliniques à la naissance ont été pris en compte par ajustement. Les résultats sont présentés sous la forme moyenne \pm écart-type [extrêmes].

Résultats

Neuf cent quatre-vingt-treize couples mère-enfant ont été recrutés provenant à 46 % des maternités de l'Oise, à 12 % de l'Aisne et à 42 % de la Somme. Les mères avaient un âge moyen de 29 ± 5 [18–46] ans pour un IMC de $24,4 \pm 5,5$ [14,2–47,8]. Les nouveau-nés avaient un terme moyen de $39,5 \pm 1,3$ [32,3–42,0] SA, un poids de naissance moyen de $3\,340 \pm 491$ [1\,600–5\,030] g, une taille de naissance moyenne de $49,5 \pm 2,1$ [41,0–55,0] cm et un périmètre crânien de naissance moyen de $34,4 \pm 1,4$ [29,0–39,0] cm. Soixante-neuf pour cent des mères ont exercé une activité professionnelle pendant leur grossesse et 86 % d'entre elles résident dans une commune rurale (densité $< 2\,000\text{h}/\text{km}^2$). Enfin, presque 30 % des mères fumaient pendant leur grossesse et 28 % subissaient un tabagisme passif.

Association entre les sources d'exposition aux pesticides (évaluées par questionnaire) et les paramètres cliniques à la naissance

Terme et prématurité

L'exposition professionnelle paternelle aux pesticides est significativement associée à une diminution de l'âge gestationnel ($-0,7$ SA ; $p = 0,006$) et à une augmentation de la prématurité (OR : 3,3 [1–9,2] ; $p = 0,02$). Aucune des autres sources d'exposition maternelle (alimentaire, domestique ou environnementale) n'était associée à une différence significative pour le terme ou le risque de prématurité (Tableau 1).

Poids et RCF PN

L'exposition professionnelle maternelle aux pesticides est associée avec un risque accru de RCF PN (OR : 4,8 [1,2–18,5] ; $p = 0,02$). Le risque de RCF PN n'est associé à aucun des autres facteurs d'exposition domestique ou environnementale étudiés ni à l'exposition alimentaire aux pesticides. Les expositions aux antiparasitaires vétérinaires et aux produits d'entretien des plantes d'intérieur (insecticides et fongicides) étaient associées à une diminution du poids de naissance (-70 g, $p = 0,02$ et -160 g, $p = 0,005$; respectivement) (Tableau 2).

Taille et RCF TN

L'utilisation de produits antiparasitaires vétérinaires est associée à une diminution de la taille ($-0,2$ cm ; $p = 0,001$) du nouveau-né tout comme l'exposition aux produits d'entretien des plantes d'intérieur est associée à une diminution de cette taille de naissance ($-0,3$ cm ; $p = 0,016$). Une augmentation du risque de RCF TN (OR : 2,1 [1–3,8] ; $p = 0,003$) est associée à la résidence de la mère dans une commune urbaine pendant

Tableau 1 Associations entre l'âge gestationnel ou la prématurité et les différentes sources d'exposition intra-utérine aux pesticides.				
Variable	Âge gestationnel (SA)		Prématurité	
	<i>n</i>	Moyenne ± ET	Cas/témoins	OR (IC 95 %)
Échantillon total	924	39,3 ± 1,3	24/900	
Exposition professionnelle aux pesticides				
Mère				
Oui	21	39,2 ± 1,4	1/20	NA
Non	903	39,5 ± 1,3	23/880	Référence
Père				
Oui	80	38,8 ± 1,7**	6/74	3,3 (1,2–9,2)*
Non	844	39,5 ± 1,3	18/826	Référence
Exposition domestique aux pesticides				
Antiparasitaires humains				
Oui	307	39,6 ± 1,2	7/300	0,8 (0,3–2,0)
Non	617	39,4 ± 1,4	17/600	Référence
Antiparasitaires vétérinaires				
Oui	201	39,4 ± 1,4	6/195	1,2 (0,5–3,1)
Non	721	39,5 ± 1,3	18/703	Référence
<i>Manquants</i>	2		0/2	
Insecticides domestiques				
Oui	115	39,6 ± 1,2	3/112	1,0 (0,3–3,4)
Non	794	39,4 ± 1,3	20/774	Référence
<i>Manquants</i>	15		1/14	
Produits sur plantes d'intérieur				
Oui	35	39,4 ± 1,2	1/34	NA
Non	889	39,5 ± 1,3	23/866	Référence
Produits de jardinage				
Oui	156	39,5 ± 1,2	2/154	NA
Non	754	39,5 ± 1,3	21/733	Référence
<i>Manquants</i>	14		1/13	
Exposition environnementale aux pesticides				
Proximité d'un champ (<1 km)				
Oui	490	39,4 ± 1,4	17/473	2,1 (0,8–5,4)
Non	356	39,6 ± 1,3	6/350	Référence
<i>Manquants</i>	78		1/77	
Proximité d'espace vert				
Oui	660	39,5 ± 1,3	19/641	1,8 (0,6–5,3)
Non	244	39,5 ± 1,3	4/240	Référence
<i>Manquants</i>	20		1/19	
Proximité d'une autoroute, des voies ferrées, ou d'un aéroport				
Oui	339	39,5 ± 1,3	8/331	0,9 (0,4–2,2)
Non	571	39,5 ± 1,3	15/556	Référence
<i>Manquants</i>	14		1/13	
Niveau d'urbanisation				
Rural	714	39,4 ± 1,4	21/693	Référence
Urbain	123	39,6 ± 1,3	1/122	NA
<i>Manquants</i>	87		2/85	

(Suite page suivante)

Tableau 1 (suite)				
Variable	Âge gestationnel (SA)		Prématurité	
	n	Moyenne ± ET	Cas/témoins	OR (IC 95 %)
Échantillon total	924	39,3 ± 1,3	24/900	
Alimentation totale				
Fruits et légumes				
Jamais ou presque jamais	16	39,3 ± 1,4	0/16	NA
Pas tous les jours	298	39,5 ± 1,3	8/290	Référence
Tous les jours	333	39,4 ± 1,3	10/323	1,1 (0,4–2,9)
Plusieurs fois par jour	272	39,6 ± 1,3	6/266	0,8 (0,3–2,4)
<i>Manquants</i>	5		0/5	
Céréales				
Jamais ou presque jamais	4	39,7 ± 0,5	0/3	NA
Pas tous les jours	162	39,4 ± 1,2	3/159	Référence
Tous les jours	488	39,5 ± 1,4	15/473	1,7 (0,5–5,9)
Plusieurs fois par jour	260	39,5 ± 1,3	6/254	1,3 (0,3–5,1)
<i>Manquants</i>	79		0/79	
Soja				
Jamais ou presque jamais	833	39,5 ± 1,3	22/811	Référence
Pas tous les jours	55	39,1 ± 1,6	2/53	NA
Tous les jours	7	39,6 ± 1,3	0/7	NA
Plusieurs fois par jour	6	40,0 ± 1,3	0/6	NA
<i>Manquants</i>	92		0/92	
Produits laitiers				
Jamais ou presque jamais	7	39,6 ± 0,7	0/7	NA
Pas tous les jours	105	39,4 ± 1,1	2/103	Référence
Tous les jours	399	39,4 ± 1,3	10/389	1,3 (0,3–6,1)
Plusieurs fois par jour	405	39,5 ± 1,4	12/393	1,6 (0,4–7,1)
<i>Manquants</i>	8		0/8	
Viande				
Jamais ou presque jamais	22	39,5 ± 2,0	1/21	NA
Pas tous les jours	338	39,5 ± 1,2	4/334	Référence
Tous les jours	458	39,4 ± 1,4	16/442	3,0 (1,0–9,1)
Plusieurs fois par jour	88	39,5 ± 1,6	3/85	3,0 (0,7–13,4)
<i>Manquants</i>	87		0/87	
Poisson et fruits de mer				
Jamais ou presque jamais	228	39,4 ± 1,2	7/221	Référence
Pas tous les jours	649	39,5 ± 1,3	16/633	0,8 (0,3–2,0)
Tous les jours	25	39,1 ± 1,6	1/24	NA
Plusieurs fois par jour	8	40,2 ± 1,1	0/8	NA
<i>Manquants</i>	83		0/83	
Œuf				
Jamais ou presque jamais	160	39,4 ± 1,3	6/154	Référence
Pas tous les jours	736	39,5 ± 1,3	18/718	0,6 (0,3–1,6)
Tous les jours	13	39,3 ± 1,7	0/13	NA
Plusieurs fois par jour	4	39,5 ± 2,1	0/4	NA
<i>Manquants</i>	80		0/80	
Alimentation biologique				
Fruits et légumes				
Jamais	481	39,4 ± 1,4	13/468	0,6 (0,2–1,9)
Parfois	347	39,6 ± 1,2	7/340	0,5 (0,1–1,6)

(Suite page suivante)

Tableau 1 (suite)				
Variable	Âge gestationnel (SA)		Prématurité	
	<i>n</i>	Moyenne ± ET	Cas/témoins	OR (IC 95 %)
Échantillon total	924	39,3 ± 1,3	24/900	
Le plus souvent	91	39,3 ± 1,5	4/87	Référence
<i>Manquants</i>	5		0/5	
Produits laitiers et œuf				
Jamais	607	39,5 ± 1,3	17/590	1,8 (0,2–13,9)
Parfois	247	39,5 ± 1,3	6/241	1,6 (0,2–13,3)
Le plus souvent	64	39,5 ± 1,3	1/63	Référence
<i>Manquants</i>	6		0/6	
Viande				
Jamais	773	39,5 ± 1,3	21/752	Référence
Parfois	124	39,5 ± 1,3	2/122	NA
Le plus souvent	18	39,2 ± 1,4	1/17	NA
<i>Manquants</i>	78		0/78	

ET : écart-type ; OR (IC 95 %) : odds ratio (intervalle de confiance à 95 %) ; NA : pas d'OR car le nombre des cas inférieur à 3.
 Les modèles de régression multiple pour l'âge gestationnel et pour la prématurité sont ajustés au diabète, à l'hypertension artérielle, au tabagisme et au niveau d'éducation de la mère et au sexe du bébé.
 En gras : Associations multivariées significatives (* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,05$).

leur grossesse. Le risque de RCF TN n'est pas associé à l'exposition alimentaire aux pesticides (Tableau 2).

Périmètre crânien et microcéphalie

Aucune association significative n'est retrouvée entre le périmètre crânien de naissance ou la microcéphalie et les autres sources d'exposition aux pesticides étudiées (professionnelle, alimentaire) (Tableau 2).

Dosage des pesticides dans le méconium

À ce jour, les pesticides ont été recherchés dans 462 méconiums de cette cohorte. Les principaux résultats concernant le pourcentage de détection, la moyenne et l'étendue des concentrations de chaque composé sont présentés dans le Tableau 3. Parmi les 18 composés recherchés, deux n'ont jamais été retrouvés : chlorpyrifos et diéthyl thiophosphate.

Les composés les plus fréquemment retrouvés sont les dialkylphosphates, métabolites des pesticides organophosphorés, et principalement le DMTP (diméthyl thiophosphate) et le DEP (diéthylphosphate) [qui ont été détectés dans respectivement 58,7 et 37,5 % des échantillons]. Les deux métabolites du mancozèbe (métabolites non spécifiques), EU (éthylène urée) et ETU (éthylène thio-urée), étaient également fréquemment détectés puisqu'on les retrouvait dans respectivement 27,3 et 26,4 % des échantillons de méconium analysés. À noter également que la cyperméthrine et la cyfluthrine, pesticides parents de la famille des

pyréthrinoïdes, qui ne sont détectées que dans environ 6 % des cas, sont cependant mesurées à des concentrations importantes pouvant atteindre 1 168,7 ng/g dans le cas de la cyfluthrine. Les concentrations moyennes calculées sur les échantillons positifs étaient donc également élevées avec des valeurs de respectivement 435,2 ng/g pour la cyfluthrine et 234,6 ng/g pour la cyperméthrine. Les autres pesticides parents n'ont été détectés qu'en faibles proportions et à des concentrations basses, souvent en dessous des limites de quantifications.

La contribution des principaux contaminants mis en évidence par les analyses de méconium est représentée sur la Figure 1. Si le DMTP reste le composé majoritaire, des échantillons extrêmes possèdent dans 5 à 10 % des cas des concentrations très nettement supérieures. Ces valeurs extrêmes pourraient peut-être correspondre à des familles directement exposées à une source importante de pesticides.

Discussion

Notre étude a examiné dans un échantillon de la population générale la relation entre l'exposition parentale aux pesticides autodéclarée et le développement fœtal.

La diminution du poids de naissance avec l'exposition professionnelle maternelle aux pesticides observée dans notre étude a été également mise en évidence dans les études de Savitz et al. aux États-Unis (1989) [15] et Wohlfahrt-Veje et al. au Danemark [16]. Toutefois, les différences en termes

Tableau 2 Associations entre poids (PN), taille (TN), périmètre crânien (PC) de naissance, restriction de croissance fœtale (RCF) associée et les différentes sources d'exposition intra-utérine aux pesticides.

Variable	PN (g)		RCF PN		TN (cm)		RCF TN		PCN (cm)		Microcéphalie	
	n	Moy ± ET	Cas/ témoins	OR (IC 95 %)	n	Moy ± ET	Cas/ témoins	OR (IC 95 %)	n	Moy ± ET	Cas/ témoins	OR (IC 95 %)
Échantillon total	932	3 340 ± 492	42/786		922	49,5 ± 2,1	56/764		911	34,4 ± 1,4	34/822	
Exposition professionnelle aux pesticides												
Mère												
Oui	19	3 177 ± 521	3/14	4,7 (1,2–18,5)*	19	49,5 ± 1,9	2/15	NA	21	34,5 ± 1,7	2/36	NA
Non	913	3 343 ± 491	39/772	Référence	903	49,5 ± 2,1	54/749	Référence	890	34,4 ± 1,4	32/786	Référence
Père												
Oui	83	3 213 ± 517	1/96	NA	79	49,3 ± 2,0	1/67	NA	79	34,2 ± 1,6	4/70	1,3 (0,5–4,2)
Non	849	3 353 ± 488	41/690	Référence	843	49,5 ± 2,1	55/697	Référence	832	34,4 ± 1,4	30/752	Référence
Exposition domestique aux pesticides												
Antiparasitaires humains												
Oui	309	3 397 ± 477	11/241	0,8 (0,4–1,6)	309	49,8 ± 2,0	19/252	1,0 (0,6–1,9)	305	34,5 ± 1,4	9/276	0,7 (0,3–1,5)
Non	623	3 312 ± 497	31/545	Référence	613	49,3 ± 2,1	37/512	Référence	606	34,3 ± 1,4	25/546	Référence
Antiparasit. vétérinaires												
Oui	206	3 286 ± 520*	10/177	1,1 (0,5–2,3)	201	49,3 ± 2,1**	9/173	0,7 (0,3–1,4)	193	34,3 ± 1,5	8/175	1,1 (0,5–2,6)
Non	724	3 358 ± 482	31/608	Référence	719	49,5 ± 2,1	46/590	Référence	717	34,4 ± 1,4	26/646	Référence
Manquants	2		1/1		2		1/1		1		0/1	
Insecticides domestiques												
Oui	120	3 373 ± 472	4/95	0,8 (0,3–2,2)	115	49,5 ± 1,9	8/88	1,3 (0,6–2,9)	115	34,4 ± 1,3	7/99	1,9 (0,8–4,4)
Non	796	3 338 ± 493	37/680	Référence	793	49,5 ± 2,1	46/666	Référence	781	34,4 ± 1,4	27/709	Référence
Manquants	16		1/11		14		2/10		15		0/14	
Plantes d'intérieur												
Oui	33	3 186 ± 464*	2/26	NA	35	49,2 ± 2,0*	4/26	2,2 (0,7–6,5)	33	34,2 ± 1,4	2/29	NA
Non	899	3 346 ± 492	40/760	Référence	887	49,5 ± 2,1	52/738	Référence	878	34,4 ± 1,4	32/793	Référence
Jardinage												
Oui	156	3 369 ± 479	2/136	NA	157	49,7 ± 2,2	9/130	0,9 (0,4–1,9)	149	34,6 ± 1,4	8/135	1,5 (0,7–3,5)
Non	762	3 337 ± 492	40/638	Référence	752	49,4 ± 2,1	47/623	Référence	748	34,4 ± 1,4	26/674	Référence
Manquants	14		0/12		13		0/11		14		0/13	

(Suite page suivante)

Tableau 2 (suite)

Variable	PN (g)		RCF PN		TN (cm)		RCF TN		PCN (cm)		Microcéphalie	
	n	Moy ± ET	Cas/ témoins	OR (IC 95 %)	n	Moy ± ET	Cas/ témoins	OR (IC 95 %)	n	Moy ± ET	Cas/ témoins	OR (IC 95 %)
Échantillon total	932	3 340 ± 492	42/786		922	49,5 ± 2,1	56/764		911	34,4 ± 1,4	34/822	
Exposition environnementale aux pesticides												
Proximité d'un champ (< 1 km)												
Oui	490	3 328 ± 491	25/411	1,2 (0,6-2,4)	491	49,6 ± 2,1	32/404	1,0 (0,6-1,8)	487	34,4 ± 1,4	20/437	1,3 (0,6-2,8)
Non	359	3 352 ± 486	15/304	Référence	350	49,3 ± 2,0	22/289	Référence	345	34,4 ± 1,4	11/314	Référence
<i>Manquants</i>	83		2/71		81		2/71		79		3/71	
Proximité d'espace vert												
Oui	663	3 365 ± 498	26/564	0,6 (0,3-1,1)	655	49,6 ± 2,2*	42/541	1,1 (0,6-2,1)	644	34,5 ± 1,4	21/586	0,7 (0,3-1,3)
Non	250	3 275 ± 470	16/204	Référence	249	49,2 ± 1,9	14/206	Référence	249	34,2 ± 1,4	12/219	Référence
<i>Manquants</i>	19		0/18		18		0/17		18		1/17	
Proximité voie transport												
Oui	344	3 380 ± 523	15/259	0,9 (0,5-1,8)	339	49,6 ± 2,1	23/276	1,2 (0,7-2,9)	332	34,4 ± 1,4	344	3 380 ± 523
Non	573	3 317 ± 470	27/484	Référence	570	49,4 ± 2,1	33/477	Référence	565	34,5 ± 1,4	22/508	Référence
<i>Manquants</i>	15		0/13		13		0/11		14		0/13	
Urbanisation												
Rural	717	3 330 ± 496	29/603	Référence	726	49,5 ± 2,1**	34/606	Référence	722	34,4 ± 1,4	24/649	Référence
Urbain	125	3 384 ± 492	5/109	1,1 (0,4-2,8)	119	49,1 ± 2,0	15/93	2,9 (1,5-5,5) **	114	34,4 ± 1,5	9/102	2,4 (1,1-5,3)
<i>Manquants</i>	90		0/54		77		7/65		75		1/71	

Moy : moyenne ; ET : écart-type ; OR (IC 95 %) : odds ratio (intervalle de confiance à 95 %) ; NA : pas d'OR car le nombre des cas inférieur à 3.

En gras : associations multivariées significatives (**p* ≤ 0,05 ; ***p* ≤ 0,01). Certains RCF n'ont pu être calculés en cas de données manquantes, expliquant l'effectif plus faible dans la colonne RCF par rapport à la donnée considérée.

Tableau 3 Résultats obtenus sur les 462 échantillons de méconium de la cohorte MecosExpo : concentrations mesurées, fréquence de détection et gamme de concentrations (en ng/g de méconium sec).

Composés	Organophosphates						Phényl urées			
	Pesticides		Métabolites		Pesticides		Pesticides		Métabolites	
	Malathion	Chlorpyrifos	Diazinon	DMP	DMTP	DEP	DETP	DMDTP	Isopro-turon	Desmethylisopro-turon
Moyenne	Traces	ND	0,2 ng/g	349,0 ng/g	527,8 ng/g	36,2 ng/g	ND	75,6 ng/g	Traces	0,3 ng/g
Gamme de concentration	Traces	ND	0,1–1,3 ng/g	16,4–1 931 ng/g	13,7–5 043 ng/g	2,1–287,7 ng/g	ND	25–216,4 ng/g	Traces	0,1–1,3 ng/g
Fréquence de détection	0,4 %	ND	4,1 %	5,4 %	58,7 %	37,5 %	ND	1,1 %	3,5 %	1,7 %
Composés	Pyréthrinoides						Phénoxy herbicides			
	Pesticides		Métabolites		Pesticides		Métabolites (mancozèbe)		Pesticides	
	Delta-méthrine	Cyfluthrine	Cyperméthrine	DCCA	Propoxur	ETU	EU	MCPA		
Moyenne	358,3	435,2	234,6	15,3	Traces	125,4	133,6	25,1		
Gamme de concentration	25–1297	100–1169	100–684,7	10–51,4	Traces	2,5–1 392	13,9–1 068	1–73,4		
Fréquence de détection	0,9 %	6,3 %	6,5 %	6,1 %	4,1 %	26,4 %	27,3 %	0,7 %		

ND : non détecté ; DCCA : 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylic acid ; DEP : diéthylphosphate ; DETP : diéthylthiophosphate ; DMDTP : diméthylthiophosphate ; DMP : diméthylphosphate ; DMTP : diméthylthiophosphate ; ETU : éthylène thio-urée ; EU : éthylène thio-urée ; MCPA : 2-méthyl-4-chlorophénylacetic acid.

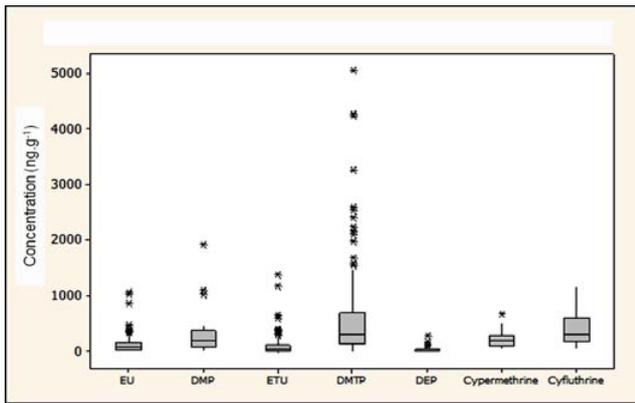


Fig. 1 Box plot des principaux contaminants mesurés sur l'ensemble des échantillons de méconium de la cohorte MecoExpo : médiane, étendue et valeurs extrêmes DEP : diéthylphosphate ; DMP : diméthylphosphate ; DMTP : diméthyl thiophosphate ; ETU : éthylène thio-urée ; EU : éthylène urée

de population étudiée, de mesure de l'exposition aux pesticides rendent difficiles les comparaisons.

Aucune influence significative de l'exposition alimentaire sur le développement fœtal, pourtant désignée par l'OMS comme source importante de l'exposition intra-utérine aux pesticides, n'a été observée dans notre étude. Dans les modèles statistiques ajustés, aucune association n'a été observée entre l'apport maternel alimentaire, total ou biologique, des différents aliments pendant la grossesse, et les paramètres cliniques du développement fœtal. Cela pourrait être expliqué par le caractère général des questions utilisées dans notre questionnaire qui n'était pas spécifiquement dédié à l'alimentation maternelle. En effet, notre questionnaire aborde l'apport alimentaire de la femme enceinte succinctement par rapport aux questionnaires exclusivement destinés à la nutrition. Par ailleurs, dans ce questionnaire, la mère était interrogée sur son comportement alimentaire dans une période où il est très susceptible d'être modifié. De plus, un biais de rappel existe puisque la mère est interrogée rétrospectivement. Il apparaît donc difficile, malgré l'absence de significativité, de conclure à partir de nos résultats à l'innocuité de l'exposition alimentaire aux pesticides.

Nous avons observé que l'exposition maternelle aux produits appliqués sur les plantes d'intérieur (insecticides et fongicides) était liée avec une diminution du poids de naissance. Par contre, nous n'avons pas trouvé d'association significative entre l'exposition maternelle aux produits de jardinage et les paramètres cliniques du développement fœtal. L'étude rétrospective de Petit et al., menée dans la région Bretagne, a également mis en évidence une association entre l'exposition aux insecticides domestiques utilisés dans les produits d'entretien des plantes, notamment les plantes d'extérieur, et la diminution du poids et du périmètre crânien de naissance [17]. Nos résultats concernant les pro-

duits des plantes d'intérieur (insecticides et fongicides) sont cohérents avec ces résultats.

Nous n'avons pas observé d'association significative entre l'exposition maternelle aux insecticides domestiques, aux antiacariens ou antimites (pour l'entretien des literies, des tapis...) et le développement fœtal. Cette observation est concordante avec celle de Petit et al. [17] concernant l'absence d'association avec le poids et le périmètre crânien. De même, nos résultats sont cohérents avec ceux des études de Berkowitz et al. [18] et de Whyatt et al. [19,20] conduites aux États-Unis. Ces études n'ont trouvé aucune association entre les utilisations autodéclarées de pesticides domestiques ou les niveaux de certains insecticides mesurés dans l'air ambiant personnel de la mère et dans le sang de cordon d'une part et le poids, la taille et le périmètre crânien de naissance d'autre part. Les pesticides domestiques identifiés par leur questionnaire étaient répartis dans trois groupes : il s'agissait de produits utilisés contre les cafards, les rongeurs ou « autres ». Dans notre questionnaire, la question liée à l'exposition maternelle aux insecticides domestiques englobe toutes les mesures appliquées par la mère elle-même ou une autre personne de la famille (spray, appât...), mais aussi les produits appliqués par les entreprises d'entretien de bâtiments.

Enfin, nous avons observé une association entre l'exposition maternelle aux antiparasitaires vétérinaires utilisés sur les animaux domestiques et une diminution du poids de naissance, mais aucune association pour les antiparasitaires humains. À notre connaissance, notre étude est la première à évaluer la relation entre l'exposition maternelle aux antiparasitaires humains et vétérinaires, et le développement fœtal.

L'étude MecoExpo est la première en France à s'intéresser aux dosages de pesticides dans le méconium de nouveau-né. Il n'existe à l'heure actuelle que très peu d'études dans le monde à avoir recherché les mêmes composés que nous dans le méconium : trois études américaines (données de population aux Philippines) et une en Grèce [12]. De plus, en ce qui concerne l'imprégnation du fœtus aux pesticides parents, les seules données existantes ont été obtenues sur une population rurale des Philippines [11]. À noter également que certaines études donnent leurs résultats en nanogramme par millilitre et d'autres en nanogramme par gramme, ce qui complique encore la comparaison directe des résultats. Pour les pesticides parents, les concentrations mesurées dans les trois études menées aux Philippines sont nettement supérieures à celles mesurées en Picardie. Cela peut s'expliquer par le fait que ces études ont ciblé des populations agricoles et donc particulièrement exposées aux pesticides, alors que la cohorte MecoExpo est représentative de la population générale. De plus, les usages, et particulièrement les doses appliquées, ne sont pas les mêmes entre ces deux pays. L'exposition des deux populations étudiées est donc très différente,

ce qui explique l'écart important observé concernant l'imprégnation du fœtus aux pesticides. Cependant, pour les deux dernières études (Bielawski et al. [21] et Ostrea et al. [11]), excepté pour le propoxur qui est le contaminant le plus largement détecté dans ces deux études, les pourcentages de détection observés en Picardie sont supérieurs à ceux observés aux Philippines. Cela peut probablement s'expliquer par les limites de quantification plus basses de notre méthode.

La contamination en métabolites des organophosphorés a été étudiée dans deux autres populations : une cohorte grecque [12] ciblant les populations rurales et une étude urbaine new-yorkaise [20]. Le principal contaminant observé dans la cohorte grecque est le DMP (92,1 % des échantillons), alors qu'il ne l'a été que dans 5 % des cas à New York ou en Picardie. En revanche, le DETP est présent dans tous les échantillons new-yorkais, alors que ce composé n'a jamais été détecté en Picardie. Le DEP est également mesuré dans 95 % des échantillons new-yorkais alors qu'il n'est présent que dans environ 37 % des échantillons picards et grecs. De manière générale, les concentrations mesurées dans les échantillons grecs sont relativement proches de celles mesurées en Picardie. En revanche, les concentrations mesurées à New York sont très largement supérieures à celles observées dans les deux autres études, avec des concentrations 300 fois plus élevées dans le cas du DETP. C'est donc la population la plus urbanisée qui présente les taux d'imprégnation les plus élevés. Cela peut laisser penser que la contamination de l'air intérieur en milieu fermé est plus importante que la contamination atmosphérique. Les concentrations élevées mesurées sur la population new-yorkaise reflètent plus une exposition liée au mode de vie plutôt qu'une exposition environnementale. Le mode de vie serait donc pour cette population un vecteur d'exposition plus important que son environnement extérieur et la contamination environnementale.

Cette étude présente certaines limites : même si le questionnaire est validé, il reste un outil déclaratif. Par ailleurs, le dosage de pesticides dans le méconium permet de refléter une exposition chronique, mais reste une technique innovante demandant un investissement important et donc lourd à reproduire en routine. L'étude MecoExpo tient compte de nombreux pesticides, sans se focaliser sur une substance, un type ou une famille. Cela permet de refléter une exposition « réelle » et de soulever des associations épidémiologiques, mais ne permet pas de poser des hypothèses physiopathologiques quant aux mécanismes d'actions des multiples molécules identifiées. Actuellement, l'analyse de l'ensemble des échantillons de méconium est en cours, ainsi que des dosages sur les cheveux maternels, permettant de refléter la dose interne reçue par la mère. Les corrélations entre famille de pesticides, exposition maternelle et retentissement fœtal devraient être disponibles au cours de l'année 2015.

Conclusion

L'étude MecoExpo met en évidence une association entre l'exposition parentale professionnelle aux pesticides et certains paramètres du développement fœtal. Pour la première fois en France un lien est observé entre l'usage déclaré d'antiparasitaires à usage vétérinaire et un faible poids de naissance. Notre questionnaire est un outil global de caractérisation de l'exposition prénatale aux pesticides qui couvre toutes les sources possibles de cette exposition. Des dosages sur les cheveux maternels, reflétant la dose interne reçue par la mère, devraient permettre des corrélations entre famille de pesticides, exposition maternelle et retentissement fœtal. De la même façon, un suivi à long terme de cette cohorte évaluera l'impact sur le développement du nourrisson.

Remerciements Les auteurs remercient l'ensemble des maternités ayant participé à l'étude ainsi que le réseau Périnatal de Picardie. Remerciements également à la Biobanque de Picardie pour le transport et la conservation des échantillons ainsi qu'à Mamadou Touré, statisticien sur cette étude. Merci enfin aux mamans pour leur participation.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Steenland K, Jenkins B, Ames RG, et al (1994) Chronic neurological sequelae to organophosphate pesticide poisoning. *Am J Public Health* 84:731–6
2. Bradman A, Whyatt RM (2005) Characterizing exposures to non-persistent pesticides during pregnancy and early childhood in the National Children's Study: a review of monitoring and measurement methodologies. *Environ Health Perspect* 113:1092–9
3. Grandjean P, Harari R, Barr DB, Debes F (2006) Pesticide exposure and stunting as independent predictors of neurobehavioral deficits in Ecuadorian school children. *Pediatrics* 117:e546–e56
4. Handal AJ, Harlow SD, Breilh J, Lozoff B (2008) Occupational exposure to pesticides during pregnancy and neurobehavioral development of infants and toddlers. *Epidemiology* 19:851–9
5. Holene E, Nafstad I, Skaare JU, Sagvolden T (1998) Behavioural hyperactivity in rats following postnatal exposure to sub-toxic doses of polychlorinated biphenyl congeners 153 and 126. *Behav Brain Res* 94:213–24
6. Rosenstein L, Chernoff N (1978) Spontaneous and evoked EEG changes in perinatal rats following in utero exposure to Baygon: a preliminary investigation. *Bull Environ Contam Toxicol* 20:624–32
7. Young JG, Eskenazi B, Gladstone EA, et al (2005) Association between in utero organophosphate pesticide exposure and abnormal reflexes in neonates. *Neurotoxicology* 26:199–209
8. Jurewicz J, Hanke W (2008) Prenatal and childhood exposure to pesticides and neurobehavioral development: review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health* 21:121–32
9. Hong Z, Günter M, Randow FF (2002) Meconium: a matrix reflecting potential fetal exposure to organochlorine pesticides and its metabolites. *Ecotoxicol Environ Saf* 51:60–4

10. Ostrea EM Jr, Romero A, Knapp DK, et al (1994) Postmortem drug analysis of meconium in early-gestation human fetuses exposed to cocaine: clinical implications. *J Pediatr* 124:477–9
11. Ostrea EM Jr, Bielawski DM, Posecion NC Jr, et al (2008) A comparison of infant hair, cord blood and meconium analysis to detect fetal exposure to environmental pesticides. *Environ Res* 106:277–83
12. Tsatsakis AM, Tzatzarakis MN, Koutroulakis D, et al (2009) Dialkyl phosphates in meconium as a biomarker of prenatal exposure to organophosphate pesticides: a study on pregnant women of rural areas in Crete, Greece. *Xenobiotica* 39:364–73
13. Berton T, Mayhoub F, Chardon K, et al (2013) Development of an analytical strategy based on UPLC-MS/MS for the measurement of different classes of pesticides and their metabolites in meconium: application and characterisation of fetal exposure in France. *Environ Res* (en révision)
14. Mamelle N, Boniol M, Rivière O, et al (2006) Identification of newborns with fetal growth restriction (FGR) in weight and/or length based on constitutional growth potential. *Eur J Pediatr* 165:717–25
15. Savitz DA, Whelan EA, Kleckner RC (1989) Self-reported exposure to pesticides and radiation related to pregnancy outcome: results from National Natality and Fetal Mortality Surveys. *Public Health Rep* 104:473–7
16. Wohlfahrt-Veje C, Main KM, Schmidt IM, et al (2011) Lower birth weight and increased body fat at school age in children prenatally exposed to modern pesticides: a prospective study. *Environ Health* 10:79
17. Petit C, Blangiardo M, Richardson S, et al (2012) Association of environmental insecticide exposure and fetal growth with a Bayesian model including multiple exposure sources: the PELAGIE mother-child cohort. *Am J Epidemiol* 175:1182–90
18. Berkowitz GS, Wetmur JG, Birman-Deych E, et al (2004) In utero pesticide exposure, maternal paraoxonase activity, and head circumference. *Environ Health Perspect* 112:388–91
19. Whyatt RM, Camann D, Perera FP, et al (2005) Biomarkers in assessing residential insecticide exposures during pregnancy and effects on fetal growth. *Toxicol Appl Pharmacol* 206:246–54
20. Whyatt RM, Garfinkel R, Hoepner LA, et al (2009) A biomarker validation study of prenatal chlorpyrifos exposure within an inner-city cohort during pregnancy. *Environ Health Perspect* 117:559–67
21. Bielawski D, Ostrea EM, Posecion NC, et al (2005) Detection of several classes of pesticides and metabolites in meconium by gas chromatography-mass spectrometry. *Chromatographia* 62:623–9