UCL

Université catholique de Louvain

Exposition aux pesticides domestiques durant l'enfance et la grossesse : Effets sur la santé

REVUE CRITIQUE DE LITTÉRATURE ET INFORMATION POUR LE MEDECIN GÉNÉRALISTE

Dr Stéphanie Cappuyns
Promoteur : Dr Gilles Colemonts

Université Catholique de Louvain
Année 2020-2021

Remerciements

La réalisation de ce travail n'aurait jamais été possible sans l'aide précieuse de nombreuses personnes.

Tout d'abord, je tenais à remercier Mme Thérèse Leroy pour ses précieux conseils lors de nos multiples contacts en visioconférence. Elle m'a aidé dans l'élaboration de la méthodologie.

Ensuite, je remercie chaleureusement Mme Charlotte Ziskos, bibliothécaire à l'UCL, sans qui ce travail n'aurait tout simplement pas été possible. Merci à elle pour ses nombreuses heures passées à m'aider à concevoir une équation de recherche pertinente.

Je remercie aussi mon promoteur, le Dr Gilles Colemonts, médecin généraliste à Fernelmont, pour nos discussions animées sur ce thème passionnant qu'est la médecine environnementale.

Je suis également reconnaissante envers le Dr Catherine Oblin, ma maître de stage, et Mme Anne-Sophie Collard, pour leurs conseils et la relecture de ce travail.

Et enfin, je remercie mon mari pour m'avoir soutenue tout au long de la réalisation de ce TFE.

Abstract

Contexte : Les pesticides se retrouvent partout, dans notre alimentation, notre eau de distribution, dans l'air mais ils sont aussi présents dans notre quotidien via les sprays insecticides, les produits pour les animaux domestiques, etc. Une question ressort donc de cela : ces produits ont-ils un effet sur la santé de nos enfants ? Qu'en est-il des femmes enceintes qui s'exposent à ces substances ?

Méthode : Une recherche de littérature dans PUBMED, EMBASE et SCOPUS a été effectuée entre janvier et mars 2021. Cette recherche portait sur les potentiels effets des pesticides domestiques sur la santé lors d'une exposition avant et pendant la grossesse, ainsi que durant l'enfance. Au total, 7 méta-analyses et revues systématiques ont été choisies pour être analysées dans ce travail.

Résultats : Les différentes études ont montré que l'utilisation des pesticides à la maison en période prénatale et durant l'enfance est liée à un risque statistiquement significatif de leucémie infantile, de lymphome et de tumeur cérébrale. De nombreuses études ont montré aussi un lien entre les organophosphorés et des troubles du développement neuro-psycho-moteur.

Conclusion : Malgré leurs nombreuses limites, les articles sélectionnés s'accordent sur les potentiels effets sur la santé qu'ont les pesticides en usage domestique. Le médecin généraliste se doit de développer plus de connaissances dans le domaine des soins préventifs et notamment dans la médecine environnementale.

Indexation/mots clés : QH1 : Santé environnementale ; QH11 : Pollution intérieure ; W78 : Grossesse ; QC12 : Enfant ; QD41 : Prévention primaire ; QT33 lecture critique de la littérature ; QS41 : Médecin de famille.

Abréviations

BHP : Barrière hémato-placentaire

LLA : Leucémie Lymphoïde Aiguë

LMA : Leucémie Myéloïde Aiguë

MA : méta-analyse

mOR : Summary odd ratio estimate

OR : Odds-Ratio

OP : Organophosphoré

PPP : Produits phytopharmaceutique

RR : Risque relatif

SNC : Système nerveux central

SNP : Système nerveux périphérique

SNA : Système nerveux autonome

SOR : Summary Odds-Ratio

TDAH : Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité

TC : Tumeur cérébrale

Table des matières

Remerciements 1

Abstract 2

Abréviations 3

Prologue 6

Introduction 7

Définitions et état des lieux 8

- Pesticides 8
- Effets sur la santé : Rapport de l'INSERM 8
- Usage domestique des pesticides 9
- Différentes voies d'expositions 9
- Autorisation de mise sur le marché 11
- L'effect cocktail 12

Expositions aux pesticides domestiques : effets sur la santé 13

- Méthodologie 13
- Résultats 16
  - A) Exposition avant et pendant la grossesse (prénatale) 16
  - B) Exposition après la grossesse (postnatale) 18
  - C) Exposition pré- et post-natale 20
- Discussion 22
  - A) Pourcentage des cancers pédiatriques 22
  - B) Mesure de l'exposition aux pesticides 23
  - C) Discussion de la méthode 25
  - D) Discussion des résultats 26
  - E) Que trouvons-nous dans nos produits ? 31
  - F) Principe de précaution 32
  - G) Avenir 33
  - H) Validation de l'hypothèse de travail 34

Conclusion 35

Postlogue 36

Bibliographie 37

Annexe 41

Annexe 1 : Tableau recapitulatif des différentes études intégrées dans ce travail 41
Annexe 2 : Evaluation des differentes Revues systématiques et méta-analyses.....43
Annexe 3 : Tableau récapitulatif des résultats 50
Annexe 4 : Affiche informative à destination des femmes enceintes 52

Prologue

Lors de ma première année d'assistanat, j'ai eu l'occasion de découvrir une nouvelle approche de la médecine : la médecine environnementale.

Malheureusement, lors de notre cursus en médecine, la médecine environnementale n'est pas du tout abordée. J'ai dû m'inscrire spécifiquement à un cours à option en première année d'assistanat pour avoir la chance de suivre les conférences données par le Dr John Pauluis, qui avaient pour but de nous sensibiliser aux facteurs environnementaux de la santé. Une phrase dite durant son cours m'a profondément marquée : « *Il en est de la responsabilité du médecin d'informer ses patients des risques sur sa santé liés à l'environnement* ».

Si nous analysons le code de déontologie de 2018, l'article 5 stipule : « *Le médecin est attentif à la prévention, à la protection et à la promotion de la santé* (1) »

Cela signifie que le médecin a pour objectif de prendre des mesures afin de protéger et favoriser la santé de son patient en lui permettant d'avoir l'occasion d'éviter certains problèmes de santé.

Un questionnement a donc surgi de tout cela : comment puis-je informer correctement mes patients si je n'ai pas moi-même les connaissances nécessaires ? Où puis-je trouver facilement l'information ? Comment interpeller le patient ?

Introduction

La médecine environnementale est omniprésente dans notre pratique quotidienne de par différentes problématiques comme la pollution atmosphérique, les composés organiques volatiles, les perturbateurs endocriniens, les pesticides, etc.

J'ai rencontré le Dr Gilles Colemonts qui m'a expliqué la situation à Fernelmont :
« En 2016, une habitante de Cortil-Wodon a interpellé les autorités communales via une lettre ouverte afin de faire part de son inquiétude car elle a recensé 16 cas de cancer dans son quartier dont 9 dans la même rue. Elle s'est demandé si les épandages des pesticides n'en n'étaient pas la cause (2). »

J'ai donc commencé à m'interroger également sur l'effet que les pesticides pouvaient avoir sur notre santé. J'ai contacté le Dr Sarah De Munck qui avait déjà abordé le sujet en 2019 à travers son TFE[1]. Elle m'a conseillé de cibler les pesticides utilisés couramment dans notre quotidien tels que les shampoings anti-poux, les bombes insecticides contre les insectes et les moustiques, les colliers antipuces et vermifuges pour les animaux de compagnie, les herbicides, les diffuseurs intérieurs, etc.
Ce travail étant dans la continuité du sien, je m'en suis inspirée afin de rédiger la trame de celui-ci.

En effet, à notre niveau de médecin généraliste, nous avons peu de conseils à apporter aux patients concernant les pesticides utilisés par les agriculteurs, hormis de manger bio. Cependant avec les produits utilisés à la maison, le médecin peut avoir un rôle de conseiller, et orienter au mieux les patients dans leurs choix. Nous avons, de par notre formation, l'habitude d'être dans le « curatif », la prévention n'est, à mon avis, pas assez mise en avant en médecine générale.
Ce TFE a donc pour objectif d'éclaircir les potentiels effets qu'ont les expositions aux pesticides en usage domestique en période pré- et post-natale sur la santé des jeunes enfants. Et ainsi de pouvoir mieux conseiller les patientes enceintes ainsi que les parents que je rencontre à l'ONE sur le risque lié à l'utilisation de certains produits phytosanitaires.

[1] De Munck S. Exposition aux pesticides : Effets sur la santé [TFE de master complémentaire en médecine générale]. Bruxelles : Université Catholique de Louvain – Faculté de Médecine ; 2019.

Définitions et état des lieux

PESTICIDES

Les pesticides *« sont utilisés en agriculture, dans les jardins des particuliers ou encore dans les lieux publics pour lutter contre des organismes vivants considérés comme « nuisibles »* (3). »

Le mot pesticide vient des mots latins : *caedere* = tuer et *pestis* = fléau.

Ils peuvent être divisés en 2 catégories (4) :

- Les produits phytopharmaceutiques (PPP) : produits de protections et/ou de lutte pour les plantes (herbicides, insecticides, fongicides, rodenticides, …).
- Les biocides : produits les plus souvent utilisés à l'intérieur (désinfectants, insecticides, produits de traitement du bois, …)

Dans ce travail, le terme pesticides regroupera donc les PPP ainsi que les biocides.

EFFETS SUR LA SANTÉ : RAPPORT DE L'INSERM

Le rapport de l'INSERM (5) de 2013, a fait plusieurs liens de présomption entre les pesticides et la santé. En voici les plus importants :

- Une présomption forte de lien entre une exposition professionnelle, et dans certains cas non professionnelle, et les lymphomes non Hodgkinien, les myélomes multiples, les cancers de la prostate et la maladie de Parkinson.

- Une présomption moyenne de lien entre exposition professionnelle et leucémies, maladie d'Alzheimer, troubles cognitifs, troubles de la fécondité et de la fertilité.

- Une présomption forte de lien entre expositions maternelles pendant la grossesse, professionnelles, résidentielles ou au domicile, les expositions dans l'enfance, et un risque accru de leucémie.

- Une présomption forte de lien entre exposition des enfants in utéro et divers autres effets néfastes : tumeurs cérébrales et malformations congénitales si exposition maternelle ; troubles du développement neurologique lors d'une exposition résidentielle ou par usage domestique surtout pour les pesticides organophosphorés pendant la grossesse.

USAGE DOMESTIQUE DES PESTICIDES

L'Anses (6) a réalisé une enquête entre juillet et novembre 2014 auprès de 1507 ménages français (France métropolitaine). L'enquête avait pour but de dresser un inventaire des produits pesticides utilisés à domicile et leurs modalités d'utilisation. Nous retiendrons différents points clés de cette étude :

- *75% des ménages ont utilisé au moins un produit pesticide dans les 12 mois précédant la date de l'enquête.*
- *Les précautions sont principalement appliquées lors de l'utilisation des produits contre les nuisibles des plantes d'extérieur et contre les poux mais celles-ci sont faiblement appliquées lors de l'utilisation contre les insectes volants ou rampants. Les gants ne sont quasiment jamais portés lorsque les ménages utilisent un répulsifs ou un insecticide contre les insectes volants ou les parasites externes. Environs 88% des ménages avouent ne jamais aérer et ne pas attendre avant de ré-entrer dans la pièce après l'application d'un produit contre les parasites externes des animaux domestiques.*
- *Le nombre de produits stockés dans un ménage peut parfois atteindre 10 ou 20 produits et sont essentiellement présents dans la cuisine et le garage. Ces produits sont surtout utilisés à l'intérieur de l'habitat, et ce sont surtout des insecticides (84%).*
- *Plus de 25% des ménages stockent au moins un produit interdit à l'usage au moment de l'enquête.*
- *Les substances les plus présentes dans les ménages sont les pyréthrinoïdes, du glyphosate ainsi que du fipronil.*

DIFFÉRENTES VOIES D'EXPOSITIONS

Dans ce travail, nous allons seulement nous intéresser aux pesticides présents à la maison mais n'oublions pas que nous sommes également exposés à ces différentes substances via la nourriture, l'eau de distribution ainsi que la dérive lors de l'épandage sur les champs.

Il existe 2 types d'exposition aux pesticides à la maison :

- Directe via l'utilisation résidentielle et/ou domestique : service de lutte antiparasitaire, utilisation de PPP à l'intérieur et l'extérieur, manutention via les animaux qui sont traités contre les puces par exemple, résidus qui se déposent dans l'air, sur les tapis et les jouets.
- Indirecte via l'exposition parentale (professionnelle ou non) : vêtements.

Selon Zahm et Ward (7), « *Les enfants sont exposés à des pesticides potentiellement cancérigènes en raison de leur utilisation dans les maisons, les écoles, d'autres bâtiments, les pelouses et les jardins, par la nourriture et l'eau potable contaminée, par la dérive des applications agricoles, la sur-pulvérisation ou le dégagement de gaz, et par l'exposition à la maison des parents exposés professionnellement aux pesticides. L'exposition parentale pendant la gestation de l'enfant ou même la préconception peut également être importante.* »

Une exposition aux pesticides durant la grossesse a été démontrée grâce à la présence de pesticides dans le sang et les cheveux de la mère qu'on retrouvait également dans le sang de cordon et le méconium du nouveau-né (8).

De par leurs comportements, les enfants en dessous de 6 ans sont plus particulièrement exposés aux résidus de pesticides car ils manipulent et portent régulièrement les objets à la bouche et cela jusqu'à 28 fois par heure (9). Il y a donc, chez les enfants, une double exposition : ingestion et absorption par la peau.

L'étude de Gurunathan et al. (10) a démontré que des résidus de chlorpyrifos[2] ont été détectés sur la surface des jouets jusqu'à 2 semaines après l'application. Une ré-application systématique de pesticides pourrait donc entraîner une accumulation sur les jouets et autres surfaces comme par exemple les oreillers, ce qui peut devenir une source d'exposition à long terme pour un enfant (10).

[2] Chlopyrifos : insecticide OP utilisé en usage professionnel et domestique. Interdit à la vente depuis janvier 2019.

Les produits phytosanitaires sont donc absorbés via les voies **digestives**, **cutanées** et **respiratoires**. En connaissant les multiples voies d'expositions, nous pouvons donc, en tant que généraliste, agir préventivement à différents niveaux.

AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

En Belgique, la mise sur le marché d'un biocide ou d'un PPP pour les particuliers est soumise au contrôle de l'inspection fédérale de l'environnement. Par contre, les produits utilisés par les professionnels (comme les agriculteurs) sont soumis au contrôle de l'AFSCA[3] (11).

C'est le demandeur doit démontrer que le pesticide peut être utilisé en toute sécurité. Pour cela, la substance active doit au préalable subir une série d'études par des institutions et laboratoires certifiés selon une méthodologie bien précise (12). Pendant longtemps, ces études ont fait partie du secret de fabrication du produit. Mais, le 16 janvier 2019, le Parlement Européen a estimé que : « *le public devrait avoir accès aux études utilisées dans les procédures d'autorisation* (13). »
L'approbation d'une substance active est réalisée au niveau européen et le produit contenant celle-ci est ensuite approuvé au niveau national (12).

Les biocides doivent également être autorisés et enregistrés pour être mis sur le marché belge (14). Le parlement européen (13) renseigne aussi que : *« ces substances sont autorisées uniquement si elles figurent sur une liste positive, tandis qu'une interdiction s'applique aux substances les plus toxiques, notamment celles qui sont cancérogènes, ont des effets néfastes sur la fertilité ou interfèrent avec les gènes ou les hormones (perturbateurs endocriniens) ».* Par contre, *« Conformément au principe de la reconnaissance mutuelle, une substance autorisée dans l'un des États membres pourra être utilisée dans l'ensemble de l'Union* (13). »

Des mesures doivent être prises pour que le biocide soit classé, emballé, étiqueté selon la loi belge. Lorsque le produit est destiné à la population générale, il doit contenir des composants propres à en prévenir la consommation et ne peut pas être attrayant pour les enfants (14).

[3] Agence Fédérale de la Sécurité de la chaîne alimentaire.

L'EFFECT COCKTAIL

Comme nous l'avons vu, les molécules sont étudiées individuellement. Cependant, quand nous achetons un produit, celui-ci contient souvent plusieurs substances actives auxquelles sont ajoutés des adjuvants.

L'effet cocktail est défini comme l'effet que peut avoir sur la santé le mélange de plusieurs substances (15). Deux substances mises ensemble peuvent par exemple donner une **réaction antagoniste** ou au contraire il peut se produire une **synergie** et donc potentialiser leurs effets. Par exemple, deux substances inoffensives à des doses faibles peuvent, une fois mélangées, devenir dangereuses pour la santé comme le mélange 17α-éthinylestradiol (qu'on retrouve dans certaines pilules contraceptives) et le TNC (un pesticide organochloré interdit mais persistant dans les sols) qui peuvent se fixer simultanément sur un même récepteur (PXR) (15). Ce récepteur contrôle l'expression de différents gènes impliqués dans la régulation de diverses fonctions physiologiques.
Lukowicz et al. (16) a également relevé cet effet cocktail chez la souris en incorporant 6 pesticides à des doses journalières tolérables dans l'alimentation standard des souris. Les souris nourries avec le mélange ont présenté un poids corporel et un taux de mortalité plus élevé, contrairement au groupe contrôle.

Cet effet cocktail n'est, cependant, pas étudié pour l'autorisation de mise sur le marché.

Expositions aux pesticides domestiques : effets sur la santé

MÉTHODOLOGIE

Une recherche de la littérature sur l'exposition aux pesticides en usage domestique et résidentiel et leurs effets sur la santé a été effectuée. La recherche a été réalisée dans 3 bases de données différentes : EMBASE, PUBMED et SCOPUS entre le 14 janvier 2021 et le 13 mars 2021. Quelques articles ont aussi été obtenus par « boule de neige ».

Il n'existe malheureusement pas de MESH spécifique aux pesticides utilisés uniquement en usage domestique. Les recherches avec le terme MESH « Pesticides » me donnant de trop nombreux résultats et, ayant eu des difficultés dans ma recherche de littérature, j'ai demandé de l'aide à une bibliothécaire de l'UCL.

D'abord, nous avons établi ensemble les concepts à intégrer, dont voici :

Concept 1	**Concept 2**	**Concept 3**
Pesticides	Usage domestique	Humain
Mots clés associés : - Herbicides - Insecticides - Résidus de pesticides - Polluants environnementaux	**Mots clés associés :** - Usage résidentiel - Maison - Jardin - Pelouse	
Anglais : - Pesticides - Herbicides - Residues, pesticides - Synergist, pesticide - Environmental polluants	**Anglais :** - Household products - Résidential - Domestic - Home - House - Garden - Lawn	**Anglais :** - Human - Safety assessment - Risk assessment

Ensuite, elle m'a aidée à créer une équation de recherche pertinente à introduire dans PubMed : ("Pesticides"[MeSH Terms] AND ("household products"[Title/Abstract] OR "herbicide"[Title/Abstract] OR "Household pesticides"[Title/Abstract] OR "household pesticide"[Title/Abstract] OR "home"[Title/Abstract] OR "garden"[Title/Abstract] OR "residential pesticide"[Title/Abstract] OR "residential pesticides"[Title/Abstract] OR "domestic"[Title/Abstract] OR "lawn"[Title/Abstract] OR "house"[Title/Abstract])) AND (humans[Filter]) NOT ("agricultural"[tiab] OR "agriculture"[tiab]).

Pour la recherche dans Scopus et Embase, nous avons utilisé les mots clés suivants : Pesticides; Household; Domestic; Home; Résidential en utilisant les opérateurs booléens AND et OR.

Au total, 6492 entrées ont découlé de ces recherches.

Les **critères d'inclusion** étaient : méta-analyses et revues systématiques, publiées entre 2010 et 2021, en anglais ou en français, et limitées aux humains.
Après application de ces filtres, nous diminuons la recherche à **113 références**.

Les **critères d'exclusion** étaient : articles combinant des études sur les humains et sur les animaux, articles n'ayant pas de lien avec la santé, articles avec des études discutant d'une intoxication aiguë lié aux mésusages, articles avec conflit d'intérêt, articles payants (non disponible via le proxy de l'UCL).

La recherche au départ s'étendait aux effets sur la santé dans la population générale. Après discussion avec une conseillère de l'UCL et au vu des articles trouvés, il nous semblait plus pertinent de présenter uniquement les résultats concernant une exposition pendant la grossesse et/ou l'enfance.

Un premier triage a donc été effectué selon le titre et/ou l'abstract où 99 articles ont été exclus sur base des différents critères d'exclusion.

Après retrait des doublons, nous obtenons **11 résultats**.

Après lecture des textes intégraux, nous avons retenu **7 méta-analyses et revues systématiques** (voir tableau récapitulatif en Annexe 1). Trois méta-analyses (Bailey et al. 2015, Turner et al. 2010 et Van Maele-Fabry et al. 2011) ont été exclues car elles ont été intégrées dans l'update de Van Maele-Fabry et al. de 2018.
Une autre méta-analyse (Gonzàlez-Alzaga et al. 2013) a été exclue car seules des études avec une exposition uniquement professionnelle étaient intégrées.

A noter que l'article de Bailey et al. de 2011 a été retenu bien que le terme professionnel soit utilisé. En effet, quand nous parlons d'exposition professionnelle, nous parlons bien d'une exposition lié au travail. Hors, dans cet article, le traitement a été effectué par un professionnel au domicile et ce sont donc bien les parents et les enfants qui sont exposés.

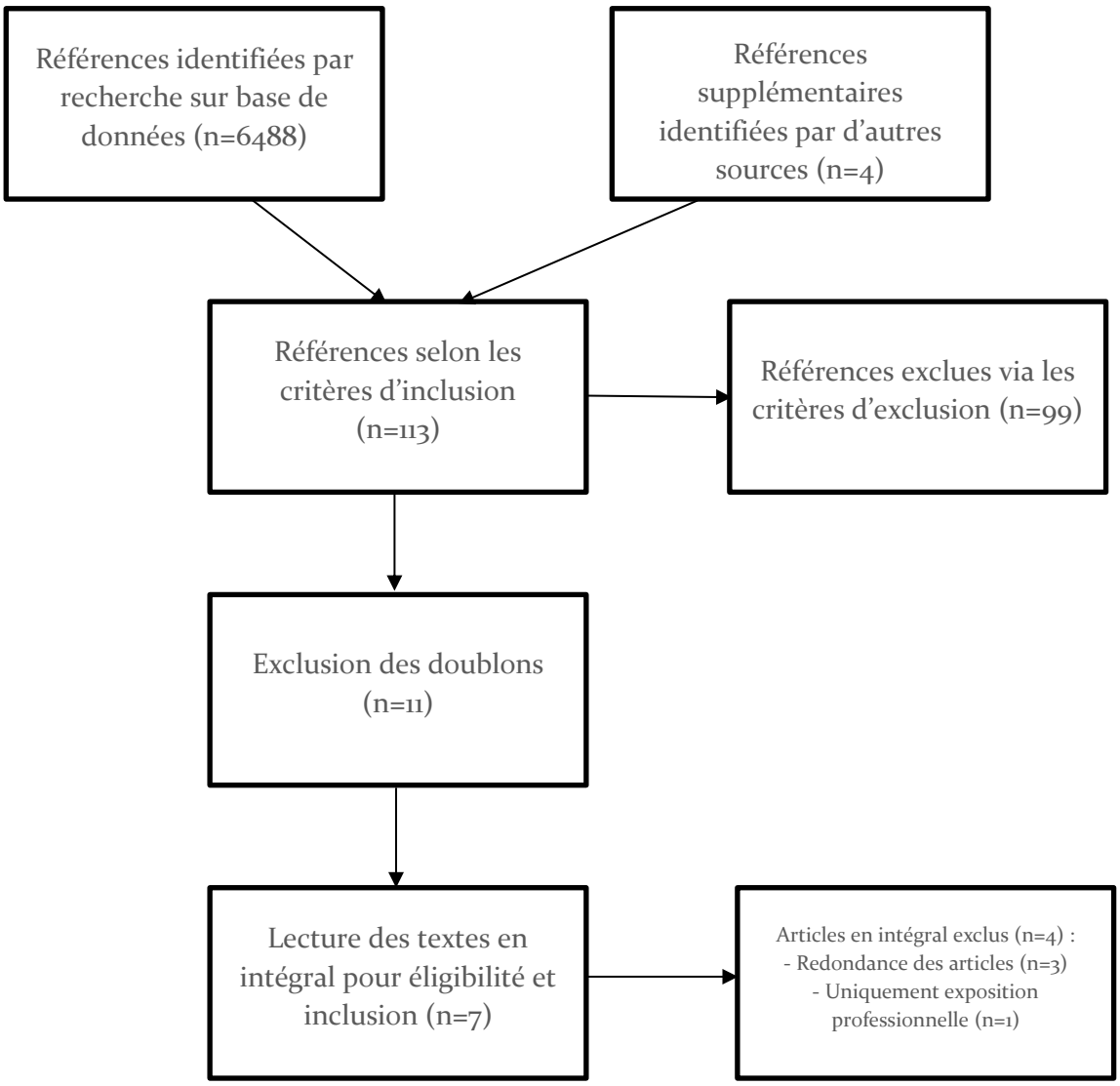


Fig. 1 : Diagramme de flux selon PRISMA (17).

Enfin, la pertinence des articles sélectionnés a été évaluée en les soumettant à une check-list d'évaluation critique des revues systématiques et synthèses de recherches selon le Joanna Briggs Institute (18). Celle-ci comporte 11 items qui évaluent la pertinence des articles. Les évaluations des différents articles se trouvent en Annexe 2.

RÉSULTATS

Tout d'abord, les résultats ont surtout montré un lien entre les pesticides et les **cancers pédiatriques** comme les leucémies, les lymphomes, les tumeurs cérébrales et rénales. Les résultats seront présentés par fenêtre d'exposition. Ils sont exprimés pour la plupart en Odds-Ratio (OR) qui correspond à un rapport de risque. Par exemple, un OR de 1,5 signifie que la personne exposée à la substance a 1,5 fois plus de risque de contracter la pathologie, cela correspond donc à une augmentation de 50% du risque.

Afin d'y voir plus clair, un tableau reprenant l'ensemble des résultats est repris en Annexe 3.

A) Exposition avant et pendant la grossesse (prénatale)

1. Tumeurs hématopoïétiques infantiles

Une méta-analyse conduite par Van Maele-Fabry et al. (19) en 2018 a observé un risque accru statistiquement significatif dans les trois groupes de **leucémies** (LLA, LMA et non spécifié) pour une exposition prénatale aux **insecticides à l'intérieur** de la maison et sans distinction de l'âge de l'enfant au moment du diagnostic.
Ils ont également mis en évidence un risque statistiquement augmenté de LLA lors d'une exposition avant la conception et une exposition prénatale aux herbicides (19).

Vinson et al. (20) ont rassemblé 25 études où des mères ont été exposées aux pesticides avant la naissance de l'enfant et ils ont obtenu un mOR de 1,48 (IC95% 1,26-1,75) pour la **leucémie infantile**. L'OR monte à 1,84 (IC95% 1,39-2,44) quand les deux parents sont exposés aux pesticides avant la naissance de l'enfant, mais ce résultat ne regroupe que 4 études (20).
Concernant les **lymphomes**, ils ont regroupé 5 études décrivant une exposition prénatale chez la mère donnant un OR à 1,53 (IC95% 1,22-1,91) (20). Ce qui est intéressant, c'est qu'une exposition du père avant et pendant la grossesse aux pesticides, donne un OR de 1 ,37 (IC95% 1,16-1,61) (20).
Cependant, ils n'ont pas obtenu de différence pour les 3 périodes périnatales (préconception, gestation et lactation), le nombre de données étant trop insuffisant sur ce point (20).

Bailey et al. (21) ont quant à eux fait leur propre étude cas témoin (Aus-ALL) avant de constituer une méta-analyse. Ils ont mis en évidence, dans leur étude, une faible preuve d'association entre la LLA et l'exposition aux traitements antiparasitaires professionnels avant la grossesse (OR 1,19 IC95% 0,83-1,69) et pendant la grossesse (OR 1,30 IC95% 0,86-1,97) (21).
Mais dans leur méta-analyse, 2 études ont montré un risque augmenté lors d'une exposition avant la grossesse avec un mOR 1,26 (IC95% 0,9-1,76) (21).
Enfin trois des quatre études de leur méta-analyse étaient en lien avec les traitements antiparasitaires pendant la grossesse, ceux-ci montraient un risque augmenté de **leucémie aiguë** (mOR 1,37 IC95% 1,00 – 1,88) (21).

2. *Tumeurs cérébrales*

Van Maele-Fabry et al. (22) ont rédigé une autre méta-analyse où ils se sont concentrés sur le risque de **tumeurs cérébrales** suite à l'exposition aux pesticides domestiques : ils ont conclu à une augmentation significative du risque avec un mOR de 1,26 (IC95% 1,08-1,46) lors d'une **exposition intérieure** en période prénatale. Cette méta-analyse regroupait 10 études. Un autre résultat de cet analyse regroupant 6 études montre une augmentation du risque de TC en cas d'exposition aux **insecticides** (mOR 1,26 IC95% 1,04-1,54) (22). Cette augmentation du risque est surtout observée pour les **gliomes** (mOR 1,31 IC95% 1,08-1,59)(22).

Vinson et al. (20) ont aussi mis en évidence dans leur méta-analyse un risque de TC avec une exposition du père (OR 1,49 IC95% 1,23-1,79) ainsi qu'avec une exposition des deux parents (OR 1,37 IC95% 1,08-1,76) en période prénatale.

3. *Effets neurodéveloppementaux*

Une revue systématique récente de 2019 de Sapbamrer et Hongsibsong (23), a montré l'effet des pesticides organophosphorés sur le **développement neurologique** des enfants. Neuf études ont montré une association entre l'exposition aux OP pendant la période prénatale et l'effet sur le développement neurologique chez le nouveau-né et le nourrisson (23). Certaines de leurs études ont établi une association positive entre les métabolites urinaires OP et le nombre de **réflexes néonataux anormaux** (23).

De plus, parmi les études intégrées dans cette méta-analyse, 14 études (dont 11 concernant une exposition prénatale) montraient un effet sur le développement neurologique des tout-petits et des enfants d'âge préscolaire (23). Par exemple, une des études de cette méta-analyse montre une corrélation entre l'augmentation du Chlorpyrifos dans le sang des nouveau-nés et le sang de cordon avec une diminution du **développement mental et psychomoteur**, et une augmentation des **TDAH** à l'âge de 3 ans (23).
Enfin, certains articles de cette méta-analyse ont démontré qu'une exposition prénatale aux OP diminue les fonctions cognitives, motrices, visuelles et spatiales (23).

B) Exposition après la grossesse (postnatale)

La méta-analyse de Chen et al. (24) montre une augmentation statistiquement significative pour tous les types de **cancers pédiatriques** (hématopoïétiques, cérébrales, tumeurs de Wilm's et neuroblastomes) lors d'une exposition aux **pesticides intérieurs** durant l'enfance avec un OR de 1,40 (IC95% 1,28-1,52). Ce résultat provenait d'une analyse de 20 études cas-témoins avec une faible hétérogénéité entre elles (I^2=5%). Ils ont également démontré la même tendance pour une exposition aux **herbicides extérieurs** (OR 1,35 IC95% 1,16-1,55) (24).
Par contre, ils n'ont pas fait de lien statistiquement significatif entre l'exposition aux insecticides extérieurs durant l'enfance et tous les types de cancers pédiatriques (24).

1. *Tumeurs hématopoïétique infantiles*

Chen et al. (24) montrent une corrélation entre les **leucémies infantiles** et l'exposition aux **insecticides intérieurs** durant l'enfance avec un OR de 1,47 (IC95% 1,26-1,72), ce risque augmente avec la fréquence d'utilisation et l'accumulation de plusieurs produits différents (OR 1,92 IC95% 1,27-2,89). Pour le sous-groupe des **leucémies aiguës**, ils ont regroupé 7 études montrant un lien avec une exposition à minimum deux pesticides donnant un OR de 1,55 (IC95% 1,38-1,75) (24). Une association a été aussi mise en évidence avec l'exposition aux herbicides extérieurs (OR 1,26 IC95% 1,10-1,44) (24). A propos des **lymphomes**, un lien a été établi avec l'exposition aux pesticides intérieurs (OR 1,43 IC95% 1,15-1,78) mais ce lien n'était pas significatif pour l'exposition aux pesticides extérieurs (24).

Vinson et al. (20) ont quant à eux montré une augmentation importante de **cancers hématopoïétiques** lorsque la mère était exposée aux pesticides après la naissance (OR 2,12 IC95% 1,17-3,84) mais cette méta-analyse ne regroupe que trois études.

Concernant l'étude cas-témoin de Bailey et al. (21), ils ont montré une faible preuve d'association entre la LLA et l'exposition à tous les traitements antiparasitaires après la naissance (OR 1,24 IC95% 0,93-1,65). Ces résultats se regroupent avec les résultats de leur méta-analyse qui rassemble deux études sur le sujet et donne un OR de 1,25 (IC95% 0,97-1,61) (21).

2. *Tumeurs cérébrales*

Dans la méta-analyse de Van Maele-Fabry et al. (22), ils décrivent une augmentation du risque lors d'une exposition aux **insecticides** avec un mOR de 1,32 (IC95% 1,09-1,59). Ce résultat regroupe 7 études cas-témoins et il n'y a pas d'incohérence entre les études (I^2=0%).

Vinson et al. (20) décrivent eux aussi une association entre l'exposition aux pesticides et le risque de tumeurs cérébrales. La méta-analyse regroupait 21 études où les mères étaient exposées après la naissance de l'enfant et ils ont obtenu un OR de 1,16 (IC95% 1,01-1,32) (20).

Par contre, Chen et al. (24) n'ont fait un lien que peu significatif entre l'exposition aux pesticides intérieurs durant l'enfance et le risque de tumeur cérébrale, ce risque était même diminué lorsqu'il ajoutait l'étude avec les traitements antiparasitaires professionnels (OR 1,11 IC95% 0,87-1,42). De plus, ils ont conclu à une absence d'association avec l'utilisation d'herbicides (24).

C) Exposition pré- et post-natale

1. *Cancers hématopoïétiques infantiles*

Lors de l'analyse des études qui sont regroupées dans la méta-analyse de Van Maele-Fabry et al. (19), tous les SOR sont supérieurs à 1 sauf pour l'exposition aux herbicides et le risque de LMA ainsi que les expositions infantiles entraînant des leucémies non spécifiques. Parmi les études de haute qualité, ils ont observé une augmentation du risque statistiquement significatif pour les **traitements des animaux de compagnie**, après une intervention par des professionnels, lors de **l'utilisation d'insectifuge contre les moustiques,** et pour les données combinées d'Amérique du Nord et des études internationales (19). Leur méta-analyse regroupant 15 études cas-témoins conclut à une augmentation statistiquement significative de **leucémie infantile** lors d'une exposition aux pesticides domestiques (SOR 1,57 IC95% 1,27-1,95) mais cette conclusion présente une forte hétérogénéité (I^2=73%) (19).
Concernant les **leucémies aiguës**, ils ont pu combiner 5 études cas témoins décrivant des cas de LMA et un risque majoré statistiquement significatif avec un SOR de 1,9 (Ic95% 1,35-2,67) (19). Ce risque est moindre pour la LLA avec un SOR de 1,42 (IC95% 1,13-1,8), ce résultat provient de la synthèse de 8 études cas-témoins (19).

La méta-analyse de Vinson et al. (20) montre une majoration de l'incidence des **leucémies** avec un OR de 1,23 (IC95% 1,14-1,32) et des **lymphome** avec un OR de 1,37 (IC95% 1,22-1,54). Mais dans le sous-groupe pour le risque de lymphome et l'exposition résidentielle, un lien a été mis en évidence lorsque la mère (OR 1,48 IC95% 1,23-1,80) ou le père (OR 1,35 IC95% 1,113-1.61) était exposée (20).
Parmi les études de cohorte, ils n'ont pas fait de lien entre l'exposition aux pesticides et le risque de leucémie ou de lymphome (20).

La conclusion de Aus-All, l'étude de Bailey et al. (21), apporte une preuve supplémentaire d'une augmentation modeste du risque de **LLA** associé à un traitement antiparasitaire professionnel surtout lorsque l'enfant était **âgé entre 2 et 3 ans au moment de l'exposition** ou si le traitement contre les termites s'est fait avant ou durant la grossesse. Cette conclusion est également la même pour leur méta-analyse où ils montrent un risque accru de LLA associé à un traitement antiparasitaire pendant la grossesse et les premières années de vie (OR 1,37 IC95% 1,08-1,75) (21).

2. *Tumeurs cérébrales*

Une fois encore, la méta-analyse de Van Maele-Fabry et al. (22) montre une association statistiquement significative entre l'exposition résidentielle aux pesticides et les **TC** chez les jeunes adultes et enfants lorsque les 18 études sont combinées (mOR 1,26 IC95% 1,13-1,40). Lors de l'analyse en sous-groupe, tous les mOR étaient supérieurs à 1 sauf pour la catégorie des fongicides et le traitement contre les poux (22).
Le mOR le plus élevé concerne l'exposition spécifique aux **traitements des animaux de compagnie** (mOR 1,43 IC95% 1,02-2,01) et les **traitements contre les puces et les tiques** (mOR 1,46 IC95% 1,05-2,05) mais ces résultats ne sont représentés que par un petit nombre d'études, respectivement 2 et 3 études (22). Le risque est surtout augmenté pour les **gliomes** avec un mOR de 1,30 (IC95% 1,09-1,55) (22).

Parmi les études de cohorte avec un RR inclus dans l'article de Vinson et al. (20), ils ne montrent pas de lien entre l'exposition aux pesticides et le risque de cancers cérébraux. Par contre, une méta-analyse montre une augmentation de l'incidence des **tumeurs cérébrales** (OR 1,22 IC95% 1,13-1,31) et du **neuroblastome** (OR 1,70 IC95% 1,14-2,51) (20).

3. *Tumeurs rénales et Tumeurs de Wilm's*

Chu et al. (25) ont rédigé une revue systématique et une méta-analyse sur les facteurs de risque périnataux et environnementaux associés à la tumeur de Wilm's. Dans cette méta-analyse, ils ont regroupé 4 études montrant une augmentation significative du risque de **tumeur de Wilm's** avec l'exposition aux pesticides (OR 1,37 IC95% 1,09-1,73) (25).

Vinson et al. (20) ont quant à eux, montré une légère augmentation mais non significative entre le risque de tumeurs rénales et l'exposition aux pesticides.

4. *Effets neurodéveloppementaux*

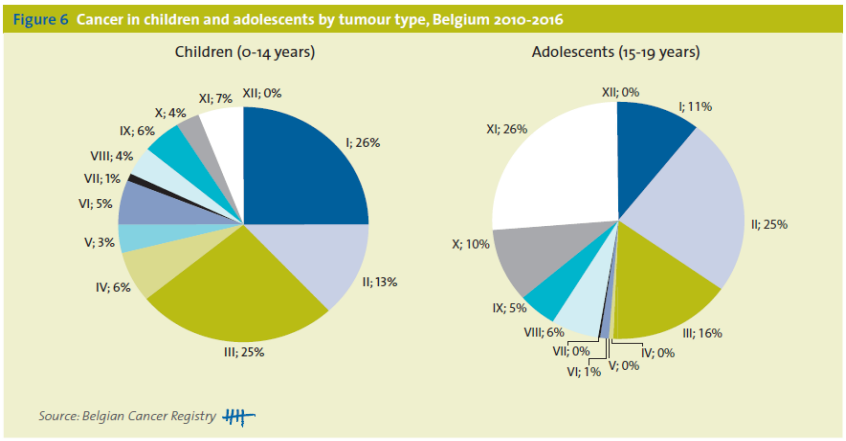
La revue systématique de Sapbamner et Hongsibsong (23) montre aussi que, chez les enfants en âge scolaire, 24 études ont trouvé une association avec l'exposition aux pesticides et le développement neurologique : 16 études concernaient une exposition prénatale et 8 études une exposition postnatale. Parmi elles, deux études rapportent une association positive entre l'exposition aux OP et **l'autisme** (23). L'exposition postnatale aux OP augmenterait aussi le risque de **TDAH** (23).

DISCUSSION

A) Pourcentage des cancers pédiatriques

Selon l'institut national du cancer américain : « *Aux USA, le cancer reste la principale cause de décès par maladie chez les enfants. Les cancers qu'on retrouve le plus souvent chez les enfants âgés de 0 à 14 ans sont les leucémies, les tumeurs cérébrales, et les lymphomes* (26). »

Selon le registre du cancer, en Belgique, chez les enfants entre 0 et 14 ans, nous retrouvons également le même trio de tête : les leucémies (I), les tumeurs du cerveau et du SNC (III), et les lymphomes (II) avec respectivement 26 %, 25% et 13% de l'ensemble des tumeurs pédiatriques (figure 2) (27).



I : Leucémie
II : Lymphome
III : Cerveau/SNC
IV : SN sympathique
V : Rétinoblastome
VI : Reins
VII : Foie
VIII : Os
IX : Tissus mous
X : Cellules germinales
XI : Carcinomes
XII : autres

Fig. 2 : Cancer in Children and Adolescents, Belgium 2004-2016, Belgian Cancer Registry, Brussels, 2019

B) Mesure de l'exposition aux pesticides

Les voies d'exposition (air, alimentation, eau de distribution) et d'absorption (digestive, cutanée, respiratoire) sont tellement multiples qu'il est très difficile d'établir un lien de cause à effet avec ce type de substance, car nous sommes tous exposés. Il est donc impossible de comparer un groupe exposé versus un groupe non exposé, et un biais de classification est inévitable. Cela peut donc induire une surestimation ou une sous-estimation de l'implication des pesticides sur notre santé.

D'ailleurs plusieurs études ont tenté de mesurer l'exposition de la population aux pesticides. Par exemple, la 2e partie de l'étude EXPOPESTEN[4] (28) a permis de mesurer l'exposition des enfants de 9 à 12 ans en analysant leur urine. Certains métabolites urinaires ont été détectés chez 100% des enfants, c'est notamment le cas pour les pesticides OP (28). Ils n'ont cependant pas fait de lien probant entre les concentrations de pesticide dans l'air et les concentrations urinaires probablement à cause de ces multiples voies d'exposition (28).

[4] Etude EXPOPESTEN (2018) : Etude belge qui avait pour objectif de fournir une première évaluation de l'exposition environnementale (non alimentaire) de la population wallonne aux pesticides.

Une revue de Morgan M.K. (29) a collecté des données de 15 études observationnelles sur l'exposition des enfants âgés de 5 mois à 17 ans aux insecticides pyréthrinoïdes à la maison. Au moins 7 pyréthroïdes différents ont été détectés dans les échantillons de lingettes, de poussière, d'aliments solides et dans l'air intérieur (29). Et du 3-PBA[5] a fréquemment été détecté dans les urines des enfants, ce qui confirme que la plupart des enfants échantillonnés ont été exposés à un ou plusieurs pesticides pyréthroïdes (29).

La plupart des études cas témoins reprises dans ce travail ont choisi d'évaluer l'exposition via un questionnaire standardisé et/ou un entretien ce qui induit inexorablement un **biais de rappel.** Par contre, Bailey et al. (21) ont choisi de questionner sur les traitements professionnels de lutte antiparasitaire afin d'établir une mesure d'exposition au domicile, inversement aux questionnaires habituels qui demandent toutes les utilisations de pesticides et qui sont donc moins précis.

Dans plusieurs méta-analyses, notamment comme dans celles de Van Maele-Fabry et al. (19, 22), l'évaluation se fait rétrospectivement après avoir établi le diagnostic. Il y a donc une longue période entre la première exposition aux agents potentiellement cancérogènes et la période d'investigation de l'exposition. Ce qui augmente aussi ce biais de rappel.

Les études regroupant un questionnaire d'utilisation auto-déclaré et la détection de métabolites urinaires ne montrent pas toujours une corrélation entre les deux. Cela pourrait aussi démontrer que nous sommes exposés via d'autres sources et que les questionnaires induisent un manque de détail sur l'utilisation des pesticides (19).

Quand on parle d'exposition, il est très difficile d'établir une notion de dose, de fréquence et de durée d'exposition.
Enfin, il est plus que probable que ceux qui utilisent des pesticides avant la naissance en utilisent aussi après la naissance de l'enfant. Il est donc difficile d'établir une fenêtre d'exposition critique spécifique (22).

[5] Acide 3-phénoxybenzoïde : métabolite urinaire qui indique l'exposition aux pyréthroïdes.

C) Discussion de la méthode

La recherche de littérature était complexe car seul le mesh « pesticide » existe. Le sujet étant récent, il n'existe pas de mesh adapté. C'est pourquoi, nous avons dû effectuer la recherche via des mots clés, ce qui accroît le risque de manquer certains articles.
Ce travail étant inévitablement non exhaustif, nous avons fait le choix de cibler l'effet, sur les enfants, des pesticides utilisés à la maison via une exposition chez les femmes enceintes ou chez les enfants eux-mêmes. De plus, étant seule à trier les articles et n'ayant pas fait de recherche dans la littérature grise, ce travail présente inexorablement un **biais de sélection.**

Les biais de sélection des différentes MA ont, pour la plupart, été évalués via une analyse de sensibilité. Pour la majorité, la robustesse des résultats n'a pas été mise en cause.
Nous sommes aussi soumis aux **biais de publication** dans l'ensemble des MA, car ceux-ci vont avoir tendance à choisir des articles montrant un lien statistique probant entre l'exposition aux pesticides et un effet sur la santé, et peu de méta-analyses ont fait une recherche dans la littérature grise. Néanmoins, la plupart des méta-analyses ont évalué ce biais de publication par un graphique en entonnoir inversé (funnel-plot) et un test d'Eggers.

La qualité de l'ensemble des revues systématiques et méta-analyses reprises dans ce travail est plutôt bonne, six articles présentent un score supérieur à 8/11 après soumission à la check-list du Joanna Briggs Institute (18). Seule la méta-analyse de Bailey et al. de 2011 (21) ne présente un score que de 5/11. Cela s'explique probablement par le fait qu'ils ont d'abord conçu leur propre étude cas-témoin (Aus-ALL), où ils ont comparé des cas exposés à un traitement de lutte antiparasitaire professionnel avec des cas non exposés pour déterminer un risque de LLA. Ensuite, ils ont rajouté 3 études à leur propre étude pour en faire une méta-analyse. Il y a très peu de précision sur la méthodologie effectuée : la date des recherches et la langue ne sont pas précisées, les mots clés sont peu appropriés et la recherche ne s'est limitée qu'à une seule base de données.

Cette méta-analyse a malgré tout été intégrée dans ce travail vu le peu d'articles trouvés.

Deux méta-analyses parmi les sept n'ont intégré qu'un faible nombre d'études, comme par exemple, seulement 4 études ont été intégrées dans les méta-analyses de Bailey et al. (2011) et de Chu et al. (2010). Donc, les résultats de ces 2 méta-analyses sont moins fiables car ils présentent un risque de sur- ou sous-estimation de l'effet.

Dans une grande partie des MA, l'hétérogénéité des résultats a été évaluée par le test de Cochran Q et la majorité de ceux-ci présente une faible hétérogénéité.

Enfin, il est très difficile d'établir un lien de causalité et de comparer les études entre elles car l'exposition et le risque dépendent de la fréquence d'utilisation et de la prise des mesures de précaution. Par contre, il est aussi important de rappeler, qu'en médecine environnementale, ce n'est pas la dose qui fait le poison et qu'il est donc difficile, voire impossible, d'établir une dose d'exposition tolérable. L'ensemble des études est donc soumis à de nombreux biais.

D) Discussion des résultats

Pour commencer, dans la méta-analyse de Chen et al. (24), ils font un lien entre l'exposition aux pesticides intérieurs et la plupart des cancers pédiatriques mais ils ne font pas ce lien avec l'exposition aux insecticides extérieurs. Cela pourrait s'expliquer par le fait que le groupe témoin est malgré lui exposé aux pesticides via la dérive des épandages agricoles. Il est alors difficile de trouver un groupe témoin non exposé. Le **biais de classification** est probablement à l'origine de cette absence de corrélation. De plus, cette méta-analyse présente plusieurs limites dont, notamment, le petit nombre d'études incluses. D'autres études sont donc nécessaires pour infirmer ou confirmer ces corrélations.

1. *Cancers hématopoïétiques*

Concernant les cancers hématopoïétiques, les méta-analyses de Van Maele-Fabry et al. (19) et de Vinson et al. (20) constatent les mêmes tendances avec une augmentation des risques de leucémie infantile en cas d'exposition pré- et postnatale aux pesticides. Cependant la méta-analyse de Vinson et al. (20) ne concerne pas exclusivement les pesticides utilisés en usage domestique, ils incluent également d'autres types d'expositions comme les expositions professionnelles et les expositions liées au lieu d'habitation à proximité d'une zone agricole. C'est d'ailleurs probablement cela qui explique que l'exposition du père, avant et pendant la grossesse, montre une augmentation du risque de lymphome : Le père exposé via son travail ramène les pesticides à la maison via ses vêtements.

Au sein des résultats de Bailey et al. (21), la majorité des résultats possèdent un OR proche de 1 avec des intervalles de confiance inférieurs à 1. Cela pourrait s'expliquer par le fait que, dans cet article, l'analyse porte uniquement sur l'exposition aux traitements de lutte antiparasitaire. Hors, comme nous l'avons vu plus haut, nous sommes aussi exposés aux pesticides via d'autres voies d'exposition, ainsi les enfants et parents dans le groupe témoin sont probablement également exposés à d'autres pesticides domestiques, ce qui biaise les résultats. De plus, cette méta-analyse n'intègre qu'un très petit nombre d'étude.
Néanmois, ils expliquent cette corrélation en citant Wiemels et Greaves : *« les traitements de luttes antiparasitaires semblent augmenter le risque de translocation t(12 ;21) (ETV6-Runx-1). A peu près 25% des enfants avec une LLA avec cellules pré-B sont porteurs de cette translocation t(12 ;21)* (30). »

Plusieurs articles parlent d'une augmentation du risque de leucémie infantile lors d'une exposition avant la grossesse mais nous n'avons aucune précision sur la notion de temps.

Chen et al. (24) montre une corrélation entre l'exposition aux insecticides intérieurs durant l'enfance et les leucémies infantiles mais, ce qui est intéressant, c'est que ce risque augmente avec la fréquence d'utilisation et l'accumulation de différents produits. Cela appuie la théorie de l'effet cocktail et le risque associé à l'utilisation de différents produits.
De plus, comme nous montrait aussi l'étude Pesti'Home (6), le nombre de produits stockés et donc potentiellement utilisés peut atteindre jusqu'à 20 produits différents.

Van Maele-Fabry et al. (19) ont, en 2018, fait un update en combinant 2 méta-analyses : la leur de 2011 et celle de Turner et al. (2010), ils ont ainsi intégré 15 études dans cette méta-analyse : 4 études des anciennes méta-analyses et 11 études récentes. De plus, une des études incluse (Bailey et al. 2015) est également elle-même une méta-analyse regroupant 12 études. Donc, leur conclusion concernant le lien entre leucémie infantile et l'exposition aux pesticides domestiques présente une forte hétérogénéité car le poids de l'étude de Bailey et al. (2015) représente à elle seule 80% du poids total.
La plupart de leurs SOR sont supérieurs à 1 mais ils ne mettent pas en lien l'exposition aux herbicides avec le risque de LMA (19). Cela pourrait encore une fois être expliqué par le fait que tous les enfants sont exposés aux pesticides à l'extérieur. Et c'est davantage à l'intérieur que se fait l'accumulation des pesticides.

2. *Tumeurs cérébrales*

Van Maele-Fabry et al. (22) ont également montré une relation entre l'exposition aux pesticides domestiques et le risque de tumeur cérébrale. Ces résultats sont aussi appuyés par une étude cas témoin récente (2017) de la cohorte française ESTELLE et ESCALE, qui apporte une preuve supplémentaire d'association entre l'utilisation domestique de pesticides en période prénatale et le risque de neuroblastome (31). Le rapport de l'INSERM (5) défend également cette relation en montrant que certains pesticides retrouvés dans les poussières (OP, Pyréthroïdes, Organochloré et Carbamates) sont censés atteindre le cerveau et induire des lésions de celui-ci. Ils supposent donc qu'une exposition néonatale à ces composées peut induire un changement dans la structure et/ou la fonction cérébrale. Ils ajoutent aussi que l'effet pro-oxydant pourrait modifier des enzymes clés dans les voies de signalisations qui sont impliquées dans la régularisation de la prolifération et de la survie des cellules (5).

Ce qui est interpellant dans la MA de Van Maele-Fabry et al. (22), c'est que, dans les analyses en sous-groupe, ils montrent un risque plus élevé lorsque les pesticides sont des traitements spécifiques pour les animaux de compagnie et les traitements contre les puces et les tiques, a contrario des traitements contre les poux (22). Cela coïncide avec l'étude Pesti'Home (6) qui montrait que la plupart des gens prenaient des précautions lors de l'utilisation d'un traitement anti-poux mais pas lorsqu'ils appliquaient un traitement contre les parasites de leurs animaux domestiques.

Il est difficile de comparer les résultats de la méta-analyse de Van Maele-Fabry et al. (22) avec celle de Vinson et al. (20) car ils incluent quelques études communes et ne présentent pas le même type d'exposition.
Pour rappel, Vinson et al. (20) englobent également les expositions professionnelles. Ils trouvent, une fois encore, une corrélation entre l'exposition du père en période prénatale et cette fois-ci le risque de tumeur cérébrale. Mais une étude de cette méta-analyse explique ce phénomène par *« un effet direct par atteinte des cellules germinales paternelles qui vont induire des dommages génétiques héréditaires ou des changements épigénétiques et donc altérer la fonction du gène* (32). »
De plus, dans cette MA de Vinson et al. (20), certains tests de sensibilité montrent une forte hétérogénéité et l'hypothèse d'un effet identique pour toutes les études a été rejetée, cela peut s'expliquer notamment par le fait qu'ils ont mélangé tous les types d'expositions et toutes les fenêtres d'expositions.

Pour rappel, Chen et al. (24) n'ont par contre pas vraiment fait de lien avec l'exposition aux pesticides à la maison durant l'enfance et le risque de tumeur cérébrale.
Contrairement à la méta-analyse de Van Maele-Fabry et al. (22), ils se sont uniquement concentrés sur l'exposition durant l'enfance. Mais plusieurs études ont montré que les pesticides passaient la BHP et que ce sont surtout les lésions structurelles faites au cerveau pendant la période in-utero qui sont potentiellement à l'origine de cet effet pro-cancérogène (5).
De plus, Chen et al. (24) n'ont intégré que 5 études et, parmi celles-ci, 4 ne précisaient pas où était utilisés les pesticides.

3. *Tumeurs rénales et Tumeurs de Wilm's*

En ce qui concerne les tumeurs rénales et tumeurs de Wilms, il existe une augmentation légère du risque mais elle est peu significative (20, 25). La méta-analyse de Chu et al. (25) ne regroupe seulement 4 études et possède de nombreux biais dont le biais de publication qui a été évalué comme important ; il existe donc un risque de sur- ou sous-estimation de la corrélation. De plus, les études incluses concernent aussi bien les expositions professionnelles que domestiques.

Cependant, une étude cas-témoin publiée en mars 2021 suggère un lien entre l'utilisation des pesticides domestiques par la mère pendant la grossesse et le risque de tumeur de Wilms (33).

4. *Effets neurodéveloppementaux*

Sapbamner et Hongsibsong (23) nous ont montré que les pesticides organophosphorés pouvaient avoir un effet sur le développement neuro-psycho-moteur des enfants. Il explique cela par un effet possible des OP au niveau cérébral en inhibant l'acétylcholine estérase et provoquant ainsi une augmentation de l'acétylcholine au niveau synaptique, ce qui peut induire une hyperstimulation des nerfs et muscles du SNC, SNP et SNA (23). Cette revue systématique montre néanmoins de nombreuses limites. Ils n'ont, par exemple, pas pris en compte les potentiels facteurs de confusion. De plus, nous sommes exposés à plusieurs toxiques dans la vie courante, il est donc difficile d'établir un lien de causalité et un risque de sous- ou surestimation de la causalité est possible.

5. *Les fenêtres d'expositions critiques*

Les fenêtres d'exposition critiques sont très difficiles à établir. Si l'on se base sur les études de Bailey et al. (21), ils nous montrent que les deux fenêtres critiques sont l'exposition pendant la grossesse et lorsque l'enfant est âgé entre 2 et 3 ans. L'ensemble des études reprises dans ce travail renforce aussi la théorie que la fenêtre d'exposition la plus critique est la période prénatale. Il peut donc être pertinent de nous inquiéter surtout d'une exposition chez les femmes enceintes et durant les 3 premières années de vie de l'enfant.

E) Que trouvons-nous dans nos produits ?

Au début de ce travail, j'avais contacté 3 pharmacies de la région wallonne afin de déterminer les produits les plus vendus pour les shampoings anti-poux, les colliers antipuces et les vermifuges. Je me suis également rendue dans un magasin de bricolage pour prendre connaissance de la composition de différents produits comme les sprays insecticides, produits de traitement du bois, rodenticides[6], etc.

Lors de cette recherche, j'ai pu observer à quel point il était difficile de prendre connaissance de la composition de certains produits et cela à cause de plusieurs facteurs : les écritures et les pictogrammes sont minuscules et peu mis en évidence, et nous devons souvent décoller une étiquette pour lire les mesures de précautions. Enfin, les vendeurs que j'ai croisés, semblaient avoir peu de connaissance sur le sujet et ne m'ont pas informé des mesures à prendre.

Voici donc quelques exemples de composition de produits utilisés couramment :

- Shampoux®, un shampoing antipoux. Ils ont une formule contenant 1% de **Perméthrine**[7].
- Frontline Combo®, de l'antipuce pour les chiens, contient du **Fipronil.**
- Advantage Chat®, de l'antipuce pour pour les chats, contient de l'**Imidaclopride.**
- COMPO Barrière Insect®, un spray insecticide, contient de la **Perméthrine 2g/kg.**

A titre d'information, le Fipronil est classé C (cancérigène probable) par l'EPA[8] (34). Quant à la Perméthrine, elle est reconnue comme perturbateur endocrinien en agissant comme un antagoniste des androgènes et elle montre des signes suggestifs d'un potentiel effet cancérigène (5, 34).

[6] Rodenticides : Produits de lutte contre les rongeurs.
[7] Insecticide chimique de la famille des pyréthroïdes.
[8] EPA : Agence américaine de protection de l'environnement.

Les herbicides domestiques sont interdits à la vente en Belgique depuis septembre 2018 mais, comme nous avons pu le voir dans l'étude Pesti'Home (6), un bon nombre de personnes possèdent encore chez eux des produits interdits à la vente et sont donc susceptibles de les utiliser.

F) Principe de précaution

Le principe de précaution est d'usage : « *Lorsque l'on soupçonne les effets graves ou irréversibles d'un produit sur l'environnement ou la santé humaine, il ne faut pas attendre d'en avoir la certitude scientifique absolue pour intervenir. Soit pour en bannir la fabrication, soit pour prendre les mesures réduisant au maximum toute exposition à ce produit. En d'autres termes, l'incertitude - que l'on sait fréquente dans les problématiques de santé et d'environnement - ne peut servir de prétexte pour reporter à plus tard la prise de mesures de prévention ou de protection* (35). »

Lors de la déclaration de Rio[9], 1 principe en lien avec ce principe de précaution peut être retenu :

> Principe 15 : « *Pour protéger l'environnement, des mesures de précaution doivent être largement appliquées par les Etats selon leurs capacités. En cas de risque de dommages graves ou irréversibles, l'absence de certitude scientifique absolue ne doit pas servir de prétexte pour remettre à plus tard l'adoption de mesures effectives visant à prévenir la dégradation de l'environnement* (36). »

L'Europe avait donné un délai de 5 ans aux différents pays pour établir un plan d'action afin de réduire l'utilisation des pesticides. Mais, en mai 2020, seul un peu moins d'un tiers des pays avait terminé son plan d'action (13). Ceci est interpellant et en tant que scientifique, nous devrions faire pression sur les autorités européennes ainsi que sur les politiques de santé publique pour que, d'une part, une législation plus sévère soit établie, et d'autre part, pour développer des mesures éducatives.

[9] Déclaration de Rio sur l'environnement et le développement lors de la conférence des Nations Unies sur l'environnement et le développement en juin 1992.

Cela afin de sensibiliser de façon plus importante les femmes en âge de procréer ou enceintes, ainsi que les personnes ayant des enfants en bas âge, sur les potentiels effets sur la santé qu'a l'utilisation des pesticides à la maison.

G) Avenir

Pour diminuer le biais de rappel qui est présent dans l'ensemble des études, Bailey et al. (21) proposent aussi de développer des biomarqueurs de l'exposition passée aux pesticides afin de ne plus se fier uniquement aux questionnaires.

La plupart des méta-analyses s'accordent sur l'importance d'accroître les connaissances sur la métabolisation des pesticides et d'explorer les mécanismes potentiels par lesquels l'exposition aux pesticides peut entraîner des cancers.
Il est important d'explorer davantage le phénomène gène-environnement via les phénomènes épigénétiques par lesquels les fonctions des gènes peuvent être altérées.

Van Maele-Fabry et al. (19) recommande d'étudier les conséquences des OP et pyréthroïdes in vitro et in-vivo avec des doses proches de celles que nous retrouvons dans les poussières de la maison et lors d'une exposition chronique et de longue durée.

Il serait intéressant de collaborer avec les vétérinaires pour qu'ils prennent aussi conscience que les produits qu'ils prescrivent peuvent avoir des potentiels effets sur la santé humaine. On pourrait réfléchir ensemble à des alternatives possibles aux colliers et pipettes antipuces.

Il existe des applications (comme Yuka® par exemple) qui permettent de scanner et ainsi découvrir ce que contiennent certains aliments et produits de beauté. Une piste serait donc d'avoir une application de ce genre afin de scanner les produits phytosanitaires et y découvrir plus facilement leurs compositions.

H) Validation de l'hypothèse de travail

L'ensemble des résultats semble nous montrer un lien entre l'usage des pesticides à la maison et leurs potentiels effets sur la santé. Il s'avère donc important de rester prudent surtout chez les femmes enceintes ou souhaitant l'être ainsi que chez les jeunes enfants.

Mais il est très difficile d'établir formellement ce lien, et cela pour différentes raisons. En effet, nous sommes tous exposés aux pesticides et les résultats dépendent de plusieurs facteurs de confusion comme le type d'utilisation des pesticides, la fréquence d'utilisation ainsi que la manière dont ils sont utilisés. Sans compter, qu'il est plus que probable que la génétique joue aussi un rôle.

A notre niveau de médecin généraliste, nous sommes limités dans les actions sur l'utilisation des pesticides dans le monde des agriculteurs même si ceux-ci font parfois de leur mieux pour en limiter l'usage. La société de surconsommation et de surproduction dans laquelle nous vivons actuellement pousse les agriculteurs à obtenir toujours un meilleur rendement.

Mais comme nous avons pu le voir, les agriculteurs ne sont pas les seuls responsables des potentiels effets des produits phytosanitaires sur notre santé. Le médecin a donc ici un rôle important à jouer. Il peut être aisé de conseiller rapidement nos patientes enceintes ou souhaitant l'être sur les différents produits qu'elles doivent éviter d'utiliser durant la grossesse. J'ai donc établi une fiche informative à remettre aux patientes enceintes ou souhaitant l'être ainsi qu'aux parents ayant des enfants en bas âge (voir Annexe 4).

Conclusion

La formation des médecins à la problématique de la médecine environnementale est primordiale. Je vois personnellement au travers de mes patients, de plus en plus de maladies et de cancers. L'environnement qui nous entoure n'y est probablement pas pour rien.

D'ailleurs, les différentes conclusions des articles se rejoignent pour exprimer le potentiel risque pour la santé des enfants qu'ont les pesticides utilisés à la maison. D'autant plus lorsque l'exposition se fait pendant la grossesse et chez les enfants en bas âge. Cependant, à cause des nombreux biais qui sont inévitables et des facteurs de confusion, il est très difficile d'établir un lien de causalité. Néanmoins, la problématique des pesticides doit faire partie de nos préoccupations.

Le médecin généraliste du futur devra faire face à une population de plus en plus exposée à des nouvelles substances et tout l'enjeu sera donc d'éviter de perdre un temps considérable dans les potentiels liens de causalité.

Postlogue

La réalisation de ce travail m'a donné le goût et l'envie de pousser mes connaissances dans la médecine environnementale et la médecine préventive. Je compte d'ailleurs me former via la SSMG à la médecine environnementale et peut-être devenir formatrice pour d'autres médecins via des GLEMs et/ou des Dodecagroupes©.

Pour moi, le meilleur moyen de guérir d'une maladie est justement d'éviter son apparition. Le médecin généraliste du 21e siècle n'est plus seulement un guérisseur mais a aussi un rôle important à jouer en matière de prévention. Nous devons nous adapter dans ce nouveau monde de plus en plus technologique qui nous entoure. De plus, d'un point de vue économique, il est beaucoup plus intéressant de prévenir que de guérir.

Les scientifiques ont un rôle crucial à jouer auprès des politiques pour faire bouger les choses, et c'est tous ensemble que nous pourrons induire un changement.

Bibliographie

(1) Code de déontologie médicale ; Chapitre 2 : professionnalisme, Art 5 (2018).

(2) Fernelmont : les pesticides provoquent-ils des cancers ? Le Vif [En ligne]. 16 juin 2016 [cité le 02 avril 2021]. Disponible : https://www.levif.be/actualite/belgique/fernelmont-les-pesticides-provoquent-ils-des-cancers/article-normal-512991.html

(3) Alain BLOGOWSKI, Encyclopædia Universalis [en ligne], « PESTICIDES » [cité le 02 avril 2021]. Disponible : https://www.universalis.fr/encyclopedie/pesticides/

(4) Aurélie Melchior. Comment se passer de pesticides à la maison et au jardin ? [Présentation PowerPoint]. Eco conso. Namur, 15 juillet 2020.

(5) Pesticides : effets sur la santé : Synthèse et recommandations. Expertise Collective de l'Inserm. Paris, 2013.

(6) Etude Pesti'home : Enquête nationale sur les utilisations domestiques des pesticides. Recommandations de l'ANSES. Rapport d'étude. ANSES. Paris, Septembre 2019.

(7) Zahm SH, Ward MH. Pesticides and childhood cancer. Environ Health Perspect. 1998 Jun;106 Suppl 3(Suppl 3):893-908. doi: 10.1289/ehp.98106893.

(8) Ostrea EM Jr, Bielawski DM, Posecion NC Jr et al. Combined analysis of prenatal (maternal hair and blood) and neonatal (infant hair, cord blood and meconium) matrices to detect fetal exposure to environmental pesticides. Environ Res. 2009 Jan;109(1):116-22. doi: 10.1016/j.envres.2008.09.004.

(9) Xue J, Zartarian V, Moya J et al. A meta-analysis of children's hand-to-mouth frequency data for estimating nondietary ingestion exposure. Risk Anal. 2007 Apr;27(2):411-20. doi: 10.1111/j.1539-6924.2007.00893.x.

(10) Gurunathan S, Robson M, Freeman N et al. Accumulation of chlorpyrifos on residential surfaces and toys accessible to children. Environ Health Perspect. 1998 Jan;106(1):9-16. doi: 10.1289/ehp.981069.

(11) SPF Santé publique, sécurité de la chaine alimentaire et environnement [En ligne]. Bruxelles : SPF. L'inspection fédérale de l'environnement ; 2019 [cité le 04 avril 2021]. Disponible : https://www.health.belgium.be/fr/l-inspection-federale-de-lenvironnement

(12) Phytoweb [En ligne]. Bruxelles : SPF Santé publique, sécurité de la chaine alimentaire et environnement ; 2015. Produits phytopharmaceutiques et Fertilisants : Législation. [cité le 04 avril 2021]. Disponible : https://fytoweb.be/fr/produits-phytopharmaceutiques/legislation

(13) Georgios Amanatidis. Parlement Européen : Fiches thématiques sur l'union européenne [En ligne]. Les substances chimiques et les pesticides ; 2021 [cité le 26 avril 2021]. Disponible : https://www.europarl.europa.eu/factsheets/fr/sheet/78/les-substances-chimiques-et-les-pesticides

(14) SPF Santé publique, sécurité de la chaine alimentaire et environnement [En ligne]. Bruxelles : SPF. Informations générales ; 2019 [cité le 04 avril 2021]. Disponible : https://www.health.belgium.be/fr/informations-generales

(15) Communiqué – Salle de Presse Inserm [En ligne]. « L'effet cocktail » des perturbateurs endocriniens mieux compris ; 2021 [cité le 05 avril 2021]. Disponible : https://presse.inserm.fr/leffet-cocktail-des-perturbateurs-endocriniens-mieux-compris/41920/

(16) Lukowicz C, Ellero-Simatos S, Régnier M et al. Metabolic Effects of a Chronic Dietary Exposure to a Low-Dose Pesticide Cocktail in Mice: Sexual Dimorphism and Role of the Constitutive Androstane Receptor. Environ Health Perspect. 2018 Jun 25;126(6):067007. doi: 10.1289/EHP2877.

(17) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009;6(7):e1000097.

(18) Joanna Briggs Institute. Joanna Briggs Institute reviewers' manual: 2014 edition. Adelaide : The Joanna Briggs Institute, 2014.

(19) Van Maele-Fabry G, Gamet-Payrastre L, Lison D. Household exposure to pesticides and risk of leukemia in children and adolescents: Updated systematic review and meta-analysis. Int J Hyg Environ Health. 2019 Jan;222(1):49-67. doi: 10.1016/j.ijheh.2018.08.004.

(20) Vinson F, Merhi M, Baldi I et al. Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies. Occup Environ Med. 2011 Sep;68(9):694-702. doi: 10.1136/oemed-2011-100082.

(21) Bailey HD, Armstrong BK, De Klerk NH et al. Aus-ALL Consortium. Exposure to professional pest control treatments and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. Int J Cancer. 2011 Oct 1;129(7):1678-88. doi: 10.1002/ijc.25769.

(22) Van Maele-Fabry G, Gamet-Payrastre L, Lison D. Residential exposure to pesticides as risk factor for childhood and young adult brain tumors: A systematic review and meta-analysis. Environ Int. 2017 Sep;106:69-90. doi: 10.1016/j.envint.2017.05.018.

(23) Sapbamrer R, Hongsibsong S. Effects of prenatal and postnatal exposure to organophosphate pesticides on child neurodevelopment in different age groups: a systematic review. Environ Sci Pollut Res Int. 2019 Jun;26(18):18267-18290. doi: 10.1007/s11356-019-05126-w.

(24) Chen M, Chang CH, Tao L et al. Residential Exposure to Pesticide During Childhood and Childhood Cancers: A Meta-Analysis. Pediatrics. 2015 Oct;136(4):719-29. doi: 10.1542/peds.2015-0006.

(25) Chu A, Heck JE, Ribeiro KB et al. Wilms' tumour: a systematic review of risk factors and meta-analysis. Paediatr Perinat Epidemiol. 2010 Sep;24(5):449-69. doi: 10.1111/j.1365-3016.2010.01133.x.

(26) National Cancer Institute [En ligne]. NIH. Childhood Cancers ; 2021 [cité le 05 avril 2021]. Disponible : https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers

(27) Cancer in Children and Adolescents, Belgium 2004-2016, Belgian Cancer Registry, Brussels, 2019.

(28) Giusti A, Champion L and Remy S. EXPOPESTEN : Volet 1 – Campagne de mesures des concentrations dans l'air ambiant en Wallonie de mai 2015 à mai 2016 ; Volet 2 – Biomonitoring des pesticides dans des populations d'enfants vivant dans des zones d'expositions aux pesticides contrastées. Rapport n°1323/2018. Institut scientifique de service public. Mars 2018.

(29) Morgan MK. Children's exposures to pyrethroid insecticides at home: a review of data collected in published exposure measurement studies conducted in the United States. Int J Environ Res Public Health. 2012 Aug;9(8):2964-85. doi: 10.3390/ijerph9082964.

(30) Wiemels JL, Greaves M. Structure and possible mechanisms of TEL-AML1 gene fusions in childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer Res. 1999. Aug;15;59(16):4075-82.

(31) Rios P, Bailey HD, Lacour B et al. Maternal use of household pesticides during pregnancy and risk of neuroblastoma in offspring. A pooled analysis of the ESTELLE and ESCALE French studies (SFCE). Cancer Causes Control. 2017 Oct;28(10):1125-1132. doi: 10.1007/s10552-017-0944-5.

(32) Cordier S. Evidence for a role of paternal exposures in developmental toxicity. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2008 Feb;102(2):176-81. doi: 10.1111/j.1742-7843.2007.00162.x.

(33) Rios P, Bauer H, Schleiermacher G, Pasqualini C, Boulanger C, Thebaud E et al. Environmental exposures related to parental habits in the perinatal period and the risk of Wilms' tumor in children. Cancer Epidemiol. 2020 Jun;66:101706. doi: 10.1016/j.canep.2020.101706.

(34) US Environmental Protection Agency Office of Pesticide Programs. Chemicals Evaluated for Carcinogenic : Potential Annual Cancer Report 2020. Health Effects Division, Office of Pesticide Programs. US Environmental Protection Agency, 2020.

(35) Wallonie environnement SPW. Portail Environnement-Santé [En ligne]. Principe de précaution [cité le 18 avril 2021]. Disponible : http://environnement.sante.wallonie.be/home/a-propos/gestion-de-lincertitude/principe-de-precaution.html

(36) Conférence des Nations Unies sur l'environnement et le développement [En ligne]. Déclaration de Rio sur l'environnement et le développement ; Rio de Janeiro ; 1992 [cité le 18 avril 2021]. Disponible : https://www.un.org/french/events/rio92/rio-fp.htm

Annexe

ANNEXE 1 : TABLEAU RECAPITULATIF DES DIFFÉRENTES ÉTUDES INTÉGRÉES DANS CE TRAVAIL

Titre	1er auteur	Année	Pays	Méthode	Types et nombre d'études incluses	Biais/ Limites	Evalua-tion JBI	Conclusion
Exposure to pesticides and risk of childhood cancer : a meta-analysis of récent epidemiological studies	Vinson F.	2011	France	Méta-analyse	38 études cas-témoins et 2 études de cohortes	Biais de publication ; Biais de rappel ; Inclus des études sur les expositions professionnelles et domestiques ; biais d'hétérogénéité.	8/11	L'incidence du cancer chez l'enfant semble être associés à l'exposition des parents pendant la période prénatale.
Exposure to professional pest control treatments and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia	Bailey H.D.	2011	Australie	Etude cas-témoins + Méta-analyse	4 Etudes cas-témoins	Très petit nombre d'étude ; biais de publication ; biais de rappel ; inclus qu'un seul type d'exposition.	5/11	Légère augmentation du risque de leucémie lors de l'exposition à tous les traitements antiparasitaires professionnels administrés pendant la grossesse et éventuellement pendant les premières années de l'enfant.
Effects of prenatal and postnatal exposure to organophosphate pesticides on child neurodevelopment in different age groups: a systematic review	Sapbamrer R.	2019	Thaïlande	Revue systématique	50 études (cohortes et transversales)	Inclus des études sur les expositions professionnelles et domestiques ; Biais de rappel ; Différents outils pour évaluer le développement des enfants ; multiples facteurs de confusion ; majorité des études incluses sont américaines.	9/11	Nombreuses preuves suggérant que l'exposition prénatale aux OP contribuent aux troubles neurologiques de l'enfant à tous les stades de la vie, mais peu de données sur l'exposition postnatale.

Household exposure to pesticides and risk of leukemia in children and adolescents: Updated systematic review and meta-analysis	Van Maele-Fabry G.	2018	Belgique	Revue systématique et méta-analyse	14 études cas-témoins + 1 méta-analyse comprenant 12 études cas-témoins	Biais de publication ; Biais de rappel ; Facteurs de confusions.	10/11	Une association positive entre l'exposition aux pesticides domestiques et la leucémie infantile est confirmée.
Residential Exposure to Pesticide as risk factor for childhood and young adult brain tumors : A systematic review and meta-analysis	Van Maele-Fabry G.	2017	Belgique	Revue systématique et méta-analyse	18 études cas-témoins	Biais de publication ; Biais de rappel ; Biais de classification.	10/11	Association positive entre l'exposition résidentielle aux pesticides et les tumeurs cérébrales de l'enfant, plus particulièrement lors d'une exposition à l'intérieur, impliquant des insecticides et avec des gliomes comme résultat.
Residential Exposure to Pesticide During Childhood and Childhood Cancers: A Meta-Analysis	Chen M.	2015	USA	Méta-analyse	16 études cas-témoins	Biais de publication ; Biais de sélection : Diminution via une analyse de sensibilité ; Biais de rappel ; Petit nombre d'études.	9/11	Association positive entre exposition aux pesticides domestiques et les cancers pédiatriques (surtout insecticides à l'intérieur et LA)
Wilms' tumour: a systematic review of risk factors and meta-analysis	Chu A.	2010	USA	Revue systématique et méta-analyse	4 études cas-témoins pour l'exposition aux pesticides	Biais de publication ; très petit nombre d'étude ; biais de rappel ; biais d'information ; biais de sélection.	8/11	Augmentation significative du risque de tumeur de Wilms en cas d'exposition de la mère aux pesticides avant la naissance de l'enfant (OR = 1,37 [IC 95 % 1,09, 1,73])

ANNEXE 2 : EVALUATION DES DIFFERENTES REVUES SYSTÉMATIQUES ET MÉTA-ANALYSES

Titre : Exposure to pesticides and risk of childhood cancer : a meta-analysis of récent épidémiological studies.

1er Auteur : Vinson F.

	Oui	Non	Pas clair	Non applicable	Commentaires
Point 1	X				Clarifier la relation possible entre exposition aux pesticides et les cancers pédiatriques via les études cas témoins et de cohorte.
Point 2	X				Bons critères d'inclusions (Attention les parents ont des emplois agricole (fermes) ou non-agricole (industrie chimique, lutte antiparasitaires)) et exclusions.
Point 3	X				Mots clés étaient approprié ; étude entre 1985 et 2008 (un peu limite car étude publié en 2011 (>2ans).
Point 4		X			Uniquement PubMed
Point 5	X				Bonne description via 2 auteurs
Point 6			X		2 examinateurs mais pas d'explication sur le consensus
Point 7	X				Utilisation d'un tableau en ligne ; extraction de plusieurs types de données ; 2 méta-analyses pour ne pas mélanger OR et RR.
Point 8	X				Modèle à effet aléatoire (DerSimonian et Laird) + test d'effet globale : plus approprié vue l'hétérogénéité des études, évaluation via le test de Cochran Q
Point 9	X				Graphique en entonnoir + Egger's Test
Point 10			X		Pas vraiment de recommandations politiques et/ou pratique
Point 11	X				+ d'études de cohorte via des biomarqueurs (diminution du biais de rappel) ; Nécessité de faire des études expérimentales pour expliquer et confirmer les corrélations de cette MA.

Titre : Exposure to professional pest control traitement and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia.

1er Auteur : Bailey H. D.

	Oui	Non	Pas clair	Non applicable	Commentaires
Point 1	X				Exposition aux traitements de lutte antiparasitaires professionnelles et le risque de LLA chez l'enfant
Point 2	X				Inclusion : Cohorte ou études cas-témoin présentant des OR et IC95% pour l'association entre traitement professionnel de lutte antiparasitaire et LLA (exposition avant et pendant la grossesse) ; basé sur la population (pas un sous-groupe comme le Sd de Down)
Point 3			X		Terme de recherche vague (leucémie, child, pesticides) ; pas de date de recherche ; langue ?
Point 4		X			Uniquement PubMed
Point 5			X		Nombre d'auteur ? absence d'outil d'évaluation des articles ? **Biais de sélection ?**
Point 6			X		Pas double aveugle ? 2 auteurs ?
Point 7	X				Extraction des OR le plus approprié de chaque étude et utilisation des effets fixes ; pondération basé sur la précision pour calculer les OR avec les résultats de Aus-ALL
Point 8	X				Utilisation du Cochran Q pour l'hétérogénéité (I^2)
Point 9		X			Pas précisé
Point 10			X		Utilisation résidentielle de pesticides pendant les périodes sensibles sont associés aux risque de LLA infantile
Point 11	X				Nécessité d'analyse plus poussé utilisant des données regroupées pour fournir plus de certitude sur ces résultats ; Développer des biomarqueurs de l'exposition passé aux pesticides -> diminution du biais de rappel.

Titre : Effects of prenatal and postnatal exposure to organophosphate pesticides on child neurodevelopment in different age groups : A systematic review.

1er Auteur : Sapbamner A.

	Oui	Non	Pas clair	Non applicable	Commentaires
Point 1	X				Revue systématique de la littérature sur les effets neurodéveloppementaux de l'exposition prénatale et postnatale aux OP à différents groupes d'âges.
Point 2	X				Inclusions : article originale ; full text ; Anglais ou autre langue ; publié entre 1973 et 2019 ; publié dans un journal, compte rendu, conférence ; 0 à 15 ans ; expositions évaluées via questionnaire, biomarqueurs ou sang ; mesure neurodéveloppement et comportements des enfants.
Point 3	X				Mots clés appropriés ; plusieurs langue ; recherche articles publié jusqu'en 2019.
Point 4	X				PubMed, Scopus, ISI Databases
Point 5	X				3 examinateurs individuels ; Check-list STROBE Statement
Point 6	X				3 examinateurs
Point 7	X				Division par catégories d'âges
Point 8				X	/
Point 9				X	/
Point 10	X				Gouvernement et acteurs de la santé devraient éduquer les agriculteurs et femmes enceintes sur les dangers de l'utilisation des pesticides + prévention de l'exposition.
Point 11	X				Evaluation continue

Titres : Household exposure to pesticides and risk of leukemia in children and adolescents : Updated systematic review and meta-analysis

1er Auteur : Van Maele-Fabry G.

	Oui	Non	Pas clair	Non applicable	Commentaires
Point 1	X				MAJ de leur RS de 2011 et MA des données épidémiologiques sur la relation entre exposition résidentiel/domestique aux pesticides et leucémie infantile.
Point 2	X				Inclusion : cohorte, cas témoin, <18 ans, exposition aux pesticides à usage résidentiel (int et ext), avec des leucémies.
Point 3	X				Mots clés appropriés ; recherche jusqu'en 2018 ; méthode selon PRISMA mais uniquement en Anglais (biais linguistique ?)
Point 4			X		Uniquement Medline, exclusion de la littérature grise
Point 5	X				Check-list de 15 items selon Down and Black (validité interne et externe, score pour évaluer le risque de biais)
Point 6	X				2 auteurs indépendants
Point 7	X				Modèle à effet aléatoire, analyse de sensibilité, analyse en double
Point 8	X				Hétérogénéité évalué par Chi²test Q basé sur la statistique I^2
Point 9	X				Graphique en entonnoire + Egger's Test
Point 10	X				Diminution expositions aux pesticides chez les enfants ; Accorder plus d'importance à l'exposition chez les femmes enceintes
Point 11	X				Inclusion de grandes études épidémiologiques utilisant une meilleure évaluation de l'exposition et une meilleure description de la maladie et en regroupant l'exploration génétique et moléculaire pour permettre l'évaluation **gène-environnement.**

Titre : Résidential exposure to pesticides as risk factor for childhood and young adult brain tumors : A systematic revieuw and meta-analyse.

1er Auteur : Van Maele Fabry G.

	Oui	Non	Pas clair	Non applicable	Commentaires
Point 1	X				Analyse de l'association possible entre exposition résidentielle/domestique aux pesticides et tumeurs cérébrales infantiles
Point 2	X				Inclusion : études de cohortes ou cas-témoin qui se référaient aux enfants exposés aux pesticides à usage résidentiel avec comme résultats les tumeurs cérébrales.
Point 3	X				Mots clés appropriés ; utilisation du PRISMA ; uniquement en Anglais (risque de biais linguistique évalués)
Point 4			X		Uniquement Medline + boule de neige ; exclusion de la littérature grise
Point 5	X				Check list Downs and Black + nouveaux facteurs d'évaluations
Point 6	X				2 auteurs indépendants
Point 7	X				Modèle à effet fixe + effet aléatoire ; analyse en double ; analyse de la sensibilité.
Point 8	X				Hétérogénéité évalué par Chi²test Q
Point 9	X				Graphique en entonnoir + Egger's Test
Point 10	X				Prévention : les politiques de santé publique devraient développer des mesures éducatives pour augmenter la sensibilisation de la population sur le potentiel impact de l'utilisation résidentielle de pesticides sur la santé des enfants (surtout les femmes en âge de procréer et enceintes).
Point 11	X				Améliorer l'évaluation de l'exposition + nécessité de consertium international de chercheurs pour collecter suffisamment de cas.

Titres : Résidential exposure to pesticide during childhood and childhood cancers : A meta-analyse

1er Auteur : Chen M.

	Oui	Non	Pas clair	Non applicable	Commentaires
Point 1	X				Estimer relation entre exposition résidentiel (non professionnel) et cancer infantile
Point 2	X				Etudes épidémiologiques portant sur l'exposition aux pesticides et la santé des enfants. Critères d'exclusions pertinents.
Point 3	X				Mots clés appropriés, recherche jusque 2014, uniquement sur les humains Uniquement en Anglais : biais linguistique ?
Point 4		X			Uniquement PubMed
Point 5			X		Critères de sélection prédéterminé non précisé
Point 6	X				2 auteurs indépendants, extraction des données de façon indépendante.
Point 7			X		Pas d'explication sur le schéma d'extraction des données
Point 8	X				Utilisation du I^2 pour l'hétérogénéité des résultats (peu d'études incluses)
Point 9	X				Graphique en entonnoire + Egger's Test
Point 10	X				Diminution de l'utilisation des pesticides résidentielles
Point 11	X				Evaluation du mécanisme pour laquelle l'exposition pendant l'enfance peut entraîner le cancer pédiatrique

Titre : Wilms' tumour : A systematic review of risk factors and meta-analysis

1er Auteur : Chu A.

	Oui	Non	Pas clair	Non applicable	Commentaires
Point 1	X				But : Examen de la revue de la littérature existante sur les facteurs de risques péri-natales et environnementaux associés à la tumeur de Wilm's.
Point 2			X		Inclusion : études épidémiologiques (cohorte et cas témoins) sur les facteurs de risques des tumeurs de Wilm's. Mais critères d'exclusions non précisé.
Point 3	X				Mots clés sont appropriés ; recherche jusqu'en mai 2009 ; langues ?
Point 4	X				Recherche sur Medline, LILACS, ISI Database.
Point 5			X		Non précisé
Point 6			X		Non précisé
Point 7	X				Utilisation du « Comprehensive Meta-analyse V2 » ; Modèle a effet aléatoire.
Point 8	X				Hétérogénéité évalué par Cochran Q et I^2
Point 9	X				Graphique en entonnoir et Eggers Test
Point 10	X				Améliorer la prévention, le dépistage et les traitements des enfants à risque ou affecté par la tumeur de Wilm's
Point 11	X				Stratification des sous-type de maladie ; Inclusion des interactions gène-environnement ; Examen plus approfondi des RR spécidiques ; Mettre en œuvre une étude collaborative entre plusieurs centres.

ANNEXE 3 : TABLEAU RÉCAPITULATIF DES RÉSULTATS

	Exposition prénatale	**Exposition post-natale et durant l'enfance**	**Exposition pré- et post-natale.**
Leucémies infantiles (non spécifié)	- Risque accrue statistiquement significatif. - Mère : **OR 1.48 IC95% 1.26-1.75** (n=25, aléatoire) - Père : **OR 1.32 IC95% 1.20-1.46** (n=18, aléatoire) - Les 2 : **OR 1.84 IC95% 1.39-2.44** (n=4, fixe)	- Insecticides intérieurs : **OR 1.47 IC95% 1.26-1.72 I2 30% (n=7)** - Si augmentation de la fréquence d'utilisation + utilisation de différents produits (intérieurs) : **OR 1.92 IC95% 1.27-2.89 I2 0% (n=3)** - Herbicides extérieurs : **OR 1.26 IC95% 1.10-1.44 I2 0% (n=5)** - Mère : **OR 2.12 IC95% 1.17-3.84 (n=3, fixe)** - Père **: OR 1.33 IC95% 1.07-1.66 (n=4, fixe)**	- Augmentation statistiquement significatif de leucémie infantile (n=15) : **SOR 1.57 IC95% 1.27-1.95 I2 73% !!** -> forte hétérogénéité car 1 des études incluses groupe 12 études cas témoins (Bailey et al. 2015) = 80% du poids total. - Etude de cohorte avec RR : absence de lien entre pesticides et leucémie (7 valeurs, modèle à effet fixe, **OR 0.95 IC95% 0.81-1.11**) - 1 MA : majoration de l'incidence des leucémies : **OR 1.23 IC95% 1.14-1.32** (!! forte hétérogénéité)
Leucémies aiguës	- Risque de LLA statistiquement augmenté pour l'exposition aux herbicides. - 2 études sur les r/ antiparasitaires avant la G+ : **OR 1.26 IC95% 0.9-1.76)** - 3 des 4 études était en lien avec les r/ antiparasitaires pendant la G+ : **OR 1.37 IC95% 1.00-1.88**	- Exposition à 2 pesticides : **OR 1.55 IC95% 1.38-1.75 I2 0% (n=7)** - Pesticides intérieurs : **OR 1.59 IC95% 1.39-1.81 I2 0% (n=5)** - 2 études sur les r/ antiparasitaires entre la naissance et le diagnostic : **OR 1.25 IC95% 0.97-1.61**	- Risque majoré de LMA statistiquement significatif après combinaison de 5 études : **SOR 1.9 IC95% 1.35-2.67**. Hétérogénéité ++ diminué. - Moindre pour LLA (n=8) : **SOR 1.42 IC95% 1.13-1.8**. - Preuve d'un risque accrue de LLA associé à un traitement antiparasitaire pendant la grossesse et les 1ères années de vie.
Lymphomes	- Mère : OR 1.53 IC95% 1.22-1.91 (n=5, fixe) - Père : OR 1.37 IC95% 1.16-1.61 (n=9, fixe)	- Pesticides intérieurs : **OR 1.43 IC95% 1.15-1.78 I2 0% (n=4)** - Herbicides extérieurs : **non significatif durant l'analyse de sensibilité (OR 1.52 IC95%1.02-2.27 I2 58% ! (n=3))**	- Etude de cohorte avec RR : absence de lien entre pesticides et lymphome (4 valeurs, modèle à effet aléatoire, OR 1.08 IC95% 0.71-1.65. - 1 MA : augmentation de l'incidence des lymphomes : **OR 1.37 IC95% 1.22-1.54** (forte hétérogénéité !!) - Exposition résidentielle : Père **OR 1.35 IC95% 1.113-1.61** (n=6, fixe) ; Mère **OR 1.48 IC95% 1.23-1.80** (n=10, fixe)

Cancers malins hématopoïétique		- Pesticides intérieurs : **OR 1.46 IC95% 1.32-1.60 I2<5% (n=13)**	
Tumeurs cérébrales	- Père : **OR 1.49 IC95% 1.23-1.79 (n=9, fixe)** - Les 2 : **OR 1.37 IC95% 1.08-1.76 (n=5, fixe)** - augmentation significative du risque : **mOR 1.26 IC95% 1.08-1.46 (n=10)** - Insecticides, augmentation du risque : **mOR 1.26 IC95% 1.04-1.54 I²=0% (n=6)** - Gliomes **mOR 1.31 IC95% 1.08-1.59 I² 0% (n=4)**	- Pesticides intérieurs : **OR 1.22 IC95% 0.83-1.81 I2 23% (n=4)** ⇨ Peu significatif - Pesticides extérieurs (herbicides) : absence d'association **(OR 0.95 IC95% 0.47-1.89 I2 77% ! (n=2))** - Père **OR 1.66 IC95% 1.11-2.49 (n=2, fixe)** - Mère **OR 1.16 IC95% 1.01-1.32 (n=21, aléatoire)** - Insecticides, augmentation du risque : **mOR 1.32 IC95% 1.09-1.59 I²=0% (n= 7)**	- Etude de cohorte avec RR : absence de lien entre pesticides et K cérébrale (8 valeurs, modèle à effet aléatoire, OR 1.035 IC95% 0.80-1.34). - 40 études avec OR => **OR 1.17 IC95% 1.09-1.26** - augmentation de l'incidence K cérébral : **OR 1.22 IC95% 1.13-1.31** et neuroblastome : **OR 1.70 IC95% 1.14-2.51** (forte hétérogénéité !!) - Exposition résidentielle : Père **OR 1.48 IC95% 1.22-1.80** (n=13, fixe) - Association statistiquement significative entre exposition résidentielle aux pesticides et TC : **mOR 1.26 IC95% 1.13-1.40** I²=0% (n=18). - Gliomes : **mOR 1.30 IC95% 1.09-1.55 I²=0% (n=5)**
Tumeur de Wilm's			- Légère augmentation non significative pour les tumeurs rénales : **OR 1.14 IC95% 0.98-1.33** - Augmentation significative : **OR 1.37 IC95% 1.09-1.73 (n=4 !!).** ! biais de publication.

ANNEXE 4 : AFFICHE INFORMATIVE À DESTINATION DES FEMMES ENCEINTES

L'utilisation des pesticides à la maison pendant ma grossesse : je dis NON !!

Qu'est-ce qu'un pesticide domestique ? Le mot pesticide vient des mots latins : *caedere* = tuer et *pestis* = fléau.

Les pesticides domestiques concernent ceux que nous utilisons à la maison tels que par exemple :

- Insecticides (en sprays, autocollants, etc)
- Les shampoings antipoux
- Les traitements des puces et tiques ainsi que les vermifuges des animaux de compagnies
- Les produits de traitement du bois
- Certains produits de nettoyage (WC)

Quels sont les risques pour la santé ? Plusieurs études ont montré qu'une exposition aux pesticides durant la grossesse et les premières années de vie de l'enfant peuvent donner, potentiellement, une augmentation du risque de développer des cancers du sang tels que **leucémies infantiles** et **lymphomes** et des **cancers cérébraux**. Ils peuvent aussi donner des **retards dans le développement neurologique et moteur de l'enfant.**

Quelques conseils pour éviter une exposition aux pesticides domestiques :

- Ne pas utiliser d'herbicides, d'insecticides, ni d'anti-souris durant la grossesse.
- Bannir les sprays anti-insectes.
- Utiliser des shampoings antipoux naturels, sans perméthrine.
- Préférer les cachets plutôt que les pipettes et colliers antipuces pour les animaux de compagnies.
- Suivre scrupuleusement les précautions d'utilisation indiquées sur l'emballage.
- Porter des gants lors de l'utilisation des produits de nettoyages.
- Aérer les pièces 2x 15 min par jour.

Si vous souhaitez plus d'informations sur les substances à éviter pendant la grossesse, n'hésitez pas à demander conseil à un médecin ou pharmacien.