





Cette thèse a été préparée dans le cadre du Réseau doctoral en santé publique animé par l'École des Hautes Études en Santé Publique (EHESP).



## REMERCIEMENTS

---

*Je remercie sincèrement mes directeurs de thèse, Cécile Chevrier et Rémi Béranger, pour la qualité de leur accompagnement, pour leurs conseils et leur bienveillance, pour leur disponibilité et leur soutien.*

*Je remercie Bernard Jégou et son successeur Michel Samson, à la direction de l'Institut de Recherche en Santé Environnement Travail de Rennes, pour l'accueil dans un laboratoire aux conditions de travail propices et agréables. Merci à Christelle Hays, Véronique Villalon, Catherine Nouyrigat, Mathile Vincent pour leur travail remarquable en soutien à la recherche.*

*Je remercie Luc Multigner d'avoir accepté de présider mon jury, et pour m'avoir accueillie au sein son équipe depuis mon stage de fin d'étude. Je remercie également Karen Chardon et Stéphanie Goujon d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ce manuscrit et pour leur relecture constructive. Je remercie enfin Florence Bodeau-Livinnec d'avoir accepté d'être examinatrice de ce travail.*

*Je remercie les membres de mon comité de thèse David Causeur, Ghislaine Bouvier et Cécile Zaros, pour l'intérêt porté à mes travaux et pour les échanges instructifs.*

*Je remercie les partenaires du projet de recherche POPEYE et je remercie l'ONEMA pour le financement de ce projet en partenariat avec l'ANSES. Je remercie Marie-Aline Charles et l'ensemble de l'équipe de coordination de l'étude Elfe à l'INED, ainsi que les équipes de recherche collaboratrices de cette étude.*

*Je remercie l'ensemble des familles qui ont participé à la cohorte Elfe.*

*Je remercie le Réseau doctoral en santé publique animé par l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique pour avoir financé mon contrat doctoral pendant trois ans, pour l'opportunité de développer des compétences et l'accès à des formations enrichissantes dans l'inter-disciplinarité en Santé Publique. Je remercie également l'INSERM pour avoir financé la fin de mes travaux.*

*Je remercie ceux dont le travail rigoureux et pertinent m'a beaucoup aidé, en particulier Charline Warembourg, Marie-Astrid Cuchet, Claire Petit, Tania Serrano.*

*Je remercie chaleureusement tous mes collègues, les piliers et ceux qui furent de passage, pour le quotidien si plaisant et stimulant. Vous êtes formidables et vous quitter sera un vrai déchirement.*

*Je remercie mes proches, spécialement mon frère pour son admiration.*

*Mille merci à tous ceux qui m'ont permis de tenir bon et de garder confiance, qui m'ont sécurisée et valorisée : Anne-Claire, Christine, Nathalie, Cécile, Rémi, Zohra, Manik, Isabelle, Mélanie, Bénédicte, Barbara et sa famille en or, Julie, Steven, Marie-Johanna, Kaïna. En primeur, merci à Gaël de m'épauler dans la dernière ligne droite.*

*A mon fils, merci de me rendre fière et forte, merci d'être la motivation qui me fera repousser toutes les limites.*



## COMMUNICATIONS

---

Article The Conversation (média en ligne collaboratif). Pesticides : à quoi s'exposent ceux qui habitent près des champs ?, octobre 2017. <https://theconversation.com/pesticides-a-quoi-s'exposent-ceux-qui-habitent-pres-des-champs-83994>

*Poster* : Souleymane-Cognez N., Warembourg C., Zaros C., Garlantezec R., Charles M.-A., Béranger R., Chevrier C. Chronic dietary exposure to multiple pesticides during pregnancy and risk of hypospadias: The French Elfe birth cohort. Journée des Jeunes Chercheurs Irset 2017-2018 organisées par le Club des doctorants et post-doctorants de l'Institut de Recherche en Santé Environnement Travail (Irset), 11 janvier 2018, Rennes, France.

*Poster* : Souleymane-Cognez N., Warembourg C., Zaros C., Metten M.-A., Garlantezec R., Charles M.-A., Béranger R., Chevrier C. Residential exposure to pesticides during pregnancy and risk of hypospadias and cryptorchidism: The French Elfe birth cohort. Rencontres Scientifiques organisées par le Réseau Doctoral en Santé Publique animé par l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP), 13-14 mars 2018, Bordeaux, France.

*Poster* : Souleymane-Cognez N., Warembourg C., Zaros C., Garlantezec R., Charles M.-A., Béranger R., Chevrier C. Chronic dietary exposure to multiple pesticides during pregnancy and risk of hypospadias: The French Elfe birth cohort. 3rd Early Career Researchers Conference on Environmental Epidemiology. 19-20 March 2018, Freising, Germany.

*Poster* : Souleymane-Cognez N, Warembourg C, Zaros C, Metten MA, Garlantezec R, Charles MA, Béranger R, Chevrier C. Multi-sources exposure to pesticides during pregnancy and risk of hypospadias: The French national birth cohort Elfe. 30th Annual Scientific Conference of the International Society of Environmental Epidemiology, 26-30 August 2018, Ottawa, Canada

*Orale* : Cognez N, Chevrier C, Hardy E, Rémi Béranger\*, Appenzeller B\*. Determinants of maternal exposure to pesticides measured in hair: The French ELFE birth cohort. Annual Meeting of the Doctoral School « Biologie Santé » Université Bretagne Loire, 10-11 December 2019, Angers, France.

## PUBLICATIONS

---

Cognez, N., Warembourg, C., Zaros, C., Metten, M.A., Bouvier, G., Garlantezec, R., Charles, M.A., Béranger, R., Chevrier, C., 2019. Residential sources of pesticide exposure during pregnancy and the risks of hypospadias and cryptorchidism: The French ELFE birth cohort. *Occup. Environ. Med.* 76, 672–679. <https://doi.org/10.1136/oemed-2019-105801>

## TABLE DES MATIERES

---

Remerciements .....	3
Communications.....	5
Publications .....	5
Liste des tableaux .....	1
Liste des figures .....	1
Liste des sigles et des abbréviations.....	3
1 Introduction.....	5
1.1 Les pesticides.....	6
1.1.1 Définitions et généralités.....	6
1.1.2 Contexte français.....	10
1.2 Les sources d'exposition aux pesticides en population .....	25
1.2.1 Bilan des outils de mesures des expositions.....	25
1.2.2 Etat des connaissances des sources d'exposition résidentielle.....	29
1.3 Exposition résidentielle aux pesticides pendant la grossesse et santé de l'enfant.....	29
1.3.1 Les malformations de l'appareil génital du garçon .....	30
1.3.2 Les troubles du neurodéveloppement de l'enfant .....	34
1.4 Hypothèses et objectifs .....	36
2 Matériel et méthodes.....	38
2.1 La cohorte Elfe .....	39
2.2 Paramètres de santé de l'enfant .....	40
2.2.1 Evaluation des malformations de l'appareil génital du petit garçon .....	40
2.2.2 Evaluation du neurodéveloppement de l'enfant.....	40
2.3 Estimation de l'exposition résidentielle aux pesticides pendant la grossesse .....	41
2.3.1 Usages domestiques de produits pesticides.....	41



2.3.2	Indicateurs géographiques de proximité du domicile aux usages agricoles de pesticides.....	44
2.4	Mesures de l'exposition aux pesticides dans les cheveux maternels.....	47
2.4.1	Collecte, préparation et analyses chimiques des échantillons.....	47
2.4.2	Identification des sources possibles d'exposition aux pesticides.....	48
3	Determinants of maternal exposure to pesticides measured in hair: The French ELFE birth cohort.....	49
3.1	Résumé en français.....	50
3.2	Assumptions and objectives .....	52
3.3	Methods .....	53
3.3.1	Study population .....	53
3.3.2	Analyses .....	53
3.4	Results .....	55
3.5	Discussion.....	70
4	Residential sources of pesticide exposure during pregnancy and the risks of hypospadias and cryptorchidism: the French ELFE birth cohort .....	77
4.1	Résumé en français.....	78
4.2	Assumptions and objectives .....	79
4.3	Methods .....	79
4.3.1	Study population .....	79
4.3.2	Analyses .....	79
4.4	Results .....	81
4.5	Discussion.....	89
5	Residential sources of exposure to insecticides during pregnancy and the child neurodevelopment: the French ELFE birth cohort.....	92
5.1	Résumé en français.....	93
5.2	Assumptions and objectives .....	94

5.3	Methods .....	96
5.3.1	Study population .....	96
5.3.2	Analyses .....	96
5.4	Results .....	99
5.5	Discussion.....	104
6	Conclusion générale.....	107
7	Bibliographie.....	111
8	Annexes.....	120
8.1	Annexe : Etat de l’art épidémiologique sur le lien entre exposition aux pesticides pendant la grossesse et le risque de cryptorchidie et d’hypospadias .....	121
8.2	Annexe: Level of pesticide exposure through domestic use associated with the applicator and frequency and form of application.....	129
8.3	Annexe : Eléments complémentaires pour les indicateurs géographiques d’exposition aux pesticides.....	130
8.4	Annexe : Liste des pesticides pour lesquels les quantités vendues ont été obtenues de la Base Nationale des Ventes (BNV-d) de 2014 (France).....	131
8.5	Annexe: Parents compounds considered in analyses for each metabolite.....	133
8.6	Annexe: Possible exposure sources considered for each parent compound of the metabolites in analyses. ....	134
8.7	Annexe: Données supplémentaires du chapitre 3.....	135
8.8	Annexe: Données supplémentaires du chapitre 4.....	141
8.9	Annexe: Données supplémentaires du chapitre 5.....	156

## LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau 2.1 : Description des fréquences d'exposition et des surfaces des différents types de cultures présents dans un rayon de 1000m autour du domicile des femmes de la cohorte Elfe (France, 2011 ; n=16 718)

Table 3.1: Main characteristics of the population (n =311 post-partum women, Elfe birth cohort, France).

Table 3.2: Description of the 28 pesticides and metabolites frequently measured in hair (n=311 post-partum women, Elfe birth cohort, France).

Table 3.3: Non-occupational estimated exposure to pesticides, by sources.

Table 3.4: Associations between 28 pesticides and metabolites hair concentration and selected personal and socio-economic exposure determinants (n =311).

Table 3.5: Associations between 24 pesticides and metabolites concentration in hair and non-occupational estimated exposure using indirect approaches (n =215).

Table 4.1: Main characteristics of the study population and distribution of exposure sources.

Table 4.2: Description of the sources of residential pesticide exposure.

Table 4.3: Risk of hypospadias associated with selected prenatal sources of residential pesticide exposure (n=8370; ELFE cohort, France, 2011).

Table 4.4: Risk of cryptorchidism associated with selected prenatal sources of residential pesticide exposure (n=8370; ELFE cohort, France, 2011).

Table 5.1: Description of the study populations.

Table 5.2: Association between indicators of residential exposure to insecticides during pregnancy and birth weight, head circumference at birth and BAS Picture similarities score at 3.5 years old.

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1.1 : Illustration d'hypospade avec différentes positions du méat urétral (glandulaire, ventrale du pénis, scrotale)

Figure 1.2 : Illustration de cryptorchidie unilatérale avec divers placements du testicule (descente inachevée ou ectopique)

Figure 1.3 : Schéma du système nerveux dans le corps humain

Figure 2.1 : Schéma d'étude et de suivis de la cohorte nationale Elfe (tiré de la Figure 2 de Charles et al. 2019)

Figure 2.2 : Fréquence des usages déclarés de produits-pesticides par les ménages pendant la grossesse, dans la cohorte nationale Elfe (France, 2011-2012 ; n=14 390)

Figure 2.3 : a) Répartition du principal utilisateur et b) Fréquence d'utilisation de produits-pesticides par les ménages pendant la grossesse, dans la cohorte nationale Elfe (France, 2011-2012 ; n=14 329)

Figure 2.4 : Environnement agricole des familles de la cohorte nationale Elfe (France, 2011 ; n=16 718) : (a) fréquence des familles habitant à <500mètres d'une zone agricole, (b) type de cultures les plus fréquentes à <500mètres des résidences

Figure 5.1: Polychoric correlations between sources of residential pesticide exposure and selection based on associations with the risks of hypospadias and cryptorchidism (N=8370; ELFE cohort, France 2011)

## LISTE DES SIGLES ET DES ABBREVIATIONS

---

ASQA : Association de Surveillance de la Qualité de l'Air

AGRESTE : La statistique, l'évaluation et la prospective agricole du ministère de l'agriculture et de l'alimentation

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

ARS : Agence Régionale de Santé

BAS : British Ability Scales

BNV-D : Banque Nationale des ventes départementales de produits phytosanitaires.

CLC : Corin Land Cover

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

DGAL : Direction Générale de l'Alimentation

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DJA : Dose Journalière Admissible

EAT : Etude Totale de l'Alimentation

ECHA : European Chemicals Agency

ECOPHYTO : Plan National visant à réduire et améliorer l'utilisation des phytos

EFS : Etablissements Français du Sang

ELFE : Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance

ENNS : Etude Nationale Nutrition Santé

ESTEBAN : Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition

EU : European Union

EUROSTAT : Direction générale de la Commission européenne chargée de l'information statistique à l'échelle communautaire

FAO : Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture

IFT : Indicateurs de Fréquence de Traitements

IGN : Institut National Géographique

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

INRA : Institut National de Recherche Agronomique

LMR : Limites Maximales des Résidus

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORP : Observatoire des Résidus de Pesticides

PAC : Politique Agricole Commune

PELAGIE : Perturbateurs Endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance

POP : Polluant Organique Persistant

REACH : Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHemicals

TDS : Testicular Dysgenesis Syndrom

UIPP : Union des Industries de la Protection des Plantes

UPJ : Union des entreprises pour la protection des jardins et espaces publics

# 1 INTRODUCTION

---

## 1.1 LES PESTICIDES

### 1.1.1 Définitions et généralités

Les pesticides sont les substances employées pour repousser, détruire ou combattre des organismes nuisibles tels des plantes, animaux, champignons ou bactéries qui interfèrent avec les activités humaines. Selon leur cible, il s'agit principalement d'herbicides, de fongicides et d'insecticides (ANSES, 2010).

D'après l'Organisation Mondiale de la santé (OMS), plus de 1000 produits pesticides sont utilisés à travers le monde en agriculture. L'organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) rapporte des augmentations régulières des quantités de pesticides utilisées dans le monde depuis les années 1990. L'intensification de l'agriculture, qui s'est initiée lors de la Révolution verte en réponse au risque de crise alimentaire lié à l'explosion démographique mondiale dans les années 1960, en est la principale explication (FAO, 2016). Les substances utilisées varient toutefois dans le temps en raison des évolutions fréquentes des autorisations de mises sur le marché pour les différents usages possibles des pesticides, et aussi de manière différentielle en fonction des régions du monde. A mesure que les usages de certaines substances sont restreints ou interdits, le plus souvent en conséquence des nouvelles connaissances de leur impact néfaste sur l'environnement ou sur la santé publique, les progrès de la chimie permettent que d'autres soient mises sur le marché pour les remplacer.

Au niveau européen, les produits pesticides obéissent à des réglementations différentes en fonction de leur catégorie. Les produits phytosanitaires, définis par la directive 91/414/CE et destinés à protéger les végétaux contre les nuisibles, sont les pesticides très majoritairement utilisés compte tenu de leur importance dans l'agriculture. Ils peuvent également être employés par les particuliers pour l'entretien de jardins, ou par d'autres acteurs comme les collectivités pour l'entretien des voiries et des espaces verts. Les pesticides désignent également certains des 22 types de produits référencés comme biocides par la directive 98/8/CE. Ces produits appartiennent au groupe des produits de lutte contre les nuisibles, se différenciant des autres produits biocides : désinfectants et produits de protection. Ils englobent notamment les « insecticides, acaricides et produits utilisés pour lutter contre les autres arthropodes » et sont couramment utilisés par des particuliers ou des professionnels pour éradiquer les insectes de l'habitat ou traiter les plantes d'intérieur ou le bois (European Chemicals Agency, ECHA). Enfin, les pesticides concernent également certains antiparasitaires externes correspondant à



des médicaments à usages humains encadrés par la directive 2004/27/CE, ou à des médicaments à usages vétérinaires encadrés par la directive 2004/28/CE destinés au traitement des animaux domestiques ou d'élevage.

Les pesticides regroupent de nombreuses substances actives très diverses, de formulation naturelle, avec pour exemple le sulfate de cuivre, ou des pesticides dits de synthèse issus de l'industrie chimique. Ces substances recouvrent plus de 80 familles ou classes chimiques caractérisées par des propriétés variées, sélectionnées pour répondre à l'objectif de lutter contre les nuisibles. Certaines familles chimiques comptent des substances qui peuvent cibler différents types de nuisible, par exemple à la fois des herbicides et des insecticides. Les formes et les concentrations des produits, ainsi que les doses et fréquences d'utilisation sont également très variables. Il existe des produits pesticides qui s'utilisent sous forme liquide en pulvérisation (il peut s'agir de suspensions, solutions, ou encore aérosols), d'autres sous forme solide (dont des poudres ou des granulés), mais aussi sous forme gazeuse en fumigation. Certains de ces produits sont formulés à partir du mélange de plusieurs substances actives, et la plupart des produits pesticides contiennent d'autres types de molécules : les adjuvants, visant à renforcer l'action des substances actives, ce sont par exemple des solvants ou des conservateurs. Une même substance active peut être utilisée dans différents types de produits – phytosanitaires, biocides ou antiparasitaires.

Le devenir des pesticides dans l'environnement après leur utilisation dépend d'une part des propriétés physicochimiques des substances et d'autre part des conditions de leur utilisation (Aubertot et al., 2005). Elles sont plus ou moins volatiles et peuvent donc être transportées par voies aériennes sur des distances parfois importantes, certaines sont solubles dans l'eau et sont donc notamment susceptibles au ruissellement puis à la circulation à grande échelle, d'autres ont la capacité d'être stockées dans les sols voire même de se lier durablement à ses composants avec un risque de libération ultérieure. L'importance du taux de pertes directes en pesticides lors des épandages en extérieur, notamment dans les cultures, dépend en partie de la hauteur du couvert végétal et des conditions météorologiques. De plus, toutes les substances ne se dégradent pas à la même vitesse dans l'environnement, et certaines peuvent se transformer en d'autres molécules appelées métabolites qui ont eux-mêmes leurs propres propriétés chimiques.

On retrouve parmi les familles chimiques les plus connues les organochlorés, les organophosphorés, les pyréthrinoides, les carbamates ou les phénylurées. Les pesticides de la

famille des organochlorés, très utilisés entre 1940 et 1970 avec notamment le célèbre dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), sont actuellement d'usages interdits dans la majorité des pays en raison de leurs propriétés de persistance dans l'environnement (Polluant Organique Persistant, POP) et d'accumulation dans les tissus biologiques, qui les rendent particulièrement sujets au développement de résistances lors de leur utilisation à grande échelle en agriculture. L'emploi de pesticides d'autres familles chimiques, efficaces à plus faibles doses et avec des propriétés proches des organochlorés mais rapidement dégradés, s'est alors plus récemment développé : il s'agit en particulier des organophosphorés et des pyréthrinoides, dont les usages en tant qu'insecticides sont aussi importants dans la lutte contre les maladies vectorielles dans les zones géographiques concernées par ce type d'épidémies, mais aussi les carbamates qui ont en commun la capacité d'affecter le système nerveux des insectes. Concernant les phénylurées, ils regroupent essentiellement des herbicides, efficaces grâce à leur propriété d'inhibition de la photosynthèse.

Les propriétés chimiques des pesticides et de leurs métabolites, qu'elles soient recherchées ou non, peuvent aussi agir sur des organismes non cibles et avoir un impact sur la faune, la flore ou sur la santé humaine lorsque ces substances se retrouvent dans l'environnement (Aubertot et al., 2005; Inserm, 2013). Ces substances peuvent en effet présenter une toxicité aiguë ou chronique, de ce fait on compte parmi les pesticides des substances classées cancérigènes, mutagènes, neurotoxiques ou toxiques pour la reproduction, certaines sont également suspectées de propriétés de perturbateurs endocriniens. L'augmentation des connaissances concernant les propriétés toxiques et écotoxiques des pesticides a conduit à l'interdiction des substances les plus problématiques pour l'environnement et pour l'homme. Mais du fait de la persistance de certains composés dans l'environnement, il en demeure malgré tout des conséquences de la contamination des milieux, avec des effets directs, souvent non létaux et donc plus difficilement détectables, qui peuvent néanmoins fragiliser les populations et les fonctions au sein des écosystèmes et dans certains cas se manifester longtemps après l'exposition. Il existe également des effets indirects liés aux modifications de la disponibilité des ressources (trophiques, habitats...) et des relations de compétitions entre les espèces. Ces effets sont connus mais difficiles à mettre en évidence sur le terrain car non spécifiques, de plus ils peuvent se produire à différents niveaux d'organisation des écosystèmes, ce qui rend difficile le suivi des impacts de la contamination de l'environnement par les pesticides.

Le modèle agricole moderne est basé sur la monoculture et une consommation élevée d'intrants externes, dont les pesticides. Ces évolutions de l'agriculture se sont opérées partout dans le monde, mais ont eu une ampleur particulière dans les pays en développement. D'après le rapport de la FAO publié en 2016, cette performance agricole passée n'a pas profité de manière équitable à tous puisque la pauvreté et la faim persistent dans les zones rurales des pays en développement et pour les petits producteurs, et n'est pas représentative des résultats futurs : bien que ces utilisations massives de pesticides ont d'abord répondu aux besoins urgents d'accroître les rendements des cultures, à long terme ces pratiques ont également participé à l'affaiblissement des systèmes agricoles. En altérant la biodiversité et les services écosystémiques, l'intensification agricole compromet finalement la production alimentaire elle-même, en plus de générer des coûts environnementaux élevés pour les générations futures en participant au processus actuel de dérèglement climatique. Par ailleurs, les coûts en santé publique se sont régulièrement montrés supérieurs aux avantages économiques de la lutte phytosanitaire, touchant en particulier les populations déjà défavorisées. Pourtant, les pesticides sont parfois utilisés alors qu'ils pourraient être évités, en conséquence notamment comme le rapporte la FAO de certaines politiques qui subventionnent le prix des pesticides et autres intrants externes, leur donnant ainsi un avantage économique sur des systèmes plus durables.

Actuellement, la population mondiale ne cesse toujours d'augmenter et par conséquent la proportion de terres cultivables diminue drastiquement, alors que d'ici 2050, il est estimé qu'il sera nécessaire de produire 60% de nourriture en plus pour nourrir les 9,6 milliards d'êtres humains que comptera la planète (FAO, 2016). Il est également attendu que les conséquences du dérèglement climatique génèrent des pressions croissantes sur la production végétale avec notamment une baisse de la disponibilité des ressources naturelles, des changements météorologiques et une recrudescence des ravageurs et des maladies des cultures qui affecteraient les rendements, et des impacts toujours plus importants pour les populations défavorisées. Pour sortir de ce cercle vicieux, la FAO prône partout dans le monde des méthodes de production fondées sur les principes du développement durable capables de maintenir l'augmentation de la productivité des cultures pour garantir la sécurité alimentaire, qui incluent la protection intégrée des cultures avec des bonnes pratiques agricoles et un emploi judicieux de pesticides : en quantités réduites et utilisant des molécules représentant relativement peu de risques pour la santé humaine.

Dans le contexte de l'émergence du concept « One Health, une seule santé » qui reconnaît que la santé humaine est étroitement dépendante de la santé des animaux et de l'environnement, notamment en ce qui concerne l'impact des contaminants (Zinsstag et al., 2011), le début des années 2000 a en effet marqué une rupture en ce qui concerne le positionnement de la société face aux pesticides. C'est notamment l'augmentation des connaissances sur la toxicité de certains pesticides chez l'animal qui fait émerger des inquiétudes sur les impacts possibles sur la santé humaine, exprimées dans l'opinion publique de nombreux pays développés et qui ont abouti à des mesures prises par les autorités, notamment en Europe.

### 1.1.2 Contexte français

Dans ce paragraphe nous détaillerons principalement le contexte en France métropolitaine, en mettant de côté les éléments concernant les DOM-TOM avec le cas particulier du chlordécone aux Antilles. Cet insecticide organochloré persistant dans l'environnement et accumulable dans les tissus biologiques a été largement utilisé pour traiter les bananeraies jusqu'à la fin des années 1990. Il fait encore à l'heure actuelle l'objet d'une préoccupation importante de la population, du fait de l'exposition liée à la contamination de l'environnement et des denrées alimentaires issues de l'agriculture et de la pêche locales en Martinique et en Guadeloupe.

#### 1.1.2.1 *Enjeux, politiques et réglementations*

La France est le premier pays producteur agricole de l'Union Européenne, avec une superficie agricole qui domine également celle des autres pays de l'Union. Cette superficie représente plus de 60% des terres dans les régions du Nord et de l'Ouest (Eurostat). L'augmentation de la production agricole a été considérable depuis la fin de la seconde guerre mondiale et l'évolution vers l'agriculture intensive a entraîné une dépendance aux usages à grande échelle de produits phytopharmaceutiques. Depuis deux décennies, la question de la viabilité des systèmes agricoles se pose et les enjeux en termes d'impacts sur l'environnement et la santé sont entrés au cœur des préoccupations contemporaines (Aubertot et al., 2005; Inserm, 2013).

Des données de contamination généralisée des eaux par différents polluants chimiques dont les produits phytosanitaires sont disponibles depuis les années 1990 à travers l'Europe et c'est en 2000 avec la Directive Cadre Eau (2000/60/CE) que les états membres sont d'abord incités à réduire cette contamination, issue notamment des dérives directes lors de l'épandage agricole des pesticides. En France, les programmes de recherche interdisciplinaires visant à mieux évaluer et réduire les risques liés à l'utilisation des pesticides sont mis en place dès 1999

(programme incitatif de recherches « Évaluation et réduction des risques liés à l'utilisation des pesticides » du Ministère en charge de l'Écologie), et parallèlement à l'augmentation des connaissances scientifiques, la réglementation autour des usages des produits phytosanitaires s'est renforcée au cours du temps.

Le principe de précaution quant aux facteurs possiblement néfastes est inscrit dans la Charte de l'environnement française en 2004, qui mentionne que « la mise en œuvre de procédures d'évaluation des risques et (...) l'adoption de mesures provisoires et proportionnées », et ce, même en cas d'incertitudes en l'état des connaissances scientifiques. La volonté des autorités de garantir un environnement de bonne qualité, pour prévenir les impacts sur la santé est affichée à travers le Plan National Santé Environnement (PNSE, Ministère de la transition écologique et solidaire) initié en 2004, et l'organisation du Grenelle de l'environnement en 2007. La problématique du développement des alternatives à l'utilisation des pesticides s'impose, et le plan interministériel Ecophyto (Ministère de l'agriculture et de l'Alimentation) dans sa première version pose comme objectif ambitieux de réduire de moitié l'utilisation des produits phytosanitaires en France en dix ans. Des recherches sont alors mises en œuvre pour développer des outils permettant d'atteindre ces objectifs de réduction des usages tout en garantissant le rendement des cultures et la pérennité des exploitations agricoles (Aubertot et al., 2005; Charbonnier et al., 2015). Le dispositif DEPHY (réseau de Démonstration, Expérimentation et Production de références sur les systèmes économes en phytopharmaceutiques) rassemble 3000 exploitations agricoles pilotes engagées volontairement dans toute la France avec pour finalité d'éprouver, valoriser et déployer ces techniques. Les solutions proposées peuvent consister à augmenter l'efficacité des produits phytosanitaires et ainsi réduire les doses nécessaires, cela correspond aux systèmes d'agriculture « raisonnée », et d'autres solutions plus durables demandent davantage d'investissement des acteurs du secteur agricole : des solutions de substitution aux produits phytosanitaires jusqu'à la reconception complète des systèmes agricoles. Aux limites techniques s'ajoutent le rôle des représentations liées aux pesticides, aux pratiques respectueuses de l'environnement, à la place de l'agriculteur dans la société, et l'importance de l'influence des pairs sur les pratiques individuelles, qui rendent nécessaire des travaux interdisciplinaires associant les sciences humaines et sociales, la prise en compte des pratiques culturelles dépassant le cadre des pratiques phytosanitaires.

Il s'agit bien en France et dans l'Europe de l'émergence politique de la thématique santé environnement et de sa prise en compte par l'ensemble de la société, et malgré un effet d'entraînement certain, des limites s'affichent rapidement avec en particulier des difficultés à évaluer le niveau de réalisation des actions mises en place par manque d'indicateur précis de l'évolution des pratiques liées aux pesticides. Les questions en santé environnement sont par nature multiples et difficiles à hiérarchiser, la priorité est alors accordée à la réduction des expositions responsables de pathologies à fort impact sur la santé. C'est pourquoi les efforts s'attachent dans un premier temps à identifier les contaminations environnementales les plus préoccupantes et les sources responsables des expositions de la population.

C'est à cette époque qu'une série d'actions françaises sont mises en place, dans le cadre notamment de la Directive européenne « utilisation durable des pesticides » (2009/128/CE). On notera alors l'adoption de la loi limitant les applications de pesticides sur les cultures selon les conditions météorologiques avec pour objectif de réduire les pertes directes dans l'environnement (Arrêté du 12 septembre 2006 relatif à la mise sur le marché et à l'utilisation des produits visés à l'article L. 253-1 du code rural et de la pêche maritime), qui prévoit également un délai à respecter avant de rentrer à nouveau sur une parcelle traitée. Les usages de produits phytosanitaires sont restreints à proximité des lieux fréquentés par le grand public ou les groupes de personnes vulnérables avec l'interdiction des substances les plus dangereuses (Arrêté du 27 juin 2011 relatif à l'interdiction d'utilisation de certains produits mentionnés à l'article L. 253-1 du code rural et de la pêche maritime dans des lieux fréquentés par le grand public ou des groupes de personnes vulnérables), et la formation des utilisateurs de produits phytosanitaire est renforcée avec l'obligation de posséder un certificat phytosanitaire (Certif'phyto - Certificats individuels professionnels produits phytopharmaceutiques, Décret n° 2011-1325).

Dans le cadre du règlement européen REACH (règlement UE N°1907/2006) entré en vigueur en 2007 et qui prévoit l'évaluation progressive de toutes les molécules chimiques mises sur le marché européen, les produits biocides sont considérés. L'objectif est de restreindre les usages des substances classées à risque (cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction, persistants, bioaccumulables, toxiques, perturbateurs endocriniens, neurotoxiques ou immunotoxiques). Au 31 mai 2018, déjà plus de 20 000 substances chimiques sont connues et leurs risques potentiels établis.

Les critères permettant la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché pour les produits phytosanitaires sont mis à jour et renforcés en 2011 (règlement UE N°545/2011), avec la prise en compte plus large des connaissances scientifiques au sujet de la persistance dans l'environnement et de la capacité de bioaccumulation des substances, ainsi que des études sur les propriétés toxicologiques des substances et sur la dispersion des produits pesticides appliqués concernant notamment les résidents, les personnes vivant à proximité des champs où sont appliqués des pesticides. En effet, après les premières mesures visant principalement à limiter les contaminations de l'environnement et des denrées alimentaires et protéger les professionnels ainsi que les groupes les plus vulnérables lors des usages de pesticides, la question spécifique de l'exposition des riverains des zones traitées prend de l'importance progressivement. Les travaux de l'Anses pour s'assurer de la sécurité des riverains des zones traitées sont conduits en 2014 et complétés en 2019. Les experts recommandent l'utilisation de distances de sécurité par rapport aux bâtiments occupés au moins égales aux distances utilisées pour l'évaluation des risques<sup>1</sup> pour les résidents et insistent sur l'importance du respect des conditions d'utilisation associées à l'autorisation de mise sur le marché de chaque substance (Avis Anses, Saisine n°2013-SA-0206/n°2019-SA-0020/n°2019-SA-0173). Afin de limiter l'exposition de la population générale aux pesticides, des mesures récentes concernent les usages non-agricoles de produits phytosanitaires, avec une interdiction pour les collectivités à partir de 2017 élargie à une interdiction pour les particuliers en 2019 (LOI n° 2014-110 du 6 février 2014 visant à mieux encadrer l'utilisation des produits phytosanitaires sur le territoire national).

Avec l'ensemble de ces mesures de contrôle des substances et la volonté de réduction des usages, on peut considérer que les risques liés aux pesticides contemporains tendent à diminuer : en agriculture, « en 60 ans, la toxicité moyenne des substances actives a été divisée par 8,5 (...) les doses moyennes homologuées pour traiter un hectare ont été divisées par plus de 34 » d'après le syndicat des entreprises de la protection des plantes (Union pour la protection des plantes, UIPP). Les différentes révisions du plan Ecophyto soulignent pourtant que les résultats ne sont pas à la hauteur des objectifs pour la France. Malgré les résultats encourageants des fermes expérimentales et la reconnaissance de la qualité du dispositif français par les instances européennes (Rapport 2019 sur la mise en œuvre de la directive 2009/128/CE sur

---

<sup>1</sup> 3, 5 et 10 m pour les grandes cultures avec un pulvérisateur à rampe et 10 m pour les vergers et par extrapolation aux vignes avec un pulvérisateur à jet porté (pulvérisation vers le haut).

l'utilisation durable des pesticides ; Guteland, 2019), l'agriculture française n'est pas parvenue à réduire de moitié les usages de produits phytosanitaires. Les mesures mises en place récemment dans ce sens ne concernent pas seulement les utilisateurs de pesticides mais aussi les autres acteurs de la filière avec une loi ordonnant la séparation du conseil et de la vente de produits phytopharmaceutiques (Ordonnance n° 2019-361 du 24 avril 2019 relative à l'indépendance des activités de conseil à l'utilisation des produits phytopharmaceutiques et au dispositif de certificats d'économie de produits phytopharmaceutiques). Le rapport récent signé de l'Inspection générale des affaires sociales, du Conseil général de l'environnement et du développement durable et du Conseil général de l'alimentation, de l'agriculture et des espaces ruraux (IGAS N°2017-124R / CGEDD N°011624-01 / CGAAER N°17096 ; Delaunay et al., 2017) met en lumière un frein économique important mais variable selon les filières et dépendant de problématiques de marché qui dépassent largement le cadre du plan Ecophyto, et pointe également la politique agricole commune qui reste peu incitative en matière de réduction de l'utilisation des produits phytopharmaceutiques. Les experts insistent sur la nécessité de prendre des mesures structurantes pour lever ces freins, concernant la coordination des instances et la mobilisation des financements publics. D'après ce rapport, les efforts doivent également continuer en termes de recherche, sur les pratiques agricoles économes en produits phytosanitaires d'une part et d'autre part sur les mécanismes d'action des pesticides et le lien entre les expositions et la santé afin d'évaluer la causalité dans un souci de prévention.

Les enjeux politiques et sanitaires actuels concernant les pesticides rejoignent les préoccupations quant à la gestion des risques à fortes incertitudes, qui doivent encore faire l'objet d'une réglementation adaptée et de lignes directrices harmonisées au niveau européen, comme cela a par exemple été mis en place récemment pour les perturbateurs endocriniens (Commission Européenne COM(2018)734). En particulier concernant les risques pour la santé, les tests toxicologiques permettent de déterminer pour les substances chimiques une dose critique au deçà de laquelle l'exposition n'entraîne pas d'effet néfaste, en prenant en compte les différentes voies d'exposition possibles : absorption orale, respiratoire, cutanée. Ces études sont réalisées chez l'animal. Un facteur d'incertitude, qui prend en compte les limites de la transposition des données chez l'animal vers l'homme et la notion de précaution, est ensuite appliqué pour calculer une valeur limite d'exposition chez l'homme, et les conditions d'usages conformes sont établies de manière à s'assurer que les populations ne soient pas exposées au-dessus de ces valeurs limites. Cependant, des limites persistent et on ne peut donc pas considérer



à un instant donné qu'une substance non classée équivaut à une substance sans danger. Le cadre juridique européen permet à terme d'exclure les substances actives reconnues comme les plus toxiques mais laisse persister des substances reconnues dangereuses dans l'attente du renouvellement de leur approbation. La nature des données toxicologiques exigées par la réglementation REACH dépend du tonnage en circulation sur le marché, ce qui implique que les substances ne sont pas toutes testées pour les mêmes risques. Certains effets néfastes subtils ne peuvent pas encore totalement être pris en compte d'après les lignes directrices très cadrées, d'autres effets sont encore peu identifiables compte tenu des lacunes en terme de connaissances scientifiques (effets transgénérationnels, mécanismes épigénétique, effets à faibles doses et relations non monotones). L'utilisation de modèles animaux est la méthode considérée la plus fiable pour tester les propriétés des substances, mais de nombreuses limites existent dans l'extrapolation des résultats pour l'homme en particulier pour certains effets. Les modèles de rongeurs ne sont par exemple pas les plus pertinents pour étudier la reprotoxicité en raison des différences biologiques importantes avec l'espèce humaine (le développement de l'appareil reproducteur a lieu pendant la période pré-natale chez l'homme mais après la naissance chez les rongeurs). De plus, chaque substance est évaluée de manière individuelle, or la question des usages multiples et des mélanges de substances, en particulier pour les pesticides, vient complexifier davantage les études d'écotoxicologie.

Le levier principal pour réduire les incertitudes concernant les risques liés aux pesticides réside dans la production de données qui sont insuffisantes en France, tant concernant les usages des produits pesticides que la contamination des milieux et l'exposition de la population. L'observatoire des résidus de pesticides a émis en 2011 un rapport qui inventorie ces données et pointe des lacunes importantes (ANSES, 2010), qui ne sont pas encore compensées à l'heure actuelle.

#### *1.1.2.2 Les usages de pesticides*

Les quantités de pesticides utilisées en France sont élevées mais les usages correspondants sont mal connus. Les données annuelles de ventes et d'achats de produits phytosanitaires sont répertoriées dans la banque nationale des ventes réalisées par les distributeurs de produits phytosanitaires (BNV-D), ces données sont spatialisées depuis 2013. Entre 2016 et 2017, ces ventes s'élèvent à plus de 70 000 tonnes par an de substances actives en France, ce qui la place dans le top 3 européen. Ces quantités sont supérieures à celles vendues lors des années 2008 à

2011 (Eurostat). Les herbicides et les fongicides représentent toujours la grande majorité des quantités vendues, avec environ 40% des ventes chacun. Ramenée à la surface agricole du pays, la consommation de produits phytosanitaires en France se situe dans la moyenne européenne avec 3,6 kg/ha en 2017 selon la FAO.

Avant les interdictions récentes de la plupart des produits pour les collectivités et les particuliers, la proportion des produits phytosanitaires dédiés aux usages non-agricoles n'était pas établie de manière consensuelle (estimés à 5% à 10% des quantités de produits phytosanitaires vendus ; ANSES, 2010). Ces usages représentaient une centaine de substances actives différentes en 2011, d'après les données transmises par l'Union pour la Protection des Jardins (UPJ) qui regroupe la majeure partie des fabricants de produits destinés aux jardiniers amateurs et/ou aux professionnels des espaces verts. Comme le soulignait déjà le rapport de l'observatoire des résidus de pesticides de 2011, les incertitudes persistent quant à l'importance relative des ventes transfrontalières de produits phytosanitaires, qui ne sont pas répertoriées. D'autre part, concernant les autres types de produits pesticides tels les biocides, il n'existe pas de déclaration réglementaire des données de ventes facilement accessibles permettant de quantifier les usages et leurs évolutions. Plus généralement, les données précises quant aux utilisations réelles des produits pesticides sont limitées.

Pour évaluer plus spécifiquement les utilisations des produits phytosanitaires en agriculture selon leur cible, l'évolution du nombre moyen de traitement et des indicateurs de fréquence de traitements (IFT) est connue pour différents types de culture à partir des données récoltées lors des enquêtes des pratiques culturales menées régulièrement par la Statistique agricole (Agreste). L'IFT mesure le nombre moyen de doses de référence appliquées à une culture pendant une campagne. En grandes cultures, on peut noter des utilisations importantes de produits phytosanitaires pour les cultures de betteraves sucrières avec en particulier des traitements herbicides (13.7 traitements en moyenne en 2017 avec un IFT de 2.6), et pour les cultures de pommes de terre davantage concernés par des traitements en fongicides qui augmentent entre 2014 et 2017 (12.6 traitements en moyenne en 2017 avec un IFT de 11.7). Parmi les grandes cultures, les traitements phytosanitaires rapportés pour les cultures de céréales (blé tendre, blé dur, orge, triticale, colza, maïs grain) sont globalement moins fréquents pour les différents types de pesticides, cependant on note des utilisations d'herbicides et surtout d'insecticides élevées pour les cultures de colza (3.0 traitements herbicides en moyenne en 2017 avec un IFT de 1.9 et 2.4 traitements insecticides en moyenne avec un IFT de 2.1). Concernant

les cultures de légumes, les usages de pesticides sont moins importants et moins contrastés en termes de type de produits, mais avec une variabilité importante entre les types de légumes. En viticulture, ce sont également des traitements fongicides qui sont prédominants (IFT de 12.9 en 2016) avec des augmentations globales non négligeables des traitements entre 2010 et 2016 (tant en termes de nombre de traitements : environ +30% pour les fongicides et pour les insecticides dont les usages sont moins importants, qu'en termes d'IFT : +30% à +40% pour les IFT insecticides et herbicides). Les enquêtes en arboricultures mettent en évidence des traitements importants en fongicides et en insecticides notamment pour les pommes (22.8 traitements fongicides en moyenne en 2015 avec un IFT de 21.8 et 9.0 traitements insecticides en moyenne en 2015 avec un IFT de 8.8) pour lesquelles les tendances reportées sont stables entre 2012 et 2015, alors que pour d'autres fruits ces chiffres sont en augmentation sur cette période, c'est le cas également des traitements herbicides moins nombreux que les insecticides mais avec une tendance à la hausse entre 2012 et 2015. Pour tous les types de cultures, ces indicateurs sont très variables entre les régions françaises. On note en particulier des usages importants de produits phytosanitaires dans certaines régions qui sont également caractérisées par des surfaces agricoles importantes, notamment en grandes cultures (Normandie, Picardie, Champagne-Ardenne, Bretagne).

Publiés en 2019, les résultats de l'étude Pesti'home quantifient et décrivent pour la première fois avec une portée nationale les usages domestiques de produits pesticides (Anses, 2019), répondant à un défaut de connaissances important en France souligné notamment dans le rapport de l'ORP. L'enquête repose sur un échantillonnage stratifié parmi les ménages de France métropolitaine. Ainsi ce sont 1507 ménages représentatifs de la population française qui ont été interrogés en 2014 pour renseigner les caractéristiques de l'habitat et les utilisations de pesticides au cours des 12 derniers mois. Un inventaire des produits pesticides présents au domicile a fourni des informations très précises sur les produits sur les substances actives qui entrent dans leur composition. Ces travaux mettent en lumière des expositions fréquentes à des pesticides au domicile dans la population française avec 75% des ménages interrogés qui reportent des usages domestiques de pesticides dans les 12 derniers mois, pour majorité des traitements à l'intérieur des logements. Les utilisations sont différentes selon les régions ainsi que les caractéristiques des logements et d'autres caractéristiques individuelles des ménages. Le profil des utilisateurs est analysé et le rapport conclut que les ménages qui utilisent le plus fréquemment des produits pesticides sont aussi souvent ceux qui en utilisent un nombre plus

important, notamment en traitement des jardins. En particulier les couples avec enfants sont souvent décrits comme de forts utilisateurs. L'étude montre que 10 familles chimiques sont retrouvées dans plus de 10% des produits stockés, avec en majorité les insecticides en particulier pyréthriinoïdes. Les conditions de stockage et d'élimination sont aussi étudiés dans ce rapport qui préconise une meilleure information du grand public à ce sujet. Aussi, l'étude met en évidence une proportion non négligeable de ménage stockant des produits interdits au moment de l'enquête (plus d'un quart des ménages).

### *1.1.2.3 Contamination de l'environnement par les pesticides*

La contamination de l'environnement par les pesticides et leurs produits dégradés en France est aujourd'hui évidente et démontrée par de nombreuses enquêtes. Les connaissances de cette contamination sont cependant inégales selon les différents compartiments de l'environnement, et ne permettent pas toujours d'estimer les niveaux de contamination, ni leurs évolutions dans le temps et la variabilité à l'échelle du territoire français.

La contamination de l'eau est la mieux documentée depuis plus de vingt ans car la réglementation impose des contrôles sanitaires réguliers pour l'eau de consommation, ainsi des mesures sont effectuées sur les points de captages qui peuvent se situer au niveau d'eaux superficielles ou souterraines. Avec pour objectif de réduire la présence de pesticides au niveau le plus bas possible, la limite de qualité pour chaque substance de pesticide est fixée par l'arrêté du 11 janvier 2007 à 0,1 µg/L et à 0,5 µg/L pour le total des pesticides quantifiés. Le dépassement de ces valeurs mesurées dans les points de captage entraîne la non-conformité de l'eau de consommation associée et des contrôles plus fréquents, mais n'est pas considéré par l'Anses comme un risque sanitaire donc n'entraîne pas de restriction d'usage pour les populations tant que les concentrations en pesticides n'atteignent pas la valeur sanitaire maximale (Vmax) pour ces substances. En 2018, c'est 90,6% de la population qui a été alimentée par une eau conforme en permanence et les dépassements des limites de qualités ont concerné tous les départements français. Des dépassements entraînant des mesures de restriction d'usages de l'eau pour la boisson ou la préparation d'aliments ont concerné 0,01% de la population (19 unités de distribution parmi les 19302 contrôlées).

Globalement depuis 2010 les chiffres ne montrent pas d'amélioration, bien que les comparaisons doivent être faites avec précaution en raison de la variabilité des conditions de mise en œuvre. Il n'existe pas de liste de pesticides définie au niveau national à rechercher dans

le cadre du contrôle sanitaire, et le choix des molécules recherchées relève donc des ARS qui priorisent les substances les plus susceptibles d'être présentes en raison des spécificités locales et notamment des usages agricoles connus. L'amélioration récente des techniques d'analyses en laboratoire permet de rechercher de plus en plus de molécules (entre 100 et 200 molécules dans chaque échantillon d'eau, voire jusqu'à plus de 400 molécules). Pour l'année 2018, dans la grande majorité des cas de dépassement des limites de qualité dans l'eau étaient causés par cinq molécules herbicides dont l'atrazine et ses métabolites, dont les usages sont interdits depuis 2003.

La contamination de l'air extérieur par les pesticides concerne toutes les phases atmosphériques, avec des concentrations variables dans le temps et dans l'espace souvent corrélées aux zones et aux époques d'épandages spécifiques des différents types de pesticides agricoles, on retrouve même certains composés peu volatils ou interdits. Des résidus de pesticides sont également présents dans l'air en zones urbaines, cela peut être le résultat d'usages non agricoles ou bien du transport à des distances importantes de molécules utilisées en épandages sur les champs. Il n'existe pas actuellement de valeurs réglementaires concernant les niveaux de pesticides présents dans l'air. Des données ponctuelles sont collectées localement par les Associations agréées de surveillance de la qualité de l'air (AASQA), ces données ont été rendu publiques en décembre 2019 pour la période 2002-2017 (Atmo-France, 2019). Afin de tenir compte de l'évolution des usages, la liste des pesticides recherchés au fil des années par les AASQA évolue annuellement entre 150 et 250. Au final, ce sont entre 40 et 90 substances actives (herbicides, fongicides, insecticides) qui sont quantifiées annuellement à l'échelle nationale. La première campagne nationale de mesures des niveaux de pesticides dans l'air a été initiée en 2018 dans un partenariat entre l'Anses, l'Ineris, et le réseau ASQAA, promettant des résultats pour 80 substances actives analysées sur 50 sites de prélèvements qui seront disponibles dans le courant de l'année 2020, avec pour objectif de mettre en place une surveillance pérenne.

Il existe très peu de données sur la contamination de l'air intérieur par les pesticides, qui peut être le résultat des usages directs de produits pesticides dans le logement, de l'émanation des substances à partir des matériaux traités (meubles, bois, tapis...) et l'air extérieur. Les résultats de quatre études menées entre 2001 et 2006 rapportés par l'ORP font état de 38 substances pesticides détectées au moins une fois sur un total de 84 recherchées. Les niveaux des concentrations observées sont pour 43% inférieures à 1 ng/m<sup>3</sup>, pour 33% comprises entre 1 et

10 ng/m<sup>3</sup> et pour 24% supérieures à 10 ng/m<sup>3</sup>. L'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur a placé certains pesticides dans la liste des polluants de l'environnement intérieur prioritaires mise à jour en 2010. La contamination de l'environnement intérieur par les pesticides a également été étudiée via les poussières domestiques (déposées ou en suspension dans l'air). A partir d'une campagne de prélèvement de poussières conduite en 2012 dans 239 foyers de la région Rhône-Alpes Auvergne, Béranger et al. (2019) ont détectés au moins une fois 125 pesticides distincts, parmi les 276 recherchés. Dans leur revue de la littérature, Mercier et al. (2011) rapportent également une contamination fréquentes des poussières domestique, en se basant sur différentes études conduites en France ou à l'étranger.

Les sols sont également concernés par la contamination par des résidus de pesticides et leurs métabolites, mais en l'absence de surveillance réglementaire les données sont parcellaires en France. Des niveaux localement élevés en lindane et en atrazine ont été mis en évidence dans le Nord de la France en 2008 (ANSES, 2010).

En l'état actuel, les données produites dans le cadre de la surveillance de l'environnement ne sont pas toujours facilement accessibles et un rapport de l'Ineris préconise qu'elles devraient pourtant être rendues obligatoire dans les prises de décision. La surveillance de l'environnement n'a pas toujours comme objectif d'évaluer l'exposition des populations et des efforts restent nécessaire pour assurer la représentativité géographique des données.

#### *1.1.2.4 Contamination de l'alimentation française par les pesticides*

Il existe une réglementation sur les teneurs en pesticides des produits destinés à l'alimentation humaine, les limites maximales de résidus de pesticides (LMR) sont définies au niveau européen (CE/396/2005). Ces limites maximales résiduelles sont fixées, non seulement de manière à ne pas présenter de danger en restant bien en deçà des seuils toxicologiques, mais également au niveau le plus faible raisonnablement atteignable compatible avec les bonnes pratiques agricoles pour chaque pesticide. Les niveaux de contamination en résidus de pesticides des denrées végétales et animales font l'objet d'une surveillance régulière en France, dont l'objectif est de s'assurer du non dépassement des LMR mais aussi de vérifier que des produits pesticides interdits ne sont pas encore utilisés. Des mesures administratives ou pénales peuvent être prises à la suite des enquêtes réalisées en cas de non-conformité.

Les mesures au niveau de la production primaire sont prises en charge par la DGAL (Direction Générale de l'Alimentation). En 2018, ce sont 8,5% de cas de non-conformité qui sont rapportés

sur 280 prélèvements sur les denrées végétales. Dans certains de ces cas de non-conformité, des résidus de substances ne bénéficiant pas d'autorisation de mise sur le marché pour la culture sont détectés alors que l'hypothèse d'une contamination environnementale est écartée (avec un dépassement des LMR pour 2 prélèvements, il s'agit de prosulfocarb mesuré sur des fruits et légumes à la suite d'épandages sur des cultures de céréales voisines). Aucun cas de non-conformité n'est reporté en 2018 concernant les denrées animales. La surveillance s'applique également aux niveaux supérieurs de la chaîne alimentaire jusqu'au consommateur avec des mesures des produits alimentaires d'origine végétale provenant de France mais aussi importés d'autres pays, prises en charge par la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes). En 2017, environ la moitié des échantillons analysés présentaient des résidus de pesticides quantifiables, et le taux de non-conformité reporté est de 2,3% sur un total approchant 5000 échantillons.

Ces différents résultats de la surveillance des denrées alimentaires montrent de faibles proportions de cas de non-conformité ; la sécurité sanitaire des aliments mis sur le marché en France du point de vue des pesticides est donc assurée d'un point de vue réglementaire, et c'est globalement le cas chaque année. De plus, la non-conformité d'une denrée n'induit que rarement un risque aigu pour la santé du consommateur. Cette connaissance de la contamination de l'alimentation peut être complétée par des études de l'alimentation totale (EAT) qui s'appuient sur une méthode standardisée recommandée par l'OMS et visent à rechercher différentes substances susceptibles d'être présentes dans les aliments « tels que consommés ». En associant aux résultats analytiques des données de consommations alimentaires, ces études permettent en particulier d'identifier les aliments qui contribuent le plus aux expositions ainsi que de caractériser des risques pour la population en tenant compte des apports totaux de chaque substance dans l'alimentation.

L'Etude de l'Alimentaire Totale 2 (EAT2 ; ANSES, 2011) présente en 2011 des résultats concernant les résidus de pesticides. Considérant l'ensemble des 283 substances actives recherchées, 99,3 % des résultats d'analyses sont associés à des niveaux résiduels inférieurs à la limite de détection et 0,47 % à des teneurs quantifiées. Parmi les 1 235 échantillons composites analysés (194 items alimentaires distincts), 37 % présentent au moins un résidu détecté et 30 % au moins un résidu quantifié. Parmi les 463 échantillons présentant des détections (100 items alimentaires distincts), 50 % contiennent une seule substance, 41 % de 2 à 5 substances, 8 % de 6 à 10 substances et 1 % plus de 10 substances. Au maximum, 16

substances ont été détectées dans un même échantillon composite. Considérant l'ensemble des substances, 73 (26 %) ont été détectées, dont 55 (19 %) quantifiées à des teneurs variant de 0,003 mg/kg (chlorpyrifos-éthyl dans un échantillon composite de merguez) à 8,7 mg/kg (soufre dans un échantillon composite de salades). D'après l'analyse des risques pour la population, seul le diméthoate présente une probabilité non nulle de dépassement de la dose journalière admissible (DJA) avec un risque chronique pour le consommateur qui ne peut être écarté.

Dans la continuité de ces résultats, l'Etude de l'Alimentation Infantile (EATi ; Anses, 2016) présente également en 2016 des mesures de résidus de pesticides dans l'alimentation, avec un focus sur les aliments destinés à l'alimentation des enfants de moins de trois ans : il s'agit d'aliments courants ou alors de préparations spéciales infantiles. Un plus grand nombre de pesticides et de métabolites a été recherché dans l'EATi (n=469) par rapport à l'EAT2 (n=283), à l'aide de méthodes analytiques mono et multirésidus. L'EATi se caractérise aussi par une amélioration importante des limites analytiques par rapport à l'EAT2. Considérant l'ensemble des résultats d'analyses de l'EATi (n=83371), on observe 99% de mesures inférieures à la limite de détection et 1% de mesures détectables dont 0,8% sont non-quantifiées (n=712) et 0,2% quantifiées (n=191). Parmi les résultats d'analyse quantifiés, 118 portent sur des aliments courants et 73 sur des aliments infantiles. Parmi les 309 échantillons composites analysés, 208 (67%) présentent au moins un résidu détecté et 113 (37%) au moins un résidu quantifié. Les détections concernent 32 catégories d'aliments et les quantifications 27 catégories d'aliments, sur les 38 catégories analysées. Parmi les échantillons présentant des détections, 17% contiennent une seule substance active, 61% de 2 à 5 substances et 22% plus de 5 substances. Au maximum, 20 substances ont été détectées dans un même échantillon composite. Parmi les 469 substances et métabolites recherchés, 78 (17%) ont été détectés, dont 37 (8%) quantifiées.

#### ***1.1.2.5 Exposition aux pesticides de la population française***

En France comme dans de nombreuses autres régions du monde, il y a un constat évident d'une contamination ubiquitaire de l'environnement par les pesticides et leurs produits dégradés. Comme décrit ci-dessus pour la France, cette contamination concerne de nombreux compartiments environnementaux et il en résulte ainsi une exposition de la population générale française (ANSES, 2010).



Compte-tenu du sujet de ce travail de thèse, nous n'aborderons pas ici en détail l'exposition professionnelle aux pesticides avec en particuliers celle des travailleurs agricoles français. Celle-ci a été récemment bien documentée par certaines études métrologiques (Anses, 2014), visant généralement à mesurer les contaminations cutanées et respiratoires ou les niveaux biologiques dans les urines pour les étudier en lien avec des observations de terrain portant sur les pratiques et le matériel. Elles permettent ainsi de mieux comprendre les déterminants professionnels de l'exposition aux pesticides et ainsi de proposer des mesures de réduction de cette exposition à travers la modification des pratiques, du matériel et des équipements. Malheureusement, cette recherche souffre à la fois d'un manque de données archivées ce qui implique des difficultés importantes pour garantir des mesures précises des expositions lors d'une vie professionnelle même récente, ainsi que d'un contexte sociologique de tensions rendant très difficile la mise en place d'une étude d'expologie chez les travailleurs agricoles (Jouzel and Prete, 2016).

Les molécules pesticides et leurs produits dégradés peuvent pénétrer l'organisme par différentes voies d'exposition : soit par inhalation lorsqu'elles sont présentes à l'état gazeux dans l'air, soit par ingestion lorsqu'elles contaminent les aliments ou qu'elles sont fixées aux particules que l'on ingère involontairement (exemple : les poussières), ou par contact cutané ce qui peut concerner les molécules présentes dans tout l'environnement notamment les composés déposés sur les surfaces. Les études qui s'intéressent à mesurer les niveaux des pesticides contemporains et de leurs métabolites dans les matrices biologiques humaines (le sang, les urines, les cheveux, le lait maternel ou encore le méconium pour le nouveau-né) en population générale française existent depuis une quinzaine d'années, sont peu nombreuses mais montrent toutes une exposition fréquente à de multiples substances.

Plusieurs initiatives d'envergure nationale ont permis d'améliorer les connaissances sur l'exposition aux pesticides de la population générale, mais cette connaissance est limitée à quelques familles chimiques particulières et était initialement orientée vers l'exposition alimentaire. Il s'agit par exemple de L'Étude nationale nutrition santé (ENNS) déployée en 2006 avec l'objectif principal de décrire les apports alimentaires, l'état nutritionnel et l'activité physique de la population avec la disponibilité de prélèvements biologiques afin d'effectuer des analyses chimiques relatives à l'exposition à certains pesticides, pour la première fois en France sur un échantillon représentatif de la population (Fréry et al., 2010). Les résultats montraient alors des niveaux d'exposition aux pesticides organochlorés globalement bas et conformes aux

niveaux observés à l'étranger, mais concernant d'autres pesticides plus contemporains les niveaux français sont notablement plus élevés que ceux observés aux États-Unis et en Allemagne : principalement les métabolites d'insecticides pyréthrinoïdes et dans une moindre mesure les métabolites des pesticides organophosphorés. Dans le cadre de la stratégie nationale de biosurveillance de la population française, l'étude nationale Elfe (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance) qui s'intéresse aux facteurs qui influencent le développement et la santé de l'enfant, dont l'exposition environnementale aux pesticides, avec plus de 18000 femmes incluses lors de l'accouchement en 2011 sur toute la France métropolitaine (Charles et al., 2019), a permis de contribuer à cette connaissance : elle confirme la présence ubiquitaire des métabolites de pesticides pyréthrinoïdes dans les urines de femmes enceintes françaises, suggère que cette exposition pourrait être liée aux usages domestiques de produits-pesticides, et montre une exposition peu fréquente ou absente aux pesticides organophosphorés et aux herbicides de la famille des triazine (Dereumeaux et al., 2018a, 2016). Enfin, l'étude Esteban (étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition) est une étude nationale mise en place entre 2014 et 2016 par Santé Publique France, conduite sur un échantillon représentatif de la population générale composée de 1104 enfants et 2503 adultes, et vouée à être répétées tous les 7 ans environ, notamment pour mesurer l'exposition de la population à certaines substances de l'environnement et suivre son évolution à partir de prélèvements biologiques. Les premiers résultats concerneront une liste de pesticides principalement limitée aux familles déjà étudiées pour lesquelles les méthodes analytiques sont disponibles et validées, et seront publiés au cours de l'année 2020.

D'autres études françaises de portée régionale et réalisées dans le cadre d'activités de recherche se sont intéressées à des mesures de l'exposition aux pesticides sur des populations particulières, telles que les enfants et les femmes enceintes. Dès 2004, l'étude Expope (Evaluation de l'exposition de la population aux pesticides dans l'environnement) ciblant des métabolites d'insecticides organophosphorés a décrit leurs concentrations dans les urines, sur la peau et dans l'air à l'intérieur des logements pour un échantillon 130 enfants (et 41 adultes) résidant en Ile-de-France (Bouvier et al., 2006). En 2008, l'étude Pélagie (Perturbateurs Endocriniens Etude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance), qui a pour objectif d'évaluer les conséquences des expositions environnementales aux substances chimiques pendant la grossesse sur le déroulement de la grossesse et la santé de l'enfant à partir d'une approche de cohorte mère-enfant, a montré la présence ubiquitaire de

métabolites de pesticides organophosphorés et pyréthriinoïdes chez la femme enceinte en 2002-2005 et l'enfant de 6 ans en 2009-2012 en Bretagne, complétés par des prélèvements dans l'environnement intérieur (Chevrier et al., 2009; Glorennec et al., 2017), et la présence pour environ 30% des femmes enceintes de métabolites urinaires d'herbicides de la famille des triazines, alors juste interdits d'utilisation mais rémanents en particulier dans les eaux (Chevrier et al., 2011).

Plus récemment, à partir d'une sous-cohorte de l'étude Elfe (311 femmes résidant dans les régions Nord-Est et Sud-Ouest de la France), une étude s'appuyant sur des dosages réalisés dans des cheveux a permis d'apporter de nouvelles connaissances importantes sur l'exposition des femmes enceintes françaises aux pesticides (Béranger et al., 2018). Parmi les 140 molécules recherchées, 122 molécules (87%) ont été détectées au moins une fois dans les mèches de cheveux. Un minimum de 25 molécules a été retrouvé dans les mèches de cheveux. Pour la moitié des femmes, >43 molécules pesticides ont été détectées dans les mèches de cheveux (maximum : 65). L'ensemble des familles chimiques étudiées sont retrouvées dans les mèches de cheveux des femmes de la cohorte Elfe, objectivant la présence d'un mélange complexe de pesticides. Les molécules avec les concentrations médianes les plus élevées sont d'origine à la fois agricole et non agricole. Parmi les 20 molécules les plus fréquemment détectées dans les mèches de cheveux des femmes de la cohorte nationale Elfe, la moitié sont des pesticides ou des métabolites de pesticides classés carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et 14 sont des perturbateurs endocriniens, selon l'Organisation Mondiale de la Santé et la Commission Européenne. Ce travail est très original et devrait orienter les futures études de biosurveillance des populations. L'étude des sources et déterminants possibles de ces multiples concentrations dans les cheveux constitue le 1<sup>er</sup> chapitre des résultats de cette thèse.

## 1.2 LES SOURCES D'EXPOSITION AUX PESTICIDES EN POPULATION

### 1.2.1 Bilan des outils de mesures des expositions

L'exposition de la population générale aux pesticides est complexe à mesurer, notamment pour les raisons précédemment évoquées de diversité des substances et de multiplicité de leurs usages, ainsi que de leur présence ubiquitaire, souvent en mélanges et à faibles doses. L'hétérogénéité géographique et l'évolution temporelle des substances mises sur le marché sont également des difficultés supplémentaires. La complexité de cette mesure renforce ainsi les

incertitudes concernant les sources et voies d'exposition possibles, ainsi que les cibles de l'exposition à l'intérieur de l'organisme et leurs potentiels effets. Les études observationnelles proposent plusieurs types de mesures des expositions : il peut s'agir de mesurage/monitoring environnemental ou biologique, ainsi que de mesures plus indirectes des sources a priori identifiées.

Grâce aux développements de méthodes de chimie analytique, les substances pesticides et leurs produits de dégradation peuvent être mesurés en tant que tel ou par des métabolites dans diverses matrices : il s'agit du monitoring dit environnemental lorsque les substances sont mesurées dans des échantillons d'air ou de poussières par exemple, ou du biomonitoring concernant les échantillons humains ou autres organismes vivants.

La mesure des expositions par biomonitoring a longtemps été considérée comme une mesure « gold-standard ». Elle possède en effet l'avantage de pouvoir refléter l'ensemble des sources possibles d'exposition, même lorsqu'elles ne sont pas toutes a priori identifiées. Dans une revue de la littérature antérieure à 2015, Yusa et al. ont identifié et discuté les méthodes de biomonitoring humain les plus pertinentes. Ils rapportent que les mesures dans le sang sont les plus adaptées pour quantifier le plus précisément possible l'exposition interne aux substances intactes, notamment pour des substances persistantes comme les pesticides organochlorés qui peuvent s'accumuler dans les tissus biologiques et être relargués dans la circulation sanguine. Cependant, le recueil d'échantillons de sang est contraignant, car invasif et nécessitant du personnel qualifié. Pour les pesticides modernes, pour la plupart semi- ou non-persistants, ils sont principalement mesurés à l'état de métabolites à cause de leur demi-vie courtes (de l'ordre de quelques heures pour les pyréthriinoïdes jusqu'à quelques semaines pour les organophosphorés par exemple). Les mesures dans les urines sont les plus appropriées pour mesurer une exposition récente puisque les métabolites sont excrétés rapidement et l'échantillonnage est non-invasif. Bien que la plupart des études de biomonitoring soient en effet basées sur des mesures dans le sang et les urines, Yusa et al. décrivent un intérêt croissant pour l'utilisation de matrices biologiques non invasives alternatives que sont les cheveux, ou le méconium et le lait maternel spécifiquement pour les mesures d'exposition des fœtus et des enfants respectivement.

Le méconium et les cheveux sont d'intérêt particulier car présentent la propriété de pouvoir cumuler et stocker les substances avec lesquelles l'individu est en contact. Le méconium a été

décrit comme la matrice biologique la plus adaptée pour estimer l'exposition foetale aux pesticides (Ostrea et al., 2009) ; le méconium se forme et s'accumule chez le fœtus à partir de la 12<sup>ème</sup> semaine de gestation et jusqu'à l'accouchement, reflétant ainsi une large période de la vie foetale. Le recueil du méconium est non-invasif, et a déjà été utilisé récemment pour détecter l'exposition foetale à certains pesticides avec une bonne sensibilité (Berton et al., 2014; Ostrea et al., 2008). La mesure de substances chimiques dans les cheveux est depuis longtemps utilisée à des fins médico-légales, par exemple pour identifier des consommations de drogues ou l'abus d'alcool puisque cette matrice permet d'archiver des substances avec lesquelles l'individu a été en contact, même quelques mois auparavant (selon la longueur des cheveux disponible). Son utilisation pour des polluants organiques présents en faibles concentrations a longtemps été limitée par les difficultés analytiques (Appenzeller, 2015; Appenzeller and Tsatsakis, 2012). Les développements récents et l'amélioration des technologies associées permettent aujourd'hui de mesurer la présence d'un grand nombre de molécules pesticides ou de leurs métabolites (Duca et al., 2014). La matrice cheveux permettrait ainsi d'estimer une exposition cumulée moyenne sur plusieurs mois, comme la durée d'une grossesse par exemple. Outre sa facilité de collecte et de stockage, elle offre un avantage sur les méthodes classiquement utilisées telles que les mesures dans les urines qui observent une variabilité intra-individuelle liée aux demi-vies courtes des substances qui augmentent le risque d'erreur de classification (Attfield et al., 2014).

Une difficulté majeure des méthodes de biomonitoring est qu'il faut connaître la nature des substances qui exposent la population, et leurs produits de dégradation ou métabolites possibles. Il est ainsi possible d'utiliser les connaissances du statut réglementaire des substances à rechercher : leurs autorisations passées et présentes d'usages en agriculture ou bien dans le cadre domestique par exemple. Ces données sont cependant parfois complexes à reconstruire selon les régions et périodes d'étude plus ou moins large ou longue. D'autres limites à ce biomonitoring résident dans les méthodes et le processus analytiques qui sont encore peu adaptés à la recherche d'un grand nombre de molécules. La pertinence du choix de la matrice et des substances à y mesurer offre encore un champ d'investigation important, incluant l'identification de nombreux métabolites encore inconnus à des substances-parents, qu'ils soient spécifiques ou non. Les méthodes de monitoring peuvent aussi représenter un coût important en termes de financements et en termes de temps d'analyses lorsqu'elles sont déployées à large échelle. Enfin, les méthodes de biomonitoring ne permettent pas d'identifier

la part de l'exposition attribuable à une source d'exposition en particulier, information utile lorsqu'il s'agit d'évaluer l'impact sanitaire associée à cette source.

L'exposition aux pesticides peut également être mesurée de manière plus indirecte, estimée au niveau individuel ou écologique, par des indicateurs qui évaluent les usages de pesticides dans l'environnement de proximité ou les consommations alimentaires, croisés parfois à des données de contamination environnementale et/ou alimentaire.

Nous nous intéressons dans ce travail de thèse en particulier à l'exposition aux pesticides via l'environnement de proximité. Ces méthodes indirectes sont ainsi particulièrement utiles pour mesurer l'exposition à des substances ou un mélange de substances non identifiées qui se produit dans nos environnements et pour lesquelles il n'existe donc pas de biomarqueurs d'exposition mesurables directement, ou lorsque le biomonitoring n'est pas réalisable dans le cas d'une très grande population d'étude ou d'une étude rétrospective sans biobanque associée.

L'exposition liée aux utilisations domestiques de produits pesticides par les particuliers peut être estimée par questionnaires, en veillant à mentionner les cibles visées pour l'usage des produits afin de limiter les biais de mémorisation, qui est cependant inévitable lorsque le recueil est rétrospectif. La caractérisation des activités agricoles autour des lieux de vie peut être réalisée avec différents niveaux de précision : en utilisant des données à l'échelle de la commune par exemple, ou plus précisément en caractérisant les surfaces des champs, voire les types de culture présents, à partir de données géospatialisées d'occupation du sol. Compte-tenu du faible pourcentage d'activités agricoles sans usage de pesticides, les études existantes considéraient ces indicateurs comme un proxy de l'exposition aux pesticides agricoles. Le niveau de certitude dans l'estimation de l'exposition par ces méthodes est lié à la qualité des données disponibles. Or la principale limite existante est l'incertitude quant aux usages réels, concernant aussi bien les usages domestiques ou les usages agricoles autour des lieux de vie. Les principales substances utilisées dans les produits-pesticides domestiques sont connues (Anses, 2019; ANSES, 2010) mais la grande variabilité de produits disponibles sur le marché et l'évolution de leur composition ne permettent pas de garantir une précision suffisante dans la mesure de l'exposition à une molécule spécifique. De même, si dans certains cas comme en Californie il existe des registres répertoriant précisément les molécules et la dose de pesticides utilisées sur l'ensemble des parcelles agricoles, dans les autres régions du Monde y compris la France, c'est à partir de l'expertise des pratiques culturelles que l'on extrapole l'information et

estime des niveaux d'expositions aux différentes familles de pesticides liées aux activités agricoles autour du domicile.

### 1.2.2 Etat des connaissances des sources d'exposition résidentielle

Les sources d'exposition résidentielle aux pesticides sont caractérisées dans la littérature par les usages domestiques et agricoles de produits pesticides. Les usages domestiques entraînent à la fois une exposition directe des personnes occupant le domicile lors de l'utilisation mais aussi la contamination de l'environnement puisque les substances restent présentes dans les poussières des logements (Colt et al., 2004). Les usages agricoles de pesticides peuvent également entraîner une exposition liée à l'utilisation avec les pertes de produits lors de l'application : les substances sont transportées dans l'air et peuvent ainsi pénétrer dans les logements, on parle de dérives directes. Lorsque les substances agricoles contaminent l'environnement extérieur, les eaux de surface et souterraines ainsi que les sols, elles peuvent être à l'origine d'une exposition différée dans le temps en pénétrant dans les environnements intérieurs des logements par le biais de dérives indirectes. Des études françaises montrent ainsi que les niveaux d'exposition mesurés par monitoring environnemental dans les poussières des logements sont corrélés aux usages domestiques d'une part (Béranger et al., 2019; Glorennec et al., 2017), et à l'activité agricole autour du domicile d'autre part (Béranger et al., 2019). Par ailleurs, des travaux français montrent également que l'exposition à certains pesticides, notamment des composés de la famille des pyréthriinoïdes, mesurés dans les urines peut être corrélée aux usages domestiques de produits pesticides (Dereumeaux et al., 2018a).

Alors que la plupart des travaux de la littérature évaluent séparément les différentes sources d'exposition résidentielle aux pesticides, Deziel et al. (2017) ont mené une méta-analyse dans le but de tenir compte des différentes sources qui peuvent influencer les niveaux de pesticides mesurés dans les poussières de logements situés en zones rurales agricoles. Leurs résultats principaux, établis dans un contexte Nord-Américain, confirment l'existence concomitante des sources agricoles avec la distance du domicile aux champs traités, et non agricoles avec les usages domestiques, dans la contamination de l'environnement intérieur au domicile.

## 1.3 EXPOSITION RESIDENTIELLE AUX PESTICIDES PENDANT LA GROSSESSE ET SANTE DE L'ENFANT

La littérature épidémiologique fournit des indications d'effets néfastes de l'exposition aux pesticides sur la santé humaine. L'expertise collective de l'Inserm publiée en 2013 décrit des

risques augmentés de l'apparition de certains cancers et de maladies neurodégénératives chez l'adulte en lien avec des expositions professionnelles aux pesticides (Inserm, 2013). Cette expertise met également en évidence des conséquences possibles sur les issues de grossesse et le développement de l'enfant de l'exposition prénatale aux pesticides, étudiée dans contexte professionnel ou non. Des hypothèses sont dressées sur différents mécanismes d'action mis en jeu dans ces associations, liés notamment aux propriétés reconnues de perturbateurs endocriniens et de toxicité neurodéveloppementale des pesticides.

D'après le concept de l'origine développementale des maladies (DOHaD), la période prénatale et les premières années de vie sont des phases critiques de développement au cours desquelles s'établit une susceptibilité à diverses pathologies chroniques. Les altérations du développement intra-utérin ne résultent pas toujours en des pathologies mais peuvent se manifester par des effets subtils capables d'influencer la santé de l'enfant et de l'adulte.

Dans ce travail nous abordons les effets de l'exposition résidentielle aux pesticides pendant la grossesse sur la santé de l'enfant en traitant plus spécifiquement du risque de malformations de l'appareil génital du garçon et du neuro-développement de l'enfant.

### 1.3.1 Les malformations de l'appareil génital du garçon

#### 1.3.1.1 Définitions

L'hypospade et la cryptorchidie sont des malformations congénitales qui résultent du développement anormal de l'appareil reproductif masculin, dans lequel des équilibres hormonaux sont impliqués (androgènes/oestrogènes).

L'hypospade se caractérise par une position anormale de l'ouverture de l'urètre (le méat urétral). Il s'agit de la mauvaise fusion des replis génitaux qui survient au moment de la différenciation sexuelle du fœtus, entre 8 et 14 semaines de grossesse. La sévérité de cette malformation dépend de la position du méat urétral : peu sévère lorsqu'il se situe sur la région glandulaire, et plus sévère lorsque le méat se situe sur la face ventrale du pénis voire dans la région scrotale ou périnéale (Figure 1.1). Une intervention chirurgicale dans l'enfance permet alors de replacer le méat urétral en sa position normale. Durant la période de 1998 à 2008, la prévalence de l'hypospade en France varie entre 1 et 3 pour 1000 naissances ("French National Public Health agency," 2017).



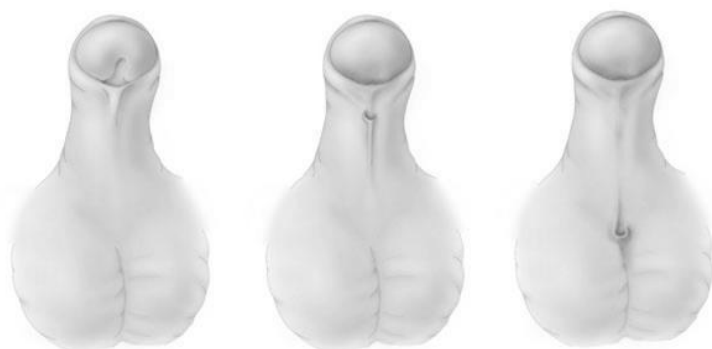


Figure 1.1 : Illustration d'hypospade avec différentes positions du méat urétral (glandulaire, ventrale du pénis, scrotale)

La cryptorchidie désigne le testicule non descendu dans les bourses, elle peut concerner un testicule (dite unilatérale) ou les deux (dite bilatérale). Pendant le développement fœtal, la descente testiculaire a lieu en deux phases. Il s'agit d'abord une phase trans-abdominale qui résulte essentiellement de la traction exercée par le gubernaculum testis, entre la 7<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse. La descente est alors interrompue jusqu'au 7<sup>ème</sup> mois de grossesse avec le début d'une phase de migration inguino-scrotale, et s'achève normalement au cours du 9<sup>ème</sup> mois. Un garçon est atteint de cryptorchidie au sens strict lorsque cette descente est inachevée, le testicule peut alors se trouver à différents niveaux sur le chemin de la descente entre l'abdomen et le scrotum (Figure 1.2). Quand un testicule n'est pas présent dans les bourses, il peut également s'agir d'un testicule ectopique, dans ce cas le testicule se trouve également en mauvaise position mais en dehors du chemin normal de la descente testiculaire. Il arrive néanmoins qu'une cryptorchidie diagnostiquée à la naissance pour un jeune garçon né à terme puisse disparaître au cours des premiers mois de vie, si le processus de descente du testicule est différé et se poursuit après la naissance. A l'inverse, il arrive que des cas de cryptorchidies soient diagnostiquées secondairement, lorsque l'enfant grandit et que le ligament suspenseur ne s'allonge pas au même rythme. Les cryptorchidies sont considérées comme des malformations mineures qui ne nécessitent pas un enregistrement si elles ne sont pas associées à d'autres malformations majeures. Entre 2002 et 2013, ce sont 2.5 garçons sur 1000 en France qui sont concernés par des chirurgies pour traiter une cryptorchidie ("French National Public Health agency," 2017).

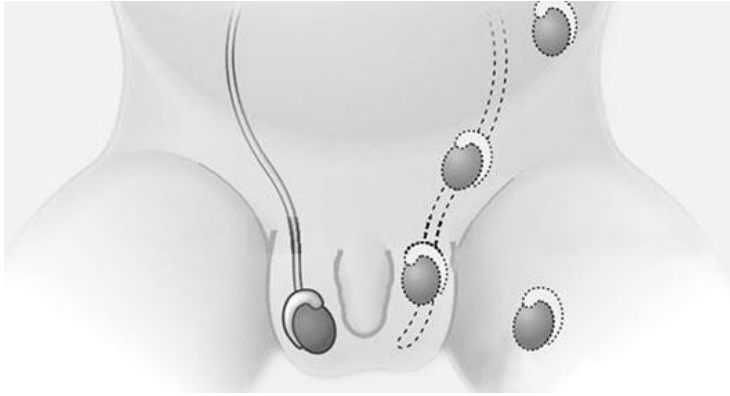


Figure 1.2 : Illustration de cryptorchidie unilatérale avec divers placements du testicule (descente inachevée ou ectopique)

### 1.3.1.2 Facteurs de risques

De nombreux facteurs de risques possibles des malformations de l'appareil génital du petit garçon sont étudiés dans la littérature; ils concernent la santé, l'environnement et les caractéristiques individuelles des deux parents avant la conception et pendant la grossesse. Les principaux facteurs de risques, pour lesquels la littérature permet de dire qu'ils sont avérés, sont communément pour l'hypospade et la cryptorchidie les antécédents familiaux, qui évoquent une certaine hérédité, et un petit poids de naissance, qui peut être le marqueur d'autres facteurs comme une anomalie placentaire (qui peut notamment entraîner une restriction de croissance intra-utérine). En particulier, la durée de gestation est inversement corrélée au risque de cryptorchidie, puisque la période de descente testiculaire inguino-scrotale qui a lieu au cours du 3e trimestre de grossesse peut ne pas être achevée dans le cas d'une naissance prématurée. Pour ces différentes raisons, en cas de grossesse gémellaires les risques d'hypospade et de cryptorchidie sont également plus élevés puisque la probabilité de naissance prématurée ou de petit poids de naissance est plus importante. Concernant le risque d'hypospade, il est connu pour être associé à d'autres éléments de la santé de la mère comme la primiparité, l'hypertension artérielle ou la pré-éclampsie pendant la grossesse, les antécédents familiaux de prise de Diéthylstilbestrol, la prise d'antiépileptiques et les troubles de la fertilité, ainsi que le tabagisme des deux parents. Ces facteurs de risques sont également évoqués pour le risque de cryptorchidie mais de manière moins établie. Le diabète maternel est un facteur de risque suggéré de cryptorchidie, et évoqué par certaines études pour le risque d'hypospade. L'origine ethnique caucasienne semble également être un facteur de risque suggéré d'hypospade et de manière moins établie de cryptorchidie. D'autres facteurs de risques possibles des malformations de l'appareil génital du garçon pour lesquels les niveaux de preuves sont encore

discutés sont l'âge des parents, l'IMC maternel, l'alimentation de la mère et la supplémentation en acide folique et en fer pendant la grossesse.

L'augmentation de l'incidence des malformations de l'appareil urogénital chez le garçon dans certaines régions industrialisées, incluant l'Europe (Skakkebæk et al., 2001), suggère l'implication de facteurs environnementaux (Barthold et al., 2016; Marrocco et al., 2015). Certains auteurs ont également évoqué la possible d'une origine commune à ces deux altérations, au travers de l'existence d'un syndrome de « dysgénésie testiculaire » (TDS), pouvant se manifester par l'apparition de cryptorchidie, d'hypospades, d'altération de la fertilité ou de cancer du testicule chez le jeune adulte (Skakkebæk et al., 2001). Certaines hypothèses émisent dans la littérature, y compris celle du TDS, reposent en partie sur des mécanismes de perturbations endocriniennes, et certains pesticides reconnus pour leurs propriétés reprotoxiques ou de perturbateurs endocriniens sont apparus comme suspect (Botta et al., 2014; Virtanen and Adamsson, 2012).

#### *1.3.1.3 Lien avec l'exposition aux pesticides*

Dans la littérature épidémiologique (présentée en Annexe 8.1), l'exposition prénatale aux pesticides dans un contexte professionnel a été associée à des risques augmentés d'hypospade (Rocheleau et al., 2009), alors que les données sont plus divergentes concernant la cryptorchidie (Andersen et al., 2008; Brouwers et al., 2012; Gabel et al., 2011; Jørgensen et al., 2014; Kurahashi et al., 2005). Par ailleurs, une revue s'intéressant à l'exposition liée à la proximité des lieux de vie aux cultures traitées par pesticides agricoles rapporte un excès de risque de cryptorchidie modéré mais pas d'association avec le risque d'hypospade (Shirangi et al., 2011), alors que plusieurs études récentes ont rapporté des risques augmentés pour les deux malformations (Agopian et al., 2013; Carmichael et al., 2013; García et al., 2017a). Concernant les usages domestiques de produits pesticides, deux études ont rapporté un risque augmenté d'hypospade en lien avec des usages de répulsifs contre les insectes (Dugas et al., 2010) ou d'insecticides à usages vétérinaires (Haraux et al., 2016) ; à notre connaissance il n'existait pas d'étude sur le risque de cryptorchidie au moment de la réalisation de cette thèse.

## 1.3.2 Les troubles du neurodéveloppement de l'enfant

### 1.3.2.1 Définitions

Le système nerveux est en charge de la coordination des actions avec l'environnement extérieur et de la communication entre les différentes parties du corps. Le cerveau et la moelle épinière constituent le système nerveux central, qui est relié à toutes les autres parties du corps par le système nerveux périphérique, composé de nerfs (Figure 1.3). Le cerveau est composé de centaines de milliards de neurones qui transmettent les signaux, avec l'assistance des cellules gliales en charge notamment de fournir des éléments nutritifs. Les neurones sont connectés entre eux et avec les autres cellules (les nerfs ou les organes), ces connexions fonctionnelles sont appelées les synapses et reposent sur la transmission de signaux électriques et chimiques, qui impliquent alors des molécules : les neurotransmetteurs.

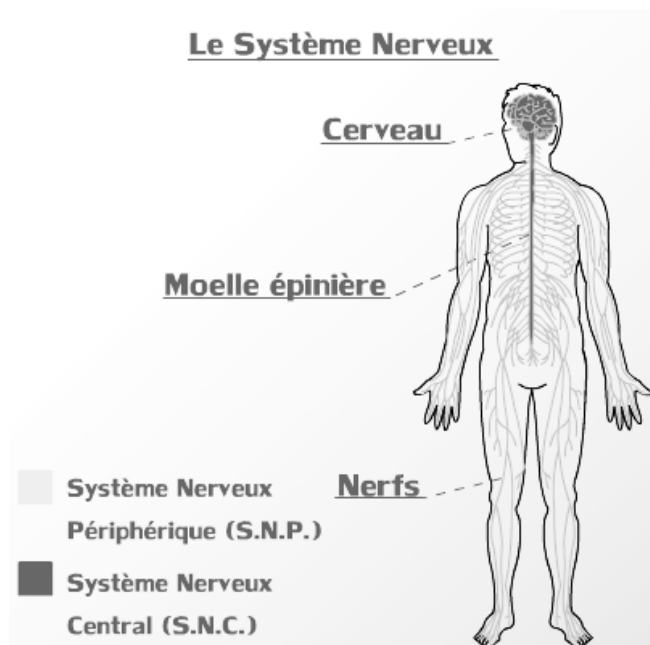


Figure 1.3 : Schéma du système nerveux dans le corps humain

Le développement embryologique du système nerveux commence dès la 3<sup>ème</sup> semaine de grossesse, avec une multiplication rapide des neurones jusqu'au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse. La formation des synapses commence dès le premier trimestre de grossesse et se poursuit sur les premières années de vie de l'enfant. Si des altérations précoces du développement du système nerveux (premières semaines et mois de grossesse) pourraient induire des malformations, souvent létales, des altérations plus tardives pourraient engendrer des altérations plus fines du

fonctionnement cérébral, avec de possibles répercussions ultérieures sur les développements psychomoteur et cognitif et le comportement de l'enfant. Les fonctions exécutives du système nerveux désignent un ensemble de processus cognitifs supérieurs impliqués dans des activités telles que le raisonnement, la résolution de problèmes, la planification. Ces fonctions sont altérées dans la plupart des troubles neuropsychologiques telles que l'hyperactivité avec/sans déficit d'attention. Les principaux processus impliqués sont le contrôle de l'inhibition qui priorise ou empêche les actions impulsives, la mémoire de travail qui régit la capacité à retenir et utiliser l'information à court terme et la flexibilité cognitive qui contrôle la capacité à changer de tâche ou de stratégie mentale et à passer d'une opération cognitive à une autre. Le succès de l'application des fonctions exécutives se base sur la coordination de ces différents processus, et il est difficile de les distinguer dans les processus pathologiques. De plus, les fonctions exécutives qui émergent dans la jeune enfance sont parmi les dernières fonctions du cerveau à atteindre la maturité pendant l'adolescence et jusqu'au stade de jeune adulte, ce qui complexifie encore davantage l'étude des troubles neuropsychologiques dans l'enfance.

### *1.3.2.2 Facteurs de risques*

Les facteurs de risques des altérations du neuro-développement évoqués dans la littérature sont également nombreux, ils concernent également la santé, l'environnement et les caractéristiques individuelles des parents avant la conception et pendant la grossesse lors des phases critiques du développement intra-utérin du système nerveux, mais aussi des éléments de vie tout au long de l'enfance puisque la maturation du système nerveux continue jusqu'à l'âge du jeune adulte. En particulier, les enfants nés prématurés ou ayant souffert de retard de croissance intra-utérin sont plus à risque de développer des troubles cognitifs ou psychiatriques, ainsi que des troubles de l'attention et de l'hyperactivité. Pendant l'enfance, les traumatismes crâniens sont une cause fréquente de développement de troubles neurodéveloppementaux. Certains troubles métaboliques ou hormonaux, comme le diabète de la mère pendant la grossesse ou le diabète de l'enfant, ainsi que des facteurs biologiques tels que des infections par des virus (herpès, Zika, rubéole) ou des bactéries (toxoplasmose) pendant la grossesse ou l'enfance (méningites, encéphalites) peuvent causer des altérations du neurodéveloppement. Des facteurs liés au contexte social sont également mis en jeu : les carences sociales et émotionnelles pendant l'enfance peuvent causer de retards sévères dans le développement cognitif, c'est également le cas pour différents types de stress maternels durant la grossesse (en particulier les stress psychosociaux, l'activité physique intense, les carences nutritionnelles).

### *1.3.2.3 Lien avec l'exposition aux pesticides*

Il est aujourd'hui bien établi que l'exposition pendant la grossesse ou la jeune enfance à certaines substances chimiques, telles que l'alcool, certains métaux lourds (mercure, plomb) ou certains composés organiques (solvants, polychlorobiphényles) peuvent avoir des conséquences plus ou moins importantes sur le développement psychomoteur, cognitif ou comportemental de l'enfant. Les propriétés neurotoxiques de certains pesticides sont connues, notamment dans la catégorie des insecticides. La littérature épidémiologique identifie en particulier les insecticides organophosphorés et pyréthrinoïdes comme des groupes de molécules ayant ce potentiel de neurotoxicité développementale. Ces données ont été confirmées par plusieurs études de cohortes qui ont croisé des mesures de biomarqueurs urinaire de pesticides à différents stades de la grossesse, et les performances des enfants aux échelles de développement psychomoteur, cognitif et comportemental à différents âges (Engel et al., 2016; Eskenazi et al., 2018; Fluegge et al., 2016; Furlong et al., 2017; González-Alzaga et al., 2014; Inserm, 2013; Roberts et al., 2019; Sapbamrer and Hongsisong, 2019; Viel et al., 2017, 2015; Watkins et al., 2016). En effet, plusieurs études, en majorité réalisées dans la région Californienne, ont rapporté des déficits intellectuels et un risque plus élevé de présence de troubles du spectre autistique chez les enfants en lien avec la proximité résidentielle (<1 à <1,5km) à des insecticides pendant la grossesse (Gunier et al., 2017; Rowe et al., 2016; Shelton et al., 2014), mais pas toutes (Sagiv et al., 2018). En particulier, ont été incriminées les familles organophosphorées, carbamates et pyréthrinoïdes, en cohérence avec les études utilisant des biomarqueurs d'exposition. Deux études ont rapporté des atteintes neurodéveloppementales possibles en lien avec l'usage pendant la grossesse de produits domestiques pour lutter contre des insectes ou autres nuisibles, sans toutefois pouvoir exclure l'influence de facteurs de confusion non identifiés (Llop et al., 2013; Schmidt et al., 2017).

## **1.4 HYPOTHESES ET OBJECTIFS**

Les pesticides, qui représentent une catégorie de produits complexes dont les propriétés toxiques sont connues, font l'objet d'une contamination ubiquitaire qui expose l'ensemble de la population générale. Des effets néfastes de l'exposition aux pesticides sur la santé ont déjà été mis en évidence, mais surtout dans un contexte d'usages professionnels de pesticides : des populations concernées par des doses et fréquences d'exposition particulièrement importantes.

Ce qui se passe en population générale est moins bien établi dans la littérature, comme nous l'avons évoqué en terme de connaissances de l'exposition, mais également en terme d'impacts sur la santé. La grossesse en particulier est une période de vulnérabilité aux polluants chimiques de l'environnement, même à faibles doses puisque certaines phases du développement intra-utérin sont critiques.

L'objectif de ces travaux de thèse est d'étudier le lien entre l'exposition résidentielle aux pesticides pendant la grossesse et la santé de l'enfant à partir des données de la cohorte de naissance nationale française Elfe (Etude Longitudinale Française durant l'Enfance).

Les sources d'exposition résidentielle ont été mises en relation avec l'exposition aux pesticides cumulée sur la grossesse, mesurée via des dosages dans les cheveux d'un échantillon de femmes de la cohorte. Puis l'exposition résidentielle aux pesticides pendant la grossesse a été associée au risque de malformations de l'appareil génital du garçon ainsi qu'au neurodéveloppement de l'enfant.

Ce travail repose sur des mesures de l'exposition résidentielle aux pesticides à partir d'indicateurs indirects qui évaluaient d'une part les usages domestiques de produits pesticides au domicile des mères et d'autre part les usages agricoles de pesticides sur les cultures présentes autour du domicile.

## 2 MATERIEL ET METHODES

---



## 2.1 LA COHORTE ELFE

L'Etude Longitudinale Française durant l'Enfance est la première cohorte de naissance française d'envergure nationale (Figure 2.1). Plus de 18 300 couples mère-enfant (nouveau-né vivant, >33 semaines d'aménorrhées) ont été recrutés en maternité en 2011 en France métropolitaine à travers quatre vagues d'enquête : du 1<sup>er</sup> au 4 avril, du 27 juin au 4 juillet, du 27 septembre au 4 octobre et du 28 novembre au 5 décembre. L'objectif général de la cohorte Elfe est de mieux comprendre comment les conditions de vie des enfants - les facteurs familiaux, socio-économiques, mais également l'environnement physique et chimique - affectent leur développement, leur santé, leur socialisation dans le contexte français. A la maternité, les mères ont répondu à des questionnaires et ont donné l'autorisation de relever des informations de leur dossier médical (taux de participation de 51% des familles contactées). Le taux de participation des maternités de France à cette cohorte a été estimé à 91 % ce qui représente 320 maternités. La collecte des prélèvements biologiques a été réalisée dans les maternités proches d'un centre EFS (Etablissement Français du Sang, =159) pour faciliter la gestion et le stockage de ces prélèvements (urines et sang maternels, sang de cordon, cheveux maternels, lait, méconium). Pour les 18 040 familles qui ont participé, le consentement était disponible en quatre langues (Français, Arabe, Turque ou Anglais).

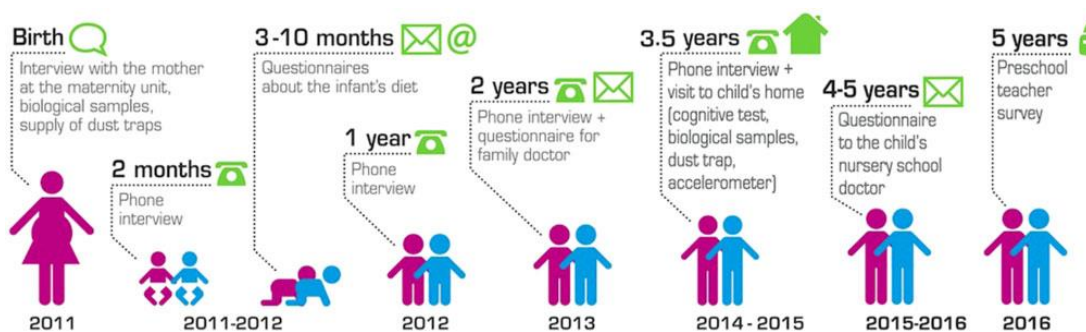


Figure 2.1 : Schéma d'étude et de suivis de la cohorte nationale Elfe (tiré de la Figure 2 de Charles et al. 2019)

Une série d'enquête téléphonique ont été réalisées auprès des parents à l'âge de l'enfant de 2 mois, 1 an, 2 ans et 3,5 ans (taux de participation respectivement 90%, 82%, 74% et 65%) et ont permis de collecter d'autres informations de la période prénatale puis des éléments pour suivre l'évolution concernant leur santé et celle de leur enfant, l'alimentation de l'enfant, des informations concernant leur logement et leur statut socio-économique. Un questionnaire a également été complété par le médecin traitant à l'âge de 2 ans de l'enfant (taux de participation

42%). Une visite au domicile a été organisée pour un échantillon de la cohorte à la suite de l'enquête téléphonique à 3,5 ans pour réaliser des tests en présence de l'enfant et des prélèvements biologiques et environnementaux (taux de participation 81%).

## 2.2 PARAMETRES DE SANTE DE L'ENFANT

### 2.2.1 Evaluation des malformations de l'appareil génital du petit garçon

Le diagnostic des cas d'hypospade et de cryptorchidie dans la cohorte Elfe repose initialement sur les informations récoltées dans le dossier médical à la maternité qui avait été rempli par un médecin, puis complété à partir des informations disponibles au cours du suivi jusqu'à l'âge de 2 ans. Les malformations à la naissance étaient codées selon la classification internationale des maladies : CIM-10 Q540–Q544, Q548 et Q549 pour l'hypospade et CIM-10 Q530–Q532 et Q539 pour la cryptorchidie. Ainsi parmi les 9 281 garçons de la cohorte Elfe, 53 cas d'hypospade (0.6%) et 137 cas de cryptorchidie (1.5%) ont été identifiés, un garçon était atteint des deux pathologies. Pour 30 hypospades (56.6% du total des cas) et 44 cryptorchidies (32.1%), le diagnostic a été confirmé au moins une fois par un parent ou un médecin jusqu'aux deux ans de l'enfant.

### 2.2.2 Evaluation du neurodéveloppement de l'enfant

Le poids et le périmètre crânien de l'enfant à la naissance sont des proxys qui permettent d'évaluer la croissance intra-utérine du cerveau. Dans la cohorte Elfe, les mesures anthropométriques du nouveau né ont été collectées dans les dossiers médicaux à la maternité par des enquêteurs formés.

Lorsque du suivi des enfants à l'âge de 3,5 ans, une enquête téléphonique a été suivie d'une visite au domicile pour une partie des familles qui avaient donné leur consentement, pendant laquelle des tests neurodéveloppementaux ont été conduits et des échantillons environnementaux et biologiques ont été prélevés.

Parmi les 11 453 familles éligibles, 9 293 ont reçu une visite au domicile. Au total, 187 enquêteurs formés ont été impliqués pour mener l'entretien selon un protocole standardisé, en la présence d'un des parents ou d'un tiers autorisé par les parents. Le test de Picture Similarities issu de la seconde édition du BAS (Elliott et al., 1997) a été utilisé pour évaluer les capacités cognitives non-verbales des enfants, telles la capacité à la résolution de problèmes, à la

perception et l'analyse visuelle, la capacité d'abstraction, la capacité à développer et tester des hypothèses et à utiliser la médiation verbale. Le test a duré 11 minutes en moyenne, il était réalisé avec un ensemble de 33 cartes avec une image et 33 planches de 4 images. Chaque planche de 4 images était successivement présentée à l'enfant avec la carte correspondant, qui présentait une 5ème image. L'enfant devait indiquer quelle image sur la planche devait être associée à l'image sur la carte. Les cinq premières planches constituaient un entraînement. Le test s'arrêtait si l'enfant commettait 6 erreurs sur 8 planches consécutives. De plus des points de décision étaient prévus en fonction de l'âge de l'enfant (au 23ème item pour les enfants de moins de 42 mois et au 28ème item pour les enfants plus âgés) : à ce stade alors, si l'enfant avait commis plus de trois fautes, le test s'arrêtait. Le résultat brut pour le test de Picture Similarities était alors calculé en sommant le nombre de bonnes réponses (1 point par bonne réponse). Un score plus élevé indique une meilleure performance. Cependant, une faible performance peut également révéler une certaine impulsivité de l'enfant.

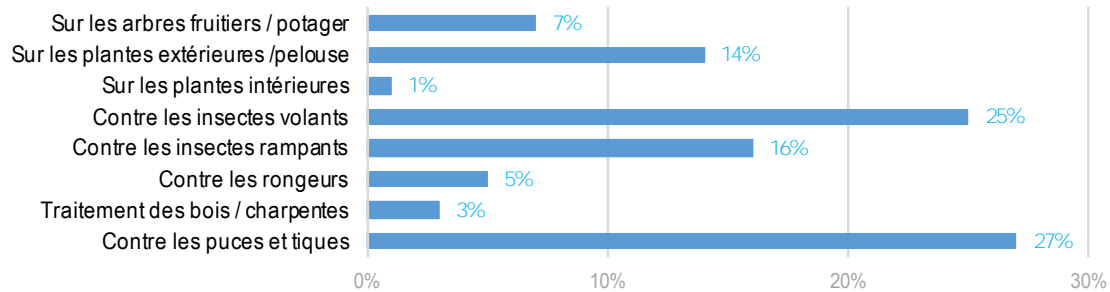
## 2.3 ESTIMATION DE L'EXPOSITION RESIDENTIELLE AUX PESTICIDES PENDANT LA GROSSESSE

### 2.3.1 Usages domestiques de produits pesticides

Lors du suivi téléphonique réalisé aux deux mois des enfants de la cohorte Elfe, le parent-référent a été questionné sur les usages de produits pesticides dans le foyer au cours des 12 derniers mois, incluant donc la période de la grossesse, pour les catégories suivantes : contre les insectes volants, les insectes rampants, les rongeurs, pour traiter les animaux domestiques contre les puces et les tiques, et pour traiter les plantes intérieures, les pelouses et le potager.

**Résultats descriptifs.** Quarante-sept % des ménages ont déclaré au moins une utilisation de pesticides au domicile. La figure 2.2 ci-dessous présente les utilisations de produits-pesticides aux domiciles déclarées par les ménages pour chacun des 8 usages renseignés dans le questionnaire Elfe. Les principales cibles des traitements déclarés sur les arbres fruitiers et potagers sont variées (insectes, mauvaises herbes) ; celles des traitements réalisés sur les plantes extérieures, incluant les pelouses, sont les mauvaises herbes. Dans tous les usages, le père était la principale personne à avoir appliqué des pesticides, excepté pour les traitements contre les puces et les tiques répartis de façon plus équilibrée (56% père, 41% mère, 4% professionnel). La majorité des ménages déclaraient n'appliquer des pesticides qu'entre 1 à 2 fois dans l'année, excepté pour les produits contre les insectes volants pour lesquels les usages sont les plus

fréquents, avec au moins un usage par mois pour un ménage sur cinq. Le spray et les diffuseurs électriques/non électriques représentaient les formes d'utilisation majoritaire (85% pour les plantes extérieures ; 89% pour la lutte contre les insectes volants).



**Figure 2.2 : Fréquence des usages déclarés de produits-pesticides par les ménages pendant la grossesse, dans la cohorte nationale Effe (France, 2011-2012 ; n=14 390)**

NOTE : L'interprétation des pourcentages illustrés dans la figure se fait parmi tous les répondants. Parmi les personnes déclarant posséder des arbres fruitiers/potagers, l'usage de produits est réalisé par 15% des personnes ; parmi les personnes déclarant posséder des plantes extérieures/pelouses, l'usage de traitements était réalisé par 24% d'entre elles ; parmi les familles déclarant vivre avec des animaux domestiques, l'usage de produits contre les puces et tiques a été déclaré pour 56% d'entre elles.

De façon générale dans cette étude, les caractéristiques du logement et de sa situation (région, intensité en zones agricoles autour du lieu de résidence, statut vis-à-vis du logement (propriétaire/locataire), type de logement, année de construction du logement) apparaissaient comme les déterminants les plus fortement liés aux usages domestiques de pesticides. La contribution des caractéristiques individuelles telles que les niveaux d'étude, le statut professionnel des parents ou encore l'âge des parents semblait moins pertinent pour l'explication des usages domestiques des produits-pesticides (Stage Master 2, MA Cuchet, Irset UMR1085 Inserm).

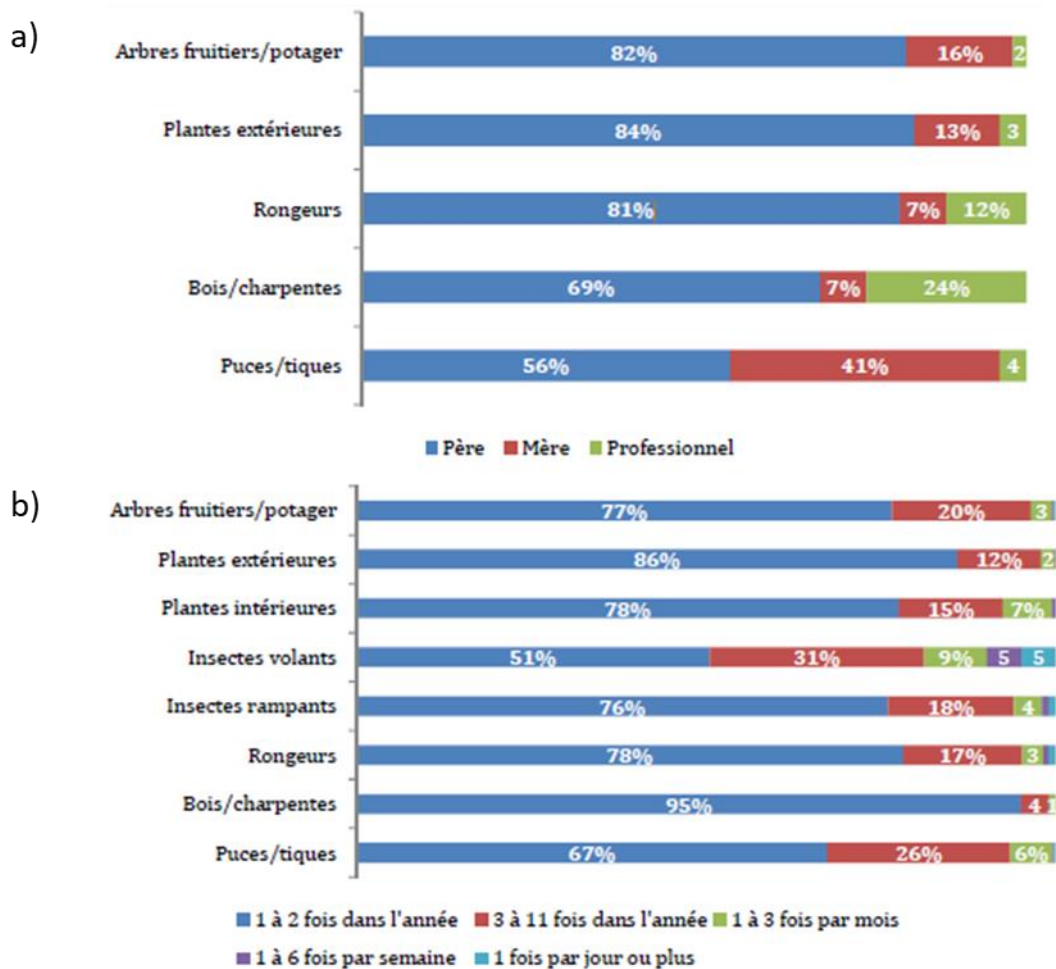


Figure 2.3 : a) Répartition du principal utilisateur et b) Fréquence d'utilisation de produits-pesticides par les ménages pendant la grossesse, dans la cohorte nationale Elfe (France, 2011-2012 ; n=14 329), données issues des travaux de stage Master 2, MA Cuchet, Irset UMR1085 Inserm

La Figure 2.3 présente la répartition du principal utilisateur et la fréquence d'utilisation des différents types de produits-pesticides au sein de la cohorte Elfe. On remarque les utilisations de produits pesticides pour traiter les animaux domestiques contre les puces et les tiques pendant la grossesse concernent plus fréquemment la mère (41% des utilisateurs) par rapport aux autres usages. Parmi les différents types de produits pesticides, ce sont les produits utilisés contre les insectes volants qui sont utilisés à des fréquences les plus élevées (plus d'une fois par mois pour près d'un tiers des ménages utilisateurs).

Afin de quantifier les niveaux d'exposition aux pesticides via l'usage domestique de produits-pesticides, un score d'usage a été calculé à partir des informations disponibles en termes d'utilisateur, de fréquence d'utilisation, de forme d'utilisation et de niveau de pondération (i.e.

reflétant le potentiel exposant) attribué par dires d'experts pour chaque catégorie. Le calcul du score S pour chaque femme i est :

$$S_i = \frac{(a_i + f_i + w_i)}{p_i} .$$

avec :

$a_i$  : le niveau d'exposition associé à l'utilisateur

$f_i$  : le niveau d'exposition associé à la fréquence d'utilisation

$w_i$  : le niveau d'exposition associé à la forme d'utilisation

$p_i$  : la proportion de données disponibles pour les composantes du score d'exposition (1 si aucune donnée n'est manquante)

Les détails sur les niveaux d'expositions associés à l'utilisateur, à la fréquence d'utilisation et à la forme d'utilisation sont disponibles en Annexe (voir Annexe 8.2). Pour exemple, un foyer dans lequel sont déclarés des usages domestiques de produits pesticides contre les puces et les tiques par la mère (niveau d'exposition associé :  $a_i = 1$ ), sous forme de shampoing (niveau d'exposition associé :  $f_i = 0.33$ ) et à une fréquence d'une ou deux fois dans l'année (niveau d'exposition associé :  $w_i = 0.2$ ) se verra attribuer un score d'exposition  $S_i = 1.53$  pour ce type de produit (dans ce cas toutes les données composant le score d'exposition sont disponibles alors  $p_i = 1$ ).

### 2.3.2 Indicateurs géographiques de proximité du domicile aux usages agricoles de pesticides

La proximité des résidences des mères pendant la grossesse ( $n=16\ 718$  adresses géocodées avec une précision suffisante) à des parcelles agricoles, a été mesurée par un système d'information géographique (SIG) par un croisement entre les coordonnées des lieux de résidences et les données spatialisées d'occupation du sol sur l'ensemble du territoire français. Ces données spatialisées sont issues du Registre Parcellaire Graphique agricole de 2011 (RPG ; échelle 1 :5000 ; IGN Institut national de l'information géographique et forestière) qui répertorie et localise l'ensemble des activités agricoles du territoire français (par parcelle, pour 28 types de cultures) déclaré par les agriculteurs pour l'obtention des aides de la Politique Agricole Commune (PAC). Ces données ont été complétées pour les vignes et les vergers peu éligibles aux aides de la PAC, par un croisement entre la couche Végétations de la BD Topo (IGN ;

échelle 1 :5000) et les données du projet européen Corine Land Cover (CLC; SoeS, 2006) distinguant ces deux types de végétation (codes : 221 et 222, échelle 1 :100000). La surface totale de chaque type de culture présente dans un rayon de 500m (78 ha) et de 1000m (314 ha) autour de chaque résidence a ainsi pu être calculée, et représente un premier indicateur de l'intensité d'activité agricole autour des lieux de résidence. Les données géographiques ont été manipulées avec ArcGIS 10.3 (ESRI, Redlands, CA), à l'aide d'un ingénieur géographe de l'Irset UMR1085 Inserm.

**Résultats descriptifs.** A la naissance de l'enfant, 36% des femmes de la cohorte nationale Elfe vivaient dans un environnement complètement urbanisé (i.e. 99% de la surface <500 mètres autour de la résidence dite 'artificialisée') et la moitié des femmes de la cohorte vivait à moins de 500 mètres d'une parcelle agricole (deux-tiers des femmes à moins de 1000 mètres) (Figure 2.5.a). Parmi elles, la moitié habitait à côté de 3 types de cultures différents ou plus (4 types pour la distance de 1000 mètres). Pour la plupart du territoire français, les cultures les plus présentes à proximité des résidences sont, par ordre décroissant, les céréales, les cultures dites diverses (de très petite surface), le maïs, le colza puis les légumes (Tableau 2.1, Figure 2.5.b). Lorsque les cultures sont présentes dans le rayon de 500 mètres des résidences, ce sont les cultures de céréales, les vignes, les cultures de maïs, de colza et de tournesol qui occupent les plus grandes surfaces.

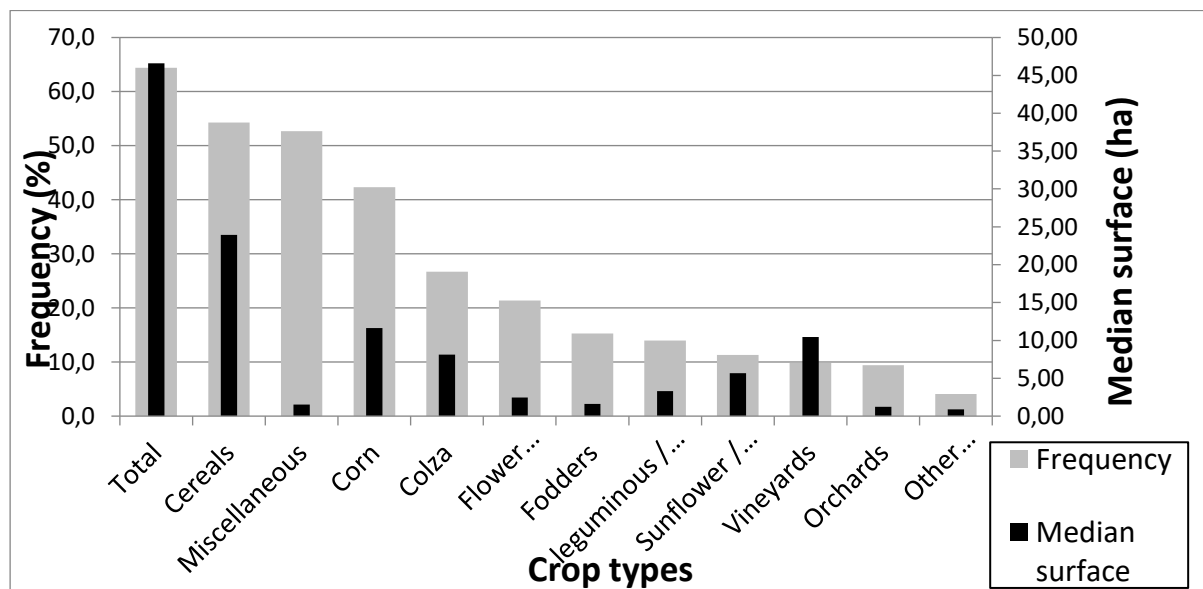


Tableau 2.1 : Description des fréquences d'exposition et des surfaces des différents types de cultures présents dans un rayon de 1000m autour du domicile des femmes de la cohorte Elfe (France, 2011 ; n=16 718)

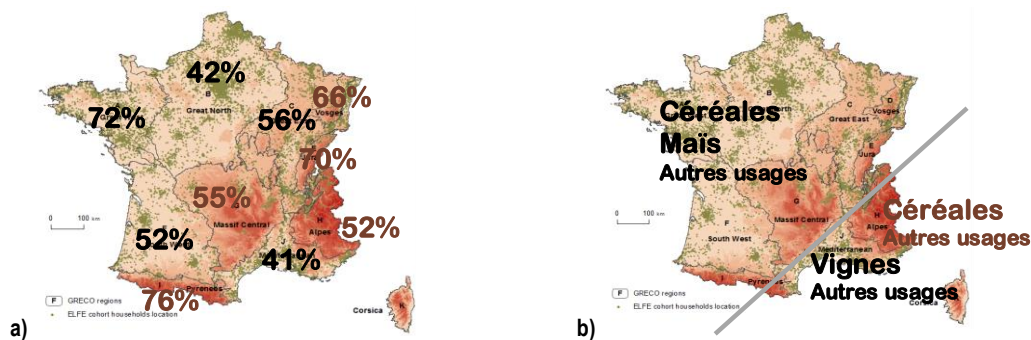


Figure 2.4 : Environnement agricole des familles de la cohorte nationale Elfe (France, 2011 ; n=16 718) : (a) fréquence des familles habitant à <500mètres d'une zone agricole, (b) type de cultures les plus fréquentes à <500mètres des résidences (Carte des grandes régions agro-écologiques présentée en Annexe 8.3)

Afin d'améliorer ces indicateurs géographiques, nous avons tenté d'estimer la quantité de principe actif appliquée à proximité des résidences. Depuis 2014, la Banque Nationale des Ventes de produits phytopharmaceutiques (BNV-d) permet d'avoir accès aux volumes annuels d'achat de pesticide à l'échelle du code postal (le Gall et al., 2013). En combinant ces données avec les résultats d'expertises sur les pratiques agricoles et les usages de pesticides (Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) ; Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS)), les densités de 87 pesticides agricoles appliqués (kg/ha) ont été estimée pour les 24 types de culture considérées comme utilisatrices et pour chaque département de France métropolitaine (Annexe 8.4). Dans la mesure où le lieu d'achat (siège social) n'est pas forcément le lieu d'application, nous avons fait le choix d'utiliser les densités moyennes au niveau du département plutôt qu'au niveau du code postal, pour limiter le risque de surestimation de l'exposition pour certains sujets.

Les doses de références autorisées pour les usages agricoles en 2011 en France ont été utilisées pour vérifier la plausibilité des densités estimées (Couteux and Lejeune, 2010; French Agency for Food Environmental and Occupational Health & Safety, 2016). Nous avons considéré qu'une densité moyenne estimée trop faible impliquait une fréquence d'utilistation faible sur le département (et donc une faible probabilité d'exposition vraie) pour le couple culture – pesticide. Lorsque la densité estimée était plus de 10 fois inférieure à la dose de référence minimale pour la molécule, la densité moyenne était remplacée par la valeur zéro sur le département. De même, pour éliminer de probables valeurs aberrantes, les densités estimées ont été limités à 10 fois la densité théorique maximale.



## 2.4 MESURES DE L'EXPOSITION AUX PESTICIDES DANS LES CHEVEUX MATERNELS

### 2.4.1 Collecte, préparation et analyses chimiques des échantillons

Dans l'étude Elfe, les échantillons biologiques incluant les cheveux maternels ont été collectés seulement pour les mères incluses durant les trois dernières vagues (27 juin - 4 juillet, 27 septembre - 4 octobre, 28 novembre - 5 décembre 2011), dans les 211 maternités participantes pour lesquelles étaient décomptées en moyenne plus de 500 naissances par an et qui étaient situées à moins de 150 kilomètres d'une biobanque. Les échantillons de cheveux étaient disponibles pour 2866 mères. Parmi elles, 311 mères ont été sélectionnées pour les mesures de pesticides puisque leurs échantillons contenaient assez de matière pour l'analyse, et qu'elles respectaient les critères d'inclusion suivants : elles ont donné naissance à un enfant unique sans malformation congénitale et elles vivent dans deux régions françaises de contextes agricoles différents, le Sud-Ouest et le Nord-Est.

Les 140 pesticides d'intérêt ciblés pour les analyses ont été sélectionnés pour leurs usages importants dans le contexte agricole français ou dans des produits à usage domestiques, or pour leurs détection fréquente dans des études de monitoring environnementales en France (incluant l'alimentation et les poussières dans les maisons).

La collecte des échantillons de cheveux et leur analyse chimique est détaillée dans les travaux de Béranger et al. (). Brièvement, une mèche de cheveux était collectée pendant le séjour à la maternité, agrafée sur une carte en papier en indiquant les parties proximale et distale, puis individuellement placée dans une enveloppe de papier Kraft avant d'être expédiée et conservée à température ambiante à la biobanque. Après un lavage destiné à retirer les dépôts externes sur la surface des échantillons, les analyses chimiques ont porté sur les 9 premiers centimètres à partir de la partie proximale des cheveux pour couvrir une période d'exposition correspondant à la grossesse, supposant une vitesse de croissance du cheveu d'environ 1 cm par mois. Ces analyses reposent sur des méthodes de microextraction en phase solide (SPME), suivies de chromatographie liquide à ultra performance couplée à de la spectrométrie de masse (UPLC-MS/MS). Des blancs ont été utilisés pour s'assurer de l'absence de cross-contamination et des témoins supplémentaires ont permis de contrôler de possibles dérives dans la réponse analytique. La limite de quantification (LOQ) était basée sur la variabilité de la concentration des contrôles de qualité inférieure à 25% et une précision comprise entre 75% et 125%. Les LOQ s'étendaient alors de 0.02 pg/mg pour la pyraclostrobin à 50 pg/mg pour la propargite. Le

laboratoire fournissait la plus petite valeur détectable, incluant des valeurs inférieures aux limites de quantification et pour lesquelles la variabilité pouvait dépasser 25%. Nous avons alors retenu la plus faible valeur détectée en tant que limite de détection (LOD).

#### 2.4.2 Identification des sources possibles d'exposition aux pesticides

Les substances pesticides possiblement utilisées dans un contexte domestique ont été identifiées à partir d'informations des organismes de réglementation français : les produits phytopharmaceutiques autorisés pour l'emploi dans les jardins jusqu'en 2019 sont publiquement accessibles dans le catalogue des produits phytopharmaceutiques commercialisés en France, régulièrement mis à jour par l'ANSES (French Agency for Food Environmental and Occupational Health & Safety, 2016); certains insecticides autorisés en usages domestiques sont également listés par l'ECHA (European Chemical Agency, 2019) sous la Directive des Produits Biocides (Directive 98/8/EC) ou Réglementation des Produits Biocides (Regulation (EU) No 528/2012 pour les types de produits (PT)18 – « Insecticides, acaricides and products to control other arthropods » et PT19 – « Repellents and attractants ») ; et les insecticides autorisés en France pour traiter les animaux de compagnie contre les puces et les tiques sont détaillés dans l'index des médicaments vétérinaires autorisés maintenu par l'ANSES (2019). Nous avons complété ces éléments à partir du rapport de l'Observatoire des résidus des pesticides publié en 2010 qui détaille les expositions aux pesticides de la population française, ainsi qu'à partir de jugements d'experts.

### 3 DETERMINANTS OF MATERNAL EXPOSURE TO PESTICIDES MEASURED IN HAIR: THE FRENCH ELFE BIRTH COHORT

---

### 3.1 RESUME EN FRANÇAIS

#### **Objectifs**

Diverses études ont associé les pesticides à des effets néfastes pour la santé humaine. Pourtant, les connaissances restent limitées en population générale et en ce qui concerne les pesticides modernes, puisque les mesures classiques dans les échantillons biologiques représentent alors des enjeux méthodologiques. Le développement et la maîtrise d'indicateurs indirects de l'exposition aux pesticides sont des prérequis pour l'extension de ce domaine de recherche.

Le cheveu est une matrice innovante pour la mesure de biomarqueurs d'exposition aux pesticides. Grâce à sa capacité à archiver des expositions sur de longues périodes, c'est également une matrice intéressante pour explorer les corrélations entre les mesures de pesticides dans les biomarqueurs et par des indicateurs indirects d'exposition.

L'objectif de ce travail est d'évaluer les déterminants de l'exposition aux pesticides mesurés dans les cheveux de femmes de la cohorte de naissance française Elfe, et de comparer les mesures indirectes de l'exposition aux pesticides avec les niveaux mesurés dans les cheveux de ces femmes.

#### **Méthodes**

Nous avons sélectionné 311 femmes qui vivent dans des régions du Nord-Est et du Sud-Ouest de la France en 2011 au sein de la cohorte de naissance française Elfe. Un total de 140 pesticides et métabolites ont été mesurés dans des échantillons de cheveux. Pour les 28 substances pour lesquelles la fréquence d'exposition était supérieure à 70%, nous avons estimé l'association entre les concentrations mesurées dans les cheveux log-transformées et les déterminants socio-économiques potentiels d'une part, et les indicateurs indirects d'exposition aux pesticides d'autre part, en utilisant une stratégie de sélection backward appliquée à un modèle de régression tobit ou linéaire selon le taux de détection de la substance. Nous avons ainsi pris en compte différentes sources d'exposition non-professionnelles aux pesticides selon les autorisations d'usages de substances en 2011 : les usages domestiques de produits pesticides auto-renseignés par questionnaires, les quantités de pesticides agricoles appliqués dans un rayon de 1000m autour du domicile estimés par SIG, et les apports journaliers estimés en pesticides dans l'alimentation.

#### **Résultats**

Parmi les femmes, 27% ont déclaré des utilisations de produits pesticides au domicile pendant la grossesse, et pour 83% d'entre elles des cultures étaient présentes dans un rayon de 1000m autour de leur domicile. Les apports journaliers estimés en pesticides sont décrits pour 21 substances pesticides avec des fréquences d'exposition variant de 30% à 100%, les concentrations médianes pour ces pesticides variaient de 0.03 pg/mg pour le métolachlor à 37.93 pg/mg pour la perméthrine. Le tabagisme pendant la grossesse, un niveau d'éducation inférieur ainsi que l'âge maternel, l'IMC et la parité étaient associés à des concentrations plus importantes pour certains insecticides organochlorés, organophosphorés, et pyréthrinoïdes, ainsi que pour un fongicide carbamate et un fongicide azolé, et que pour trois substances de la famille des herbicides acides.

Les usages domestiques de certains produits insecticides (contre les puces et les tiques, contre les insectes rampants) étaient associés à des concentrations plus élevées en fipronil et en certains insecticides pyréthrinoïdes, alors que les usages domestiques de produits herbicides pour traiter les plantes extérieures étaient associés à des concentrations plus importantes en 2,4-D. Nous n'observons pas d'association entre les usages domestiques de produits pesticides contre les insectes volants et les concentrations de pesticides mesurés dans les cheveux. Nous observons certaines associations entre les surfaces de cultures dans un rayon de 1000m autour du domicile et des niveaux augmentés de certains pesticides : des herbicides en lien avec les surfaces de cultures de blé, des métabolites insecticides en lien avec les surfaces de vignes et la présence de vergers, des fongicides azolés en lien avec les surfaces de cultures d'orge, de fongicide azolé et d'insecticide pyréthrinoïde en lien avec les proximités aux cultures de légumes. Enfin concernant les sources alimentaires, nos résultats montrent des associations entre les apports en fruits et légumes et les niveaux de certains métabolites d'insecticides pyréthrinoïdes et organophosphorés ainsi qu'un fongicide azolé. La consommation de céréales est également associée à des niveaux augmentés de certains métabolites d'insecticides organophosphorés mesurés dans les cheveux. Aucune association n'est retrouvée pour la consommation de viande ou de produits laitiers.

## **Conclusion**

Cette étude prend en compte une large variété de substances pesticides de familles chimiques très diverses, elle met en lumière l'influence possible de multiples caractéristiques individuelles et d'habitudes de vies sur l'exposition aux pesticides. Nos résultats supportent la fiabilité de

divers indicateurs indirects d'exposition mais de futures recherches sont nécessaires pour évaluer les différentes contributions des différentes sources possibles à l'exposition aux pesticides en population générale.

### 3.2 ASSUMPTIONS AND OBJECTIVES

Some pesticides have been associated to adverse health outcomes, especially in case of occupational exposure or exposure during the prenatal period (Inserm 2013). However, there is still gaps in knowledge, especially for non-occupational exposure, and regarding modern pesticides, which are sometime difficult to measure in biological samples.

The development and validation of indirect exposure indicators is a pre-request to develop this area of epidemiological research. They might be a good alternative to study chemicals having short half-lives, in absence of available biomarkers, in case of too large study population, or in retrospective studies.

Current-use pesticides are often non-persistent organic chemicals. Because of its ability to archive exposure for long periods, hair might be an interesting alternative to explore correlations between pesticides biomarkers and non-occupational pesticide exposure indexes.

Our objective is to compare non-occupational pesticide exposure levels estimated through indirect exposure indicators with measures performed in women's hair, and to identify their major environmental and lifestyle determinants.

Pesticides compounds possibly used in the domestic context were identified according to information provided by French regulatory agencies, completed with a report by ANSES detailing pesticide exposures of the French general population (ANSES, 2010), and based on expert assessment (see the previous section 2.4). Domestic uses of pesticide products against fleas and ticks were considered as a possible exposure source for compounds authorized as antiparasitic drug on pets in France (ANSES, 2019, 2010). Domestic uses against flying and crawling insects were considered as possible exposure sources for compounds registered as biocide targeting arthropods or having insecticide properties (ANSES, 2010; European Chemical Agency, 2019). Domestic uses to treat outdoor plants were considered as possible exposure sources for herbicides reported in the composition of commercial product authorized in unprofessional uses (French Agency for Food Environmental and Occupational Health & Safety, 2016).

The acreage of the different types of crops within 1000-m around households were considered as relevant source of exposure according to expert assessment on agronomic practices by French department in 2014 (INRA; INERIS), completed by 2011 national guidelines for pesticides uses for farmers (Couteux and Lejeune, 2010).

In France, national surveys have measured pesticides residue on different food products and water samples (Total Diet Study 2, 2007–2011, ANSES, 2011, Nougadère et al., 2012; infant Total Diet Study, 2011-2012, Hulin et al., 2014). A food products was considered as a relevant sources of exposure for a specific chemical when contributing for >15% of the estimated chemical exposure by food (according to the lower bound scenario from De Gavelle et al. (2016). When unavailable, that information was completed with the known agricultural uses of the pesticide in 2011. We assumed that a pesticide authorized in application on orchards, vineyards or flower vegetables crops was likely to induce the contamination of harvested products, so that the frequency of consumption of fruits and vegetables can be a source of exposure for this pesticide. The same assumption was made for cereal crops.

At last, smocking was considered as a possible source of exposure for the pyrethroid pesticides and metabolites (Dereumeaux et al., 2018).

### 3.3 METHODS

#### 3.3.1 Study population

The study population was the 311 of mothers (1.7% of the entire Elfe birth cohort) who had sufficient amount of hair for pesticides analyses, gave birth to singleton infants without any congenital malformation, and were living in two distinct regions of different agricultural context, in Southwest and Northeast France.

#### 3.3.2 Analyses

The following variables have been categorized with a minimum of 25 women per modality: maternal age (<25; 25-30; 30-35; >35), education (< baccalaureate; baccalaureate; > baccalaureate), pre-pregnancy body mass index (BMI: <18.5; 18.5-25; 25-35; >35), parity (nulliparous; parous), smoking during pregnancy (yes; no), season of recruitment (summer; fall; winter), urbanized area within 500-m around home (<30%; 30-70%; >70%), score of domestic pesticide uses against fleas and ticks (0; 0-1.5; >1.5), against flying insects (0; 0-1.2; > 1.2),

against crawling insects (0; >0), and to treat outdoor plants (0; >0); crops acreage within 1000-m from households (ha), for 9 types of crops into two (no; yes) or three classes (no; yes with score or acreage below or equal to the median; yes with score or acreage above the median); food consumption of fruits and vegetable (< 3 times/day, 3-5 times/day, > 5 times/day), cereals (< 3 times/day, 3-4 times/day, > 4 times/day) and meat (< once/day, once or twice/day, > twice/day).

Based on the results from Beranger et al. (2018), we restricted our analyses on the 28 chemicals detected in  $\geq 70\%$  of hair samples: 18 pesticides and 10 pesticides metabolites, from 11 distinct chemical families. Associations with log-transformed chemicals concentration in hair were assessed in multivariable models for potential socio-economic determinants and for indirect exposure indexes separately, in a backward selection strategy, without any forced variables. Linear regression modeling was used for chemicals with detection rate of 100%, Tobit regression modeling was used for others. Missing values were not imputed for pesticides measures in hair.

Associations for all the potential personal and socio-economical determinants were assessed on the total sample (n =311) and missing data (all <1%, except for urbanized area around home: 5%, n= 15) have been replaced by the mode value.

Associations for non-occupational pesticide exposure indexes were assessed on the sample of women with complete exposure data (n =215, 69% of the sample). Relevant non-occupational pesticide exposure indexes (i.e. those identified as a possible/relevant source of exposure) were simultaneously included in the backward selection procedure when more than 25 women were exposed. Four pesticides were not compared to estimated exposure levels, since these were not currently used in the domestic or agricultural context, nor identified as relevant exposure determinant in food (pentachlorophenol, p-nitrophenol, trifluraline and terbutryn).

Associations for non-occupational pesticide exposure indexes were assessed on the sample of women with complete exposure data (n =215, 69% of the sample). Relevant non-occupational pesticide exposure indexes (i.e. those identified as a possible/relevant source of exposure) were simultaneously included in the backward selection procedure when more than 25 women were exposed. Four pesticides were not compared to estimated exposure levels, since these were not currently used in the domestic or agricultural context, nor identified as relevant exposure determinant in food (pentachlorophenol, p-nitrophenol, trifluraline and terbutryn).



As complementary analyses, we consider the estimated amount of agricultural pesticides applied within 1000m instead of the crop acreage, when pesticides information were available, and when at least 25 women were exposed (see Annexe 8.7).

### 3.4 RESULTS

Table 3.1 describes the socioeconomic characteristics of the study population. At delivery, 35% of the mothers were aged 25 - 30 years, 55% had educational level higher than baccalaureate and 66% had pre-pregnancy BMI between 18.5 and 25. Women were mainly parous (57%), 26% smoked during pregnancy, and 40% gave birth during winter. Fifty-nine percent of mothers lived in Northeastern France and 41% in Southwestern France, in balanced level of urbanization (32% had less than 30% of surface within 500m around household covered by urbanized land; 39% had 30-70%, and 39% more than 70%).

The detection rates and median concentrations of pesticides are presented by chemical families in Table 3.2. Among the 28 studied pesticides and pesticide metabolites, 12 had detection rates between 85 and 99% and nine were detected in all samples. Median concentrations ranged from 0.03 pg/mg of hair for metolachlor to 37.93 pg/mg for permethrin.

Table 3.3 describes the exposure to non-occupational source of pesticides, assessed using indirect indexes. Among the 234 mothers with complete exposure data, 43% declared domestic uses of pesticides products to treat for fleas and ticks, 28% for flying insects, 23% for outdoor plants, and 17% for crawling insects. Overall, 84% of mothers lived within 1000 m from agricultural. Three types of crops were present near more than half of the women households: by decreasing order, wheat (73%, median acreage: 6.14 ha); corn (61%, 1.36 ha) and barley (61%, 1.39 ha). According to women, 68% ate fruits and vegetables at least 3 times per day, 39% ate cereals at least 3 times per day, and 65% ate meat at least once a day.

The description of the population according to the living regions are provided in supplemental materials (Tables 9.7.1 ; 9.7.2 ; 9.7.3). Compared to those living in Southwestern France women who lived in Northeastern France were more educated and more frequently lived in very rural areas, had lower levels of some organochlorine pesticides (pentachlorophenol and the metabolite DEP) in hair, but higher acreage of wheat, barley, rapeseed and miscellaneous other industrial crops within 1000-m around households. , Conversely, Southwestern women had higher crops acreage of corn, miscellaneous other industrial crops, orchards, vineyards and

flower vegetables nearby households. Southwestern women also reported more frequent domestic uses of pesticides against flying insects, and fruits and vegetable consumption.

The associations between personal and socioeconomic potential determinants and hair concentration of pesticides and metabolites are reported in Table 3.4. For organochlorine compounds, we observed statistically significant increased hair concentration of pentachlorophenol among smokers (compared to non-smokers), and decreased concentrations of lindane, alfa-endosulfan, and pentachlorophenol among women who delivered in summer (compared to winter). We observed lower lindane concentration in area of higher level of urbanization (>70% within 500m around household), and higher hexachlorobenzene concentration in area of lower level of urbanization (<30%), compared to the intermediate level (30-70%). For pyrethroids, we observed lower level of cypermethrine among women who went at university, compare to those having lower educational level (baccalaureate and < baccalaureate); higher level of permethrin among smokers, compared to non-smokers; and higher level of pyrethroids metabolites (3-PBA (3-phenoxybenzoic) and CL2CA (cis-3-(2,2dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane-carboxylic acid)) among overweighted and obese women, compare to women having normal prepregnancy BMI (18.5 - 25 km/m<sup>2</sup>). For carbendazim (carbamate family), we found a statistically significantly lower hair concentration level among nulliparous, compared to parous women. Regarding prosulfocarb (thiocarbamate family), we observed a lower level of exposure among women aged >35 years, compared to those aged 25-30, women who delivered in summer or autumn, compared to winter, and women living in area of intermediate or higher level of urbanization, compared to others. For organophosphorus metabolites, hair concentration tend to be higher in women aged <25 years for IMPy (2-isopropyl-4-methyl-6-hydroxypyrimidine) compared to those aged 25-30, and in women who delivered in winter for IMPy, DEP (di-ethyl-phosphate), and DETP (di-ethyl-thiophosphate), compared those who delivered in summer or autumn. We observed opposite results for p-nitrophenol with increased concentrations among women aged >35 years and among women who delivered in autumn, compared to winter. TCPy (3,5,6-trichloro-2-pyridinol) and 3Me4NP (3-methyl-4-nitrophenol) were only significantly associated to the level of education, with an increased exposure level in women of lower education, compared to those who went to university. DMP (di-methyl-phosphate) was only negatively associated to smoking. Concerning fipronil and its main metabolite (fipronil sulfone; phenylpyrazoles family), we found increased level of exposure in the hair of overweighted women compared to

women having prepregnancy normal BMI. We also observed lower hair concentration in women living in more urbanized area, compared to the intermediate level, and in women who delivered in summer, compared to winter. For fipronil only, hair concentration was also lower for those who delivered in autumn, relative to winter. We observed lower hair concentration of thiabendazole (azole family) in hair of women who went to university, compared to women with lower educational level, who were aged <25 years, compared to those aged 25-30, and who delivered in summer and in autumn relative to winter. Regarding metolachlor (amide pesticides family) and trifluralin (dinitroanilines family), hair concentrations were only associated to the level of urbanization, with lower hair concentration for women living in area with higher level of urbanization compared to area with intermediate level. Regarding acid herbicides, we observed increased hair concentration of 2,4-D (2,4-dichlorophenoxybutyric acid) for women who stopped their study at the baccalaureate level, compared to those who went to university, and for obese women compared to women having normal prepregnancy BMI. We observed lower hair concentration of mecoprop for women aged >35 years compared to those aged 25-30 years, of mecoprop and MPCA (4-chloro-2-methylphenoxyacetic acid) for nulliparous relative to parous women, of mecoprop and 2,4-D for women who delivered in summer relative to winter, and of MPCA for women living in area with higher urbanization level, compared to intermediate. None of the personal and socioeconomic determinants was associated with the hair concentrations of propiconazole, terbutryn (triazines), and oxidiazon.

Table 3.5 reports the associations between hair concentrations of pesticides and pesticide metabolites, and the exposure to non-occupational sources of pesticides estimated using indirect approaches.

We observed a dose-effect relationship between the score of domestic pesticide uses to treat fleas and ticks during the past year and hair concentrations of permethrin (reference: no use; exposure score between 0 and 1.5,  $\beta = +0.58 \log \text{pg/mg}$  [confidence interval 95%: 0.14; 1.01]; score > 1.5,  $\beta = +0.76 \log \text{pg/mg}$  [0.29; 1.23]) and one of its metabolite Cl2CA (reference: no use; score 0 - 1.5,  $\beta = +0.42 \log \text{pg/mg}$  [0.02; 0.83]; score > 1.5,  $\beta = +0.65 \log \text{pg/mg}$  [0.20; 1.10]), along with fipronil (score 0 - 1.5,  $\beta = +1.37 \log \text{pg/mg}$  [0.66; 2.08]; score > 1.5,  $\beta = +2.05 \log \text{pg/mg}$  [1.29; 2.80]) and fipronil sulfone, its main metabolite (score 0 - 1.5,  $\beta = +1.54 \log \text{pg/mg}$  [0.96; 2.12]; score > 1.5,  $\beta = +2.08 \log \text{pg/mg}$  [1.44; 2.71]). We also observed a statistically significant association with IMPy, but only for the intermediate level of exposures (ref: no use; score 0 - 1.5,  $\beta = +0.52 \log \text{pg/mg}$  [0.11; 0.94]; score > 1.5,  $\beta = 0.11 \log \text{pg/mg}$  [-

0.33; 0.56]. Compared to non-users, mothers reporting domestic uses of pesticides products against crawling insects were more likely to have higher hair concentrations of the metabolites DEP ( $\beta = +0.74 \log \text{ pg/mg [0.30;1.018]}$ ), fipronil sulfone ( $\beta = +0.79 \log \text{ pg/mg [0.15;1.43]}$ ) and 3-PBA ( $\beta = +0.43 \log \text{ pg/mg [0.00; 0.86]}$ ). Women reporting domestic uses of pesticides products to treat outdoor plants had increased hair concentrations of 2,4-D ( $\beta = +0.29 \log \text{ pg/mg [0.01; 0.57]}$ ) compared to non-users. We do not observed any statistically significant association between domestic uses of pesticides against flying insects and the different compounds measured in hair.

We observed positive associations between the acreage of wheat within 1000-m around home and hair concentration of some pesticides, with a dose- effect for prosulfocarb (reference: 0 ha; between 0 and 16.9 ha,  $\beta = +0.47 \log \text{ pg/mg [0.16; 0.79]}$ ; > 16.9 ha,  $\beta = +0.77 \log \text{ pg/mg [0.47; 1.08]}$ ) and MCPA (0 – 16.9 ha,  $\beta = +0.41 \log \text{ pg/mg [0.08; 0.74]}$ ; > 16.9 ha,  $\beta = +0.67 \log \text{ pg/mg [0.27; 1.07]}$ ), and for the highest exposure category for mecoprop (> 16.9 ha,  $\beta = +0.86 \log \text{ pg/mg [0.36; 1.36]}$ ). We observed association between the intermediate acreage level of barley and hair concentration of propiconazole (0 – 7.8 ha,  $\beta = +0.43 \log \text{ pg/mg [0.02; 0.83]}$ ). The acreage of vineyards within 1000-m was associated to increased hair concentration of DEP (0 – 12.0 ha,  $\beta = +0.49 \log \text{ pg/mg [-0.04; 1.03]}$ ; >12.0 ha,  $\beta = +0.68 \log \text{ pg/mg [0.14;1.21]}$ ). The presence of legumes crops was associated to increased hair concentrations of cypermethrin ( $\beta = +0.60 \log \text{ pg/mg [0.01; 1.20]}$ ) and popiconazole ( $\beta = +0.55 \log \text{ pg/mg [0.04; 1.05]}$ ) and the presence of orchards to increased hair concentration of Cl2CA ( $\beta = +0.57 \log \text{ pg/mg [0.07; 1.08]}$ ). On the contrary, we observed negative associations between the acreage of barley and hair concentration of MCPA (0 – 7.8 ha,  $\beta = -0.39 \log \text{ pg/mg [-0.72; -0.07]}$ ; > 7.8 ha,  $\beta = -0.46 \log \text{ pg/mg [-0.84; -0.08]}$ ) and mecoprop (0 – 7.8 ha:  $\beta = -0.30 \log \text{ pg/mg [-0.70; 0.11]}$ ; >7.8 ha:  $\beta = -0.59 \log \text{ pg/mg [-1.06; -0.12]}$ ), and between the intermediate acreage of miscellaneous other cereals and hair concentration of prosulfocarb (0 – 3.3 ha:  $\beta = -0.34 \log \text{ pg/mg [-0.64; -0.04]}$ ). The presence of peas crops was associated to decreased hair concentration of cypermethrin ( $\beta = -0.60 \log \text{ pg/mg [-1.19; -0.01]}$ ).

Women who eat the most frequently fruits and vegetables have increased hair concentrations of cypermethrin (reference: <3 times/day; >5 times/day,  $\beta = +0.58 \log \text{ pg/mg [0.07; 1.09]}$ ), the metabolite Cl2CA (>5 times/day,  $\beta = +0.49 \log \text{ pg/mg [0.08; 0.90]}$ ), and to a lesser extent, carbendazim (>5 times/day,  $\beta = 0.26 \log \text{ pg/mg [-0.01; 0.54]}$ ). We also observed that the intermediate frequency of fruits and vegetables consumption was associated with increased hair

concentrations of TCPy (between 3 and 5 times/day,  $\beta = +0.51 \log \text{ pg/mg [0.11; 0.91]}$ ). The intermediate frequency of cereals consumption was associated with increased hair concentrations of DMP (between 3 and 4 times vs. <3 times per day,  $\beta = +0.49 \log \text{ pg/mg [0.00; 0.98]}$ ). Finally, we observed positive association between smoking and hair concentration of several pyrethroid compounds: permethrin (reference: nonsmoker;  $\beta = +0.63 \log \text{ pg/mg [0.22; 1.05]}$ ), 3-PBA ( $\beta = +0.42 \log \text{ pg/mg [0.04; 0.80]}$ ) and Cl2CA ( $\beta = +0.39 \log \text{ pg/mg [0.00; 0.78]}$ )

For three organochlorine insecticides ( $\lambda$ -HCH, hexachlorobenzene and  $\alpha$ -endosulfan), the organophosphorus metabolite 3Me4NP, as well as thiabendazole and oxadiazon, none of the non-occupational source was selected by our backward selection strategies in association with hair concentrations.

In complementary analyses (see Annexe 8.7), we observed positive associations between the estimated amount of agricultural application within 1000-m around home and hair concentrations for prosulfocarb and 2,4-D. We also observed a positive association close to statistical significance with MCPA. We observed no association for the other pesticides tested: four organophosphorous metabolites, three pyrethroid compounds and one azole pesticides.

**Table 3.1: Main characteristics of the population (n =311 post-partum women, Elfe birth cohort, France).**

	Total sample (n=311)		With complete exposure data (n=234)	
	N	%	N	%
<b>Maternal characteristics :</b>				
Age <sup>1</sup>				
< 25 years	49	15,8%	25	11,6%
25-30 years	108	34,8%	81	37,7%
30-35 years	100	32,3%	66	30,7%
> 35 years	53	17,1%	43	20,0%
Educational level <sup>1</sup>				
< Baccaulaureate	72	23,2%	40	18,6%
Baccaulaureate	68	21,9%	47	21,9%
> Baccaulaureate	170	54,8%	128	59,5%
Pre-pregnancy BMI <sup>1</sup>				
< 18.5 kg/m <sup>2</sup>	25	8,1%	11	5,1%
18.5-25 kg/m <sup>2</sup>	204	65,8%	145	67,4%
25-35 kg/m <sup>2</sup>	56	18,1%	43	20,0%
> 35 kg/m <sup>2</sup>	25	8,1%	16	7,4%
Nulliparous <sup>1</sup>	133	42,9%	119	55,3%
Smoking during pregnancy <sup>2</sup>	79	25,6%	50	20,6%
Region				
Northeastern France	182	58,5%	133	61,9%
Southwestern France	129	41,5%	82	38,1%
Season of recruitment				
Summer	77	24,8%	56	26,0%
Autumn	111	35,7%	82	38,1%
Winter	123	39,5%	77	35,8%
Proportion of 500m buffer around household covered by urbanized land <sup>3</sup>				
< 30%	94	31,8%	65	28,8%
30-70%	116	39,2%	88	38,9%
> 70%	86	29,1%	62	27,4%

<sup>1</sup> One missing value

<sup>2</sup> Two missing values

<sup>3</sup> Fifteen missing values

**Table 3.2: Description of the 28 pesticides and metabolites frequently measured in hair (n=311 post-partum women, Elfe birth cohort, France).**

	CAS number	Analytical method	Lowest detected value pg/mg	Missing n	Number of detections n (%)	P25 pg/mg	P50 pg/mg	P75 pg/mg	Type	Possible sources of exposure
<i>Organochlorine</i>										
γ-HCH (lindane)	58-89-9	SPME	0.248	0	311 (100%)	1.11	1.58	2.20	I	Fo
Hexachlorobenzene	118-74-1	SPME	0.008	0	311 (100%)	0.09	0.12	0.17	I	Fo
α-Endosulfan	959-98-8	SPME	0.012	0	286 (92%)	0.08	0.15	0.28	I	Fo
Pentachlorophenol <sup>a</sup>	87-86-5	SPME	0.415	1	310 (100%)	4.37	10.03	28.47	I	None
<i>Organophosphorus</i>										
p-Nitrophenol <sup>a</sup>	100-02-7	GC	3.091	1	310 (100%)	8.45	13.18	20.66	I	None
TCPy <sup>a</sup>	6515-38-4	GC	0.141	2	309 (100%)	1.38	2.66	6.78	I	G, Di, A, Fo
DEP <sup>a</sup>	598-02-7	GC	0.441	3	301 (98%)	3.26	7.46	23.47	I	G, Di, Dv, A, Fo
DETP <sup>a</sup>	2465-65-8	GC	0.032	1	301 (97%)	0.48	0.88	1.78	I	G, Di, Dv, A, Fo
IMPy <sup>a</sup>	2814-20-2	UPLC	0.063	1	300 (97%)	0.36	0.66	1.36	I	Di, Dv, Fo
DMP <sup>a</sup>	813-78-5	GC	0.029	3	258 (84%)	0.23	0.86	3.21	I	G, Di, Dv, A, Fo
3Me4NP <sup>a</sup>	2581-34-2	GC	0.055	1	255 (82%)	0.17	0.65	1.25	I	Dv, Fo
<i>Pyrethroids</i>										
Permethrin	52645-53-1	GC	1.281	0	295 (95%)	17.15	37.93	91.61	I	Di, Dv, Fo, S
Cypermethrin	52315-07-8	GC	0.043	0	259 (83%)	0.35	1.09	2.86	I	G, Di, Dv, A, Fo, S
3-PBA <sup>a</sup>	3739-38-6	GC	0.209	1	310 (100%)	0.76	1.69	3.76	I	G, Di, Dv, A, Fo, S
Cl <sub>2</sub> CA <sup>a</sup>	55701-05-8	GC	0.248	1	308 (99%)	1.37	3.51	8.06	I	G, Di, Dv, A, Fo, S
<i>Carbamates</i>										
Carbendazim	10605-21-7	UPLC	0.271	1	310 (100%)	0.45	0.65	1.22	Fu	Fo
<i>Dinitroanilines</i>										
Trifluralin	1582-09-8	SPME	0.003	0	311 (100%)	0.10	0.14	0.17	H	None
<i>Thiocarbamates</i>										
Prosulfocarb	52888-80-9	UPLC	0.051	1	310 (100%)	0.17	0.31	0.62	H	A, Fo
<i>Phenylpyrazoles</i>										
Fipronil	120068-37-3	UPLC	0.028	0	270 (87%)	0.30	1.62	9.50	I	Di, Dv
Fipronil sulfone <sup>a</sup>	120068-36-2	UPLC	0.039	0	307 (99%)	0.49	2.25	10.51	I	Di, Dv
<i>Acid herbicides</i>										
2,4-D	94-75-7	GC	0.113	11	291 (97%)	0.44	0.68	1.16	H	G, A, Fo
MCPA	94-74-6	GC	0.210	11	290 (97%)	0.45	0.82	1.30	H	G, A
Mecoprop	93-65-2	GC	0.039	11	278 (93%)	0.16	0.26	0.45	H	G, A
<i>Azoles</i>										
Thiabendazole	148-79-8	UPLC	0.028	1	280 (90%)	0.20	0.68	2.42	Fu	G, Fo
Oxadiazon	19666-30-9	SPME	0.020	0	264 (85%)	0.08	0.15	0.29	Fu	G, A
Propiconazole	60207-90-1	UPLC	0.094	1	221 (71%)	<LOD	0.67	1.44	Fu	G, A
<i>Triazines</i>										
Terbutryn	886-50-0	UPLC	0.004	2	240 (78%)	0.07	0.22	0.46	H	None
<i>Amide pesticides</i>										
Metolachlor	51218-45-2	UPLC	0.008	1	237 (76%)	0.01	0.03	0.05	H	None

<sup>a</sup> Pesticides metabolites; some can have multiple parent compounds.

Abbreviations: GC, gas chromatography with tandem mass spectrometry; LOD, limit of detection; LOQ, limit of quantification; SPME, solid-phase microextraction with gas chromatography and mass spectrometry; UPLC, ultra-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. Pesticides were categorized according to their type (insecticide (I), fungicide (Fu), herbicide (H)) and their possible sources of exposure, according to their regulatory status or known usage in 2011, in France (domestic use for gardening of plants treatment (G), domestic use as insecticide (Di), domestic use as veterinary products to treat fleas and ticks (Dv), agricultural use in the study area (A), possible exposure through food consumption (Fo), possible exposure through smocking (S)). For pesticide metabolites, we consider known parents for categorization.

**Table 3.3: Non-occupational estimated exposure to pesticides, by sources.**

	Total sample (n= 311)		With complete exposure data (n=215)	
	N	%	N	%
<b>Scores of domestic use for pesticide products:</b>				
Against fleas and ticks				
0	144	56,9%	126	58,6%
0-1.5	57	22,5%	50	23,3%
> 1.5	52	20,6%	39	18,1%
Missing in total sample	58			
Against flying insects				
0	186	72,4%	153	71,2%
0-1.2	36	14,0%	32	14,9%
> 1.2	35	13,6%	30	14,0%
Missing in total sample	54			
Against crawling insects				
0	213	82,9%	180	83,7%
> 0	44	17,1%	35	16,3%
Missing in total sample	54			
To treat outdoor plants				
0	196	76,6%	162	75,3%
> 0	60	23,4%	53	24,7%
Missing in total sample	55			
<b>Crop acreage within 1000m around home<sup>1</sup>:</b>				
Wheat				
0 ha	66	28,0%	58	27,0%
0-16.9 ha	85	36,0%	78	36,3%
> 16.9 ha	85	36,0%	79	36,7%
Corn				
0 ha	96	40,7%	85	39,5%
0-8.9 ha	70	29,7%	64	29,8%
> 8.9 ha	70	29,7%	66	30,7%
Barley				
0 ha	94	39,8%	83	38,6%
0-7.8 ha	71	30,1%	67	31,2%
> 7.8 ha	71	30,1%	65	30,2%
Miscellaneous other cereals				
0 ha	136	57,6%	123	57,2%
0-3.3 ha	50	21,2%	47	21,9%
> 3.3 ha	50	21,2%	45	20,9%
Rapeseed				
0 ha	128	54,2%	115	53,5%
0-10.2 ha	54	22,9%	51	23,7%
> 10.2 ha	54	22,9%	49	22,8%
Peas				
0 ha	199	84,3%	182	84,7%
> 0 ha	37	15,7%	33	15,3%
Orchards				
0 ha	203	86,0%	186	86,5%
> 0 ha	32	10,3%	29	13,5%
Vineyards				
0 ha	187	79,2%	170	79,1%
0-12.0 ha	24	10,2%	23	10,7%
> 12.0 ha	25	10,6%	22	10,2%
Other industrial crops				
0 ha	213	90,3%	193	89,8%
> 0 ha	23	9,7%	22	10,2%
Legumes				
0 ha	199	84,3%	181	84,2%
> 0 ha	37	15,7%	34	15,8%



**Table 3.3 (continued)**

	Total sample (n= 311)		With complete exposure data (n=215)	
	N	%	N	%
<b>Food intakes:</b>				
Fruits and vegetables consumption				
< 3 times per day	93	33,2%	70	32,6%
3-5 times per day	94	33,6%	72	33,5%
> 5 times per day	93	33,2%	73	34,0%
Missing in total sample	31			
Cereals consumption				
< 3 times per day	167	59,6%	133	61,9%
3-4 times per day	80	28,6%	63	29,3%
> 4 times per day	33	11,8%	19	8,8%
Missing in total sample	31			
Meat products consumption				
< Once per day	104	37,1%	79	36,7%
Once or twice per day	147	52,5%	116	54,0%
> Twice per day	29	10,4%	20	9,3%
Missing in total sample	31			

1: n= 236 women for the total sample.

**Table 3.4: Associations between 28 pesticides and metabolites hair concentration and selected personal and socio-economic exposure determinants (n =311).**

Family: Active substance: Model type:	Organochlorine				Organophosphorus						
	$\gamma$ -HCH	HCB	$\alpha$ -Endosulfan	PCP	p-Nitrophenol <sup>a</sup>	TCPy <sup>a</sup>	DEP <sup>a</sup>	DETP <sup>a</sup>	IMPy <sup>a</sup>	DMP <sup>a</sup>	3Me4NP <sup>a</sup>
	Linear	Linear	Tobit	Linear	Linear	Linear	Tobit	Tobit	Tobit	Tobit	Tobit
$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)
<b>Maternal characteristics:</b>											
Age											
< 25 vs. 25-30	not selected	not selected	not selected	not selected	-0.01 [-0.22;0.19]	not selected	not selected	0.40 [-0.02;0.82]	<b>0.52 [0.08;0.96]</b>	not selected	not selected
30-35 vs. 25-30					0.06 [-0.11;0.22]			-0.26 [-0.60;0.08]	-0.16 [-0.51;0.18]		
> 35 vs. 25-30					<b>0.26 [0.06;0.46]</b>			-0.17 [-0.58;0.24]	-0.23 [-0.64;0.19]		
Educational level											
< baccalaureate vs. > bac.	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected	<b>0.36 [0.04;0.69]</b>	not selected	not selected	0.35 [-0.02;0.72]	not selected	<b>0.34 [0.03;0.65]</b>
= baccalaureate vs. > bac.						0.11 [-0.22;0.45]			-0.04 [-0.40;0.31]		0.17 [-0.14;0.48]
Pre-pregnancy BMI											
< 18.5 vs. 18.5-25 kg/m <sup>2</sup>	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected
25-30 vs. 18.5-25 kg/m <sup>2</sup>											
> 30 vs. 18.5-25 kg/m <sup>2</sup>											
Parity											
Nulliparous vs. multi.	-0.14 [-0.29;0.01]	-0.12 [-0.24;0.00]	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected
Smoking											
Smoker vs. non smoker	0.13 [-0.04;0.30]	not selected	0.24 [-0.03;0.50]	<b>0.50 [0.15;0.85]</b>	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected	<b>-0.43 [-0.83;-0.02]</b>	0.24 [-0.04;0.53]
Season of recruitment											
Summer vs. winter	<b>-0.28 [-0.47;-0.09]</b>	not selected	<b>-0.41 [-0.71;-0.11]</b>	<b>-0.60 [-0.99;-0.20]</b>	0.18 [0.00;0.35]	not selected	<b>-0.58 [-0.93;-0.23]</b>	<b>-0.38 [-0.74;-0.03]</b>	-0.35 [-0.71;0.02]	not selected	not selected
Autumn vs. winter	0.03 [-0.14;0.20]		-0.05 [-0.31;0.21]	-0.16 [-0.52;0.19]	<b>0.25 [0.10;0.41]</b>		<b>-0.37 [-0.69;-0.06]</b>	<b>-0.40 [-0.72;-0.08]</b>	<b>-0.52 [-0.84;-0.19]</b>		
Urbanised surroundings											
< 30% vs. 30-70%	-0.03 [-0.2;0.15]	<b>0.15 [0.01;0.29]</b>	not selected	not selected	0.07 [-0.09;0.24]	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected
> 70% vs. 30-70%	<b>-0.22 [-0.40;-0.04]</b>	0.04 [-0.11;0.18]			-0.12 [-0.28;0.05]						

**Table 3.4 (continued)**

Family:	Pyrethroids				Carbamates	Dinitroanilines	Thiocarbamates	Phenylpyrazoles	
Active substance:	Permethrin	Cypermethrin	3-PBA <sup>a</sup>	Cl <sub>2</sub> CA <sup>a</sup>	Carbendazim	Trifluralin	Prosulfocarb	Fipronil	Fipronil sulfone <sup>a</sup>
Model type:	Tobit	Tobit	Linear	Tobit	Linear	Linear	Linear	Tobit	Tobit
	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)
<b>Maternal characteristics:</b>									
Age									
< 25 vs. 25-30	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected	-0.02 [-0.29;0.25]	not selected	not selected
30-35 vs. 25-30							-0.21 [-0.42;0.00]		
> 35 vs. 25-30							<b>-0.29 [-0.55;-0.02]</b>		
Educational level									
< baccalaureate vs. > baccalaureate	not selected	0.40 [-0.01;0.81]	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected
= baccalaureate vs. > baccalaureate		<b>0.50 [0.06;0.94]</b>							
Pre-pregnancy BMI									
< 18.5 vs. 18.5-25 kg/m <sup>2</sup>	not selected	not selected	-0.12 [-0.60;0.37]	-0.13 [-0.66;0.40]	not selected	not selected	not selected	-0.32 [-1.24;0.60]	-0.62 [-1.40;0.16]
25-30 vs. 18.5-25 kg/m <sup>2</sup>			<b>0.52 [0.18;0.85]</b>	<b>0.44 [0.07;0.81]</b>				<b>1.19 [0.51;1.87]</b>	<b>0.88 [0.32;1.45]</b>
> 30 vs. 18.5-25 kg/m <sup>2</sup>			<b>0.57 [0.10;1.05]</b>	0.29 [-0.23;0.81]				0.33 [-0.60;1.26]	0.51 [-0.30;1.31]
Parity									
Nulliparous vs. multiparous	not selected	not selected	not selected	not selected	<b>-0.20 [-0.39;-0.01]</b>	not selected	-0.13 [-0.32;0.05]	0.48 [-0.02;0.98]	not selected
Smoking during pregnancy									
Smocker vs. non smoker	<b>0.39 [0.05;0.74]</b>	not selected	0.25 [-0.04;0.55]	0.24 [-0.08;0.56]	not selected	0.12 [-0.03;0.27]	not selected	not selected	0.36 [-0.13;0.84]
Season of recruitment									
Summer vs. winter	<b>-0.53 [-0.92;-0.14]</b>	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected	<b>-1.11 [-1.33;-0.89]</b>	<b>-0.77 [-1.42;-0.12]</b>	<b>-0.61 [-1.15;-0.07]</b>
Autumn vs. winter	-0.31 [-0.66;0.04]						<b>-0.70 [-0.90;-0.51]</b>	<b>-0.64 [-1.21;-0.07]</b>	-0.39 [-0.88;0.10]
Urbanised area within 500-m around home									
< 30% vs. 30-70%	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected	-0.13 [-0.29;0.02]	<b>-0.32 [-0.53;-0.11]</b>	-0.50 [-1.09;0.10]	-0.33 [-0.84;0.18]
> 70% vs. 30-70%						<b>-0.23 [-0.39;-0.07]</b>	<b>-0.34 [-0.55;-0.12]</b>	<b>-0.88 [-1.49;-0.26]</b>	<b>-1.19 [-1.7;-0.67]</b>

**Table 3.4 (continued)**

Family:	Acid herbicides			Oxadiazole	Azoles		Triazines	Amide pesticides
Active substance:	2,4-D	MCPA	Mecoprop	Oxadiazon	Thiabendazole	Propiconazole	Terbutryn	Metolachlor
Modele type:	Tobit	Tobit	Tobit	Tobit	Tobit	Tobit	Tobit	Tobit
	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)
<b>Maternal characteristics:</b>								
Age								
< 25 vs. 25-30	not selected	0.28 [-0.01;0.57]	0.17 [-0.17;0.51]	not selected	<b>-0.76 [-1.33;-0.19]</b>	not selected	not selected	not selected
30-35 vs. 25-30		0.00 [-0.23;0.22]	-0.18 [-0.46;0.09]		0.19 [-0.24;0.62]			
> 35 vs. 25-30		-0.23 [-0.50;0.04]	<b>-0.37 [-0.70;-0.03]</b>		-0.01 [-0.54;0.51]			
Educational level								
< baccalaureate vs. > baccalaureate	0.06 [-0.17;0.29]	not selected	not selected	not selected	<b>0.88 [0.41;1.36]</b>	not selected	not selected	-0.09 [-0.3;0.12]
= baccalaureate vs. > baccalaureate	<b>0.30 [0.06;0.54]</b>				<b>0.52 [0.07;0.97]</b>			0.15 [-0.05;0.36]
Pre-pregnancy BMI								
< 18.5 vs. 18.5-25 kg/m <sup>2</sup>	-0.02 [-0.37;0.33]	not selected	-0.22 [-0.63;0.20]	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected
25-30 vs. 18.5-25 kg/m <sup>2</sup>	0.24 [-0.01;0.48]		0.27 [-0.02;0.57]					
> 30 vs. 18.5-25 kg/m <sup>2</sup>	<b>0.47 [0.14;0.81]</b>		0.34 [-0.07;0.74]					
Parity								
Nulliparous vs. multiparous	-0.15 [-0.34;0.04]	<b>-0.22 [-0.42;-0.03]</b>	<b>-0.35 [-0.59;-0.11]</b>	not selected	not selected	not selected	-0.21 [-0.49;0.08]	not selected
Smoking during pregnancy								
Smocker vs. non smoker	not selected	not selected	not selected	0.19 [-0.05;0.43]	not selected	not selected	not selected	0.14 [-0.05;0.34]
Season of recruitment								
Summer vs. winter	<b>-0.33 [-0.58;-0.09]</b>	not selected	<b>-0.35 [-0.63;-0.06]</b>	-0.17 [-0.44;0.09]	<b>-0.71 [-1.16;-0.25]</b>	not selected	not selected	not selected
Autumn vs. winter	0.02 [-0.19;0.24]		-0.08 [-0.34;0.18]	0.12 [-0.12;0.36]	<b>-0.86 [-1.27;-0.45]</b>			
Urbanised area within 500-m around home								
< 30% vs. 30-70%	not selected	-0.21 [-0.44;0.01]	not selected	not selected	not selected	not selected	not selected	0.09 [-0.11;0.28]
> 70% vs. 30-70%		<b>-0.27 [-0.49;-0.05]</b>						<b>-0.22 [-0.42;-0.02]</b>

a Pesticides metabolites; some of these can have multiple parent compounds.

Results are given according to multiple models with a backward selection strategy. Bold font indicates association with p-value < 0.05. Abbreviations: 2,4-D, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid; 3Me4NP, 3-methyl-4-nitrophenol; 3-PBA, 3-phenoxybenzoic; Cl2CA, cis-3-(2,2dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane-carboxylic acid; DEP, di-ethylphosphate; DETP, di-ethyl-thiophosphate; DMP, di-methyl-phosphate; HCB, hexachlorobenzene; HCH, hexachlorocyclohexane; IMPy, 2-isopropyl-4-methyl-6-hydroxypyrimidine; MCPA, 4-chloro-2-methylphenoxyacetic acid; PCP, pentachlorophenol; TCPy, 3,5,6-trichloro-2-pyridinol.

**Table 3.5: Associations between 24 pesticides and metabolites concentration in hair and non-occupational estimated exposure using indirect approaches (n =215).**

Family: Active substance: Model type:	Organochlorines			Organophosphorus					
	$\gamma$ -HCH	HCB	$\alpha$ -endosulfan	TCPy <sup>a</sup>	DEP <sup>a</sup>	DETP <sup>a</sup>	IMPy <sup>a</sup>	DMP <sup>a</sup>	3Me4NP <sup>a</sup>
	Linear	Linear	Tobit	Linear	Tobit	Tobit	Tobit	Tobit	Tobit
	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)
<b>Domestic uses scores:</b> Against flying insects 0-1.2 vs 0 > 1.2 vs. 0 Against crawling insects > 0 vs. 0 Against fleas and ticks 0-1.5 vs 0 > 1.5 vs. 0				<b>0.36 [-0.07;0.80]</b> -0.43 [-0.87;0.01]	not selected	0.26 [-0.21;0.73] -0.46 [-0.93;0.02]	not selected	not selected	
<b>Crop acreage within 1000m :</b> Corn 0-8.9 ha vs. 0 > 8.9 ha vs. 0 Peas > 0 vs. 0 Orchards > 0 vs. 0 Vineyards 0-12.0 ha vs. 0 > 12.0 ha vs. 0 Miscellaneous other industrial crops > 0 vs. 0 Legumes > 0 vs. 0				not selected	not selected	not selected		not selected	
<b>Food intakes:</b> Fruits and vegetables 3-5 times/day vs. < 3 times/day > 5 times/day vs. < 3 times/day Cereals consumption 3-4 times/day vs. < 3 times/day > 4 times/day vs. < 3 times/day Meat products once or twice / day vs. < once / day > twice / day vs. < once / day			not selected	<b>0.51 [0.11;0.91]</b> 0.25 [-0.15;0.64]	not selected	not selected		not selected	not selected
	not selected	not selected			not selected	not selected	not selected	<b>0.49 [0.00;0.98]</b> -0.33 [-1.07;0.41]	

**Table 3.5 (continued)**

Family: Active substance: Modele type:	Pyrethroids				Carbamates	Thiocarbamates	Phenylpyrazoles	
	Permethrine	Cypermethrine	3-PBA <sup>a</sup>	Cl <sub>2</sub> CA <sup>a</sup>	Carbendazim	Prosulfocarb	Fipronil	Fipronil sulfone <sup>a</sup>
	Linear	Tobit	Tobit	Tobit	Linear	Tobit	Tobit	Tobit
	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)
<b>Domestic uses scores:</b>								
Against flying insects 0-1.2 vs 0 > 1.2 vs. 0	not selected	not selected	not selected	not selected			not selected	not selected
Against crawling insects > 0 vs. 0	not selected	0.51 [-0.03;1.05]	<b>0.43 [0.00;0.86]</b>	0.38 [-0.07;0.83]			not selected	<b>0.71 [0.10;1.33]</b>
Against fleas and ticks 0-1.5 vs 0 > 1.5 vs. 0	<b>0.58 [0.14;1.01]</b> <b>0.76 [0.29;1.23]</b>	not selected	0.38 [-0.01;0.77] 0.28 [-0.14;0.71]	<b>0.42 [0.02;0.83]</b> <b>0.65 [0.20;1.10]</b>			<b>1.37 [0.66;2.08]</b> <b>2.05 [1.29;2.80]</b>	<b>1.54 [0.96;2.12]</b> <b>2.08 [1.44;2.71]</b>
<b>Crop acreage within 1000m :</b>								
Wheat 0-16.9 ha vs. 0 > 16.9 ha vs. 0		not selected	not selected	not selected		<b>0.47 [0.16;0.79]</b> <b>0.77 [0.47;1.08]</b>		
Corn 0-8.9 ha vs. 0 > 8.9 ha vs. 0		not selected	not selected	not selected				
Barley 0-7.8 ha vs. 0 > 7.8 ha vs. 0		not selected	not selected	not selected		not selected		
Miscellaneous other cereals 0-3.3 ha vs. 0 > 3.3 ha vs. 0		not selected	not selected	not selected		<b>-0.34 [-0.64;-0.04]</b> -0.25 [-0.57;0.08]		
Peas > 0 vs. 0		<b>-0.60 [-1.19;-0.01]</b>	not selected	not selected				
Orchards > 0 vs. 0		not selected	not selected	<b>0.57 [0.07;1.08]</b>				
Vineyards 0-12.0 ha vs. 0 > 12.0 ha vs. 0		not selected	not selected	not selected				
Miscellaneous other industrial crops > 0 vs. 0			not selected			not selected		
Legumes > 0 vs. 0		<b>0.60 [0.01;1.20]</b>	not selected	not selected		-0.28 [-0.62;0.05]		
<b>Food intakes:</b>								
Fruits and vegetables 3-5 times / day vs. < 3 times / day > 5 times / day vs. < 3 times / day	-0.30 [-0.74;0.13] 0.49 [-0.05;0.92]	-0.03 [-0.54;0.49]	-0.18 [-0.57;0.21] 0.23 [-0.17;0.62]	-0.20 [-0.60;0.21] <b>0.49 [0.08;0.90]</b>	-0.17 [-0.45;0.11] 0.26 [-0.01;0.54]	not selected		
<b>Smoking</b> Smoker vs. non smoker	<b>0.63 [0.22;1.05]</b>	not selected	<b>0.42 [0.04;0.80]</b>	<b>0.39 [0.00;0.78]</b>				

**Table 3.5 (continued)**

Family:	Acid herbicides			Oxadiazole	Azoles	
Active substance:	2,4-D	MCPA	Mecoprop	Oxadiazon	Propiconazole	Thiabendazole
Modele type:	Tobit	Tobit	Tobit	Tobit	Tobit	Tobit
	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)	$\beta$ [95% CI] (log-scale, pg/mg)
<b>Domestic uses scores:</b> To treat outdoor plants > 0 vs. 0	<b>0.29 [0.01;0.57]</b>	not selected	not selected	not selected		
<b>Crop acreage within 1000m:</b>						
Wheat						
0-16.9 ha vs. 0	not selected	<b>0.41 [0.08;0.74]</b>	0.12 [-0.20;0.45]		not selected	
> 16.9 ha vs. 0		<b>0.67 [0.27;1.07]</b>	<b>0.86 [0.36;1.36]</b>			
Corn						
0-8.9 ha vs. 0	not selected					
> 8.9 ha vs. 0						
Barley						
0-7.8 ha vs. 0	not selected	<b>-0.39 [-0.72;-0.07]</b>	-0.30 [-0.70;0.11]		<b>0.43 [0.02;0.83]</b>	
> 7.8 ha vs. 0		<b>-0.46 [-0.84;-0.08]</b>	-0.59 [-1.06;-0.12]		0.13 [-0.30;0.56]	
Miscellaneous other cereals						
0-3.3ha vs. 0	not selected	not selected	not selected		not selected	
> 3.3ha vs. 0						
Orchards						
> 0 vs. 0	not selected			not selected		not selected
Vineyards						
0-12.0 ha vs. 0				not selected		
> 12.0 ha vs. 0						
Miscellaneous other industrial crops						
> 0 vs. 0	not selected			not selected	not selected	
Legumes						
> 0 vs. 0				not selected	<b>0.55 [0.04;1.05]</b>	
<b>Food intakes:</b>						
Fruits and vegetables consumption						
3-5 times / day vs. < 3 times / day	-0.14 [-0.44;0.16]					not selected
> 5 times / day vs. < 3 times / day	0.17 [-0.12;0.47]					

a Pesticides metabolites; some of these can have multiple parent compounds.

Results are given according to a backward selection strategy, sources a priori not related to the measured compound was not considered in the selection. Bold font indicates association with p-value < 0.05. Five pesticides a priori not related to any studies sources were not included in the analyses (pentachlorophenol, p-nitrophenol, trifluraline and terbutryn and metolachlor). Abbreviations: 2,4-D, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid; 3Me4NP, 3-methyl-4-nitrophenol; 3-PBA, 3-phenoxybenzoic; Cl2CA, cis-3-(2,2dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane-carboxylic acid; DEP, di-ethylphosphate; DETP, di-ethyl-thiophosphate; DMP, di-methyl-phosphate; HCB, hexachlorobenzene; HCH, hexachlorocyclohexane; IMPy, 2-isopropyl-4-methyl-6-hydroxypyrimidine; MCPA, 4-chloro-2-methylphenoxyacetic acid; TCPy, 3,5,6-trichloro-2-pyridinol.

### 3.5 DISCUSSION

Our study focused on a large panel of pesticides frequently detected in the French general population of pregnant women. Some of these were poorly studied in the literature. For 25 of the 28 pesticides or pesticides metabolites measured in women's hair, we found statistically significant associations with at least one of the personal exposure determinants or pesticide sources focused. For 10 out of the 28 biomarkers, we observed statistically significant differences in hair concentration depending on the season of recruitment. We tend to observed higher levels in women recruited during winter (November 28–December 5) compared to those recruited at the beginning of the summer (June 27–July 4), and to a lesser extent, at the beginning of the autumn (September 27–October 4). Interestingly, we observed similar trend for all pesticide classes (insecticide, fungicide, herbicide) and uses (agricultural, domestic, none). Since we focused on the cumulative exposure during the 9 months before birth, our results would indicate an increased exposure to pesticide during summer. Air monitoring campaign have been conducted in several French cities, suggesting an increase atmospheric level of pesticides between May and August, depending on the molecules and the local agricultural practices (<https://atmo-france.org/les-pesticides/>). A previous publication conducted in China had reported an increased atmospheric level of currently used pesticides (mixture) in summer and autumn (Li et al., 2014), whereas another study conducted in the Great Lakes, in the US, reported increased atmospheric level of several insecticide, herbicides, and fungicides during warmer months (Wang et al., 2018). Difference in pesticide use in the agricultural and domestic context might explain part of our results, but cannot explain variations observed for banned compounds. Pesticide volatilization or reemission from soils (or construction materials) might be favored by increased temperature during summer, as previously suggested by Scheyer et al. (2005). In addition, we cannot exclude some seasonal variation in terms of food consumption.

Overweight and obese women tend to have the highest hair concentration of several class of insecticides and herbicides used in the domestic context (pyrethroids, phenypyrazoles, and acid herbicides). We also observed that women who went to the university (tend to have lower concentration of several organophosphorus, pyrethroids, azole and acid herbicides pesticides or pesticide metabolites, especially when compared to those who did not complete high school. These results are in line with a possible influence of the socio-economic status on environmental or lifestyle parameters associated to pesticide exposures.

We observed lower hair concentration of 3 herbicides (thiocarbamate and acid herbicide) and two organophosphorus insecticide metabolites among older women. All these compounds have



both agricultural and domestic use, except prosulfocarb (agricultural use only). Conversely, two biomarkers were found at higher concentration in hair of older women: thiabendazole (azole fungicide) and p-nitrophenol (organophosphorus metabolite). It should be noted that thiabendazole was also used as conservative in foods products (E233) and cosmetics. Also, p-nitrophenol does not necessarily sign an exposure to pesticides. The parent pesticide of p-nitrophenol was already banned in France in 2011, whereas p-nitrophenol is an intermediate chemical used in the production of various products, including dyes and drugs. No association was observed with organochlorine compounds, despite a possible mechanism of bioaccumulation with age described in previous publications (Thomas et al., 2017). This latter result might be due to the relative homogeneity of the women in terms of age classes.

Nulliparous women tended to have lower hair concentration of some acid herbicides used in both agricultural and domestic context, as well as for carbendazim. Carbendazim was banned for agricultural task in 2008 in France, but was still used as preservative in paints and other constructions materials (Merel et al., 2018). Family attending for another child might be attempted to move out or proceed to some house renovation. We also assumed that larger families tend to have larger households, and thus probably lived in less urbanized area.

As expected, we observed lower concentration of some pesticides among women from the most urbanized area (>70% of urbanized area within 500m from their households), including for phenypyrazole insecticides and various herbicides compounds used in the agricultural or domestic context. However, the relation was not dose-response, since we observed higher level of exposures for women living in the intermediate level of exposure, and we did not observe statistically significant association with fungicides. These findings are difficult to explain, especially for MCPA and prosulfocarb, which were positively associated to the surface of cereals crops nearby women's households. We assume that some environmental settings or lifestyle habits/population characteristics associated to the peri-urban areas might explain higher exposure level to some compounds. Herbicides might be used on the domestic context in garden, but also by municipalities for green space, roadway and street maintenance. Impact of latter use on the exposure of the general population is difficult to estimate, since there was currently no available database about pesticides use by municipality in France. Similar results were observed for fipronil, which was quite specific to pets' treatment in France (ANSES, 2010) and was strongly associated to self-reported domestic usage for this task in our results. We also observed similar results with some banned pesticides, including lindane, which was used up to the 1990's as wood preservative in construction materials in France (ANSES, 2010).

Smoking was associated with increased level of permethrin and pyrethrinoid metabolites in hair, in line with previous findings by Glorennec et al. (2017) and Dereumeaux et al. (2018).

Pyrethroids might have been used as insecticides on the tobacco crops. Interestingly, we also observed an increased level of pentachlorophenol in smokers' hair. Pentachlorophenol is a persistent organochlorine compound which was massively used as preservative in wood and paper. Despite banned in France, there were still ongoing usage of pentachlorophenol in 2009 in foreign countries, including in North America (UNEP 2017). Further studies should be conducted to explore whether cigarette paper might be a present or past source of exposure to pentachlorophenol. Smoking was also associated to lower level of DMP, but latter result was difficult to explain.

Self-reported uses of insecticide in the domestic context to treat fleas and ticks, and crawling insects were associated to increased hair level pyrethroids, fipronil and its metabolite, and several organophosphorus pesticide metabolites (for crawling insects only). These results are in line with known used of pesticides in the domestic context in France (Anses, 2010). Glorennec et al. (2017) and Dereumeaux et al. (2018) have reported association between domestic use of pesticides and concentration of pyrethroids pesticides or metabolite in urine of French pregnant women. Béranger et al. (2019) have reported increased level of fipronil, permethrin and piperonal butoxide (a pesticide synergist used in combination with pyrethroid pesticides) level in housedust of French households when inhabitant reported domestic use of pesticides against flea and ticks. Colt et al. (2004) also observed increased level of pesticides in housedust when inhabitants used domestic pesticide treatments against flea and ticks (permethrin) and crawling insect (chlorpyrifos and propoxur). The self-reported use of pesticides on outdoor plant in our study was associated with increased concentrations of 2,4D in women hair, but not with concentration of other acid herbicides. Colt et al. (2004) observed similar findings: an increased level of 2,4D, but not dicamba, in indoor dust from households reporting treatment for lawn weeds. We did not observe any statistically significant association with the domestic pesticide use against flying insect. Except with carbaryl (banned in France in 2008), Colt et al. (2004) did not observed any association between indoor dust pesticide contaminations, including with permethrin, and the use of pesticide treatments against flying insects.

We observed some correlations between crop acreage within 1000m and hair concentration of several pesticides (or metabolites of pesticides) authorized on the corresponding crops in 2011. Increased acreage of wheat nearby households was associated to increased level of several herbicides in women's hair, increased acreage of vineyards and presence of orchards were associated with increased level of some insecticides metabolites, increased acreage of barley was associated with increased level of one azole fungicide, and proximity to legumes was associated to increased level of one azole fungicide and one pyrethroid insecticide. In addition,

among the five pesticides and the six metabolites focused, we observed association between women's hair concentrations of three herbicides (prosulfocarb, 2,4D, MCPA) and the estimated amount of these compounds applied within 1000m from households (see supplemental). On the other hand, we did not observe association between part of the other crop types studied, or the estimated amount of several insecticides and fungicides applied in the vicinity, and the hair concentration of the corresponding pesticides. Similar trends were previously reported in the literature. While studies have reported correlations between the contamination level of some agricultural pesticides in indoor dust and the acreage of crops within 750m (Ward et al., 2006) or 1000m (Beranger et al. 2018), or the total amount of pesticides applied within 1250m (Deziel et al., 2013; Gunier et al., 2011), the results from studies focusing on biomarkers were more inconsistent. In France, considering a 1000m buffer size, associations were reported between urinary levels of pyrethroids metabolites and crop acreage of grain, vegetable and flowers in the study by Glorennec et al. (2017), and crop acreage of orchards and vineyards in the study by Dereumeaux et al. (2018). However, according to Deziel et al. (2015), among five studies conducted in north America, none found any statistically significant association between crop acreage nearby household and urinary concentration of the studied pesticides (organochlorine compounds, organophosphorus compounds, glyphosate). Available studies, including ours, only focused on the living addresses, while the general population is exposed to a large variety of pesticide exposure sources at different areas. This might explain why crop proximity better predicts the indoor dust contamination than the inhabitant internal dose. Using space-time budget data might be a good issue to improve the precision of GIS approaches. Some unexpected association also appeared with crops proximity: increased acreage of barley and miscellaneous cereals were associated to lower hair concentration of several herbicides, and proximity to peas crops with lower hair concentration of cypermethrin. We assumed that these protective effects might be explained by the complex intercorrelations observed between the crop surfaces.

We observed associations between fruits and vegetables intakes and higher hair level of all the pyrethroids compounds focused (statistically significantly only for cypermethrin and CIC2A), one organophosphorus metabolite, and carbendazim. Cereal consumption was associated to increased hair concentration of one organophosphorus metabolite. We found no association with meat consumption, and with other studied compounds. Our results were in line with those from Glorennec et al. (2017) regarding pyrethroids compounds. Dereumeaux et al. (2018) also reported increased urinary level of pyrethroid metabolites among pregnancy women consuming more apple, and cabbage. By focusing on Spanish pregnant women, Llop et al. (2017) reported increased urinary level of organophosphorus metabolites measured among women reporting higher consumption of vegetable and fruits, compared to others. In the Generation R study, a birth cohort from the Netherlands, Van Den Dries et al. (2018) observed association between

fruit (but not vegetable) intakes and total urinary concentration of dialkyl phosphates. Regarding organochlorine pesticides, Llop et al. (2010) reported associations between DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane) and DDE (dichlorodiphenyldichloroethylene) serum level among Spanish pregnant women, and meat, fruits and cereal consumption. However, they failed to report any association with HCB (hexachlorobenzene) serum level, as we did, and detection frequencies were too low to focus on  $\gamma$ -HCH. In another Spanish study based on the general population, Arrebola et al. (2018) suggest that the overall consumption of animal-based and plant-based products explain an important part of the serum level of organochlorine pesticides, but failed to show clear statistically significant association. They reported however a significant association between serum level of HCB and meat consumption, but without any dose response effect. In China, Cao et al. (2011) observed that milk, eggs, meat, fish, and shrimp consumption may contribute to higher serum levels of DDE and  $\beta$ -HCH, but not  $\gamma$ -HCH and HCB. Regarding herbicides, we found an existing study reporting associations between urinary level of some herbicide metabolite and consumption of fish and tap-water (Chevrier et al. 2014), but the influence of fruits and vegetable, meat, and cereals consumption was not focused. To our knowledge, the influence on food intakes on the level of carbamate and azole fungicides in biological matrices was studied for the first time.

Despite detection frequency above 70% in women's hair, and their possible usage in domestic or agricultural context, or their presence in food residues, six compounds were never associated to any non-occupational potential source focused: the three organochlorine insecticides tested ( $\lambda$ -HCH, HCB, and  $\alpha$ -endosulfan), the organophosphorous metabolite 3Me4NP, as well as thiabendazole and oxadiazon. This might be due to a lack of precision of the approaches used to assess the exposure to the different sources. Exposure may also arise from other sources not considered in our study. Hexachlorobenzene and endosulfan have been used as wood preservative, as well as lindane and pentachlorophenol (ANSES, 2010). Oxadiazon can be used for non-cropped areas, including turf and sports greens, playgrounds, roadsides, cemeteries and ornamental grass. As said above, thiabendazole can be used as conservative in foods products and cosmetics. At last, 3Me4NP is a specific metabolite of fenitrothion, which was banned for agricultural practice in 2008 in EU.

We were not able to assess exposures related to construction materials or environmental exposure at the job address, and occupational exposure to pesticides (too sparse to be studied: only one woman working as farmer). For non-occupational exposure of agricultural pesticide drifts assessed using geographical information systems, we relied on the accuracy of geocoding of the addresses but some limitations remains, especially for the most rural households that are at higher risks of geocoding imprecisions (Béranger et al., 2014). In addition, we can notice that

the crop acreages measured within 1000-m around the households are quite low in terms of proportion of the entire buffer, even for the most exposed women. Also, we focused on a limited number of food items in our analyses. Only food items considered as major contributors of the individual exposure for the studies pesticides, according to De Gavelle et al. (2016), were studies. This methodological choice was made to limit the number of statistical tests, and thus the risk of false positive due to multiple testing. By this approach, some unexpected associations might have been excluded. To limit the number of tests again, and to keep sufficient number of women in each analysis, we did not study separately the women from the two French regions focused. However, because those two regions were characterized by different agricultural contexts, it might be interesting to study possible interactions between the determinants of pesticides exposure in hair and the living region of the women. In addition, despite our a priori procedures, we cannot exclude false positive results due to the consequent number of tests. However, our results remained stable in sensitivity analyses, and overall consistent with the existing literature.

The poor intraclass correlation coefficient (ICC) is often a limitation in studies measuring pesticides in urine and serum matrices, since intra-individual variability limit the variance explained by independent variables in regression models (Attfield et al., 2014). We observed much higher ICC when using hair matrix (Béranger et al. 2018), probably because it accumulates exposure for longer time period. However, hair is only an imperfect reflect of the true exposure of the subject, and because of this long term accumulation, it might lack of sensitivity to identify very punctual exposure sources might be more relevant to identify more chronic ones.

Drawing conclusion regarding the relative contribution of each exposure sources in the hair concentration level in our population is difficult since the precision of each exposure metrics probably differed. Regarding insecticides, we observe some strong correlations with domestic use, especially for pet's treatment and crawling insects, but associations were sparser with the proximity to agricultural crops and food intakes. The two existing French studies focusing on pyrethroids metabolite urine concentrations observed similar results (Glorennec et al., 2017; Dereumeaux et al., 2018). In Béranger et al. (2018), the 10 compounds with the highest concentration (out of 140) in hair were all insecticides, mostly used in the domestic contexts, whereas insecticides represent only about 3% of the pesticide volume sold in France (Eurostat, 2020). Based on these findings, we assume domestic use to be one of the strongest determinants of exposure for pyrethroids and phenylpyrazoles insecticides in the French context. Regarding herbicides focused, associations were mainly related to agricultural practices in the vicinity. For other compounds, no clear sources emerged from the others.

## **Conclusion**

Our study focused on a large variety of pesticides and pesticide families, and highlighted the possible influence of multiple individual characteristics and lifestyle habits in the exposure to pesticides. Our results also point toward various exposure sources, which seemed to vary according to the type of pesticide products. At last, our results tended to support at least in part the reliability of several indirect exposure assessment approaches. Additional studies are needed to explore the relative contribution of the different exposure sources, including from construction materials, on the total exposure of the general population.

#### 4 RESIDENTIAL SOURCES OF PESTICIDE EXPOSURE DURING PREGNANCY AND THE RISKS OF HYPOSPADIAS AND CRYPTORCHIDISM: THE FRENCH ELFE BIRTH COHORT

---

*Article publié dans Occupational and Environmental Medicine 2019 ; 76 :672-679*

## 4.1 RESUME EN FRANÇAIS

### **Objectifs**

L'exposition prénatale aux pesticides dans un contexte professionnel a été associée à des malformations de l'appareil génital du petit garçon, mais certains résultats restent peu cohérents. Peu d'éléments existent actuellement concernant l'impact possible de l'exposition aux pesticides de sources non-professionnelles pendant la grossesse sur le développement de l'enfant en population générale.

L'objectif de cette étude est d'estimer l'association entre les sources d'exposition résidentielles aux pesticides pendant la grossesse et le risque d'hypospadias et de cryptorchidie.

### **Méthodes**

Parmi les 9281 garçons de la cohorte française de naissance Elfe (Etude Longitudinale Française durant l'Enfance), 53 ont été diagnostiqués pour un hypospade et 137 pour une cryptorchidie. Nous avons estimé l'exposition résidentielle aux pesticides pendant la grossesse à partir des usages domestiques de produits pesticides auto-reportés et de données spatialisées d'occupation du sol dans un rayon de 1000m autour du domicile pour 21 types de cultures. Nous avons utilisé des modèles de régression logistiques, ajustés sur les facteurs de risques de ces malformations ainsi que sur les apports journaliers alimentaires de pesticides pour lesquels des propriétés de perturbateur endocrinien sont suspectées. Nous avons utilisé une imputation multiple pour gérer les données manquantes dans les analyses.

### **Résultats**

Nous observons une augmentation du risque d'hypospade associé aux usages domestiques de produits pesticides contre les puces et les tiques pendant la grossesse alors qu'aucune association n'est retrouvée entre les usages domestiques de produits pesticides et le risque de cryptorchidie. Une légère augmentation du risque de cryptorchidie est observée en association avec les surfaces de toutes cultures dans un rayon de 1000m autour du domicile, en particulier pour les surfaces de vergers.

### **Conclusion**

Nos résultats suggèrent une possible augmentation du risque d'hypospade associé à des usages domestiques de produits pesticides contre les puces et les tiques pendant la grossesse, ainsi qu'une tendance à l'augmentation du risque de cryptorchidie en lien avec les surfaces de vergers environnants. La principale limite de ce travail est l'effectif faible des cas de malformations de l'appareil génital du garçon.



## 4.2 ASSUMPTIONS AND OBJECTIVES

Numerous pesticides are well known for their reprotoxic and endocrine-disruptive properties. Prenatal pesticide exposure in occupational contexts has been associated with higher risk of hypospadias, while evidence is less consistent for cryptorchidism. Epidemiological literature involving residential sources of exposure to pesticides is sparse. Because these studies mostly focused on exposure periods before 2010, regular literature updates should accompany the regular changes in authorised pesticide use. Moreover, given that some pesticide families and active substances may be common to both agricultural and non-agricultural sources of residential exposure, we note a lack of studies examining both sources simultaneously.

Our aim was to assess the association between sources of residential pesticide exposure—agricultural and non-agricultural— during pregnancy and the risks of hypospadias and cryptorchidism from the French Longitudinal Study of Children (ELFE), a nationwide French birth cohort.

The residential exposure sources considered in this work were the domestic uses of products and acreage of crops susceptible to be treated by agricultural pesticides within 1000-m around home (see the previous section 2.3).

## 4.3 METHODS

### 4.3.1 Study population

Because only 32 of the 9281 (0.4%) boys had mothers working as farmers, we were unable to assess this possible occupational exposure as a potential effect modifier or confounder. Data on prenatal residential pesticide exposure were missing for 881 boys (9.5%). We finally analysed the remaining 8370 boys in our study population, including 50 with hypospadias and 123 with cryptorchidism. The referent group (ie, controls) comprised all boys except those with hypospadias or cryptorchidism. All analyses were conducted separately for each anomaly.

### 4.3.2 Analyses

#### **Data categorisation for residential exposure sources**

Variables representing exposure sources with less than 10% frequency among controls were not considered for analysis. For the 12 crop types present near more than 10% of the controls, we performed an unsupervised hierarchical clustering of the authorisation status for the 236 registered pesticides to identify clusters of crops that might represent the same agricultural pesticide use mixtures (see Annexes 8.8). We finally considered seven types of crops: vineyards; orchards; corn; legumes; industrial crops; the group of wheat, barley and other

miscellaneous cereals; and the group of rapeseed, sunflowers, peas and fodder. Acreages were summed for the grouped crops.

Exposure sources were categorised into two (no; yes) or three classes (no; yes with score or acreage below or equal to the median; yes with score or acreage above the median) to ensure that at least 10% of the study population was included in each exposure category. The correlation structure between the exposure source variables is described by tetrachoric and polychoric correlation values.

### **Adjustments**

Potential risk factors for hypospadias and cryptorchidism were identified from the literature and considered in the model adjustment strategy. Potential confounders were maternal characteristics (age, parity, gravidity, prepregnancy body mass index (BMI), couple status, education, region of residence and work status), lifestyle during pregnancy (active and passive smoking, alcohol consumption, and dietary fish intake) and details of pregnancy (diabetes, hypertension, folic acid supplementation and psychological burden). Chronic dietary exposure to mixtures of pesticides was also considered a potential confounder, based on estimated maternal daily dietary intake of 430 pesticides previously assessed in the ELFE cohort (De Gavelle et al., 2016). Unsupervised hierarchical clustering of principal components identified three distinct mixtures of pesticides in the mothers' diets.

The molar sum of daily dietary intake for the pesticides within each cluster-mixture was then considered (see Annexes 8.8). We chose against considering birth season as a potential confounder since it might also be considered a proxy for residential sources of pesticide exposure. Adjustment variables were excluded from the analysis if any category concerned less than 10% of the population. They were included in the multivariable models if associated with the outcome with a crude p value <0.1.

Models for hypospadias were adjusted for prenatal estimated dietary intake of two pesticide mixtures (continuous and log-transformed), prepregnancy BMI (continuous) and maternal smoking during pregnancy (yes; no). For cryptorchidism, adjustments were for maternal age (<25; ≥25 and <30; ≥30 and <35; and ≥35) and work status.

### **Associations**

To assess the association between sources of residential pesticide exposure and the risks of hypospadias and cryptorchidism, we used a logistic regression model. The strictly urban subpopulation was excluded from the analyses for crop acreage indicators to eliminate a potential confounding bias specific to highly urbanised living. After preliminary selection for

the 11 residential exposure sources (crude association with the risk of hypospadias or cryptorchidism with a  $p$  value  $<0.2$ ), those selected were simultaneously included in the final association model.

Missing data were handled by multiple imputations generating 50 imputed data sets for analyses (Amelia R package). The imputation model includes all exposure sources considered by the selection, adjustment variables and additional potential determinants of the exposure sources: maternal education, region of residence, season of birth and household size.

### **Sensitivity analyses**

We conducted several sensitivity analyses (online supplementary materials, online supplementary tables A5–A10), restricting the analysis (1) to the most reliable diagnoses of hypospadias ( $n=30$ ) and cryptorchidism ( $n=41$ ); (2) to mothers who did not move during the last two trimesters of pregnancy and thus were likely to have the same residential address at inclusion at birth as during the first trimester of pregnancy, which is an essential and vulnerable period for hypospadias (65%); and (3) to families with complete exposure data (82%).

All analyses were performed with R V.3.4.1 software.

## **4.4 RESULTS**

At delivery, 35% of the mothers were 30–35 years old, 78% were working and 21% smoked during pregnancy (Table 4.1). Overall, 47% of mothers reported domestic use of at least one pesticide product during pregnancy. Specifically, 22% reported using products against fleas and ticks, 21% against flying insects, 14% against crawling insects and 12% to treat outdoor plants (Table 4.2). Of the less-than-strictly urban mothers, 83% had at least one crop type likely to be treated with pesticides within the area within a 1000m radius around their home. The crop types most frequent within that area were cereals (wheat, barley and other miscellaneous) (71%), corn (57%), and rapeseed, sunflowers, peas and fodder (51%); they occupied a median (IQR) area, respectively, of 27.0ha (9.2–59.6), 12.9ha (4.6– 29.6) and 8.9ha (2.8–22.3). The less-than-strictly urban mothers had a lower educational level (59% vs 71% with some postsecondary education, ie, higher than baccalaureate), were younger, and more likely to smoke (22% vs 17%) and to use pesticide products against flying insects (27% vs 21%) and fleas and ticks (32% vs 15%) than strictly urban mothers (see Annexes 8.8). Figure 5.1 shows the correlation structures. Discretised domestic use scores for the different pesticide product types showed no correlation. Within the 1000m radius around the homes, we observed strong positive correlations between the acreages of cereals, corn, and the rapeseed, sunflowers, peas and fodder group. These crop types are also correlated, less strongly, to the acreage of industrial

crops and of legumes, themselves highly correlated. In contrast, the acreages of vineyards and industrial crops were negatively correlated. Orchard acreage was not related to that of any other crop type. Figure 1 depicts the separate associations between the sources of residential pesticide exposure during pregnancy and the risks of hypospadias and cryptorchidism.

In the multivariable models (Table 4.3), the score of domestic product use against fleas and ticks was associated with a statistically significantly higher risk of hypospadias (score below the median vs no use: OR=1.29, 95%CI 0.57 to 2.89; score above or equal to the median vs no use: OR=2.28, 95% CI 1.09 to 4.75). Examining these data in greater detail, we found that among the 50 data imputations, there were between 4.8‰ and 5.7‰ cases of hypospadias for boys whose mothers reported no use during pregnancy, between 5.2‰ and 7.6‰ cases for those with a score below the median, and between 9.7 ‰ and 13.4‰ for those with a score above the median. The three other types of domestic product use were not associated (crude p value >0.2).

The results for the domestic use were similar among the less-than-strictly urban population with no associations with acreages of any crops within the 1000m radius of homes. Sensitivity analyses for hypospadias produced similar findings (see Annexes 8.8).

The risk of cryptorchidism was not associated with any domestic pesticide use, with a crude p value models (Table 4.4). Nonetheless, the risk of cryptorchidism associated with the largest orchard acreage within the 1000m radius reached statistical significance in analyses restricted to the most reliable cases and to families who did not move during the last two trimesters of pregnancy (see Annexes 8.8).

**Table 4.1: Main characteristics of the study population and distribution of exposure sources.**

		Cases				Controls	
		Hypospadias		Cryptorchidism			
		(n=50)		(n=123)		(n=8199)	
		N or Q2	% or Q1;Q3	N or Q2	% or Q1;Q3	N or Q2	% or Q1;Q3
<i>Maternal characteristics:</i>							
Age	< 25	3	6,0%	5	4,1%	1005	12,3%
	≥ 25 and < 30	15	30,0%	51	41,5%	2614	31,9%
	≥ 30 and < 35	15	30,0%	39	31,7%	2894	35,3%
	≥ 35	17	34,0%	27	22,0%	1661	20,3%
	Missing	0	0,0%	1	0,8%	26	0,3%
Education	< Baccalaureate	8	16,0%	14	11,4%	1452	17,7%
	Baccalaureate	13	26,0%	27	22,0%	1645	20,1%
	> Baccalaureate	29	58,0%	82	66,7%	5098	62,2%
	Missing	0	0,0%	0	0,0%	4	0,0%
Situation	Unemployed	11	22,0%	18	14,6%	1629	19,9%
	Employed	37	74,0%	102	82,9%	6381	77,8%
	Missing	2	4,0%	3	2,4%	189	2,3%
Pre-pregnancy BMI	Continuous	22.5	21.3;28.1	22.1	20.1;25.3	22.23	20.2;25.5
	Missing	0	0,0%	2	1,6%	97	1,2%
Residence region	Ile-de-France	6	12,0%	20	16,3%	1539	18,8%
	Northwest	13	26,0%	27	22,0%	1676	20,4%
	Southwest	4	8,0%	11	8,9%	862	10,5%
	Southeast	10	20,0%	27	22,0%	1851	22,6%
	Northeast	17	34,0%	38	30,9%	2270	27,7%
	Missing	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
<i>Pregnancy characteristics :</i>							
Smoking	No	45	90,0%	96	78,0%	6446	78,6%
	Yes	5	10,0%	25	20,3%	1679	20,5%
	Missing	0	0,0%	2	1,6%	74	0,9%
Birth season	Spring	9	18,0%	18	14,6%	1294	15,8%
	Summer	10	20,0%	40	32,5%	2053	25,0%
	Fall	16	32,0%	40	32,5%	2349	28,6%
	Winter	15	30,0%	25	20,3%	2503	30,5%
	Missing	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
<i>Household characteristics:</i>							
Number of people in the house	≤ 3	22	44,0%	39	31,7%	3244	39,6%
	4	16	32,0%	52	42,3%	2798	34,1%
	5	4	8,0%	16	13,0%	1159	14,1%
	> 5	5	10,0%	7	5,7%	468	5,7%
	Missing	3	6,0%	9	7,3%	530	6,5%
Strictly-urban	Yes	13	26,0%	26	21,1%	2088	25,5%
	No	35	70,0%	92	74,8%	5789	70,6%
	Missing	2	4,0%	5	4,1%	322	3,9%

**Table 4.1 (continued)**

		Cases				Controls	
		Hypospadias		Cryptorchidism			
		(n=50)		(n=123)		(n=8199)	
		N or Q2	% or Q1;Q3	N or Q2	% or Q1;Q3	N or Q2	% or Q1;Q3
<u>Total crop acreage 1000-m around home</u>							
	Continuous (ha)	60.1	0.0;145.6	91.9	0.0;162.2	34.8	0.0;133.0
	Missing	2	4,0%	8	6,5%	570	7,0%
<u>Prenatal dietary intake of pesticides:</u>							
	Continuous (10 <sup>-12</sup> mol/day)						
Molar sum from cluster 2		18.4	11.5;35.8	12.2	6.2;28.2	11.2	6.1;29.1
	Missing	5	10,0%	27	22,0%	1655	20,2%
	Continuous (10 <sup>-12</sup> mol/day)						
Molar sum from cluster 3		270.7	178.5;352.8	217.2	155.8;308.4	217.2	153.1;314.5
	Missing	5	10,0%	27	22,0%	1655	20,2%

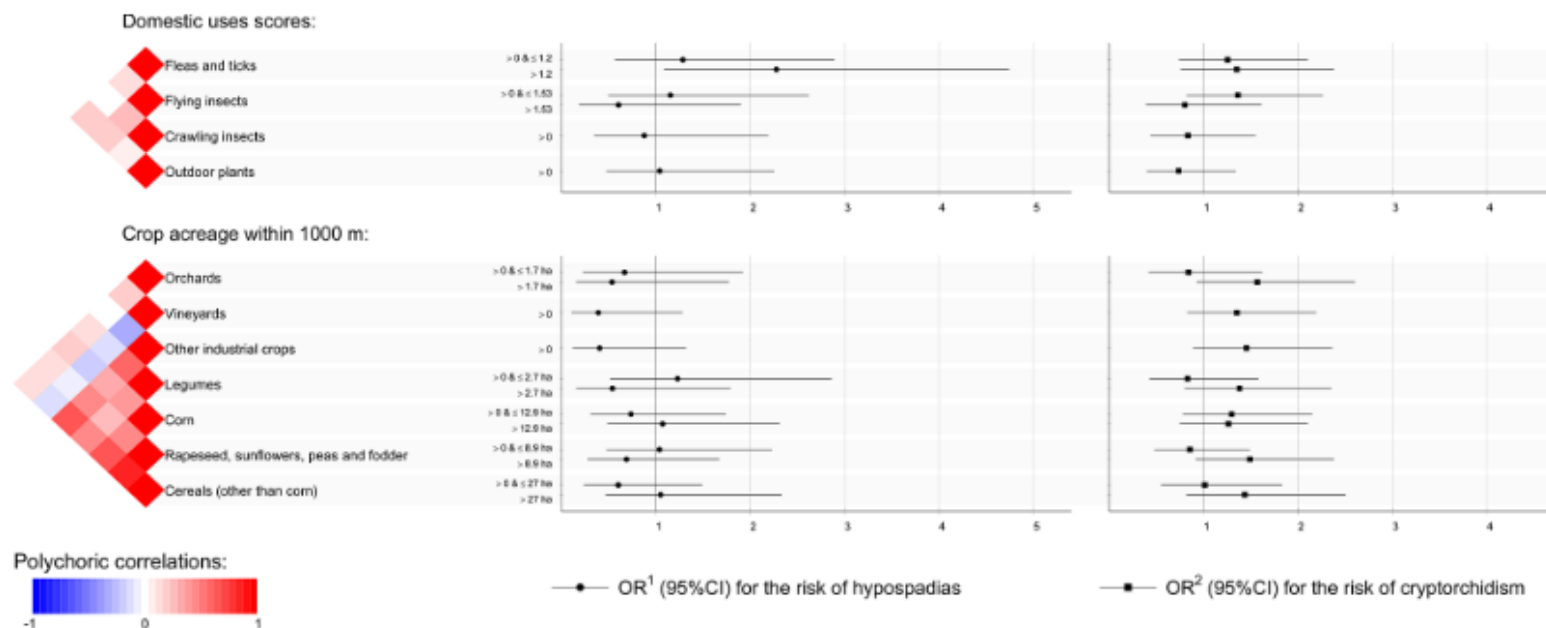
Q2: median; Q1;Q3: interquartile range; BMI: Body mass index.

**Table 4.2: Description of the sources of residential pesticide exposure.**

		<b>Cases</b>		<b>Controls</b>			
		<b>Hypospadias</b>		<b>Cryptorchidism</b>			
<b>Complete study population</b>		<i>(n=50)</i>		<i>(n=123)</i>	<i>(n=8199)</i>		
<i>Domestic pesticide product uses:</i>							
To treat outdoor plants	0	37	74,0%	89	72,4%	5935	72,4%
	> 0	5	10,0%	11	8,9%	954	11,6%
	Missing	8	16,0%	23	18,7%	1310	16,0%
Against crawling insects	0	36	72,0%	90	73,2%	5866	71,5%
	> 0	8	16,0%	11	8,9%	1115	13,6%
	Missing	6	12,0%	22	17,9%	1218	14,9%
Against flying insects	0	34	68,0%	74	60,2%	5276	64,3%
	> 0 & ≤ 1.20	7	14,0%	18	14,6%	878	10,7%
	> 1.20	3	6,0%	9	7,3%	828	10,1%
	Missing	6	12,0%	22	17,9%	1217	14,8%
Against fleas and ticks	0	26	52,0%	64	52,0%	4934	60,2%
	> 0 & ≤ 1.53	7	14,0%	17	13,8%	994	12,1%
	> 1.53	10	20,0%	15	12,2%	801	9,8%
	Missing	7	14,0%	27	22,0%	1470	17,9%
<b>Less-than-strictly urban study population</b>		<i>(n=35)</i>		<i>(n=92)</i>		<i>(n=5789)</i>	
<i>Crops acreage within 1000-m around homes:</i>							
All crops	≤ 40.0 ha	6	17,1%	19	20,7%	1844	31,9%
	> 40.0 & ≤ 135.5 ha	14	40,0%	26	28,3%	1827	31,6%
	> 135.5 ha	15	42,9%	44	47,8%	1865	32,2%
	Missing	0	0,0%	3	3,3%	253	4,4%
Cereals (other than corn)	0	10	28,6%	18	19,6%	1338	23,1%
	> 0 & ≤ 27.0 ha	9	25,7%	29	31,5%	2109	36,4%
	> 27.0 ha	16	45,7%	42	45,7%	2089	36,1%
	Missing	0	0,0%	3	3,3%	253	4,4%
Corn	0	15	42,9%	30	32,6%	2237	38,6%
	> 0 & ≤ 12.9 ha	8	22,9%	30	32,6%	1651	28,5%
	> 12.9 ha	12	34,3%	29	31,5%	1648	28,5%
	Missing	0	0,0%	3	3,3%	253	4,4%
Rapeseed, sunflowers, peas, and fodder	0	17	48,6%	36	39,1%	2488	43,0%
	> 0 & ≤ 8.9 ha	11	31,4%	19	20,7%	1530	26,4%
	> 8.9 ha	7	20,0%	34	37,0%	1518	26,2%
	Missing	0	0,0%	3	3,3%	253	4,4%
Orchards	0	28	80,0%	60	65,2%	3960	68,4%
	> 0 & ≤ 1.7 ha	4	11,4%	10	10,9%	792	13,7%
	> 1.7 ha	3	8,6%	19	20,7%	784	13,5%
	Missing	0	0,0%	3	3,3%	253	4,4%
Vineyards	0	32	91,4%	67	72,8%	4454	76,9%
	> 0	3	8,6%	22	23,9%	1082	18,7%
	Missing	0	0,0%	3	3,3%	253	4,4%
Other miscellaneous industrial crops	0	32	91,4%	67	72,8%	4535	78,3%
	> 0	3	8,6%	22	23,9%	1001	17,3%
	Missing	0	0,0%	3	3,3%	253	4,4%
Flower vegetables	0	25	71,4%	60	65,2%	3861	66,7%
	> 0 & ≤ 2.7 ha	7	20,0%	11	12,0%	839	14,5%
	> 2.7 ha	3	8,6%	18	19,6%	836	14,4%
	Missing	0	0,0%	3	3,3%	253	4,4%

Q2: median; Q1;Q3: interquartile range; Area of a 1000-m-radius circle = 314 ha.

**Figure 5.1: Polychoric correlations between sources of residential pesticide exposure and selection based on associations with the risks of hypospadias and cryptorchidism (N=8370; ELFE cohort, France 2011)**



1 Logistic regression model adjusted for maternal smoking status during pregnancy, prepregnancy body mass index and chronic dietary exposure to pesticides. 2 Logistic regression model adjusted for maternal age and work status. For domestic use scores and crop acreage, the reference is the group of non-exposed boys. ELFE, French Longitudinal Study of Children.



**Table 4.3: Risk of hypospadias associated with selected prenatal sources of residential pesticide exposure (n=8370; ELFE cohort, France, 2011).**

	Complete population			Less-than-strictly urban population		
	Range of imputed case/control ratio	OR*	95% CI	Range of imputed case/control ratio	OR*	95% CI
	(Global: 50/8199=6.1‰)			(Global: 35/5789=6.1‰)		
<u>Domestic pesticide product use scores:</u>						
Against fleas and ticks	0	4.8-5.7‰	Reference	4.4-5.5‰	Reference	
	> 0 & ≤ 1.53	5.2-7.6‰	1.29 [0.57;2.89]	5.2-7.9‰	1.38 [0.56;3.42]	
	> 1.53	9.7-13.4‰	<b>2.28 [1.09;4.75]</b>	9.5-12.7‰	<b>2.48 [1.06;5.84]</b>	
<u>Crop acreages within 1000-m radius of homes:</u>						
Vineyards	0	Not studied for the population			6.9-6.9‰	Reference
	> 0				2.6-2.6‰	0.35 [0.11;1.17]
Other	0				6.8-6.8‰	Reference
industrial crops	> 0				2.8-2.8‰	0.36 [0.11;1.18]

\* Logistic regression model adjusted for maternal smoking status during pregnancy, prepregnancy BMI, and chronic dietary exposure to pesticides. The selected prenatal sources of residential pesticide exposure were those with crude association with P-value <0.2. Statistically significant (P < 0.05) associations are given in bold type. Missing data were handled by multiple imputations generating 50 imputed datasets for analyses with variable case/control ratio.

**Table 4.4: Risk of cryptorchidism associated with selected prenatal sources of residential pesticide exposure (n=8370; ELFE cohort, France, 2011).**

		Less-than-strictly urban population	
		Range of imputed case/control ratio	OR* 95% CI
		(Global: 92/5789=15.9%)	
<i>Crop acreages within 1000-m radius of homes:</i>			
Rapeseed, sunflowers, peas and fodders	0	13.8-15.0%	Reference
	> 0 & ≤ 8.9 ha	11.8-13.8%	0.80 [0.45;1.41]
	> 8.9 ha	21.1-22.7%	1.33 [0.81;2.20]
Orchards	0	14.6-15.4%	Reference
	> 0 & ≤ 1.7 ha	11.5-15.3%	0.83 [0.42;1.63]
	> 1.7 ha	22.8-25.9%	1.58 [0.92;2.63]
Other industrial crops	0	14.2-14.9%	Reference
	> 0	20.4-23.2%	1.39 [0.83;2.34]

\* Logistic regression model adjusted for maternal age and work status. The selected prenatal sources of residential pesticide exposure were those with crude association with P-value <0.2.. Missing data were handled by multiple imputations generating 50 imputed datasets for analyses with variable case/control ratio.

## 4.5 DISCUSSION

This study reports an increased risk of hypospadias associated with use of products against fleas and ticks during pregnancy. It suggests a slightly increased risk of cryptorchidism associated with orchard acreage near homes during pregnancy. An English case–control study in 1997–1998 reported an increased risk of hypospadias associated with domestic use of insect repellent and no association with flea treatment, both during pregnancy (Dugas et al., 2010). Its retrospective data collection by telephone interviews several years after birth is nonetheless a major limitation. A French case–control study conducted in 2011–2014 found that mothers of newborns with hypospadias responding to a questionnaire days after birth reported use of veterinary insecticides during pregnancy, including products against fleas and ticks, more frequently than control mothers, but this apparent increased risk was not significant after covariate adjustment (Haraux et al., 2016). According to an ANSES report (2010), the pesticide products authorised in France in 2008 for use against fleas or ticks were mostly composed of pyrethroid (permethrin was identified in 20% of the commercial products inventoried in households and tetramethrin in 14%) and organophosphorus insecticides (diazinon: 39%). Fipronil, a phenylpyrazole, was identified in only 4% of available commercial products, but was nonetheless a component of a bestseller (ANSES, 2019). Most of these substances are suspected to have endocrine-disrupting properties, but none has yet been specifically related to abnormalities in male genital tract development in humans (Carmichael et al., 2013; Meyer et al., 2006) or animals.

Our study reports no major evidence that living near agricultural areas increases the risk of hypospadias or cryptorchidism. Despite their lower sample size, our sensitivity analyses, which refined outcomes and exposure measurements, suggest the risk of cryptorchidism increases with prenatal residential proximity to orchards. Comparison with the literature is difficult due to the heterogeneity of methods and agricultural activities between studies. Recent studies with ecological designs report higher risk of cryptorchidism with quantities of county-level agricultural atrazine applications in the USA (Winston et al., 2016) and with intensive pesticide applications evaluated by greenhouse acreage in the health districts of Andalusia, Spain (García et al., 2017). Agricultural use of atrazine has been banned since 2001 in France. Our study chose to measure crop acreage within a 1000m radius around assuming possible agricultural pesticide drift according to a recent meta-regression (Deziel et al., 2017) reporting that, in North American agricultural areas, pesticide concentrations in house dust decrease as distance to treated fields increases (up to 1125m). Pesticides have been regularly monitored in France and detected in air in both urban and rural locations (Delaunay et al., 2010), but we lack data about airborne pesticide concentrations and spray deposition at different distances from treated crops,

including orchards. Atmospheric pesticide dispersion mainly depends on their chemical properties, application modes and meteorological conditions. French orchards are mainly treated by spraying with fungicides, bactericides and insecticides, with 9 (cherries) to 35 (apples) treatments yearly on average (Agreste). The major limitations of this study concern the assessment of residential pesticide exposure due to living near agricultural crops and domestic pesticide use. We could not take seasonal variability in both land use and pesticide application into account. We note however that vineyards and orchard parcels are relatively stable crops across time. We used the home address reported at delivery, which does not necessarily match that of the exposure of interest in early pregnancy and may thus cause non-differential classification error that minimises any association. The association with cryptorchidism was nonetheless stronger among the 65% of mothers who did not move during the last two trimesters of pregnancy. We did not consider locations other than homes, such as the workplace. We grouped some crops with homogeneous pesticide mixtures based on pesticide authorisations in 2011 and did not consider the number of treatments, conventional or organic crops, or application methods. Organic crops in France in 2010 represented <4% of the agricultural acreage (Agreste). Domestic use of pesticide products was self-reported for the last 12 months at the 2-month interview after birth. These indicators thus cover the pregnancy period but are not optimal reflections of exposure in early pregnancy. We note that the magnitude of domestic pesticide use during pregnancy reported in our population is similar to that described by other French mothers.<sup>2 26</sup> The positive correlations between domestic use of products against pets and urinary or 9 cm hair concentrations of pyrethroid insecticides (Dereumeaux et al., 2018) and fipronil insecticide (Beranger et al., 2018 - table S9 reported in the Supplemental data) in other works using the ELFE cohort data suggest that these retrospective self-reports of use during pregnancy are reliable. There is no reason to expect that mothers of sons with hypospadias, compared with control mothers, would report more frequent use of products against fleas and ticks, but not against flying and crawling insects. Finally, in our study, we used a score that weighted multiple data (applier, frequency, form) for an estimate of domestic exposure intensity. While we observed an increasing risk of hypospadias in association with this score for products against fleas and ticks, this scoring method has been performed specifically for the ELFE cohort data and has not been validated.

Another limitation of the present study is its modest number of cases. Our study design based on the ELFE national cohort enabled however adjustment for numerous potential confounders with individual data. Among them, we observe a possible increased risk of hypospadias associated with the estimated dietary intake of two mixtures of pesticides frequently detected in women's diets and with suspected mechanisms of endocrine disruption (see Annexes 8.8). We consider nonetheless that the interpretation of this specific finding remains difficult and

must be limited, as we cannot disentangle the potential impact of dietary contamination by pesticides from that of general dietary consumption profiles. Moreover, hypospadias and cryptorchidism can be misdiagnosed at birth, depending on their severity. A testis correctly descended at birth may later rise to a cryptorchidic position. We assumed our misclassification risk was higher for cryptorchidism; nonetheless, the sensitivity analyses restricted to the most reliable cases reinforced the findings. The prevalence of these malformations in this study is consistent with that expected in the French population (“French National Public Health agency,” 2017).

## **Conclusion**

This study, based on a large-scale population, suggests that domestic use of pesticide products against fleas and ticks during pregnancy might be associated with an increased risk of hypospadias. No clear or plausible biological mechanism has yet been identified, however, to support these results, and we cannot rule out the possibility that this association is explained by an unmeasured factor. Our results also hint at a possible association between increased risk of cryptorchidism and orchard acreage near the home, which is unrelated to acreage of any other crops in France. These findings, limited by the modest number of cases, call for continued epidemiological research assessing the link between sources of residential pesticide exposure and the risk of male genital abnormalities.

5 RESIDENTIAL SOURCES OF EXPOSURE TO INSECTICIDES DURING  
PREGNANCY AND THE CHILD NEURODEVELOPMENT: THE FRENCH ELFE  
BIRTH COHORT

---

## 5.1 RESUME EN FRANÇAIS

### **Objectifs**

Il est aujourd'hui bien établi que l'exposition à certaines substances chimiques pendant la grossesse, telles les métaux lourds ou des solvants incluant l'alcool, peut avoir des conséquences sur le neuro-développement de l'enfant : des déficits cognitifs ou des troubles du comportement. Même lorsqu'elles sont sous-cliniques, ces affections ont un impact sur l'apprentissage et la qualité de vie de l'individu et de son entourage.

Certaines familles d'insecticides sont connues pour leurs mécanismes d'actions spécifiquement neurotoxiques. La littérature épidémiologique qui supporte l'hypothèse d'effets néfastes de l'exposition prénatale à ce type de pesticides sur le neurodéveloppement de l'enfant en population générale est actuellement croissante, mais certains résultats contradictoires suggèrent des phénomènes complexes à étudier. Les travaux qui concernent l'exposition aux pesticides de sources résidentielles restent à ce jour limités.

Notre objectif est de mettre en lien l'exposition résidentielle aux pesticides pendant la grossesse avec différents indicateurs du neurodéveloppement de l'enfant, en ciblant les familles chimiques identifiées dans la littérature pour leur toxicité neurodéveloppementale : les insecticides organophosphorés, carbamates, pyréthriinoïdes et néonicotinoïdes.

### **Méthodes**

Au sein de la cohorte nationale française Elfe (Etude Longitudinale française depuis l'Enfance), nous avons étudié les mesures du poids et du périmètre crânien à la naissance pour 16 661 enfants, et les résultats du test de Pictures Similarities du British Ability Scales (BAS), qui mesure les performances cognitives non-verbales, passé par 9006 enfant lors de l'entretien au domicile à 3,5 ans, en lien avec l'exposition de source résidentielle aux insecticides neurotoxiques. Les usages domestiques de produits insecticides pendant la grossesse étaient auto-rapportés par questionnaire, et les quantités d'applications agricoles ont été mesurées pour 16 substances insecticides organophosphorés, carbamates, pyréthriinoïdes et néonicotinoïdes dans un rayon de 1000-m autour du domicile à partir de données spatialisées d'occupation du sol et de ventes au niveau départemental issues de la BNV-D (banque nationale des ventes de produits phytosanitaires). Nous avons utilisé des modèles de régression linéaires, ajustés sur les facteurs de risques d'affection du neurodéveloppement de l'enfant.

### **Résultats**

Nous avons observé une diminution du périmètre crânien à la naissance en lien avec des usages domestiques de produits pesticides contre les puces et les tiques pendant la grossesse, alors que

le score au test de Picture Similarities du BAS à 3,5 ans augmente de manière non statistiquement significative. Aucune association n'est retrouvée pour les autres types d'usages domestiques d'insecticides, ni pour le poids à la naissance. Nos résultats montrent des associations ponctuelles entre les quantités agricoles d'insecticides neurotoxiques appliquées dans un rayon de 1000-m autour du domicile et un périmètre crânien diminué à la naissance mais pas pour le poids à la naissance, ainsi que des associations avec des scores plus élevés au test de Picture Similarities du BAS à 3,5 ans mais de manière non linéaire. Des résultats d'analyses complémentaires qui associent les indicateurs du neuro-développement de l'enfant avec les surfaces de différents types de cultures particulièrement susceptibles de recevoir des traitements insecticides suggèrent un périmètre crânien diminué en association avec les cultures de vignes et de légumes-fleurs présentes dans un rayon de 1000-m autour du domicile et pas d'associations avec le poids de naissance, nous retrouvons également des scores plus élevés au test de Picture Similarities du BAS à 3,5 ans en lien avec la plupart des types de cultures étudiés.

## **Conclusion**

Cette étude suggère que l'exposition aux insecticides pendant la grossesse, incluant en particulier les usages domestiques de produits contre les puces et les tiques, pourraient être associés à un périmètre crânien diminué à la naissance. L'exposition résidentielle aux pesticides pendant la grossesse liée aux applications agricoles autour du domicile ne sont pas ou peu associées aux mesures anthropométriques à la naissance, et de manière inattendue positivement associées aux performances cognitives non-verbales des enfants à l'âge de 3,5 ans. Nous ne pouvons pas exclure ici un rôle potentiellement stimulant de l'environnement naturel sur le développement de l'enfant, ainsi qu'un possible biais de sélection communément observé dans ce type de cohorte longitudinale.

## **5.2 ASSUMPTIONS AND OBJECTIVES**

Prenatal exposure to some chemicals, such as heavy metals or solvents including alcohol, can affect the neurodevelopment of the child and lead to cognitive impairments or behavioural disorders. Even when they are subclinical, those issues are susceptible to induce learning disabilities or to affect the quality of life.

Some insecticides families are well known for their specific neurotoxic mechanisms of action, particularly based on acetylcholinesterase inhibition. Organophosphorous insecticides have been extensively studied for their neurodevelopmental toxicity for exposure levels observed among the American general population (Inserm, 2013). Then, epidemiological literature involving other geographical areas (Europe, Asia) and modern insecticide families is growing



and tend to support the hypothesis that prenatal exposure to those types of pesticides in the general population can impair the child neurodevelopment.

In this work, to study the effect of residential exposure to pesticides during pregnancy on different indicators of child neuro-development, we focused on current-used insecticides from chemical families that have been identified in literature as strong potential neurotoxicants: organophosphorous (OPH), pyrethrinoids (PYR), carbamates (CARB) and neonicotinoids (NEON) insecticides. Those chemical families are gathering active substances that can be found in the composition of domestic pesticides products against flying insects, against crawling insects, and against fleas and ticks (Anses, 2019; ANSES, 2010). According to the national and annual sales reports of 2014 in mainland France for agricultural activities, the 33 corresponding insecticides corresponded to about 700 tons of active substances applied on crops (BNV-D; le Gall et al., 2013; see the previous section 2.3).

The residential exposure sources considered in this work were the domestic uses of products and the amount of pesticides used in agricultural activities within 1000-m around home (see the previous section 2.3). The amount of active substance applied on crops within 1000-m around home during pregnancy in Elfe birth cohort was available for 16 of these 33 above-mentioned compounds (see Annexe 8.4). These 16 substances represented 70% of the amount of insecticides sold for these four chemical classes (490 tons in 2014). In addition, we assessed the exposure of 4 fungicides and 4 herbicides since they belong from the same families (1 organophosphorus herbicide, 3 organophosphorus fungicides, and 4 carbamate fungicides; see the previous section 2.3).

At birth, newborns measurements are often used as early markers of an alteration in fetal development. Previous studies have reported associations between low birth weight and poorer cognitive performance during later life (Chen et al., 2016). Similarly, prenatal head growth has been associated with intelligent quotient score in latter life (Gale et al., 2006). We thus used both birth weight and head circumference at birth as proxy to evaluate brain growth (see the previous section 2.2). The Picture similarities test from the second edition of the BAS test (Elliott et al., 1997), was used to assess children capacities of non-verbal resolution of problems, of visual perception and analysis, of giving signification to an image, of developing and testing an hypothesis and of using verbal mediation at the age of 3,5 years old during the home visit of a trained investigator (see the previous section 2.2).

## 5.3 METHODS

### 5.3.1 Study population

In the Elfe birth cohort, birth weight and head circumference at birth were respectively available for 17,827 and 16,264 children (97.3% and 88.7%), and 9,435 children (51.5%) passed the BAS pictures similarities test at home at 3,5 years old.

We excluded twins (N=574), children with birth defects (N=7 major nervous system defect, N=6 chromosomal defect, N=6 genetic syndromes) and foster children (N=12) for analyses on birth measurements. Additionally for analyses on neuropsychological testing at 3,5 years old, we excluded children who had ever suffered from severe eye pathologies (N=112) or hearing impairment (N=10), from epilepsy (N=32), from meningitis (N=11), from loss of consciousness greater than 20 minutes, as reported in the questionnaire (N=6), children who are on anticoagulant treatments (N=33) and children who passed the BAS picture similarities test without their required glasses (N=517). The data on prenatal residential pesticide exposure were missing for 244 children (1.33%).

We finally analysed the remaining 16,661 children for the birth measurements and the remaining 9,006 children for neuropsychological testing at 3.5 years old.

### 5.3.2 Analyses

#### **Data management for residential exposure sources**

We considered only exposure sources for which a minimum of 10% of the study population was exposed. Variables were categorised according to their exposure frequency into two (if exposure frequency was lesser than 20%: no; yes), three (if exposure frequency was between 66% and 75%: terciles, or if exposure frequency was between 20% and 66%: unexposed; exposed at level below or equal to the median; exposed at level above the median) or four (if exposure frequency was higher than 75%: quartiles, or unexposed; exposed with values in the first tercile; exposed with values in the second tercile; exposed with values in the third tercile).

Concerning analyses on the agricultural sources of exposure to pesticides, the strictly urban subpopulation was excluded to eliminate a potential confounding bias specific to highly urbanised living. The reference group defined for analyses include children living in non-strictly urban areas with very marginal exposure to agricultural application of the insecticides of interest (with less than 0,5g applied within 1000-m around homes for all of the 16 insecticides of interest). The ‘non-strictly urban’ subpopulation was identified as the 8,620 children whose mothers lived in area with more than 5% of acreage within the 1000-m buffer (15.75 ha) around their home during pregnancy. Of these, 7,682 were available for assessing the influence of

agricultural pesticides on the birth measurements, and 4,361 on neuropsychological testing at 3.5 years old.

Variables were then categorized among the remaining exposed group. The agricultural amounts of pesticides within 1000-m around the home were summed by 1) types of products: insecticides, herbicides, fungicides and 2) chemical families: organophosphorous, carbamates, pyrethroids and neonicotinoids.

### **Adjustments**

Potential risk factors for adverse child neurodevelopment were identified from the literature and considered in the model adjustment strategy: maternal characteristics (age, parity, prepregnancy body mass index (BMI), couple status, education and duration of breastfeeding), details of pregnancy (diabetes, hypertension, psychological burden, toxoplasmosis infection, smoking, alcohol consumption, fish consumption, occupational lead exposure), child characteristics (sex, passive tobacco exposure) and his psychosocial environment (parental work status, family structure with parents cohabitation or presence of older siblings, parental psychological burden, collective childcare experience, school experience, after-school activities, screen time and outdoor playtime and harrowing experience including parental job loss, and deaths or moving out from home). Child sex, maternal age and education, parental employment status and smoking during pregnancy were forced, and other variables were included if associated with BAS Picture similarities score at  $p < 0.01$  in bivariate analyses.

Finally, models for birth weight and head circumference at birth were adjusted for parental occupational status (both unemployed; at least one employed), and maternal age ( $< 27$ ;  $\geq 27$  and  $< 32$ ;  $\geq 32$  and  $< 37$ ; and  $\geq 37$ ), education ( $<$ baccalaureate; baccalaureate; baccalaureate to +2 ;  $>$  +2), pre-pregnancy BMI (continuous) and smoking during pregnancy (yes ; no). Models for BAS picture similarities raw score at 3,5 were adjusted for child sex, age ( $<$  41 months ; 42 months ; 43 months ;  $>$  44 months), collective childcare experience (yes ; no), testing period (september to december ; january to march ; april to mid-may ; mid-may to august), parental occupational status (both unemployed; at least one employed) and maternal age ( $<$ 27;  $\geq$ 27 and  $<$ 32;  $\geq$ 32 and  $<$ 37; and  $\geq$ 37), education ( $<$ baccalaureate ; baccalaureate ; baccalaureate to +2 ;  $>$  +2), pre-pregnancy BMI (continuous) and smoking during pregnancy (yes ; no).

### **Associations**

Child health indicators were used in z-scores to solve normality problems. Internal z-scores were computed using international references (World Health Organization, 2007). To assess the association between sources of residential exposure to insecticides and each of the child health indicators, we used linear regression models. Missing data in adjustment variables

represent less than 5% of the data. These were imputed by the mode for categorical adjustment variables and by the median for continuous adjustment variables. Exposure and outcome variables were not imputed.

We summed the amount of insecticides applied within 1000-m from homes for analyses, all the 16 insecticides of interest on one hand, and by chemical families on the other hand (OPH, PYR, CARB and NEON). The main insecticides of interest, in terms of prominence of neurotoxic properties in literature or of importance of amount applied, were also studied individually: the organophosphorous chlorpyrifos, the carbamate oxamyl, the pyrethroid cypermethrin, and the neonicotinoid imidacloprid.

To take into account the amount of other organophosphorous and carbamate pesticides used in the surrounding agricultural activities within 1000-m around home (4 herbicides and 4 fungicides), we first calculated the residuals from an ordered probit regression model with applications of insecticides as the dependant variable and applications of those herbicides and fungicides as the independant variables. We then included these residuals as an uncorrelated proxy in the linear regression models for studying the specific role of the amounts of insecticides.

### **Sensitivity and secondary analyses**

We conducted two sensitivity analyses : (1) studying associations with birth weight and head circumference at birth for the subsample of children with available BAS picture similarities raw score at 3,5 years old (N=8,811) and (2) studying associations with BAS picture similarities test excluding children from the two French regions with the unexpected highest and lowest median BAS scores (N=8,289). We also conducted secondary analyses : (1) stratifying by French agro-ecological regions (N=3,733 in Central regions, N=1,566 in Eastern regions, N=1,056 in Western regions, N=796 in Southwestern regions, and N=908 in Mediterranean regions) using the same non-exposed group and the same thresholds of categorization, (2) studying associations with superficies of crops known to require important insecticides uses within the 1000-m around home (orchards ; rapeseed ; legumes/flowers ; vineyards ; peas ; industrial crops) and (3) studying associations with amount of other organophosphorous and carbamate pesticides (fungicides and herbicides) applied on crops within 1000-m around homes.

All analyses were performed with R V.3.4.1 software.

## 5.4 RESULTS

The main characteristics of the study population are described in Table 5.1. More than a third of the mothers were aged between 27 and 32 years old (36.7%) and reached an educational level higher than baccalaureate +2 years (37.0%). During pregnancy, 20.4% smoked and 48.6% reported uses of insecticide products in their homes. About half (49,6%) lived in non-strictly urban areas with low agricultural application of neurotoxic insecticides (< 0.5g within 1000-m distance from home). Among the half others, the sum of these agricultural applications around homes were 3.2g in median (see in Annexe 8.9, Figure A8.9.7). The sum of agricultural applications of all the 16 neurotoxic insecticides within 1000-m around home was not correlated with agricultural applications of the 4 organophosphorous and carbamate herbicides, and there was few correlations with agricultural applications of the 4 carbamate fungicides (see in Annexe 8.9, Figure A8.9.1). Concerning the presence of crops requiring important insecticide treatments, the most frequent within 1000-m around the homes of mothers were the rapeseed crops (exposure frequency: 56.7%, in median: 8.6 ha) and the flower-vegetable crops (47.0%, 4.3 ha).

At birth, newborn were 34.0 cm and 3,340g in median for head circumference and birth weight. The BAS pictures similarities score was 20.0 in median, and children who passed the test were boys for 51.4% of them, and mostly aged between 38 and 42 months (37.8%).

In comparison to the whole population, mothers of children who participated to the BAS testing at 3.5 years old tend to be older, to have higher education level, to be less frequently smoker during pregnancy, and to have a lower rate of parental unemployment.

The Table 5.2 presents the associations between the residential use of insecticides exposure during pregnancy and the indicators of health outcomes of the children at birth and at 3.5 years old. A decrease in head circumference at birth was observed in association with domestic use of products against fleas and ticks during pregnancy (vs. no use, score change in the intermediate exposure level  $\beta=-0.07$ , 95% Confidence Interval -0.13 to -0.01; in higher exposure level  $\beta=0.85$ , 95%CI 0.36 to 1.34; in the third quartile  $\beta=0.28$ , 95%CI -0.21 to 0.77; in the last quartile  $\beta=-0.05$ , 95%CI -0.11 to 0.01), while an increase in the Picture similarities score at 3,5 years of age was reported but with no statistical significance. No association was observed for other domestic uses of insecticides products, as well as for birth weight.

Head circumference at birth was not or negatively associated with the amount of agricultural insecticides applied within 1000-m around home with only few statistical significances such as for cypermethrin (for the last quartile:  $\beta=-0.09$ , 95% CI -0.17 to -0.01, vs non-exposed group). No association was observed for birth weight, except few increases observed for intermediate

levels. Findings of the sensitivity analyses provided similar conclusions. Cumulated agricultural application of neurotoxic insecticides within 1000-m around home was associated with higher performance in the BAS Picture similarities test, with a non-linear increase in the score with statistical significance observed for the second and the fourth quartiles of exposure compared to the reference group (score change in the first quartile  $\beta=-0.10$ , 95% Confidence Interval -0.59 to 0.39; in the second quartile  $\beta=0.85$ , 95%CI 0.36 to 1.34; in the third quartile  $\beta=0.28$ , 95%CI -0.21 to 0.77; in the last quartile  $\beta=0.67$ , 95%CI 0.18 to 1.16). The results were similar when adjusting for the agricultural application of herbicides and fungicides (vs. the reference group: score change in the first  $\beta=-0.05$ , 95% CI -0.58 to 0.49; in the second quartile  $\beta=0.86$ , 95%CI 0.37 to 1.35; in the third quartile  $\beta=0.26$ , 95%CI -0.23 to 0.77; in the last quartile  $\beta=0.61$ , 95%CI 0.05 to 1.16). Increased scores in the Picture similarities test were observed in association with the amount of focused neurotoxic insecticides applied in the surrounding agricultural activities within 1000-m around home, for each chemical class of interest (OPH, PYR, CARB and NEON) and for each individual insecticide under study (chlorpyrifos, oxamyl, cypermethrin, imidacloprid).

Supplementary analyses showed some heterogeneities in associations between agro-ecological areas, with for the Southwestern area a non-linear reduced cognitive score in association with the amount of insecticides applied in the surrounding agricultural activities within 1000-m around home (see Annexe 8.9).

Concerning acreage of crops within the 1000m radius around the homes, we observed no evidence of association with head circumference at birth, except negative associations for vineyard, or legumes-flower crops with a non-linear trend, while increasing cognitive score was observed with acreage of the most of the crops that usually required important insecticides uses. No association was observed for birth weight.

The third supplementary analysis showed an increase in Picture similarities score in association with both the highest amount of herbicides or fungicides used within 1000-m around home. A non-linear association was observed between head circumference at birth and the amount of agricultural fungicides used within 1000-m around home, with a decrease in head circumference in intermediate levels and an increase in head circumference for the highest levels. No association was observed with birth weight.

**Table 5.1: Description of the study populations**

	Study population at birth (n=16661)		Study population at 3,5 (n=9006)	
	N	%	N	%
<b>Maternal characteristics :</b>	Or Median	; Q1-Q3)	Or Median	; Q1-Q3
<b>Age at delivery</b>				
< 27	3399	20,4%	1216	13,5%
27-32	6111	36,7%	3447	38,3%
32-37	4868	29,2%	2992	33,2%
> 37	2270	13,6%	1349	15,0%
Missing	13		2	
<b>Educational level</b>				
< Baccalaureate	3546	22,7%	1311	14,6%
Baccalaureate	2827	18,1%	1410	15,7%
Baccalaureate to B.+2	3484	22,3%	2188	24,3%
> B.+2	5795	37,0%	4095	45,5%
Missing	1009		2	
<b>Pre-pregnancy BMI</b>	22.3	20.2-25.4	22.1	20.2- 25.0
Missing	232			
<b>Smoking during pregnancy</b>	3376	20,4%	1510	16,9%
Missing	146		81	
<b>Parental employment situation :</b>				
Both unemployed	5285	34,2%	1534	17,0%
Missing	1214			
<b>Surroundings</b>				
<b>Ultra-urban within 500m</b>	5227	32,6%	2620	30,2%
Missing	612		344	
<b>Rural (&gt; 0.05ha of agricultural parcels within 1000m)</b>	7682	49,6%	4361	52,7%
Missing	1188		723	
<b>Newborn development</b>				
<b>Head circumference (cm)</b>	34.0	33.5;35.0	34.5	33.5;35.0
Missing	1517		876	
<b>Birth weight (g)</b>	3340	3030;3640	3350	3055;3650
Missing	0		184	
<b>British Ability Scales (BAS) performed at 3,5</b>				
Picture Similarities raw score			20.0	16.0-23.0
<b>Child characteristics :</b>				
<b>Sex</b>				
Boys			4632	51,4%
Girls			4374	48,6%
<b>Older siblings</b>			4973	56,0%
Missing			118	
<b>Collective child-care experience</b>			1424	16,0%
Missing			79	
<b>BAS testing conditions :</b>				
<b>Child age (months)</b>				
<42			3408	37,8%
42			1845	20,5%
43			1775	19,7%
>44			1978	22,0%
<b>Period</b>				
September to December 2014			2386	26,5%
January to March 2015			2277	25,3%
April to mid-may 2015			2158	24,0%
Mid-may to august 2015			2185	24,3%

Q1-Q3: inter-quartile range

**Table 5.2: Association between indicators of residential exposure to insecticides during pregnancy and birth weight, head circumference at birth and BAS Picture similarities score at 3.5 years old.**

	Body weight at birth (zscore)	Head circumference at birth (zscore)	BAS picture similarities raw score at 3,5
Domestic uses scores for insecticides products*:	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup>	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup>	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup>
<b>Against fleas and ticks</b>	(N=13184)	(N=11978)	(N=8368)
M1 vs. no use	-0.04 [-0.09;0.01]	<b>-0.07 [-0.13;-0.01]</b>	0.08 [-0.25;0.41]
M2 vs. no use	-0.03 [-0.08;0.02]	-0.05 [-0.11;0.01]	0.17 [-0.18;0.52]
<b>Against flying insects</b>	(N=13660)	(N=12410)	(N=8535)
M1 vs. no use	-0.01 [-0.06;0.04]	-0.02 [-0.08;0.04]	0.14 [-0.21;0.48]
M2 vs. no use	0.01 [-0.04;0.07]	0.05 [-0.01;0.11]	0.1 [-0.25;0.45]
<b>Against crawling insects</b>	(N=13661)	(N=12411)	(N=8536)
Any use vs. no use	-0.01 [-0.05;0.04]	0.01 [-0.04;0.07]	0.1 [-0.21;0.42]
Agricultural application within 1000-m around home*:	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup>	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup>	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup>
<b>Sum of insecticides (16 active substances)</b>	(N=7678)	(N=7094)	(N=4361)
Q1 vs. non exposed group of refence	0.04 [-0.03;0.1]	-0.03 [-0.11;0.05]	-0.1 [-0.59;0.39]
Q2 vs. non exposed group of refence	0.01 [-0.06;0.08]	-0.07 [-0.15;0.01]	<b>0.85 [0.36;1.34]</b>
Q3 vs. non exposed group of refence	0.01 [-0.06;0.08]	0 [-0.08;0.08]	0.28 [-0.21;0.77]
Q4 vs. non exposed group of refence	0.04 [-0.03;0.11]	0.02 [-0.06;0.1]	<b>0.67 [0.18;1.16]</b>
<b>All OPH insecticides (5 active substances)</b>			
Q1 vs. non exposed group of refence	0.03 [-0.03;0.1]	-0.03 [-0.11;0.05]	<b>0.5 [0.01;0.99]</b>
Q2 vs. non exposed group of refence	0.02 [-0.05;0.09]	-0.03 [-0.11;0.05]	0.3 [-0.19;0.79]
Q3 vs. non exposed group of refence	-0.01 [-0.08;0.05]	-0.05 [-0.13;0.03]	0.39 [-0.1;0.89]
Q4 vs. non exposed group of refence	0.05 [-0.02;0.12]	0.03 [-0.05;0.11]	<b>0.51 [0.02;1]</b>
<b>Chlorpyrifos (OPH insecticide active substances)</b>			
Q1 vs. non exposed group of refence	0.02 [-0.04;0.09]	-0.02 [-0.1;0.06]	0.05 [-0.44;0.54]
Q2 vs. non exposed group of refence	0 [-0.07;0.07]	-0.05 [-0.13;0.03]	0.46 [-0.03;0.95]
Q3 vs. non exposed group of refence	0.03 [-0.03;0.1]	0.03 [-0.05;0.12]	<b>0.54 [0.05;1.03]</b>
Q4 vs. non exposed group of refence	0.03 [-0.03;0.1]	-0.05 [-0.13;0.03]	<b>0.65 [0.16;1.14]</b>
<b>Oxamyl (CARB insecticide active substances)</b>			
Absence vs. non exposed group of refence	0 [-0.06;0.06]	<b>-0.07 [-0.14;0]</b>	-0.08 [-0.5;0.34]
M1 vs. non exposed group of refence	0.03 [-0.03;0.09]	-0.03 [-0.11;0.04]	<b>0.5 [0.05;0.95]</b>
M2 vs. non exposed group of refence	0.05 [-0.02;0.11]	0.05 [-0.02;0.13]	<b>0.97 [0.52;1.42]</b>
<b>All PYR insecticides (8 active substances)</b>			
Q1 vs. non exposed group of refence	0.02 [-0.05;0.09]	-0.01 [-0.1;0.07]	0.04 [-0.45;0.53]
Q2 vs. non exposed group of refence	0.04 [-0.03;0.1]	0.01 [-0.07;0.09]	0.48 [-0.01;0.97]
Q3 vs. non exposed group of refence	0.04 [-0.02;0.11]	-0.05 [-0.13;0.03]	0.48 [-0.01;0.97]
Q4 vs. non exposed group of refence	-0.01 [-0.08;0.06]	-0.03 [-0.11;0.05]	<b>0.7 [0.21;1.19]</b>
<b>Cypermethrin (PYR insecticide active substances)</b>			
Q1 vs. non exposed group of refence	0.02 [-0.04;0.09]	-0.01 [-0.1;0.07]	0.36 [-0.13;0.86]
Q2 vs. non exposed group of refence	0.02 [-0.04;0.09]	0.05 [-0.03;0.14]	0.37 [-0.12;0.86]
Q3 vs. non exposed group of refence	<b>0.08 [0.01;0.15]</b>	-0.03 [-0.11;0.05]	<b>0.64 [0.14;1.13]</b>
Q4 vs. non exposed group of refence	-0.03 [-0.1;0.04]	<b>-0.09 [-0.17;-0.01]</b>	0.32 [-0.17;0.81]
<b>All NEON insecticides (4 active substances)</b>			
Q1 vs. non exposed group of refence	0.01 [-0.06;0.07]	<b>-0.11 [-0.19;-0.03]</b>	0.38 [-0.11;0.87]
Q2 vs. non exposed group of refence	0 [-0.06;0.07]	0.01 [-0.07;0.1]	<b>0.76 [0.27;1.25]</b>
Q3 vs. non exposed group of refence	<b>0.06 [0;0.13]</b>	0.03 [-0.05;0.11]	0.26 [-0.23;0.75]
Q4 vs. non exposed group of refence	0.02 [-0.05;0.09]	-0.01 [-0.1;0.07]	0.3 [-0.2;0.79]
<b>Imidacloprid (NEON insecticide active substances)</b>			
Absence	0.02 [-0.04;0.07]	-0.04 [-0.1;0.03]	<b>0.47 [0.08;0.87]</b>
T1 vs. non exposed group of refence	0.01 [-0.07;0.08]	-0.02 [-0.11;0.07]	<b>0.6 [0.03;1.16]</b>
T2 vs. non exposed group of refence	0.04 [-0.04;0.12]	0.06 [-0.03;0.16]	0.3 [-0.27;0.86]
T3 vs. non exposed group of refence	0.04 [-0.04;0.12]	-0.06 [-0.15;0.04]	0.24 [-0.33;0.81]

OPH: organophosphorous, CARB : carbamates, PYR: pyrethroids, NEON: neonicotinoids

M1: non-nulle values under the median; M2: values upper to the median; Q1: values under the first quartile; Q2: values between the first and the second quartile; Q3: values between the second and the third quartile; Q4: values upper to the third quartile; T1: values under the first tercile; T2: values between the first and the second terciles, T3: values upper to the second tercile



\* exposure to domestic uses of pesticides products are studied for the complete population (N=16661 for the study population at birth and N=9006 for the study population at 3,5 years old) to agricultural applications of pesticides are studied for the rural population (N=7682 for the study population at birth and N=4361 for the study population at 3,5 years old)

<sup>1</sup> linear models adjusted for parental occupational status and maternal age, education, pre-pregnancy BMI and smoking during pregnancy in models at birth; adjusted for child sexe, age, collective childcare experience, testing period, parental occupational status and maternal age, education, pre-pregnancy BMI and smoking during pregnancy in models at 3,5 years old

## 5.5 DISCUSSION

The hypothesis of the present study was that the residential exposure during pregnancy to insecticides with well-known neurotoxicity properties might have an impact on the child brain development. Accordingly, birth weight showed no association while head circumference at birth used as a marker of growth brain and early neurodevelopment was negatively associated to several but few indicators of residential exposure to insecticides. Surprisingly, non-verbal cognitive performance of the children appears positively associated with numerous indicators of residential exposure to insecticides during pregnancy.

As stated above, only two studies reported adverse neurodevelopmental outcomes in association with domestic uses of pesticide products against insects or others pests (Llop et al. 2013, Schmidt et al. 2017). The environmental exposure to pesticides via agricultural application around home during pregnancy (<1km to <1,5 km) has been associated with intellectual deficits and higher risk of autism disorders among children by several studies (Shelton et al. 2014, Rowe et al. 2016, Gunier et al. 2017), but not all (Sagiv et al. 2018). Most of them were conducted in California where amounts of applied pesticides have been precisely recorded for several decades. In particular, organophosphorous, carbamates and pyrethroids insecticides have been incriminated consistently with other studies using exposure biomarkers (Inserm, 2013). None of them has reported a positive link between the environmental exposure to pesticides via agricultural application around home and the neurodevelopmental outcomes of the children.

Birth anthropometric measurements observed in the national Elfe cohort were comparable or slightly higher than the ones reported by the national perinatal survey, likely due to the exclusion of severe premature births in the Elfe cohort (Inserm and DREES, 2017).

All major risks factors of birth anthropometric parameters and cognitive performance of 3,5-year-old children were observed in the national Elfe cohort. The subpopulation followed at 3,5-year of age of the children was selected towards higher socioeconomic position and lower risk factors of adverse child neurodevelopment. However, no major difference in urbanization vs rural areas was observed, preventing from a major bias selection in the associations under study.

Domestic use of pesticide products was self-reported for the last 12 months at the 2-month interview after birth, thus covering the pregnancy period. The frequency of domestic pesticide use during pregnancy reported in our population is similar to that described by other French mothers (ANSES, 2010). In the present study, we used a score that weighted multiple data (applier, frequency, form) for an estimate of domestic exposure intensity. This scoring method has been performed specifically for the ELFE cohort data and has been correlated with

concentrations of pyrethroid insecticides, organophosphorous insecticide and fipronil insecticide in maternal hair samples collected at birth in previous work on the Elfe cohort data (see findings of the chapter 3). According to an ANSES report, the pesticide products authorised in France in 2008 for use against fleas or ticks were mostly composed of pyrethroid (permethrin was identified in 20% of the commercial products inventoried in households and tetramethrin in 14%) and organophosphorus insecticides (diazinon: 39%). Fipronil, a phenylpyrazole, was identified in only 4% of available commercial products, but was nonetheless a component of a best-seller (ANSES, 2019).

In the present study we chose to measure proximity to crops using a 1000m radius around home assuming possible agricultural pesticide drift according to a recent meta-regression reporting that, in North American agricultural areas, pesticide concentrations in house dust decrease as distance to treated fields increases (up to 1125m; Deziel et al., 2017) Pesticides have been regularly monitored in France and detected in air in both urban and rural locations (Delaunay et al., 2010), but we lack data about airborne pesticide concentrations and spray deposition at different distances from treated crops. Amount of pesticides applied on surrounding crops was estimated on average by ZIP code according to their sales. It is likely that within a ZIP code area, pesticides applications are quite homogeneous with similar commercial and local advices. However, it was impossible to identify the potential application of pesticides on a crop of a neighbouring ZIP code; this error is however assumed to be non-differential. Atmospheric pesticide dispersion mainly depends on their chemical properties, application modes and meteorological conditions, that we could not take into account.

The national scale of the present study might have limitations in the interpretation. Some insecticides might be preferentially used in specific areas in France (e.g. oxamy was mainly used in the Southwest area of France). Some associations observed might thus be partially explained by other differences between areas than agricultural insecticides applications, which may have influence on child's neurodevelopment (e.g. socioeconomical levels, dense vs scattered housings, coasts, plains and mountains areas). We can not assure that the adjustment on individual characteristics might be sufficient to control for these possible area-level characteristics.

To minimize the possible role of natural vs artificial living areas, we chose to restrict the analyses on families living in a minimal agricultural area with at least 5% of crops within 1000-m around home, excluding additionally the strictly urban area defined within 500-m around home. We however observed as expected that agricultural crop acreages within 1000-m around home are increasing with all the indicators of amount of insecticides applications within 1000-m around home, while levels of urbanization within 500-m around home are similar or slightly

increasing between the different groups of exposure to agricultural neurotoxic insecticides. We thus can not rule out that the positive associations between the indicators of amount of agricultural insecticides applications within 1000-m around home during pregnancy and the non-verbal cognitive performance of the children was explained by the higher presence of natural areas, providing environmental and sensorial stimuli for the children (Liao et al., 2019).

There are other major limitations concerning the exposure assessment in our study: we could not take seasonal variability in both land use and pesticide application into account. Vineyards, as long as orchard parcels at least, are relatively stable crops across time so the association observed between vineyards acreage around homes and a lower head circumference at birth might be less susceptible to this limitation. Also, we used the home address reported at delivery, and not during pregnancy, that may thus cause non-differential classification error that minimises any association. At last, possible exposure during first years of life was not investigated.

## **Conclusion**

The present study suggested that exposure to insecticides included in domestic products against fleas and ticks might be associated with reduced head circumference at birth. Residential exposure to insecticides during pregnancy via agricultural application around home was no or slightly associated with anthropometric measurements at birth, and unexpectedly positively associated with non-verbal cognitive performance of the children. Even with restriction on highly-urban families, the stimulating role of the natural environment on the child neurodevelopment and the possible selection bias commonly observed in longitudinal cohort can not be excluded.

# 6 CONCLUSION GENERALE

---

Ce travail de thèse a permis de mettre en évidence un risque augmenté d'hypospade associé aux usages domestiques de produits pesticides contre les puces et les tiques, et nos résultats suggèrent également un lien entre la proximité du domicile aux cultures de vergers et un risque plus élevé de cryptorchidie. Nous observons un périmètre crânien diminué à la naissance en lien également avec les usages domestiques de produits pesticides contre les puces et les tiques pendant la grossesse, puis avec les niveaux de cyperméthrine appliqués dans les champs agricoles à proximité et les surfaces des cultures de vignes autour du domicile. En revanche, nous ne mettons pas en évidence d'élément dans le sens d'un effet néfaste de l'exposition résidentielle aux pesticides pendant la grossesse sur le neuro-développement évalué à 3.5 par le score BAS. Au contraire, nos résultats montrent des scores des capacités non verbales plus élevés en lien avec les usages agricoles d'insecticides autour du domicile pendant la grossesse. Nous n'avons pas d'explication à ce dernier résultat hormis l'hypothèse d'un bénéfice sur le développement de l'enfant d'un habitat plus naturel avec des facteurs environnementaux (ex : logement plus grand, plus d'espace vert, moindre pollution atmosphérique) et des stimulations cognitives qui pourraient y être associées (e.g. vision des grands espaces, patience). D'autres capacités cognitives (e.g. verbales) de l'enfant n'ont pas pu être testées dans cette étude compte-tenu du nombre de tests complets limités disponibles dans la cohorte Elfe.

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons proposé une estimation de l'exposition résidentielle aux pesticides pour une cohorte de femmes enceintes, pour la première fois à une échelle nationale en France métropolitaine. Nous nous sommes basés sur des indicateurs indirects qui ont permis de quantifier les usages domestiques et agricoles de produits pesticides dans le voisinage susceptible d'exposer les participantes. Les limites dans la précision de ces indicateurs déjà discutées en détails dans les chapitres précédents sont principalement liées à l'incertitude sur les usages réels par les particuliers ou les professionnels. Notons de plus que, même dans un cadre de recherches publiques, ces données lorsqu'elles existent sont particulièrement difficiles à obtenir sans un effort à long terme des équipes de recherche. Bien que des efforts nationaux aient été mis en œuvre durant les deux dernières décennies dans le but de caractériser les usages de pesticides en France, le besoin d'améliorer la qualité de ces informations est encore évident. Malgré les limites de ces estimations dans ce travail de thèse, nous avons pu retrouver des corrélations statistiquement significatives entre les niveaux d'expositions des femmes mesurée à partir d'une matrice biologique originale (les cheveux, jusqu'ici encore très peu utilisées pour la mesure de pesticides contemporains) et les sources domestiques d'exposition aux pesticides, en particulier un lien entre des molécules pyréthrinoïdes et le fipronil et les usages de produits contre les puces et les tiques. Dans ce travail il n'existe pas de démonstration que les usages agricoles exposent les populations riveraines. Tout d'abord bien que l'approche SIG représente une technique pointue et repose

sur des données fiables de géocodage prise en charge par l'INSEE pour la cohorte Elfe, la portée nationale de la cohorte peut être une limite forte sur le territoire français dans lequel il existe une forte hétérogénéité des pratiques culturelles et des usages de pesticides entre les régions. Ces travaux de thèse ont tenté d'enrichir les indicateurs d'exposition aux pesticides de sources agricoles en tenant compte, de manière inédite en Europe, des données spatialisées de ventes de pesticides en 2014 via la BNvD. Comme déjà discuté plus haut, nous pouvons conclure que cet apport a été cependant limité dans ce travail par la précision géographique (département) et temporelle (année, saisonnalité) encore probablement insuffisante, en plus de la difficulté à disposer de données exhaustives. En outre, Elfe a permis la mise à disposition de données permettant d'évaluer les expositions liées aux usages domestiques, mais aussi aux habitudes alimentaires. Enfin, la matrice cheveux est originale mais sa physiologie et le comportement des molécules pesticides dans cette matrice est encore trop peu connue. Les deux principales limites actuelles de cette matrice sont la possible contamination externe (via air et particules) pouvant imprégner directement le cheveu, surestimant ainsi l'exposition, et l'absence de prise en compte de fenêtre temporelle courte associée à un manque de connaissance sur la stabilité du cheveu d'un segment à l'autre. Les recherches sur cette matrice, non invasive, doivent donc être nécessairement poursuivies pour un usage à grande échelle, telles que les études épidémiologiques et les programmes de surveillance des expositions des populations.

Les études de cohortes mère-enfant sont efficaces pour assurer le suivi longitudinal en prenant en compte de nombreux facteurs de confusion dans les associations. Les avantages principaux des grandes cohortes sont en effet le nombre important d'outils déployés, la quantité et la richesse des données recueillies ainsi que le travail collaboratif de nombreuses équipes de recherche de disciplines différentes favorisant leur rapprochement. Cependant compte tenu de l'objectif générique de la cohorte Elfe, la volonté de couvrir de nombreux aspects du développement et de l'environnement de l'enfant ne permet pas l'évaluation la plus pointue dans tous les domaines étudiés, ce qui n'offre pas toujours des conditions idéales pour étudier les impacts de l'environnement sur la santé (Charles et al. 2019). En particulier, pour ce travail de thèse les limites principales ont été : l'évaluation du neuro-développement des enfants sur laquelle repose notre travail, bien qu'elle s'appuie sur des tests reconnus et validés, reste limitée à des sous-échelles ; la plupart des données d'exposition (questionnaire, lieux de résidence) ont été collectées à la naissance, i.e. *a posteriori* de la période de grossesse, engendrant ainsi une imprécision de l'évaluation de l'exposition dont l'impact est difficile à estimer sur nos associations.

Enfin, ce travail suggère que l'exposition résidentielle aux pesticides pendant la grossesse, en particulier lorsqu'elle est liée aux usages domestiques, peut être source d'une exposition

chronique et est associée à des atteintes sur la santé du nouveau-né (malformation génitale du petit garçon, périmètre crânien). Ces usages domestiques ont l'avantage d'être accessible à des mesures de prévention au niveau individuel, contrairement aux expositions alimentaires ou aux expositions liées à la proximité des lieux de résidence aux zones d'épandages de pesticides. Par ailleurs, même si ces atteintes ne sont pas toujours des effets cliniques, ces recherches s'inscrivent dans l'hypothèse des origines développementales de la santé et pourraient être marqueur d'un processus modifié ou un dysfonctionnement pouvant induire à plus long terme d'autres atteintes sur la santé. Ainsi, deux conclusions peuvent être formulées : ces travaux invitent à une plus grande sensibilisation de la population générale et en particulier les femmes enceintes quant à leur usage de produits-insecticides, en particulier ceux contre les puces et les tiques (même si les usages contre les insectes volants n'ont pas été mis en évidence dans ce travail ; ils partagent certaines molécules avec les produits contre les puces et les tiques et ce message pourrait être particulièrement important dans les situations de lutte vectorielle) ; il est important de poursuivre les suivis des enfants jusqu'à un âge adulte afin de détecter d'éventuelles conséquences sur la santé qui pourraient survenir ultérieurement.

Pour conclure, la compréhension des effets de l'exposition résidentielle aux pesticides sur la santé nécessite encore des études, incluant des études expérimentales, avec pour objectif d'identifier l'impact des différentes sources et leur contribution ainsi que l'impact de l'alimentation sur l'exposition réelle des personnes. L'amélioration des recherches futures en population générale sera facilitée s'il est possible de disposer de registres d'utilisations réelles de pesticides facilement accessibles et fiables.



## 7 BIBLIOGRAPHIE

---

- Agopian, A.J., Lupo, P.J., Canfield, M.A., Langlois, P.H., 2013. Case-Control Study of Maternal Residential Atrazine Exposure and Male Genital Malformations. *Am. J. Med. Genet. Part A* 161, 977–982. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35815>
- Agreste, 2020. Agreste, la statistique agricole [WWW Document]. URL <https://agreste.agriculture.gouv.fr/agreste-web/> (accessed 3.6.20).
- Andersen, H.R., Schmidt, I.M., Grandjean, P., Jensen, T.K., Budtz-Jørgensen, E., Kjærstad, M.B., Bælum, J., Nielsen, J.B., Skakkebak, N.E., Main, K.M., 2008. Impaired reproductive development in sons of women occupationally exposed to pesticides during pregnancy. *Environ. Health Perspect.* 116, 566–572. <https://doi.org/10.1289/ehp.10790>
- Anses, 2019. Étude Pesti’home.
- Anses, 2016. Étude De L’Alimentation Totale Infantile.
- Anses, 2014. Exposition des travailleurs agricoles aux pesticides 33, 27–31.
- ANSES, 2019. Latest version of the index of veterinary medicinal products authorised in France now online | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l’alimentation, de l’environnement et du travail [WWW Document]. URL <https://www.anses.fr/en/content/latest-version-index-veterinary-medicinal-products-authorised-france-now-online> (accessed 2.12.19).
- ANSES, 2011. Second French Total Diet Study (TDS 2) Report 2.
- ANSES, 2010. Exposition de la population générale aux résidus de pesticides en France Synthèse et conclusions.
- Appenzeller, B.M.R., 2015. Hair Analysis for the Biomonitoring of Human Exposure to Organic Pollutants, in: *Hair Analysis in Clinical and Forensic Toxicology*. Elsevier Science Ltd., pp. 179–196. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801700-5.00007-8>
- Appenzeller, B.M.R., Tsatsakis, A.M., 2012. Hair analysis for biomonitoring of environmental and occupational exposure to organic pollutants: State of the art, critical review and future needs. *Toxicol. Lett.* <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.10.021>
- Arrebola, J.P., Castaño, A., Esteban, M., Bartolomé, M., Pérez-Gómez, B., Ramos, J.J., BIOAMBIENT.ES, 2018. Differential contribution of animal and vegetable food items on persistent organic pollutant serum concentrations in Spanish adults. Data from BIOAMBIENT.ES project. *Sci. Total Environ.* 634, 235–242. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.03.283>
- Atmo-France, 2019. Mise à disposition de 15 années de mesures de pesticides [WWW Document]. URL <https://atmo-france.org/mise-a-disposition-de-15-annees-de-mesures-de-pesticides/>
- Attfield, K.R., Hughes, M.D., Spengler, J.D., Lu, C., 2014. Within- and between-child variation in repeated urinary pesticide metabolite measurements over a 1-year period. *Environ. Health Perspect.* 122, 201–206. <https://doi.org/10.1289/ehp.1306737>
- Aubertot, J.-N., Barbier, J.-M., Carpentier, A., Gril, J.-J., Guichard, L., Lucas, P., Savary, S., Voltz, M., 2005. Pesticides, agriculture et environnement.
- Barthold, J., Reinhardt, S., Thorup, J., 2016. Genetic, Maternal, and Environmental Risk Factors for Cryptorchidism: An Update. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 26, 399–408. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592416>

- Béranger, R., Billoir, E., Nuckols, J.R., Blain, J., Millet, M., Bayle, M.L., Combourieu, B., Philip, T., Schüz, J., Fervers, B., 2019. Agricultural and domestic pesticides in house dust from different agricultural areas in France. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 26, 19632–19645. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05313-9>
- Béranger, R., Hardy, E.M., Dexet, C., Guldner, L., Zaros, C., Nougadère, A., Metten, M., Chevrier, C., Appenzeller, B.M.R., 2018. Multiple pesticide analysis in hair samples of pregnant French women : Results from the ELFE national birth cohort. *Environ. Int.* 120, 43–53. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.023>
- Béranger, R., Pérol, O., Bujan, L., Faure, E., Blain, J., Cornet, C.L., Flechon, A., Charbotel, B., Philip, T., Schüz, J., Fervers, B., 2014. Studying the impact of early life exposures to pesticides on the risk of testicular germ cell tumors during adulthood (TESTIS project): Study protocol. *BMC Cancer* 14, 563. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-563>
- Berton, T., Mayhoub, F., Chardon, K., Duca, R.C., Lestremau, F., Bach, V., Tack, K., 2014. Development of an analytical strategy based on LC-MS/MS for the measurement of different classes of pesticides and their metabolites in meconium: Application and characterisation of foetal exposure in France. *Environ. Res.* 132, 311–320. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.03.034>
- Botta, S., Cunha, G.R., Baskin, L.S., 2014. Do endocrine disruptors cause hypospadias? *Transl. Androl. Urol.* 3, 330–9. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2014.11.03>
- Bouvier, G., Blanchard, O., Momas, I., Seta, N., 2006. Pesticide exposure of non-occupationally exposed subjects compared to some occupational exposure: A French pilot study. *Sci. Total Environ.* 366, 74–91. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2005.08.016>
- Brouwers, M.M., De Bruijne, L.M., De Gier, R.P.E., Zielhuis, G.A., Feitz, W.F.J., Roeleveld, N., 2012. Risk factors for undescended testis. *J. Pediatr. Urol.* 8, 59–66. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2010.11.001>
- Cao, L.L., Yan, C.H., Yu, X.D., Tian, Y., Zhao, L., Liu, J.X., Shen, X.M., 2011. Relationship between serum concentrations of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides and dietary habits of pregnant women in Shanghai. *Sci. Total Environ.* 409, 2997–3002. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.04.040>
- Carmichael, S.L., Yang, W., Roberts, E.M., Kegley, S.E., Wolff, C., Guo, L., Lammer, E.J., English, P., Shaw, G.M., 2013. Hypospadias and Residential Proximity to Pesticide Applications. *Pediatrics* 132, e1216–e1226. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1429>
- Charbonnier, E., Ronceux, A., Carpentier, A.-S., Soubelet, H., Barriuso, E., 2015. Pesticides : des impacts aux changements de pratiques.
- Charles, M.A., Thierry, X., Lanoe, J., Bois, C., Dufourg, M., Popa, R., Cheminat, M., Geay, B., 2019. Cohort Profile: The French National cohort of children ELFE: birth to 5 years 1–12. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz227>
- Chen, J., Chen, P., Bo, T., Luo, K., 2016. Cognitive and behavioral outcomes of intrauterine growth restriction school-age children. *Pediatrics* 137. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3868>
- Chevrier, C., Limon, G., Monfort, C., Rouget, F., Garlantézec, R., Petit, C., Durand, G., Cordier, S., 2011. Urinary Biomarkers of Prenatal Atrazine Exposure and Adverse Birth Outcomes in the PELAGIE Birth Cohort. *Environ. Health Perspect.* 119, 1034–1041.

<https://doi.org/10.1289/ehp.1002775>

- Chevrier, C., Petit, C., Limon, G., Monfort, C., Durand, G., Cordier, S., 2009. Biomarqueurs urinaires d'exposition aux pesticides des femmes enceintes de la cohorte Pélagie réalisée en Bretagne, France (2002-2006). *Bull. Epidémiologique Hebd. Hors série*, 23–27.
- Colt, J.S., Lubin, J., Camann, D., Davis, S., Cerhan, J., Severson, R.K., Cozen, W., Hartge, P., 2004. Comparison of pesticide levels in carpet dust and self-reported pest treatment practices in four US sites. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* 14, 74–83. <https://doi.org/10.1038/sj.jea.7500307>
- Couteux, A., Lejeune, V., 2010. Index phytosanitaire ACTA 2011., Acta. ed. Paris.
- De Gavelle, E., De Lauzon-Guillain, B., Charles, M.-A., Chevrier, C., Hulin, M., Sirot, V., Merlo, M., Nougadère, A., 2016. Chronic dietary exposure to pesticide residues and associated risk in the French ELFE cohort of pregnant women. *Environ. Int.* 92–93, 533–542. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.04.007>
- Delaunay, A., Mir, C., Marty-Chartan, C., Rance, E., Guériaux, D., Tessier, R., 2017. Utilisation des produits phytopharmaceutiques 94.
- Delaunay, T., Gourdeau, J., Hulin, A., Monteiro, S., Pernot, P., 2010. Atmospheric measurements of pesticides in France by the air quality monitoring networks. *Pollut. atmosphérique* 437–452.
- Dereumeaux, C., Saoudi, A., Gorla, S., Wagner, V., De Crouy-Chanel, P., Pecheux, M., Berat, B., Zaros, C., Guldner, L., 2018a. Urinary levels of pyrethroid pesticides and determinants in pregnant French women from the Elfe cohort. *Environ. Int.* 119, 89–99. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.04.042>
- Dereumeaux, C., Saoudi, A., Pecheux, M., Berat, B., de Crouy-Chanel, P., Zaros, C., Brunel, S., Delamaire, C., le Tertre, A., Lefranc, A., Vandentorren, S., Guldner, L., 2016. Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environ. Int.* 97, 56–67. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.10.013>
- Deziel, N.C., Freeman, L.E.B., Graubard, B.I., Jones, R.R., Hoppin, J.A., Thomas, K., Hines, C.J., Blair, A., Sandler, D.P., Chen, H., Lubin, J.H., Andreotti, G., Alavanja, M.C.R., Friesen, M.C., 2017. Relative Contributions of Agricultural Drift, Para-Occupational, and Residential Use Exposure Pathways to House Dust Pesticide Concentrations: Meta-Regression of Published Data. *Environ. Health Perspect.* 125, 296–305. <https://doi.org/10.1289/EHP426>
- Deziel, N.C., Friesen, M.C., Hoppin, J.A., Hines, C.J., Thomas, K., Freeman, L.E.B., 2015. A review of nonoccupational pathways for pesticide exposure in women living in agricultural areas. *Environ. Health Perspect.* 123, 515–24. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408273>
- Deziel, N.C., Ward, M.H., Bell, E.M., Whitehead, T.P., Gunier, R.B., Friesen, M.C., Nuckols, J.R., 2013. Temporal variability of pesticide concentrations in homes and implications for attenuation bias in epidemiologic studies. *Environ. Health Perspect.* 121, 565–571. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205811>
- Duca, R.-C., Hardy, E., Salquère, G., Appenzeller, B.M.R., 2014. Hair decontamination procedure prior to multi-class pesticide analysis. *Drug Test. Anal.* 6, 55–66. <https://doi.org/10.1002/dta.1649>

- Dugas, J., Nieuwenhuijsen, M.J., Martinez, D., Iszatt, N., Nelson, P., Elliott, P., 2010. Use of biocides and insect repellents and risk of hypospadias. *Occup. Environ. Med.* 67, 196–200. <https://doi.org/10.1136/oem.2009.047373>
- Elliott, C., Smith, P., McCulloch, K., 1997. *BAS II British Ability Scales Technical Manual*.
- Engel, S.M., Bradman, A., Wolff, M.S., Rauh, V.A., Harley, K.G., Yang, J.H., Hoepner, L.A., Barr, D.B., Yolton, K., Vedar, M.G., Xu, Y., Hornung, R.W., Wetmur, J.G., Chen, J., Holland, N.T., Perera, F.P., Whyatt, R.M., Lanphear, B.P., Eskenazi, B., 2016. Prenatal organophosphorus pesticide exposure and child neurodevelopment at 24 months: An analysis of four birth cohorts. *Environ. Health Perspect.* 124, 822–830. <https://doi.org/10.1289/ehp.1409474>
- Eskenazi, B., An, S., Rauch, S.A., Coker, E.S., Maphula, A., Obida, M., Crause, M., Kogut, K.R., Bornman, R., Chevrier, J., 2018. Prenatal Exposure to DDT and Pyrethroids for Malaria Control and Child Neurodevelopment: The VHEMBE Cohort, South Africa. *Environ. Health Perspect.* 126, 047004. <https://doi.org/10.1289/EHP2129>
- European Chemical Agency, 2019 Information on biocides - ECHA [WWW Document]. URL <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/biocidal-active-substances>
- European Chemicals Agency, Information on biocides - ECHA [WWW Document]. URL <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/biocidal-active-substances> (accessed 6.19.19).
- Eurostat, Eurostat [WWW Document]. URL <https://ec.europa.eu/eurostat/fr/home> (accessed 3.6.20).
- FAO, 2016. Produire plus avec moins en pratique. Le maïs, le riz, le blé, guide pour une production agricole durable.
- Fluegge, K.R., Nishioka, M., Wilkins, J.R., 2016. Effects of simultaneous prenatal exposures to organophosphate and synthetic pyrethroid insecticides on infant neurodevelopment at three months of age. *J. Environ. Toxicology Public Heal.* 1, 60–73. <https://doi.org/10.5281/zenodo.218417>
- French Agency for Food Environmental and Occupational Health & Safety, 2016. E-phy, ANSES [WWW Document]. URL <https://ephy.anses.fr/> (accessed 1.10.19).
- French National Public Health agency [WWW Document], 2017. URL <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Reproduction-humaine-et-environnement/Indicateurs-sanitaires-Incidence-et-analyses-epidemiologiques/Malformations-urogenitales-cryptorchidies-hypospadias> (accessed 9.3.18).
- Fréry, N., Saoudi, A., Garnier, R., Zeghnoun, A., Falq, G., Guldner, L., 2010. Volet environnemental de l'Étude nationale nutrition santé – Premiers résultats.
- Furlong, M.A., Barr, D.B., Wolff, M.S., Engel, S.M., 2017. Prenatal exposure to pyrethroid pesticides and childhood behavior and executive functioning. *Neurotoxicology* 62, 231–238. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.08.005>
- Gabel, P., Jensen, M.S., Andersen, H.R., Baelum, J., Thulstrup, A.M., Bonde, J.P., Toft, G., 2011. The risk of cryptorchidism among sons of women working in horticulture in Denmark : a cohort study. *Environ. Heal.* 10, 100. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-10-100>

- Gale, C.R., O'Callaghan, F.J., Bredow, M., Martyn, C.N., 2006. The influence of head growth in fetal life, infancy, and childhood on intelligence at the ages of 4 and 8 years. *Pediatrics* 118, 1486–1492. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2629>
- García, J., Ventura, M.I., Requena, M., Hernández, A.F., Parrón, T., Alarcón, R., 2017a. Association of reproductive disorders and male congenital anomalies with environmental exposure to endocrine active pesticides. *Reprod. Toxicol.* 71, 95–100. <https://doi.org/10.1016/J.REPROTOX.2017.04.011>
- García, J., Ventura, M.I., Requena, M., Hernández, A.F., Parrón, T., Alarcón, R., 2017b. Association of reproductive disorders and male congenital anomalies with environmental exposure to endocrine active pesticides. *Reprod. Toxicol.* 71, 95–100. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.04.011>
- Glennec, P., Serrano, T., Fravallo, M., Warembourg, C., Monfort, C., Cordier, S., Viel, J.F., Le Gléau, F., Le Bot, B., Chevrier, C., 2017. Determinants of children's exposure to pyrethroid insecticides in western France. *Environ. Int.* 104, 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.04.007>
- González-Alzaga, B., Lacasaña, M., Aguilar-Garduño, C., Rodríguez-Barranco, M., Ballester, F., Rebagliato, M., Hernández, A.F., 2014. A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal organophosphate pesticide exposure. *Toxicol. Lett.* 230, 104–121. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.11.019>
- Gunier, R.B., Bradman, A., Harley, K.G., Kogut, K., Eskenazi, B., 2017. Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticide Use and IQ in 7-Year-Old Children. *Environ. Health Perspect.* 125. <https://doi.org/10.1289/EHP504>
- Gunier, R.B., Ward, M.H., Airola, M., Bell, E.M., Colt, J., Nishioka, M., Buffler, P.A., Reynolds, P., Rull, R.P., Hertz, A., Metayer, C., Nuckols, J.R., 2011. Determinants of agricultural pesticide concentrations in carpet dust. *Environ. Health Perspect.* 119, 970–6. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002532>
- Guteland, J., 2019. Rapport sur la mise en oeuvre de la directive 2009/128/CE sur l'utilisation durable des pesticides (2017/2284(INI)).
- Haraux, E., Braun, K., Buisson, P., Stéphan-Blanchard, E., Devauchelle, C., Ricard, J., Boudailliez, B., Tourneux, P., Gouron, R., Chardon, K., 2016. Maternal Exposure to Domestic Hair Cosmetics and Occupational Endocrine Disruptors Is Associated with a Higher Risk of Hypospadias in the Offspring. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 14. <https://doi.org/10.3390/ijerph14010027>
- Hulin, M., Bemrah, N., Nougadère, A., Volatier, J.L., Sirot, V., Leblanc, J.C., 2014. Assessment of infant exposure to food chemicals: the French Total Diet Study design. *Food Addit. Contam. Part A* 1–14. <https://doi.org/10.1080/19440049.2014.921937>
- IGN (Institut national de l'information géographique et forestière), French Graphic Parcellar Register [WWW Document]. URL <http://professionnels.ign.fr/rpg>
- Inserm, 2013. Pesticides : Effets sur la santé.
- Inserm, DREES, 2017. Enquête nationale périnatale Rapport 2016.
- Jørgensen, K.T., Jensen, M.S., Toft, G.V., Larsen, A.D., Bonde, J.P., Hougaard, K.S., 2014. Risk of cryptorchidism among sons of horticultural workers and farmers in Denmark. *Scand. J. Work. Environ. Heal.* 40, 323–330. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3399>

- Jouzel, J., Prete, G., 2016. From the Family Farm to a Collective Mobilisation. Wives in a Social Movement of Farmers Suffering from Pesticide Poisoning. *Trav. Empl.* 147, 77–100. <https://doi.org/10.4000/travailemploi.7146>
- Kurahashi, N., Kasai, S., Shibata, T., Kakizaki, H., Nonomura, K., Sata, F., Kishi, R., 2005. Parental and neonatal risk factors for cryptorchidism. *Med. Sci. Monit.* 11, CR274-283.
- le Gall, A.C., Chavane, L., Chatelier, J.-Y., 2013. Rapport INERIS - Analyse des données de la BNV-D sur la période 2008 - 2011.
- Li, C., Cheng, Y., Tang, Q., Lin, S., Li, Y., Hu, X., Nian, J., Gu, H., Lu, Y., Tang, H., Dai, S., Zhang, Hongqun, Jin, C., Zhang, Haijing, Jin, Yuanyuan, Jin, Yinlong, 2014. The association between prenatal exposure to organochlorine pesticides and thyroid hormone levels in newborns in Yancheng, China. *Environ. Res.* 129, 47–51. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.12.009>
- Liao, J., Zhang, B., Xia, W., Cao, Z., Zhang, Y., Liang, S., Hu, K., 2019. Residential exposure to green space and early childhood neurodevelopment 128, 70–76. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.03.070>
- Llop, S., Julvez, J., Fernandez-Somoano, A., Santa Marina, L., Vizcaino, E., Iñiguez, C., Lertxundi, N., Gascón, M., Rebagliato, M., Ballester, F., 2013. Prenatal and postnatal insecticide use and infant neuropsychological development in a multicenter birth cohort study. *Environ. Int.* 59, 175–182. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.06.010>
- Marrocco, G., Grammatico, P., Vallasciani, S., Gulia, C., Zangari, A., Marrocco, F., Bateni, Z.H., Porrello, A., Piergentili, R., 2015. Environmental, parental and gestational factors that influence the occurrence of hypospadias in male patients. *J. Pediatr. Urol.* 11, 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.10.003>
- Mercier, F., Glorennec, P., Thomas, O., Bot, B. Le, 2011. Organic contamination of settled house dust, a review for exposure assessment purposes. *Environ. Sci. Technol.* <https://doi.org/10.1021/es200925h>
- Merel, S., Benzing, S., Gleiser, C., Di Napoli-Davis, G., Zwiener, C., 2018. Occurrence and overlooked sources of the biocide carbendazim in wastewater and surface water. *Environ. Pollut.* 239, 512–521. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.04.040>
- Meyer, K.J., Reif, J.S., Rao Veeramachaneni, D.N., Luben, T.J., Mosley, B.S., Nuckols, J.R., 2006. Agricultural pesticide use and hypospadias in Eastern Arkansas. *Environ. Health Perspect.* 114, 1589–1595. <https://doi.org/10.1289/ehp.9146>
- Nougadère, A., Sirot, V., Kadar, A., Fastier, A., Truchot, E., Vergnet, C., Hommet, F., Baylé, J., Gros, P., Leblanc, J.-C., 2012. Total diet study on pesticide residues in France: Levels in food as consumed and chronic dietary risk to consumers. *Environ. Int.* 45, 135–150. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2012.02.001>
- Ostrea, E.M., Bielawski, D.M., Posecion, N.C., Corrion, M., Villanueva-Uy, E., Bernardo, R.C., Jin, Y., Janisse, J.J., Ager, J.W., 2009. 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.* 109, 116–122. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2008.09.004>
- Ostrea, E.M., Bielawski, D.M., Posecion, N.C., Corrion, M., Villanueva-Uy, E., Jin, Y., Janisse, J.J., Ager, J.W., 2008. A comparison of infant hair, cord blood and meconium analysis to

- detect fetal exposure to environmental pesticides. *Environ. Res.* 106, 277–283. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2007.08.014>
- Roberts, J.R., Dawley, E.H., Reigart, J.R., 2019. Children’s low-level pesticide exposure and associations with autism and ADHD: a review. *Pediatr. Res.* <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0200-z>
- Rocheleau, C.M., Romitti, P.A., Dennis, L.K., 2009. Pesticides and hypospadias: A meta-analysis. *J. Pediatr. Urol.* 5, 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2008.08.006>
- Rowe, C., Gunier, R., Bradman, A., Harley, K.G., Kogut, K., Parra, K., Eskenazi, B., 2016. Residential proximity to organophosphate and carbamate pesticide use during pregnancy, poverty during childhood, and cognitive functioning in 10-year-old children. *Environ. Res.* 150, 128–137. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.05.048>
- Sagiv, S.K., Harris, M.H., Gunier, R.B., Kogut, K.R., Harley, K.G., Deardorff, J., Bradman, A., Holland, N., Eskenazi, B., 2018. Prenatal organophosphate pesticide exposure and traits related to autism spectrum disorders in a population living in proximity to agriculture. *Environ. Health Perspect.* 126, 047012. <https://doi.org/10.1289/EHP2580>
- Sapbamrer, R., Hongsibsong, S., 2019. Effects of prenatal and postnatal exposure to organophosphate pesticides on child neurodevelopment in different age groups: a systematic review. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 26, 18267–18290. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05126-w>
- Scheyer, A., Graeff, C., Morville, S., Mirabel, P., Millet, M., 2005. Analysis of some organochlorine pesticides in an urban atmosphere (Strasbourg, east of France). *Chemosphere* 58, 1517–1524. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2004.10.013>
- Schmidt, R.J., Kogan, V., Shelton, J.F., Delwiche, L., Hansen, R.L., Ozonoff, S., Ma, C.C., McCanlies, E.C., Bennett, D.H., Hertz-Picciotto, I., Tancredi, D.J., Volk, H.E., 2017. Combined prenatal pesticide exposure and folic acid intake in relation to autism spectrum disorder. *Environ. Health Perspect.* 125, 1–12. <https://doi.org/10.1289/EHP604>
- Shelton, J.F., Geraghty, E.M., Tancredi, D.J., Delwiche, L.D., Schmidt, R.J., Ritz, B., Hansen, R.L., Hertz-Picciotto, I., 2014. Neurodevelopmental Disorders and Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticides: The CHARGE Study. *Environ. Health Perspect.* 122, 1103–1109. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307044>
- Shirangi, A., Nieuwenhuijsen, M., Vienneau, D., Holman, C.D.A.J., 2011. Living near agricultural pesticide applications and the risk of adverse reproductive outcomes: A review of the literature. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 25, 172–191. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2010.01165.x>
- Skakkebaek, N.E., Rajpert-De Meyts, E., Main, K.M., 2001. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: Opinion. *Hum. Reprod.* 16, 972–978. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.5.972>
- Thomas, A., Toms, L.M.L., Harden, F.A., Hobson, P., White, N.M., Mengersen, K.L., Mueller, J.F., 2017. Concentrations of organochlorine pesticides in pooled human serum by age and gender. *Environ. Res.* 154, 10–18. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.12.009>
- van den Dries, M.A., Pronk, A., Guxens, M., Spaan, S., Voortman, T., Jaddoe, V.W., Jusko, T.A., Longnecker, M.P., Tiemeier, H., 2018. Determinants of organophosphate pesticide exposure in pregnant women: A population-based cohort study in the Netherlands. *Int. J.*



- Hyg. Environ. Health 221, 489–501. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.01.013>
- Viel, J.-F., Rouget, F., Warembourg, C., Monfort, C., Limon, G., Cordier, S., Chevrier, C., Behavioural, al, 2017. Behavioural disorders in 6-year-old children and pyrethroid insecticide exposure: the PELAGIE mother-child cohort. *Occup. Environ. Med.* 74, 275–281. <https://doi.org/10.1136/oemed-2016-104035>
- Viel, J.-F., Warembourg, C., Le Maner-Idrissi, G., Lacroix, A., Limon, G., Rouget, F., Monfort, C., Durand, G., Cordier, S., Chevrier, C., 2015. Pyrethroid insecticide exposure and cognitive developmental disabilities in children: The PELAGIE mother-child cohort. *Environ. Int.* 82, 69–75. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.05.009>
- Virtanen, H.E., Adamsson, A., 2012. Cryptorchidism and endocrine disrupting chemicals. *Mol. Cell. Endocrinol.* 355, 208–220. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.11.015>
- Wang, S., Salamova, A., Hites, R.A., Venier, M., 2018. Spatial and Seasonal Distributions of Current Use Pesticides (CUPs) in the Atmospheric Particulate Phase in the Great Lakes Region. *Environ. Sci. Technol.* 52, 6177–6186. <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b00123>
- Ward, M.H., Lubin, J., Giglierano, J., Colt, J.S., Wolter, C., Bekiroglu, N., Camann, D., Hartge, P., Nuckols, J.R., 2006. Proximity to crops and residential to agricultural herbicides in Iowa. *Environ. Health Perspect.* 114, 893–897. <https://doi.org/10.1289/ehp.8770>
- Watkins, D.J., Fortenberry, G.Z., Sánchez, B.N., Barr, D.B., Panuwet, P., Schnaas, L., Osorio-Valencia, E., Solano-González, M., Ettinger, A.S., Hernández-Ávila, M., Hu, H., Téllez-Rojo, M.M., Meeker, J.D., 2016. Urinary 3-phenoxybenzoic acid (3-PBA) levels among pregnant women in Mexico City: Distribution and relationships with child neurodevelopment. *Environ. Res.* 147, 307–313. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.02.025>
- Winston, J.J., Emch, M., Meyer, R.E., Langlois, P., Weyer, P., Mosley, B., Olshan, A.F., Band, L.E., Luben, T.J., 2016. Hypospadias and maternal exposure to atrazine via drinking water in the National Birth Defects Prevention study. *Environ. Heal.* 15, 76. <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0161-9>
- World Health Organization, 2007. WHO child growth standards.
- Yusa, V., Millet, M., Coscolla, C., Roca, M., 2015. Analytical methods for human biomonitoring of pesticides. A review. *Anal. Chim. Acta* 891, 15–31. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2015.05.032>
- Zinsstag, J., Schelling, E., Waltner-Toews, D., Tanner, M., 2011. From “one medicine” to “one health” and systemic approaches to health and well-being. *Prev. Vet. Med.* 101, 148–156. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.07.003>

# 8 ANNEXES

---

## 8.1 ANNEXE : ÉTAT DE L'ART EPIDEMIOLOGIQUE SUR LE LIEN ENTRE EXPOSITION AUX PESTICIDES PENDANT LA GROSSESSE ET LE RISQUE DE CRYPTORCHIDIE ET D'HYPOSPADIAS

1er auteur	Année	Schéma d'étude	Population étudiée	Effectifs	Cas	Diagnostique	Exposition	Méthode d'évaluation de l'exposition	Période d'exposition évaluée	Variables d'ajustement	Résultats
Garcia	2017	Etude cas-témoin	Naissances dans 10 districts d'Andalousie entre 1998 et 2005	678 cas, 587142 témoins	Hypospade	Selon registres	Pesticides	Exposition résidentielle : niveau d'utilisation de pesticides agricoles du district	Antérieur ou postérieur à la grossesse (2001)	Age de l'enfant, ethnie de l'enfant, lieu d'habitation	Risque augmenté d'hypospade dans les districts caractérisés par un niveau élevé d'utilisation de pesticides
Garcia	2017	Etude cas-témoin	Naissances dans 10 districts d'Andalousie entre 1998 et 2006	65 cas, 587142 témoins	Cryptorchidie	Selon registres	Pesticides	Exposition résidentielle : niveau d'utilisation de pesticides agricoles du district	Antérieur ou postérieur à la grossesse (2001)	Age de l'enfant, ethnie de l'enfant, lieu d'habitation	Risque augmenté de cryptorchidie dans les districts caractérisés par un niveau élevé d'utilisation de pesticides
Fratric	2017	Etude prospective	Naissances entre mai 2011 et décembre 2015 en Serbie	30 cas, 30 témoins	Cryptorchidie	A la naissance	Diméthylphosphate (DMP)	Biomarqueurs : urines maternelles	Périnatale (dans les 3 jours après l'accouchement)	NR	Pas de corrélation entre l'exposition aux organophosphates et la survenue de cryptorchidie
Howley	2016	Etude cas-témoin	Garçons du National Birth Defects Prevention Study (Arkansas, Californie, Iowa, Georgie, Massachusetts, New Jersey, New York, Caroline du Nord, Utah et Texas entre 1997 et 2011)	2286 cas, 5911 témoins	Hypospade	Selon registres (2nd et 3ème degrés)	Fluconazole	Exposition comportementale : prise de médicament évaluée par questionnaire	Périconception (de 3 mois avant la grossesse à la fin de la grossesse)	Âge de la mère, ethnie de la mère, lieu de résidence de la mère, tabagisme entre 1 mois avant la grossesse et le 1er trimestre de la grossesse, diabète gestationnel	Pas d'association significative
Carmichael	2016	Etude cas-témoin nichée	Garçons du California Birth Defects Monitoring Program nés dans 8 comtés californiens entre 1991 et 2003	772 cas 2460 témoins, total 415 347	Hypospade	Selon registres (+ gravité)	Pesticides ciblés (dont monochlorophenoxy acid or ester herbicides; the insecticides aldicarb, dimethoate, phorate, and petroleum oils; and the adjuvant polyoxyethylene sorbitol)	Exposition résidentielle : proximité aux applications de pesticides agricoles r=500m (+ prédispositions génétiques)	Périconception (de quelques semaines avant la grossesse à 14 semaines de grossesse)	Marqueurs des antécédants génétiques, ethnie de la mère	Risque augmenté d'hypospade lorsqu'il y a exposition à certains pesticides s'il y a également un variant associé au risque pour au moins 2 gènes stéroïdiens
Winston	2016	Etude cas-témoin	Garçons du National Birth Defects Prevention Study (North Carolina, Arkansas, Iowa, et Texas entre 1998 et 2005)	123 cas, 415 témoins	Hypospade	Selon registres (+ gravité = 2nd et 3ème degré)	Atrazine	Exposition alimentaire : dosage dans l'eau de distribution	Entre 1 et 16 semaines de grossesse	Utilisation de puits privés, utilisation résidentielle de filtres pour l'eau, état de résidence, âge de la mère, ethnie de la mère, gémeilité, parité, niveau d'éducation de la mère, diabète de la mère, hypertension de la mère, IMC de la mère, supplémentation en choline, procréation médicalement assistée	Association à la limite de la significativité entre la survenue d'hypospade et d'une part les niveaux d'atrazine dans l'eau de boisson et d'autre part la consommation maternelle
Jørgensen	2014	Etude de cohorte	Garçons nés au Danemark entre le 1er juillet 1980 et le 31 décembre 2007	618 081 dont 15 740 cas	Cryptorchidie	Selon registres (diagnostique primaire)	Pesticides	Exposition professionnelle : profession des parents (agriculture et horticulture)	Avant et pendant la grossesse (année précédant pour les naissances dans le premier semestre, année en cours pour les naissances dans le second semestre)	Année de naissance, âge maternel et paternel, parité, comté	Risque augmenté de cryptorchidie lorsque la mère est agricultrice
Michalakis	2014	Etude cas-témoin	Garçons se faisant opérer et leurs parents (Grèce, dates?)	29 cas et 49 parents	Hypospade	Chirurgie	Organophosphates et organochlorés : DMP, DEPs, DAPs, HCHs, DDTs	Biomarqueurs : sang et cheveux	Pendant l'enfance	NR	Association significative entre la survenue d'hypospade et l'exposition au HCHs et au DDTs

Carmichael	2013	Etude cas-témoin nichée	Garçons du California Birth Defects Monitoring Program nés dans 8 comptés californiens entre 1991 et 2004	772 cas 2460 témoins, total 415 347	Hypospade		Pesticides ciblés (dont monochlorophenoxy acid or ester herbicides; the insecticides aldicarb, dimethoate, phorate, and petroleum oils; and the adjuvant polyoxyethylene sorbitol)	Exposition résidentielle : proximité aux applications de pesticides agricoles r=500m	Entre 1 et 14 semaines de grossesse	Ethnie de la mère, âge maternel, année de naissance de l'enfant	Risque augmenté par l'exposition à des molécules pesticides pour tous les cas : monochlorophenoxy acid or ester herbicides; the insecticides aldicarb, dimethoate, phorate, and paraffin-based petroleum oil (MCIAL 401); and adjuvant polyoxyethylene sorbitol / pour les cas légers : 2,6-dinitroaniline herbicides, the herbicide oxyfluorfen, and the fungicide copper sulfate / pour les cas modérés graves : chloroacetanilide herbicides, polyalkyloxy compounds used as adjuvants, the insecticides aldicarb and acephate, and the adjuvant nonyl-phenoxy-poly(ethylene oxy)ethanol)
Agopian	2012	Etude cas-témoin	Garçons du Texas Birth Defect Registry nés entre 1999 et 2008	4324 cas, 16433 témoins	Cryptorchidie		Atrazine	Exposition résidentielle : niveau d'application d'atrazine dans le comté	Année de la conception	Saison de conception, année de naissance, âge de la mère, ethnie, niveau d'éducation, antécédants de grossesse, rang de naissance, tabagisme	Augmentation significative du risque de survenue d'hypospade de tous degrés lors d'une exposition modérée, exposition moyenne / diminution significative du risque de survenue d'hypospade de tous degrés lors d'une exposition forte / augmentation significative du risque de survenue d'hypospade de 2nd ou 3ème degrés lors d'une exposition modérée, exposition moyenne
Agopian	2012	Etude cas-témoin	Garçons du Texas Birth Defect Registry nés entre 1999 et 2008	8909 cas, 16433 témoins	Hypospade		Atrazine	Exposition résidentielle : niveau d'application d'atrazine dans le comté	Année de la conception	Saison de conception, année de naissance, âge de la mère, ethnie, niveau d'éducation, antécédants de grossesse, rang de naissance, tabagisme	Augmentation significative du risque de survenue de cryptorchidie lors d'une exposition modérée ou forte
Brouwers	2012	Etude cas-témoin	Garçons se faisant opérer dans 5 hôpitaux de l'est des Pays-Bas et nés entre 1996 et 2004	376 cas, 1125 témoins	Cryptorchidie	Chirurgie	Pesticides	Exposition professionnelle : évaluée par questionnaire pour les deux parents	Périsconception : avant la conception et pendant la grossesse	Niveau d'éducation des parents, origine ethnique, autres facteurs de risque de cryptorchidie non lié au facteur de risque d'intérêt	Pas d'association significative
Rignell-Hydbom	2012	Etude cas-témoin nichée	Garçons de la Southern Sweden Maternity Cohort nés entre 1986 et 2002	237 cas, 237 témoins	Hypospade		Organochlorés (PCB-153, p,p'-DDE, HCB)	Biomarqueurs : sang de la mère	Pendant la grossesse (14ème semaine)	Les témoins ont été choisis pour correspondre aux cas concernant les variables d'âge de la mère, année de naissance, parité, tabagisme de la mère	Association significative entre la survenue d'hypospade et l'exposition à un niveau élevé de HCB (dernier quartile comparé aux autres) / association à la limite de la significativité entre la survenue de cryptorchidie et l'exposition à un niveau modéré de pp'DDE (supérieur à la médiane comparé à inférieur à la médiane)
Rocheleau	2011	Etude cas-témoin	Garçons du National Birth Defects Prevention Study (Arkansas, Californie, Iowa, Georgie, Massachusetts, New Jersey, New York, et Texas entre 1997 et 2002)	647 cas, 1496 témoins	Hypospade		Fongicides, insecticides, herbicides	Exposition professionnelle : score calculé à partir de la profession de la mère et de la description du poste	Périsconception (1 mois avant la grossesse et le 1er trimestre)	Age maternel, parité, antécédants de fausse couche, gemellité, âge gestationnel, poids à la naissance, consommations d'alcool et de tabac de la mère pendant la période périsconceptionnelle, supplémentation en acide folique, IMC avant la grossesse, ethnie de la mère et du père, niveau de revenus de la mère et du père, diplôme de la mère et du père, lieu de naissance de la mère et du père, langue de l'interview, centre d'étude, contraception contenant de la progestérone pendant la période périsconceptionnelle, prise d'autres médicaments contenant de la progestérone par la mère pendant la période périsconceptionnelle, antécédants familiaux d'hypospade	Pas d'association significative

Gabel	2011	Etude de cohorte	Garçons dont les mères travaillaient dans les serres et en horticulture parmi quatre cohortes fusionnées : femmes qui ont consulté les départements de médecine professionnelle de Funen et Jutland (1982-2007) + Greenhouse Worker Cohort de Funen (1996-2000) + Danish National Birth Cohort (1996-2002) + Aarhus Birth Cohort (1989-2009), comparés à tous les garçons nés au Danemark sur la période	646 comparés à 783817	Cryptorchidie	Selon registres (+ chirurgie)	Pesticides	Exposition professionnelle : niveau d'exposition de la mère évalué par entretien téléphonique avec l'employeur pour des professions spécifiques	Environ 3 mois avant la consultation pendant la grossesse	Âge gestationnel à la naissance, année de naissance, âge maternel, cohorte	Pas d'association significative en fusionnant les 4 cohortes, association significative dans la cohorte 2 seule
Trabert	2011	Etude prospective	Garçons du Collaborative Perinatal Project nés entre 1959 et 1965 dans 12 centres médicaux de différents états des USA	197 cas, 557 témoins	Hypospade	Entre la naissance et 7 ans	Trans-nonachlore et oxychlorane	Biomarqueurs : sang de la mère	Au 3ème trimestre de la grossesse	Ethnie, âge de la mère, antécédants des naissances, saison de naissance, niveau socio-économique, tabagisme de la mère pendant la grossesse, hypertension gestationnelle, hyperemesis gravidarum, antécédants d'infertilité, irrégularité du cycle menstruel, prise d'oestrogènes pendant la grossesse, âge des premières règles gain de poids pendant la grossesse, poids de naissance, poids du placenta, prématurité, SGA	Pas d'association significative
Trabert	2011	Etude prospective	Garçons du Collaborative Perinatal Project nés entre 1959 et 1965 dans 12 centres médicaux de différents états des USA	217 cas, 557 témoins	Cryptorchidie	Entre la naissance et 7 ans	Trans-nonachlore et oxychlorane	Biomarqueurs : sang de la mère	Au 3ème trimestre de la grossesse	Ethnie, âge de la mère, antécédants des naissances, saison de naissance, niveau socio-économique, tabagisme de la mère pendant la grossesse, hypertension gestationnelle, hyperemesis gravidarum, antécédants d'infertilité, irrégularité du cycle menstruel, prise d'oestrogènes pendant la grossesse, âge des premières règles gain de poids pendant la grossesse, poids de naissance, poids du placenta, prématurité, SGA	Pas d'association significative
Bustamantes Montes	2010	Etude cas-témoin	Naissances dans la région du Port de Veracruz au Mexique	41 cas, 41 témoins	Cryptorchidie	A la naissance	Pesticides organochlorés (HCB, β-HCH, pp'DDT, op'DDT, pp'DDE)	Biomarqueurs : sang de la mère et de l'enfant	Naissance	NR	Différence significative des niveaux de pp'DDT et β-HCH chez les mères d'enfants atteints de cryptorchidie
Dugas	2010	Etude cas-témoin	Garçons nés entre le 1er janvier 1997 et le 30 septembre 1998 ayant subi une chirurgie recrutés auprès de 40 chirurgiens du Sud-Est de l'Angleterre	471 cas, 490 témoins	Hypospade	Chirurgie	Biocides et répulsifs pour insectes	Exposition résidentielle : usages domestiques de produits pesticides évalués par questionnaire	1er trimestre de la grossesse (?)	Âge des parents, niveau d'éducation des parents, niveau de revenus du foyer, antécédants familiaux de maladies, antécédants concernant les grossesses, profession de la mère, supplémentation en acide folique, tabagisme et consommation d'alcool de la mère pendant le 1er trimestre de la grossesse	Association significative entre la survenue d'hypospade et l'utilisation de répulsifs pour insectes durant le 1er trimestre de la grossesse, ainsi que pour les deux catégories supérieures du score total de biocides
Giordano	2010	Etude cas-témoins	Garçons de 0 à 24 mois recrutés entre septembre 2005 et mai 2007 dans deux hopitaux de Rome en Italie	80 cas, 80 témoins	Hypospade	Chirurgie	DDE, HCB, PCBs	Biomarqueurs : sang	Après la naissance (en moyenne 53.77 semaines pour les cas et 34.47 semaines pour les témoins)	Idem expo pro ?	Association significative entre la survenue d'hypospade et l'exposition au HCB

McGlyn n	2009	Etude cas-témoin nichée	Garçons du Collaborative Perinatal Project nés entre 1959 et 1965 dans 12 centres médicaux de différents états des USA	201 cas, 593 témoins	Hypospade	Entre la naissance et 7 ans	DDE, PCBs	Biomarqueurs : sang	Au 3ème trimestre de la grossesse	Ethnie, saison de naissance, âge de la mère, parité, niveau socio-économique de la mère, IMC de la mère avant la grossesse, gain de poids durant la grossesse, tabagisme durant la grossesse, hyperemesis gravidarum, HTA gestationnel, âge des premières règles, antécédants d'infertilité, irrégularité des cycles menstruels, prise d'oestrogènes et de progestérone pendant la grossesse	Association significative entre la survenue d'hypospade et l'exposition à des niveaux de PCBs de la 2ème et la 4ème catégorie (comparés à la 1ère catégorie)
McGlyn n	2009	Etude cas-témoin nichée	Garçons du Collaborative Perinatal Project nés entre 1959 et 1965 dans 12 centres médicaux de différents états des USA	230 cas, 593 témoins	Cryptorchidie	Entre la naissance et 7 ans	DDE, PCBs	Biomarqueurs : sang	Au 3ème trimestre de la grossesse	Ethnie, saison de naissance, âge de la mère, parité, niveau socio-économique de la mère, IMC de la mère avant la grossesse, gain de poids durant la grossesse, tabagisme durant la grossesse, hyperemesis gravidarum, HTA gestationnel, âge des premières règles, antécédants d'infertilité, irrégularité des cycles menstruels, prise d'oestrogènes et de progestérone pendant la grossesse	Pas d'association significative
Brucker-Davis	2008	Etude cas-témoin prospective	Naissances de la région de Nice et la région de Grasse en France entre avril 2002 et avril 2005	78 cas, 86 témoins	Cryptorchidie	A la naissance	DDE, PCBs, mBP	Biomarqueurs : sang de cordon et colostrum	Périnatale (dans les 5 jours après l'accouchement)	Age gestationnel à la naissance, poids à la naissance, IMC de la mère avant la grossesse, âge de la mère, parité, saison de naissance, antécédants de cryptorchidie chez le père	Pas d'association significative
Anderse n	2008	Etude de cohorte	Naissances chez les femmes travaillant dans des serres dans la région de Funen au Danemark entre juillet 1996 et octobre 2000, comparés aux garçons de la cohorte en population générale de la région de Copenhague	113 dont 7 cas, comparé à 982 dont 19 cas	Cryptorchidie	A l'âge d'environ 3 mois	Pesticides	Exposition professionnelle : niveau d'exposition de la mère évalué par entretien téléphonique avec l'employeur pour des professions spécifiques	Environ 3 mois avant la consultation pendant la grossesse	Poids à la naissance, taille à la naissance, âge gestationnel à la naissance, âge au moment du diagnostic, poids pour l'âge gestationnel, tabagisme maternel	Risque augmenté de cryptorchidie chez les enfants des femmes qui travaillent dans les serres à Funen comparé aux femmes issues de la population générale à Copenhague
Pierik	2007	Etude cas-témoin nichée	Naissances du Collaborative Perinatal Project (CPP) entre 1959 et 1965 dans 12 centres aux USA (Baltimore, Boston, Buffalo, Memphis, Minneapolis, New Orleans, New York, Philadelphia, Portland, Providence, and Richmond)	219 cas, 564 témoins	Cryptorchidie	Pendant la première année de vie	Organochlorés dont HCE, HCB, b-HCCH	Biomarqueurs : sang	3me trimestre de grossesse	Ethnie, saison de naissance, âge de la mère, parité, niveau socio-économique de la mère, IMC de la mère avant la grossesse, gain de poids durant la grossesse, tabagisme durant la grossesse, hyperemesis gravidarum, HTA gestationnel, âge des premières règles de la mère, antécédants d'infertilité chez la mère, irrégularité des cycles menstruels de la mère, consommation d'oestrogènes et de progestérone durant la grossesse, type d'accouchement, p,p'-DDE, prématurité, poids de l'enfant à la naissance, SGA, âge gestationnel à la naissance, taux de triglycérides et de cholestérol de la mère, centre d'inclusion	Augmentation non statistiquement significative du risque de cryptorchidie avec une exposition élevée
Clement i	2007	Etude de cohorte	Garçons nés avec une malformation dans le Nord-Est de l'Italy entre le 1er janvier 1999 et le 31 décembre 2004	3473 dont environ 12 cas	Hypospade	Selon registres	Pesticides	Exposition résidentielle par le niveau d'utilisation de pesticides dans la municipalité	Antérieure ou postérieure à la grossesse (2002)	Âge des parents, parité, profession des parents	Pas d'association significative

							Exposition résidentielle : niveau d'utilisation de pesticides dans la commune selon 3 critères (% d'exploitations agricoles qui utilisent des applications ménagères de pesticides, nombre d'équipement pour application mécanique de pesticides pour le nombre d'exploitations agricoles, nombre de jours de travail pour le nombre total d'exploitations agricoles)			
Carbone	2006	Etude écologique	Naissances dans 12 communes du district de Ragusa en Sicile entre 1998 et 2002	8199 dont 60 cas	Cryptorchidie	Services de pédiatrie	Pesticides	Antérieure ou postérieure à la grossesse (2000)	NR	Pas de tendance significative
Carbone	2006	Etude écologique	Naissances dans 12 communes du district de Ragusa en Sicile entre 1998 et 2003	8199 dont 55 cas	Hypospade	Services de pédiatrie	Pesticides	Antérieure ou postérieure à la grossesse (2000)	NR	Augmentation significative de la prévalence d'hypospade avec l'augmentation du niveau d'utilisation de pesticides dans la commune
Damgaard	2006	Etude cas-témoin nichée	Cohortes mère-enfant, inclusions en Finlande et au Danemark entre 1997 et 2001	62 cas, 68 témoins	Cryptorchidie	A la naissance puis à l'âge de trois mois	Organochlorés	1 à 3 mois après la naissance	(en Finlande, les témoins ont été sélectionnés pour correspondre aux cas selon les variables d'ajustement usuelles)	Risque augmenté de cryptorchidie avec les concentrations en trans-chlordane seule, ainsi qu'avec une combinaison des 8 molécules les plus abondantes : p,p'-DDE, β-HCH, HCB, α-endosulfan, oxychlordane, p,p'-DDT, dieldrin, cis-HE
Zhu	2006	Etude de cohorte	Naissances de la National Birth Cohort au Danemark entre 1997 et 2003	60446 dont 470 cas	Cryptorchidie	Selon registres	Pesticides	Périsconception (3 mois avant la grossesse et 1er voire 2nd trimestre de la grossesse)	Age de la mère, gravidité, antécédents de fausse-couches, IMC de la mère avant la grossesse, tabagisme maternel, consommation d'alcool de la mère, profession du père	Pas d'association significative
Zhu	2006	Etude de cohorte	Naissances de la National Birth Cohort au Danemark entre 1997 et 2003	60447 dont 172 cas	Hypospade	Selon registres	Pesticides	Périsconception (3 mois avant la grossesse et 1er voire 2nd trimestre de la grossesse)	Age de la mère, gravidité, antécédents de fausse-couches, IMC de la mère avant la grossesse, tabagisme maternel, consommation d'alcool de la mère, profession du père	Pas d'association significative
Meyer	2006	Etude cas-témoin	Garçons nés entre 1998 et 2002 dans l'est de l'Arkansas	354 cas, 727 témoins	Hypospade	Selon registres, tous degrés	Restreint à 38 pesticides	Entre 6 et 16 semaines de grossesse	Exposition résidentielle : proximité aux applications de pesticides agricoles évaluée par SIG (r=500m)	Association significative entre la survenue d'hypospade et la proximité aux cultures sur lesquelles sont utilisées le diclofop-méthyl



Bhatia	2005	Etude cas-témoin nichée	Garçons du Child Health and Development Studies (CHDS) inclus à San Francisco entre 1959 et 1967	75 cas 283 témoins, total 101 cas sur 9345	Cryptorchidie	Selon dossiers médicaux	Pesticides organochlorés (DDE)	Biomarqueurs : serum maternel	Fin de la grossesse ou après l'accouchement	Âge maternel, IMC maternel avant la grossesse, parité, ethnie de la mère, lieu de naissance de la mère, profession de la mère avant la grossesse, poids à la naissance, âge gestationnel à la naissance, date du prélèvement sanguin, saison de naissance	Pas d'association statistiquement significative.	
Bhatia	2005	Etude cas-témoin nichée	Garçons du Child Health and Development Studies (CHDS) inclus à San Francisco entre 1959 et 1967	66 cas 283 témoins, total 73 cas sur 9345	Hypospade	Selon dossiers médicaux	Pesticides organochlorés (DDE)	Biomarqueurs : serum maternel	Fin de la grossesse ou après l'accouchement	Âge maternel, IMC maternel avant la grossesse, parité, ethnie de la mère, lieu de naissance de la mère, profession de la mère avant la grossesse, poids à la naissance, âge gestationnel à la naissance, date du prélèvement sanguin, saison de naissance	Pas d'association statistiquement significative.	
Kurakashi	2005	Etude cas-témoin	Garçons se faisant opérer entre 1990 et 2003 dans 3 hôpitaux de Sapporo au Japon	96 cas, 116 témoins	Cryptorchidie	Chirurgie	Pesticides	Exposition professionnelle : profession des parents dans l'agriculture évaluée par questionnaires	Péconception (année avant la conception et pendant la grossesse)	Age de la mère, année de naissance de l'enfant	Pas d'association significative	
Waliszewski	2005	Etude cas-témoin	Garçons nés à l'hôpital IMSS, Mexique	30 cas, 30 témoins	Cryptorchidie	A la naissance	Pesticides organochlorés (HCB, β-HCH, pp'DDT, op'DDT, pp'DDE)	Biomarqueurs : sang maternel	Après l'accouchement	NR	Pas d'association significative	
Longnecker	2002	Etude cas-témoin nichée	Garçons du Collaborative Perinatal Project nés entre 1959 et 1966 dans 12 centres médicaux de différents états des USA	199 cas, 552 témoins	Hypospade	Entre la naissance et 7 ans	pp'DDE	Biomarqueurs : sang maternel	3ème trimestre de la grossesse	Saison de naissance, âge de la mère, parité, niveau socio-économique, IMC avant la grossesse, gain de poids pendant la grossesse, hypermésis gravidarum, hypertension, âge des premières règles, antécédants d'infertilité, irrégularité des cycles menstruels, prise d'oestrogènes et de progestérone pendant la grossesse, type d'accouchement, taux de sodium dans le sang	Pas d'association significative	
Longnecker	2002	Etude cas-témoin nichée	Garçons du Collaborative Perinatal Project nés entre 1959 et 1966 dans 12 centres médicaux de différents états des USA	219 cas, 552 témoins	Cryptorchidie	Entre la naissance et 7 ans	pp'DDE	Biomarqueurs : sang maternel	3ème trimestre de la grossesse	Saison de naissance, âge de la mère, parité, niveau socio-économique, IMC avant la grossesse, gain de poids pendant la grossesse, hypermésis gravidarum, hypertension, âge des premières règles, antécédants d'infertilité, irrégularité des cycles menstruels, prise d'oestrogènes et de progestérone pendant la grossesse, type d'accouchement, taux de sodium dans le sang	Pas d'association significative	
Hosie	2000	Etude cas-témoin	Garçons de moins de 15 ans se faisant opérer dans le département de chirurgie pédiatrique de Mannheim, Allemagne	18 cas, 30 témoins	Cryptorchidie	Chirurgie	HCB	op'DDE, pp'DDE, op'DDD, pp'DDD, op'DDT, pp'DDT, DDTs, PCBs, Parlar 26, Parlar 50, aHCH, bHCH, gHCH, HCHs, cis-nonachlore, trans-nonachlore, cis-chlordane, trans-chlordane, heptachlore, heptachlore exopoxide, pentachlorobenzene pentachloroanilic, HCB	Biomarqueurs : graisse	Pendant l'enfance	NR	Association significative entre la survenue de cryptorchidie et l'exposition aux HCE et HCB

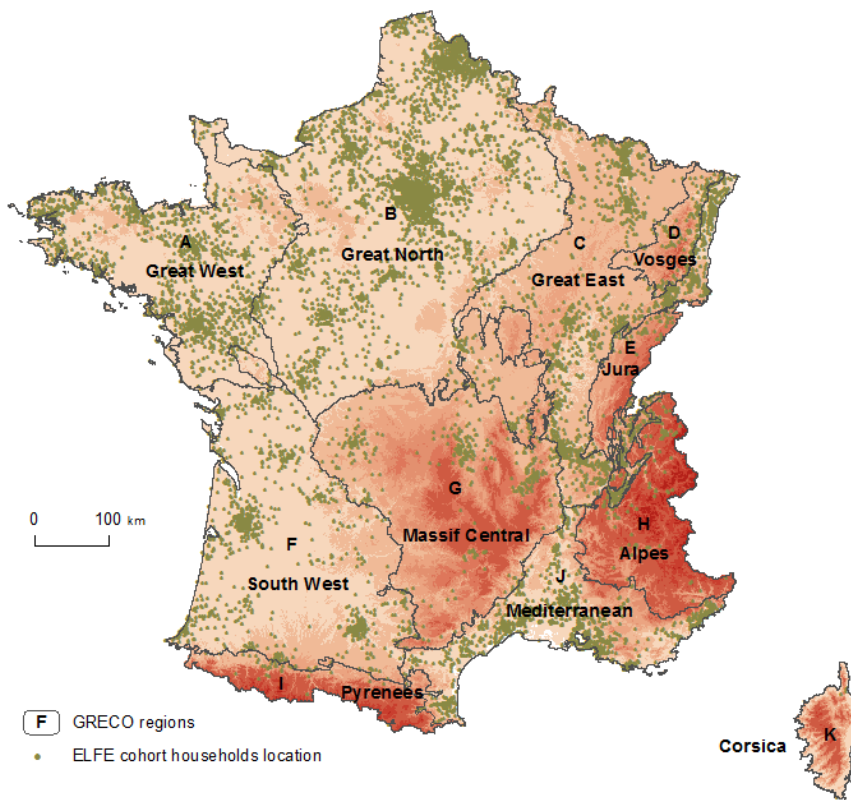
Weidner	1998	Etude cas-témoins	Garçons nés au Danemark entre 1983 et 1992	6177 cas, 23273 témoins	Cryptorchidie	Selon registres	Pesticides	Exposition professionnelle : profession de la mère (jardiniers et agriculteurs)	Année de la conception	Poids à la naissance, âge gestationnel, parité, gémeité, antécédants de fausse couche, âge de sparents, nationalité des parents, statut des parents vis-à-vis de l'emploi, antécédants familiaux de cryptorchidie	Risque augmenté de cryptorchidie lorsque la mère travaille dans le jardinage
Weidner	1998	Etude cas-témoins	Garçons nés au Danemark entre 1983 et 1993	1345 cas, 23273 témoins	Hypospade	Selon registres	Pesticides	Exposition professionnelle : profession de la mère (jardiniers et agriculteurs)	Année de la conception	Poids à la naissance, âge gestationnel, parité, gémeité, antécédants de fausse couche, âge de sparents, nationalité des parents, statut des parents vis-à-vis de l'emploi, antécédants familiaux d'hypospade	Pas d'association significative
Garcia-Rodriguez	1996	Etude écologique	Garçons âgés de 1 à 16 ans entre 1980 et 1991 dans la province de Granada en Espagne	270 cas parmi 502321 personnes-années	Cryptorchidie	Chirurgie	Pesticides	Exposition résidentielle : niveau d'utilisation de pesticides par municipalité/district	Durant l'enfance	Âge, commune de résidence	Risque augmenté de cryptorchidie dans les zones où l'utilisation des pesticides est plus importante
Olshan	1991	Etude cas-témoin nichée	Garçons nés en Colombie-Britannique au Canada de 1952 à 1973	1089 cas, 1990 témoins	Cryptorchidie	Selon registres	Pesticides	Exposition professionnelle : profession du père	Naissance	Âge des parents, ethnie, issues de grossesses précédentes	Pas d'association significative
Olshan	1991	Etude cas-témoin nichée	Garçons nés en Colombie-Britannique au Canada de 1952 à 1974	791 cas, 1447 témoins	Hypospade	Selon registres	Pesticides	Exposition professionnelle : profession du père	Naissance	Âge des parents, ethnie, issues de grossesses précédentes	Risque augmenté d'hypospade chez les fils de : travailleurs dans les exploitations forestières, charpentiers et travailleurs du bois
Restrepo	1990	Etude cas-témoin	Garçons nés de parents travaillant en horticulture en Colombie (date ?)	16 cas, témoins ?	Cryptorchidie	Selon registres + examen	Pesticides	Exposition professionnelle : profession du père ou de la mère en horticulture	Grossesse	NR	Pas d'association significative

8.2 ANNEXE: LEVEL OF PESTICIDE EXPOSURE THROUGH DOMESTIC USE ASSOCIATED WITH THE APPLIER AND FREQUENCY AND FORM OF APPLICATION.

<b>Against crawling insects</b>	Level of exposure
<b>Associated with application frequency:</b>	
Once or twice during the year	0,2
3-11 times yearly	0,4
1-3 times monthly	0,6
1-6 times weekly	0,8
Daily or more often	1
<b>Associated with application form:</b>	
Spray, diffuser	1
Liquid gel, granules or powder	0,66
Bait or trap	0,33
<b>To treat outdoor plants</b>	
<b>Associated with the applier:</b>	
Mother	1
Professional	0,66
Partner or another family member	0,33
<b>Associated to application frequency:</b>	
Once or twice during the year	0,2
3-11 times yearly	0,4
1-3 times monthly	0,6
1-6 times weekly	0,8
Daily or more often	1
<b>Associated with application form:</b>	
Spray	1
Granules or powder	0,66
Watering can	0,33
<b>Against flying insects</b>	
<b>Associated with application frequency:</b>	
Once or twice during the year	0,2
3-11 times yearly	0,4
1-3 times monthly	0,6
1- 6 times weekly	0,8
Daily or more often	1
<b>Associated with application form:</b>	
Spray, mothballs	1
Spiral	0,66
Bait or trap	0,33
<b>Against fleas or ticks</b>	
<b>Associated with the applier:</b>	
Mother	1
Professional	0,66
Partner or another family member	0,33
<b>Associated with application frequency:</b>	
Once or twice during the year	0,2
3-11 times yearly	0,4
1-3 times monthly	0,6
1-6 times weekly	0,8
Daily or more often	1
<b>Associated with application form:</b>	
Spray	1
Bath or immersion, collar, powder, dropper	0,66
Shampoo	0,33

### 8.3 ANNEXE : ELEMENTS COMPLEMENTAIRES POUR LES INDICATEURS GEOGRAPHIQUES D'EXPOSITION AUX PESTICIDES

a) Carte des grandes régions écologiques en France et lieu de résidence des femmes de la cohort nationale Elfe à la naissance



La figure présente les 11 grandes régions agro-écologiques: GW / Great West; B/ Great North; C/ Great East; D/ Vosges (mountains); E/ Jura (mountains); F/South West; G/ Massif Central; H/ Alpes (mountains); I/ Pyrenees (mountains); L/ Mediterranean; K/ Corsica (island).

b) Illustration d'un périmètre autour d'un lieu de résidence (rayon de 500m)



8.4 ANNEXE : LISTE DES PESTICIDES POUR LESQUELS LES QUANTITES VENDUES ONT ETE OBTENUES DE LA BASE NATIONALE DES VENTES (BNV-D) DE 2014 (FRANCE).

Substance	Chemical family	Type	Potential neurotoxic insecticide
Bitertanol	Triazole	Fungicide	
Cyproconazole	Triazole	Fungicide	
Epoxiconazole	Triazole	Fungicide	
Flusilazole	Triazole	Fungicide	
Myclobutanil	Triazole	Fungicide	
Penconazole	Triazole	Fungicide	
Propiconazole	Triazole	Fungicide	
Tebuconazole	Triazole	Fungicide	
Tetraconazole	Triazole	Fungicide	
Triadimenol	Triazole	Fungicide	
Oxamyl	Carbamate	Insecticide	Yes
Chlorpropham	Carbamate	Herbicide	
Phenmedipham	Carbamate	Herbicide	
Prosulfocarb	Carbamate	Herbicide	
Fenoxycarb	Carbamate	Fungicide	
Iprovalicarb	Carbamate	Fungicide	
Mancozeb	Carbamate	Fungicide	
Maneb	Carbamate	Fungicide	
Beta-cyfluthrin	Pyrethroid	Insecticide	Yes
Bifenthrin	Pyrethroid	Insecticide	Yes
Cypermethrin	Pyrethroid	Insecticide	Yes
Deltamethrin	Pyrethroid	Insecticide	Yes
Esfenvalerate	Pyrethroid	Insecticide	Yes
Lambda-cyhalothrin	Pyrethroid	Insecticide	Yes
Tau-fluvalinate	Pyrethroid	Insecticide	Yes
Zeta-cypermethrin	Pyrethroid	Insecticide	Yes
Chlorpyrifos-ethyl	Organophosphate	Insecticide	Yes
Dimethoate	Organophosphate	Insecticide	Yes
Phosmet	Organophosphate	Insecticide	Yes
Pirimiphos-methyl	Organophosphate	Insecticide	Yes
Glufosinate	Organophosphate	Herbicide	
2,4-MCPA	Aryloxyalkanoic acid	Herbicide	
Dichlorprop	Aryloxyalkanoic acid	Herbicide	
MCPB	Aryloxyalkanoic acid	Herbicide	
Mecoprop	Aryloxyalkanoic acid	Herbicide	
Isoxaben	Benzamide	Herbicide	
Propyzamide	Benzamide	Herbicide	
Zoxamide	Benzamide	Fungicide	
Acetamiprid	Neonicotinoid	Insecticide	Yes
Clothianidin	Neonicotinoid	Insecticide	Yes
Imidacloprid	Neonicotinoid	Insecticide	Yes
Clopyralid	Pyridine compound	Herbicide	
Fluroxypyr	Pyridine compound	Herbicide	
Picloram	Pyridine compound	Herbicide	
Kresoxim-methyl	Strobilurin	Fungicide	
Pyraclostrobin	Strobilurin	Fungicide	
Trifloxystrobin	Strobilurin	Fungicide	
Cyprodinil	Anilinopyrimidine	Fungicide	
Pyrimethanil	Anilinopyrimidine	Fungicide	

Acetochlor	Chloroacetamide	Herbicide
Metazachlor	Chloroacetamide	Herbicide
Imazalil	Imidazole	Fungicide
Prochloraz	Imidazole	Fungicide
Fenpropidin	Morpholine	Fungicide
Spiroxamine	Morpholine	Fungicide
Oxadiargyl	Oxidiazole	Herbicide
Oxadiazon	Oxidiazole	Herbicide
Captan	Phthalimide	Fungicide
Folpet	Phthalimide	Fungicide
		Plant growth
Chloromequat chloride	Quarternary ammonium compound	regulator
Mediquat chloride	Quarternary ammonium compound	Fungicide
Metamitron	Triazinone	Herbicide
Metribuzin	Triazinone	Herbicide
Isoproturon	Urea	Herbicide
Linuron	Urea	Herbicide
Napropamide	Alkanamide	Herbicide
2,4-D	Alkylchlorophenoxy	Herbicide
Diclofop	Aryloxyphenoxypropionate	Herbicide
Thiabendazole	Benzimidazole	Fungicide
Ethofumesate	Benzofuran	Herbicide
Diquat	Bipyridylum	Herbicide
Diflufenican	Carboxamide	Herbicide
Chlorothalonil	Chloronitrile	Fungicide
Cycloxydim	Cyclohexanedione	Herbicide
Iprodione	Dicarboximide	Fungicide
Pendimethalin	Dinitroaniline	Herbicide
Aclonifen	Diphenyl ether	Herbicide
		Plant growth
Ethephone	Ethylene generator	regulator
Bromoxynil	Hydroxybenzonitrile	Herbicide
Clomazone	Isoxazolidinone	Herbicide
Spinosad	Macrolide	Insecticide
Flufenacet	Oxyacetamide	Herbicide
Metalaxyl-M	Phenylamide	Fungicide
Glyphosate	Phosphonoglycine	Herbicide
Chloridazon	Pyridazinone	Herbicide
Bupirimate	Pyrimidinol	Fungicide
Lenacile	Uracil	Herbicide

Données mises à dispositions par l’Ineris, gestionnaire de la BNV-d. Additionnellement, les substances suivantes ont été demandées mais les données n’ont pas été obtenues : azoxystrobin, bifenox, boscalid, chlorpyrifos-méthyl, chlortoluron, cyfluthrine, dimetachlor, fenhexamid, gamma-cyhalothrin, propargite, thiobencarb.

## 8.5 ANNEXE: PARENTS COMPOUNDS CONSIDERED IN ANALYSES FOR EACH METABOLITE.

Metabolite	Parents compounds considered to assess the possible non-occupational exposure sources
Pentachlorophenol	Parathion, Parathion-ethyl, Parathion-methyl
TCPy	Chlorpyrifos-ethyl, Chlorpyrifos-methyl
DEP	Chlorethoxyphos, Chlorpyrifos-ethyl, Coumaphos, Diazinon, Disulfoton, Ethion, Parathion, Phorate, Sulfotepp, Terbufos
DETP	Chlorethoxyphos, Chlorpyrifos-ethyl, Coumaphos, Diazinon, Disulfoton, Ethion, Parathion, Phorate, Sulfotepp, Terbufos
IMPy	Diazinon
DMP	Azinphos-methyl, Chlorpyrifos-methyl, Dichlorvos, Dicrotophos, Dimethoate, Fenitrothion, Fenthion, Isazaphos-methyl, Malathion, Methidathion, Parathion-methyl, Naled, Oxydemeton-methyl, Phosmet, Pirimiphos-methyl, Temephos, Tetrachlorvinphos
3Me4NP	Fenitrothion
3-PBA	Cypermethrine, Deltamethrine, Permethrine, Esfenvalreate, Cyfluthrine, Fenpropathrin, Tralomethrine, Cyphenothrin, τ-fluvalinate, Phenothrine
Cl <sub>2</sub> CA	Cypermethrin, Permethrin, Cyfluthrin
Fipronil sulfone	Fipronil

## 8.6 ANNEXE: POSSIBLE EXPOSURE SOURCES CONSIDERED FOR EACH PARENT COMPOUND OF THE METABOLITES IN ANALYSES.

	Azinphos- methyl	Chlorpyrifos- methyl	Chlorpyrifos- ethyl	Diazinon	Dichlorvos	Dimethoate	Ethion	Fenitrothion	Fenthion	Malathion	Phosmet	Pirimiphos- methyl	Tetrachlorvinph	Cyfluthrin	Cyphenothrin	Deltamethrin	Esfenvalerate	Phenothrin	τ-fluvalinate
	Organophosphorous												Pyrethroids						
<b>a. Potential sources of exposure to pesticides considered in main analyses</b>																			
Domestic uses of pesticides products:																			
Against flying insects	X	X	X	X	X					X			X	X	X	X		X	
Against crawling insects	X	X	X	X	X					X			X	X	X	X		X	
Against fleas and ticks			X	X				X	X				X			X		X	
Crops acreage within 1000-m around home:																			
Wheat														X	X	X			X
Corn	X													X	X				
Barley														X	X				
Other cereals														X	X				
Peas						X								X	X	X			X
Orchards	X					X					X				X	X			X
Vineyards	X	X				X								X	X	X			X
Other industrial crops						X								X	X	X			X
Flower vegetables	X													X	X	X			X
Food:																			
Fruits and vegetables	X	X		X	X	X	X			X				X	X				X
Cereals		X								X		X			X				X
Meat			X																
Other sources:																			
Smocking														X	X	X	X	X	X
<b>b. Indicators in supplementary analyses</b>																			
Agricultural applications within 1000-m around home:																			
Chlorpyrifos-ethyl	X																		
Dimethoate					X														
Phosmet											X								
Cyfluthrin														X					
Esfenvalerate															X				
Tau-fluvalinate																			X



## 8.7 ANNEXE: DONNEES SUPPLEMENTAIRES DU CHAPITRE 3

**Table A8.7.1: Main characteristics of the population for the two French regions.**

	Northeastern France (n=182)		Southwestern France (n=129)	
	N	%	N	%
Maternal characteristics :				
Age <sup>1</sup>				
< 25 years	27	14,9%	25	17,1%
25-30 years	63	34,8%	81	34,9%
30-35 years	60	33,1%	66	31,0%
> 35 years	31	17,1%	43	17,1%
Educational level <sup>1</sup>				
< Bacculaureate	41	22,7%	40	24,0%
Bacculaureate	41	22,7%	47	20,9%
> Bacculaureate	99	54,7%	128	55,0%
Pre-pregnancy BMI <sup>1</sup>				
< 18.5 kg/m <sup>2</sup>	14	7,7%	11	8,5%
18.5-25 kg/m <sup>2</sup>	118	65,2%	145	66,6%
25-35 kg/m <sup>2</sup>	33	18,2%	43	17,8%
> 35 kg/m <sup>2</sup>	16	8,8%	16	7,0%
Nulliparous <sup>1</sup>	77	42,5%	119	43,4%
Smoking during pregnancy <sup>2</sup>	46	25,4%	50	25,8%
Season of recruitment				
Summer	50	27,5%	56	20,9%
Autumn	61	33,5%	82	38,8%
Winter	71	39,0%	77	40,3%
Proportion of 500m buffer around household covered by urbanized land <sup>3</sup>				
< 30%	48	27,4%	65	38,0%
30-70%	72	41,1%	88	36,4%
> 70%	55	31,4%	62	25,6%

<sup>1</sup> One missing value for Northern women

<sup>2</sup> One missing value for Northern women and one missing value for Southern women

<sup>3</sup> Seven missing values for Northern women and height missing values for Southern women

**Table A8.7.2: Description of the 28 pesticides and metabolites frequently measured in hair for the two French regions.**

	Northern women					Southern women				
	Lowest detected value pg/mg	Number of detections n (%)	P25 pg/mg	P50 pg/mg	P75 pg/mg	Lowest detected value pg/mg	Number of detections n (%)	P25 pg/mg	P50 pg/mg	P75 pg/mg
<i>Organochlorine</i>										
γ-HCH (lindane)	0.248	182 (100%)	1.15	1.62	2.31	0.318	129 (100%)	1.09	1.57	2.04
Hexachlorobenzene	0.019	182 (100%)	0.08	0.10	0.13	0.279	129 (100%)	0.13	0.18	0.22
α-Endosulfan	0.013	164 (92%)	0.08	0.13	0.22	0.015	122 (92%)	0.13	0.22	0.41
Pentachlorophenol <sup>a</sup>	0.434	181 (100%)	4.27	10.33	27.67	0.415	122 (100%)	4.90	9.85	28.68
<i>Organophosphorus</i>										
p-Nitrophenol <sup>a</sup>	3.091	181 (100%)	7.63	10.99	17.20	3.661	129 (100%)	11.42	18.84	23.47
TCPy <sup>a</sup>	0.141	179 (100%)	1.56	2.90	8.03	0.162	129 (100%)	1.14	2.54	4.33
DEP <sup>a</sup>	0.441	172 (98%)	2.44	4.76	7.99	2.769	129 (100%)	11.29	22.06	37.39
DETP <sup>a</sup>	0.048	174 (97%)	0.55	1.17	2.33	0.032	127 (97%)	0.47	0.72	1.35
IMPy <sup>a</sup>	0.063	177 (97%)	0.36	0.67	1.65	0.067	123 (97%)	0.42	0.68	1.22
DMP <sup>a</sup>	0.106	150 (84%)	0.60	1.48	3.95	0.029	118 (84%)	0.38	0.92	3.81
3Me4NP <sup>a</sup>	0.072	143 (82%)	0.35	0.81	1.45	0.055	112 (82%)	0.38	0.83	1.33
<i>Pyrethroids</i>										
Permethrin	1.281	170 (95%)	18.16	36.04	96.36	3.646	125 (95%)	21.43	44.80	95.52
Cypermethrin	0.165	150 (83%)	0.68	1.30	3.47	0.077	109 (83%)	0.35	1.72	4.58
3-PBA <sup>a</sup>	0.209	181 (100%)	0.69	1.43	3.99	0.216	129 (100%)	0.96	2.11	4.36
Cl <sub>2</sub> CA <sup>a</sup>	0.248	179 (99%)	1.41	3.20	7.68	0.390	128 (99%)	1.50	3.90	9.01
<i>Carbamates</i>										
Carbendazim	0.271	182 (100%)	0.42	0.60	1.12	0.297	128 (100%)	0.49	0.76	1.24
<i>Dinitroanilines</i>										
Trifluralin	0.003	182 (100%)	0.11	0.14	0.18	0.020	129 (100%)	0.09	0.13	0.16
<i>Thiocarbamates</i>										
Prosulfocarb	0.051	182 (100%)	0.17	0.31	0.62	0.051	128 (100%)	0.16	0.26	0.53
<i>Phenylpyrazoles</i>										
Fipronil	0.028	156 (87%)	0.72	2.16	15.31	0.040	114 (87%)	0.81	2.75	10.86
Fipronil sulfone <sup>a</sup>	0.039	179 (99%)	0.39	1.88	9.08	0.074	128 (99%)	0.67	3.14	12.88
<i>Acid herbicides</i>										
2,4-D	0.113	165 (97%)	0.48	0.75	1.25	0.146	126 (97%)	0.47	0.68	1.04
MCPA	0.210	167 (97%)	0.50	1.63	1.35	0.227	123 (97%)	0.47	0.76	1.29
Mecoprop	0.051	161 (93%)	0.19	0.26	0.43	0.047	117 (93%)	0.18	0.31	0.48
<i>Azoles</i>										
Thiabendazole	0.028	164 (90%)	0.30	0.82	2.77	0.041	116 (90%)	0.28	0.99	2.83
Oxadiazon	0.027	156 (85%)	0.10	0.21	0.34	0.042	108 (85%)	0.11	0.19	0.31
Propiconazole	0.107	126 (71%)	<LOD	1.07	2.23	0.094	95 (71%)	<LOD	0.99	2.14
<i>Triazines</i>										
Terbutryn	0.024	146 (78%)	0.17	0.31	0.63	0.031	94 (78%)	0.14	0.29	0.59
<i>Amide pesticides</i>										
Metolachlor	0.008	134 (76%)	0.03	0.05	0.06	0.012	103 (76%)	0.03	0.04	0.07

<sup>a</sup> Pesticides metabolites; some can have multiple parent compounds.

**Table A8.7.3: Non-occupational estimated exposure to pesticides, by sources, for the two French regions.**

	Northern France (n= 182)		Southern France (n=129)	
	N	%	N	%
<b>Scores of domestic use for pesticide products:</b>				
Against fleas and ticks				
0	86	57,33	58	56,31
0-1.5	32	21,33	25	24,27
> 1.5	32	21,33	20	19,42
Missing in total sample	32		26	
Against flying insects				
0	116	75,82	70	67,31
0-1.2	22	14,38	14	13,46
> 1.2	15	9,8	20	19,23
Missing in total sample	29		25	
Against crawling insects				
0	133	86,93	80	76,92
> 0	20	13,07	24	23,08
Missing in total sample	29		25	
To treat outdoor plants				
0	118	77,63	78	75
> 0	34	22,37	26	25
Missing in total sample	30		25	
<b>Crop acreage within 1000m around home<sup>1</sup>:</b>				
Wheat				
0 ha	32	22,07	34	37,36
0-16.9 ha	48	33,1	37	40,66
> 16.9 ha	65	44,83	20	21,98
Corn				
0 ha	61	42,07	35	38,46
0-8.9 ha	51	35,17	19	20,88
> 8.9 ha	33	22,76	37	40,66
Barley				
0 ha	47	32,41	47	51,65
0-7.8 ha	38	26,21	33	36,26
> 7.8 ha	60	41,38	11	12,09
Miscellaneous other cereals				
0 ha	97	66,9	39	42,86
0-3.3 ha	28	19,31	22	24,18
> 3.3 ha	20	13,79	30	32,97
Rapeseed				
0 ha	56	38,62	72	79,12
0-10.2 ha	41	28,28	13	14,29
> 10.2 ha	48	33,1	6	6,59
Peas				
0 ha	122	84,14	77	84,62
> 0 ha	23	15,86	14	15,38
Orchards				
0 ha	123	84,83	80	78,02
> 0 ha	22	15,17	11	21,98
Vineyards				
0 ha	123	84,83	64	70,33
0-12.0 ha	9	6,21	15	16,48
> 12.0 ha	13	8,97	12	13,19
Other industrial crops				
0 ha	125	86,21	88	96,7
> 0 ha	20	13,79	3	3,3
Legumes				
0 ha	125	86,21	74	81,32
> 0 ha	20	13,79	17	18,68

**Table A8.7.3 (continued)**

	Northern France (n= 182)		Southern France (n=129)	
	N	%	N	%
<b>Food intakes:</b>				
Fruits and vegetables consumption				
< 3 times per day	52	31,71	41	35,34
3-5 times per day	65	39,63	28	24,14
> 5 times per day	47	28,66	47	40,52
Missing in total sample	18		13	
Cereals consumption				
< 3 times per day	99	60,37	68	58,62
3-4 times per day	49	29,88	31	26,72
> 4 times per day	16	9,76	17	14,66
Missing in total sample	18		13	
Meat products consumption				
< Once per day	66	40,24	38	32,76
Once or twice per day	83	50,61	64	55,17
> Twice per day	15	9,15	14	12,07
Missing in total sample	18		13	

1: n= 133 in Northern France and n=82 in Southern France women.

**Table A8.7.4: Agricultural application of pesticides estimated within 1000m buffer around households**

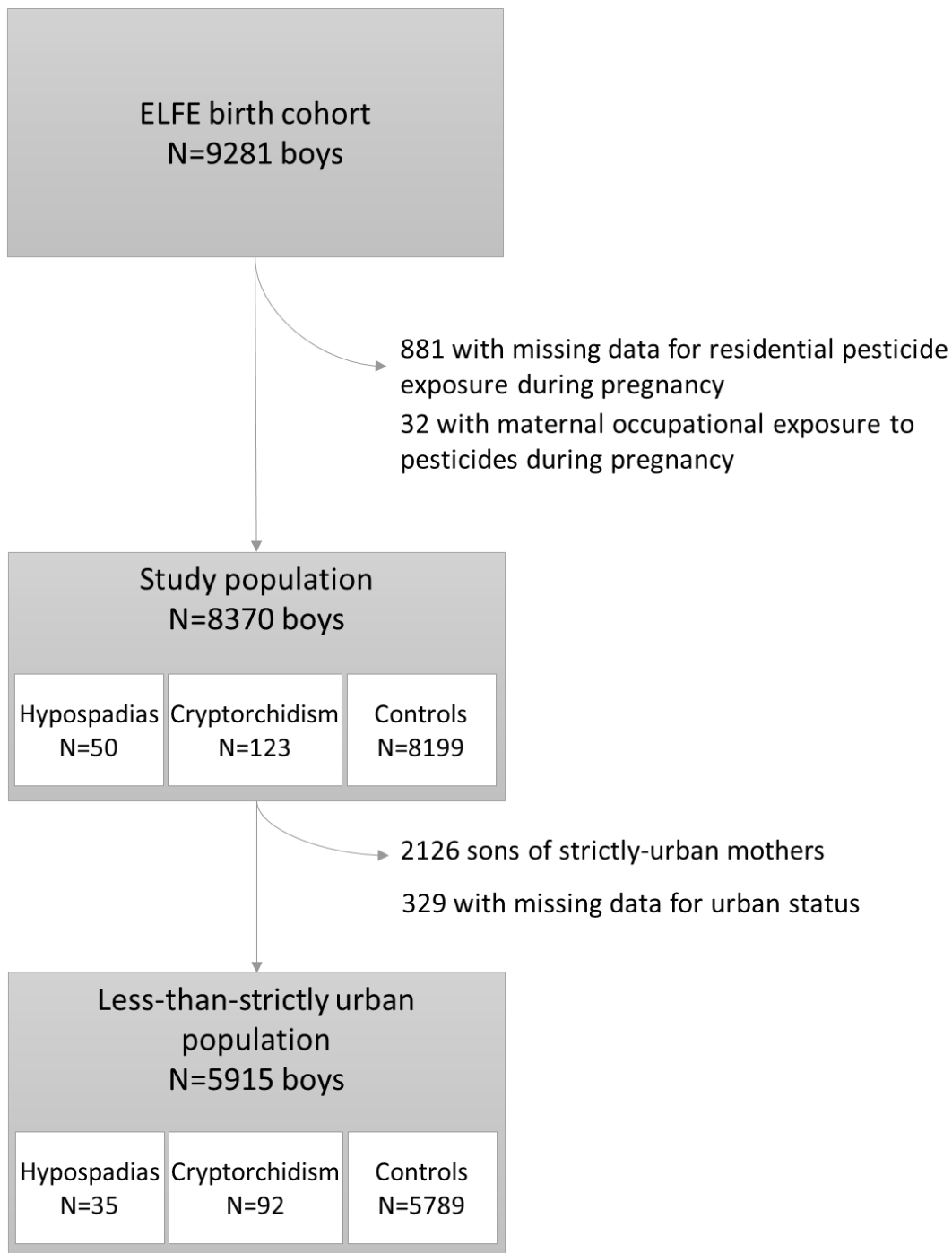
	Total sample (n=311)		With complete exposure data (n=215)	
	N	%	N	%
Agricultural application within 1000-m around home <sup>1</sup> :				
Chlorpyrifos-ethyl				
< 25.7 g	79	33,5%	72	33,5%
25.7-31.4 g	78	33,1%	71	33,0%
> 31.4 g	79	33,5%	72	33,5%
Dimethoate				
0 g	203	86,0%	185	86,0%
>0 g	33	14,0%	30	14,0%
Phosmet				
0 g	215	91,1%	196	91,2%
>0 g	21	8,9%	19	8,8%
Cypermethrin				
< 26.7 g	79	33,5%	69	32,1%
26.7-430.1 g	78	33,1%	72	33,5%
> 430.1	79	33,5%	74	34,4%
Cyfluthrin				
0 g	115	48,7%	104	48,4%
0-13.7 g	61	25,8%	55	25,6%
> 13.7 g	60	25,4%	56	26,0%
Esfenvalerate				
0 g	132	55,9%	121	56,3%
0-44.3 g	52	22,0%	48	22,3%
> 44.3 g	52	22,0%	46	21,4%
τ-fluvalinate				
0 g	137	58,1%	126	58,6%
0-73.1 g	50	21,2%	45	20,9%
> 73.1 g	49	20,8%	44	20,5%
Prosulfocarb				
0 g	186	78,8%	168	78,1%
0-6334.3 g	25	10,6%	22	10,2%
> 6334.3 g	25	10,6%	25	11,6%
2,4-D				
0 g	159	67,4%	145	67,4%
0-305.2 g	39	16,5%	36	16,7%
> 305.2 g	38	16,1%	34	15,8%
MCPA				
< 230.0 g	79	33,5%	68	31,6%
230.0-2548.7 g	78	33,1%	75	34,9%
> 2548.7 g	79	33,5%	72	33,5%
Propiconazole				
< 36.4 g	79	33,5%	69	32,1%
36.4-789.7 g	78	33,1%	74	34,4%
> 789.7 g	79	33,5%	72	33,5%

**Table A8.7.2: Associations between pesticides and metabolites concentration in hair and estimated agricultural application of pesticides within 1000-m around household (n =234).**

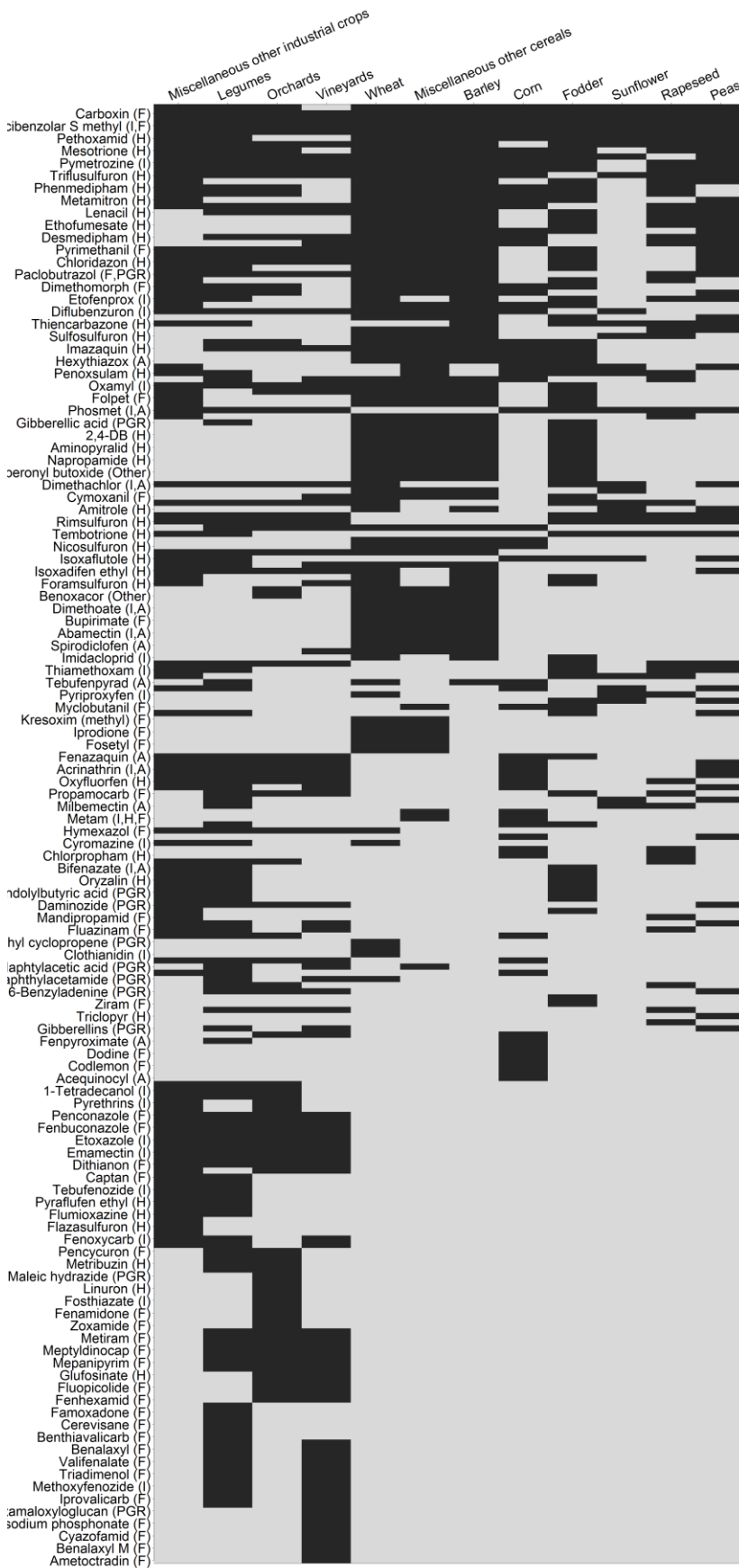
Family: Active substance: Modele type:	Organophosphorus				Pyrethroids		
	TCPy <sup>a</sup>	DEP <sup>a</sup>	DETP <sup>a</sup>	DMP <sup>a</sup>	Cypermethrin	3-PBA <sup>a</sup>	Cl <sub>2</sub> CA <sup>a</sup>
	Linear	Tobit	Tobit	Tobit	Tobit	Linear	Tobit
	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)
<b>Agricultural application within 1000-m around home<sup>1</sup>:</b>							
Chlorpyrifos-ethyl 25.7-31.4 g vs. < 25.7 g > 31.4 g vs. < 25.7 g	not selected	not selected	not selected				
Dimethoate >0 g vs. 0 g				not selected			
Phosmet 0-13.5 g vs. 0 g				not selected			
Cypermethrin 26.7-430.1 g vs. < 26.7 g > 430.1 g vs. < 26.7 g					not selected	-0.23 [-0.62;0.17] 0.30 [-0.10;0.69]	not selected
Cyfluthrine 0-13.7 g vs. < 0 g > 13.7 g vs. 0 g						not selected	not selected
Esfenvalreate 0-44.3 g vs. 0 g > 44.3 g vs. 0 g						not selected	
τ-fluvalinate 0-73.1 g vs. 0 g > 73.1 g vs. 0 g						not selected	

Family: Active substance: Modele type:	Thiocarbamates	Acid herbicides		Azoles
	Prosulfocarb	2,4-D	MCPA	Propiconazole
	Linear	Tobit	Tobit	Tobit
	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)	β [95% CI] (log-scale, pg/mg)
<b>Agricultural application within 1000-m around home<sup>1</sup>:</b>				
Prosulfocarb 0-6334.3 g vs. 0 g > 6334.3 g vs. 0 g	0.34 [-0.05;0.74] <b>0.56 [0.19;0.94]</b>			
2,4-D 0-305.2 g vs. 0 g > 305.2 g vs. 0 g		-0.27 [-0.60;0.07] <b>0.29 [-0.05;0.62]</b>		
MCPA 230.0-2548.7 g vs. < 230.0 g > 2548.7 g vs. < 230.0 g			-0.02 [-0.30;0.25] 0.24 [-0.04;0.52]	
Propiconazole 36.4-789.7 g vs. 36.4 g > 789.7 g vs. 36.4 g				not selected

**Figure A8.8.1: Flow chart of the study population.**



**Figure A8.8.2: Agricultural use authorisations for 238 pesticides in France, 2011.**

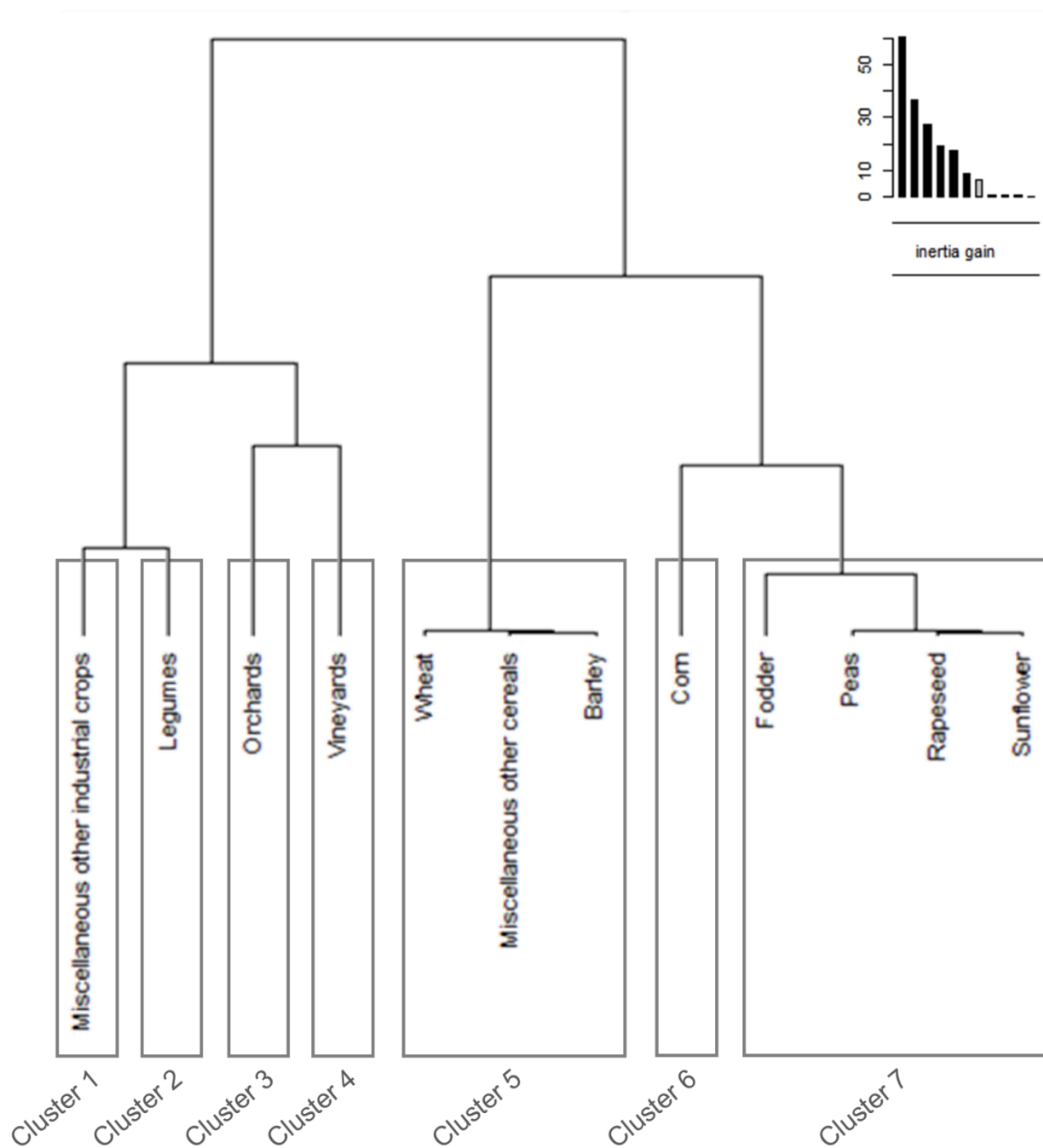


I: insecticide, H: herbicide, F: fungicide, A: acaricide, PGR: plant growth regulator  
 Authorizations are reported in black according to the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> <https://ephy.anses.fr/> accessed in January, 2018.



**Figure A8.8.3: Hierarchical clustering of principal components of 12 crop types according to the agricultural use authorisations of pesticides in France, 2011.**



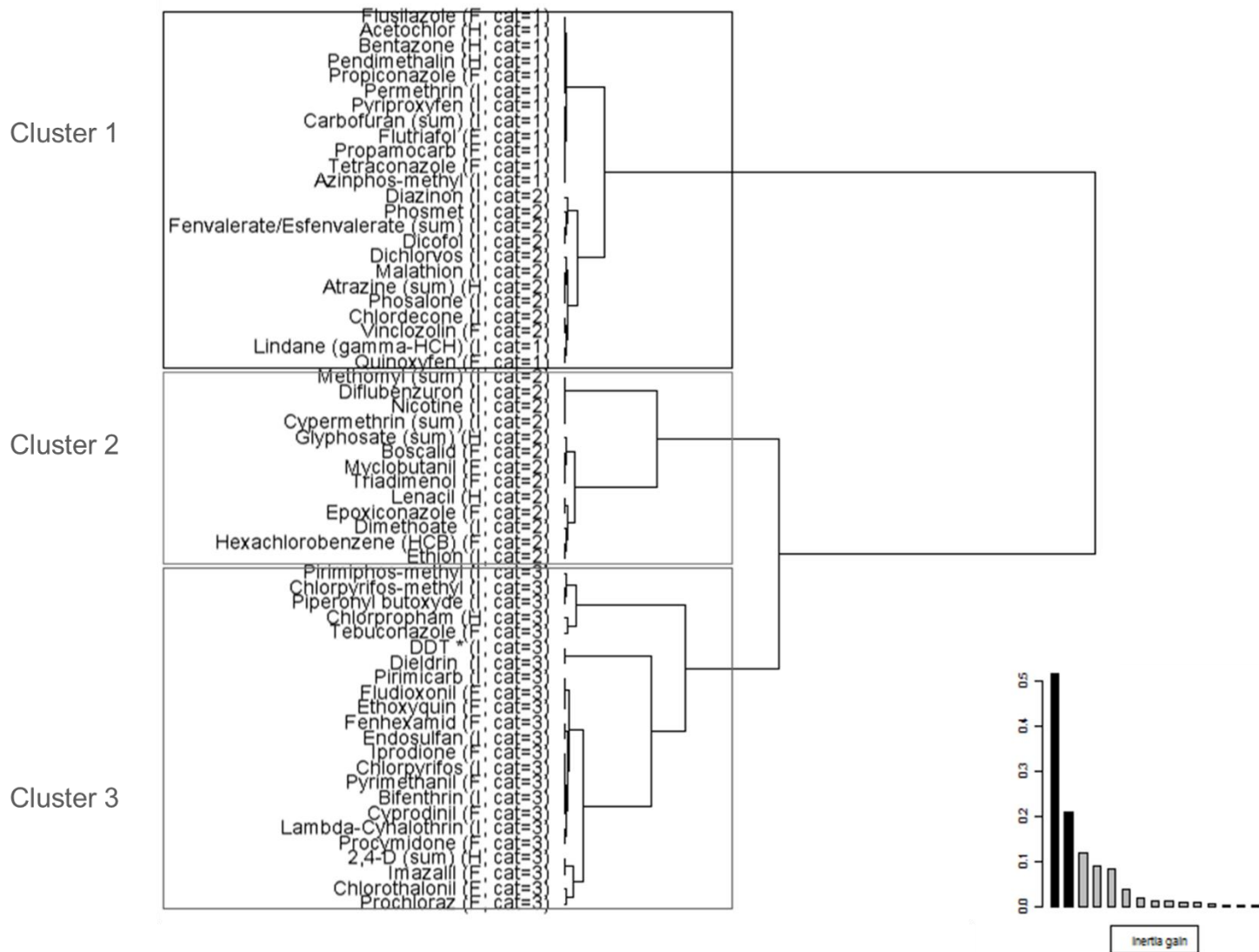
Hierarchical clustering on principal components<sup>3</sup> was conducted in R software with the FactoMineR package.<sup>4</sup>  
 Authorisations of pesticides in France, 2011 according to the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety.<sup>5</sup>

<sup>3</sup> Husson, F., Josse, A.J., Jérôme, A., Agrocampus, P., 2010. Technical Report-Agrocampus Principal component methods-hierarchical clustering-partitional clustering: why would we need to choose for visualizing data? Rennes.

<sup>4</sup> Lê, S., Josse, J., Husson, F., 2008. FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. J. Stat. Softw. 25, 1–18. <https://doi.org/10.18637/jss.v025.i01>

<sup>5</sup> <https://ephy.anses.fr/> accessed in January, 2018.

**Figure A8.8.4: Hierarchical clustering on principal components of maternal dietary intake of 60 active pesticide ingredients during pregnancy**



I: insecticide, H: herbicide, F: fungicide. Dietary intakes in  $\mu\text{g}/\text{day}$  have been categorized according to their exposure frequency: equal to 0 and  $>0$  if  $\leq 20\%$  (cat=1); equal to 0,  $\leq$  the median and  $>$  the median if between 20% and 67% (cat=2), in tertiles if  $> 67\%$  (cat=3).

Hierarchical clustering on principal components (HCPC)<sup>6</sup> was lead in R software with FactoMineR package<sup>7</sup> based on a Multiple Correspondence Analysis (MCA) with the 60 active pesticide ingredients as statistical individuals and the 7146 boys of the study population with available data for chronic dietary exposure as statistical variables. The clustering finally reflect the rates of exposure frequencies: the 24 pesticides active ingredients that compose the cluster 1 are those which are the less frequent in the diet of the women, the 13 pesticides active ingredients of the cluster 2 are characterized by intermediate exposure frequencies and the cluster 3 is gathering the 23 pesticides active ingredients the most frequents in the diet of the women. Our

<sup>6</sup> Husson, F., Josse, A.J., Jérôme, A., Agrocampus, P., 2010. Technical Report-Agrocampus Principal component methods-hierarchical clustering-partitional clustering: why would we need to choose for visualizing data? Rennes.

<sup>7</sup> Lê, S., Josse, J., Husson, F., 2008. FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. J. Stat. Softw. 25, 1-18. <https://doi.org/10.18637/jss.v025.i01>

adjustment strategy considered the molar sums of each cluster with the aim of assessing prenatal dietary exposure to distinct mixtures of potentially harmful pesticides.

The parangons (individuals that are the closest of the center of the cluster on the factorial map) are: Chlordecone (main contributor of dietary exposure <sup>8</sup>: starchy vegetables), Vinclozolin (apples/pears) and Lindane or gamma-HCH (poultry) for cluster 1; Triadimenol (grapes, tea and exotic fruits), Myclobutanil (grapes and strawberries/raspberries) and Glyphosate (cereals) for cluster 2; Fenhexamid (grapes and strawberries/raspberries), Endosulfan (strawberries/raspberries, melon and tea) and Procymidone (raw vegetables and lettuce) for cluster 3.

Of the 105 active substances to which more than 10% of the study population is exposed by their diet, these 60 active pesticide ingredients have been identified as potentially at risk of male genital deformities, either in the literature or on an official list of potential endocrine-disrupting substances, according to different official sources: i/ the list of 60 suspected endocrine disruptors substances published in 2000 by the EU; ii/ the 2012 report published by the WHO “assessment of the state of the science of endocrine disruptors”; iii/ the list of 582 commercial pesticide products suspected to contain endocrine disrupting components published by the French government in 2017; The Endocrine Disruption Exchange (TEDX) list of 1428 suspected endocrine disrupting substances updated in 2017.

The 45 other active pesticide ingredients to which more than 10% of the study population is exposed by diet are: 2-Phenylphenol, Acetamiprid, Acrinathrin, Antraquinone, Azoxystrobin, Bromadiolone, Bupirimate, Buprofezin, Carbendazim, Carbetamide, Chlorfenapyr, Chlorfenvinphos, Chlorthal-dimethyl, Clopyralid, Cyromazine, Dimethachlor, Dinoterbe, Diphenylamine, Dithiocarbamates, DNOC, Ethidimuron (sulfodiazole), Fenbuconazole, Fenpropimorph, Fenuron, Flazasulfuron, Glufosinate-ammonium, Imidacloprid, Isoxaben, Kresoxim-methyl, Mepanipyrim, Metalaxyl M, Nicosulfuron, Oxadixyl, Penconazole, Propargite, Propoxur, Prosulfocarb, Spiroxamine, Sulfosulfuron, Sulphur, Tebufenpyrad, Teflubenzuron, Tetradifon, Thiabendazole, Triflumuron

---

<sup>8</sup> De Gavelle E, De Lauzon-Guillain B, Charles M-A, *et al.* Chronic dietary exposure to pesticide residues and associated risk in the French ELFE cohort of pregnant women. *Environ Int* 2016;**92-93**:533-42. doi:10.1016/j.envint.2016.04.007

**Table A8.8.1: Association between molar sum of dietary intake of pesticide active-ingredient clusters and the risk of hypospadias and cryptorchidism.**

Molar sum (Continuous ( $10^{-12}$ mol/day) of dietary intake of pesticides from:	Risk of hypospadias		Risk of cryptorchidism	
	OR*	95% CI	OR*	95% CI
Cluster 1	1.06	[0.92;1.25]	0.96	[0.88;1.05]
Cluster 2	<b>1.45</b>	<b>[1.11;1.91]</b>	1.00	[0.85;1.18]
Cluster 3	<b>1.98</b>	<b>[1.25;3.97]</b>	0.90	[0.64;1.25]

\* Crude association from logistic regression models.

Associations that are statistically significant ( $P < 0.05$ ) are given in bold.

**Table A8.8.2: Supplementary characteristics of the study population.**

		Cases				Controls	
		Hypospadias (n=50)		Cryptorchidism (n=123)		(n=8199)	
<i>Pregnancy characteristics:</i>							
High blood pressure :	No	48	96.0%	115	93.5%	7582	92,5%
	Yes	2	4.0%	5	4.1%	380	4,6%
	Missing	0	0.0%	3	2.4%	237	2,9%
Diabetes:	No	40	80.0%	104	84.6%	7079	86,3%
	Yes	9	18.0%	13	10.6%	679	8,3%
	Missing	1	2.0%	6	4.9%	441	5,4%
Parity:	0	22	44.0%	50	40.7%	3580	43,7%
	>0	28	56.0%	72	58.5%	4605	56,2%
	Missing	0	0.0%	1	0.8%	14	0,2%
Gravidity:	0	14	28.0%	41	33.3%	2532	30,9%
	>0	36	72.0%	81	65.9%	5663	69,1%
	Missing	0	0.0%	1	0.8%	4	0,0%
<i>Newborn characteristics:</i>							
Preterm birth:	No	47	94.0%	113	91.9%	7702	93,9%
	Yes	3	6.0%	10	8.1%	437	5,3%
	Missing	0	0.0%	0	0.0%	60	0,7%
Low birth weight (<1500 g):	No	47	94.0%	115	93.5%	7796	95,1%
	Yes	3	6.0%	7	5.7%	336	4,1%
	Missing	0	0.0%	1	0.8%	67	0,8%
Small for gestational age (<10th percentile):	No	43	86.0%	113	91.9%	7406	90,3%
	Yes	7	14.0%	9	7.3%	680	8,3%
	Missing	0	0.0%	1	0.8%	113	1,4%

**Table A8.8.3: Main characteristics of the less-than-strictly urban controls.**

		Strictly urban controls		Less-than-strictly urban controls	
		<i>(n=2088)</i>		<i>(n=5789)</i>	
		N or Q2	% or Q1;Q3	N or Q2	% or Q1;Q3
<i>Maternal characteristics:</i>					
Age:	< 25	223	10,7%	1005	12,3%
	≥ 25 and < 30	597	28,7%	2614	32,0%
	≥ 30 and < 35	777	37,3%	2894	35,4%
	≥ 35	484	23,3%	1661	20,3%
	Missing	7		26	
Education:	< Baccalaureate	291	13,9%	1452	17,7%
	Baccalaureate	315	15,1%	1645	20,1%
	> Baccalaureate	1482	71,0%	5098	62,2%
	Missing	0		4	
Work status:	Unemployed	417	20,5%	1629	20,3%
	Employed	1614	79,5%	6381	79,7%
	Missing	57		189	
Prepregnancy BMI:	Continuous	21.9	20.0;25.0	22.23	20.2;25.5
	Missing	37		97	
Region of residence:	Ile-de-France	812	38,9%	1539	18,8%
	Northwest	267	12,8%	1676	20,4%
	Southwest	138	6,6%	862	10,5%
	Southeast	435	20,8%	1851	22,6%
	Northeast	436	20,9%	2270	27,7%
	Missing	0		0	
<i>Pregnancy characteristics:</i>					
Smoking:	No	1701	82,7%	6446	79,3%
	Yes	356	17,3%	1679	20,7%
	Missing	31		74	
Birth season:	Spring	334	16,0%	1294	15,8%
	Summer	518	24,8%	2053	25,0%
	Fall	606	29,0%	2349	28,6%
	Winter	630	30,2%	2503	30,5%
	Missing	0		0	
<i>Household characteristics:</i>					
Number of people in household:	≤ 3	991	48,1%	3244	42,3%
	4	707	34,3%	2798	36,5%
	5	250	12,1%	1159	15,1%
	> 5	111	5,4%	468	6,1%
	Missing	29		530	

**Table A8.8.3 (Continued)**

		Strictly urban controls (n=2088)		Less-than-strictly urban controls (n=5789)	
		N or Q2	% or Q1;Q3	N or Q2	% or Q1;Q3
<u>Molar sum of prenatal dietary intake of pesticides:</u>					
From cluster 2 :	Continuous (10 <sup>-12</sup> mol/day)	11.4	6.2;29.1	11.2	6.1;29.1
	Missing	515		1655	
From cluster 3 :	Continuous (10 <sup>-12</sup> mol/day)	230.7	162.6;344.1	217.2	153.1;314.5
	Missing	515		1655	
<u>Domestic pesticide use score:</u>					
To treat outdoor plants	0	1924	93,6%	5935	86,2%
	> 0	131	6,4%	954	13,8%
	Missing	33		1310	
Against crawling insects	0	1710	82,0%	5866	84,0%
	> 0	375	18,0%	1115	16,0%
	Missing	3		1218	
Against flying insects	0	1659	79,6%	5276	75,6%
	> 0 & ≤ 1.20	220	10,6%	878	12,6%
	> 1.20	205		828	11,9%
	Missing	4		1217	
Against fleas and ticks	0	1702	86,0%	4934	73,3%
	> 0 & ≤ 1.53	141	7,1%	994	14,8%
	> 1.53	137	6,9%	801	11,9%
	Missing	108		1470	

**Table A8.8.4: Risk of hypospadias associated with selected sources of residential pesticide exposure during pregnancy in a sensitivity analysis restricted to the most reliable cases.**

		Complete population			Less-than-strictly urban population		
		Range of imputed case/control ratios	OR*	95% CI	Range of imputed case/control ratios	OR*	95% CI
		(Global: 30/8199=3.7‰)			(Global: 21/5789=3.6‰)		
<u>Domestic pesticide use score:</u>							
Against fleas and ticks	0	2.7-3.3‰	Reference		2.1-2.9‰	Reference	
	> 0 & ≤ 1.53	4.3-6.1‰	1.69	[0.67;4.28]	5.1-7.2‰	2.37	[0.84;6.70]
	> 1.53	4.8-7.1‰	<b>1.83</b>	<b>[0.68;5.02]</b>	4.8-7.6‰	<b>2.24</b>	<b>[0.68;7.42]</b>
<u>Crop acreage within 1000-m radius of homes:</u>		Not studied for the complete population					
Vineyards	0				4.3-4.3‰	Reference	
	> 0				0.9-0.9‰	0.18	[0.02;1.34]
Other industrial crops	0				4.0-4.0‰	Reference	
	> 0				1.8-1.9‰	0.40	[0.09;1.74]

\* Logistic regression model adjusted for maternal smoking status during pregnancy, prepregnancy BMI, and chronic dietary exposure to pesticides. The prenatal sources of residential pesticides exposure included in the model have been selected in a first step based on separate association. For comparison, associations that are statistically significant (P < 0.05) in the main analysis are given in bold.



**Table A8.8.5 : Risk of cryptorchidism associated with selected sources of residential pesticide exposure during pregnancy in a sensitivity analysis restricted to the most reliable cases.**

		Less-than-strictly urban population		
		Range of imputed case/control ratios	OR*	95% CI
<i>(Global: 32/5789=5.5‰)</i>				
<u>Crop acreage within 1000-m radius of homes:</u>				
Rapeseed, sunflowers, peas, and fodder	0	6.9-7.0‰	<i>Reference</i>	
	> 0 & ≤ 8.9 ha	3.7-3.8‰	0.53	[0.20;1.36]
	> 8.9 ha	5.0-5.1‰	0.67	[0.28;1.61]
Orchards	0	4.8-4.9‰	<i>Reference</i>	
	> 0 & ≤ 1.7 ha	2.3-2.4‰	0.51	[0.12;2.21]
	> 1.7 ha	12.0-12.3‰	2.61	[1.21;5.62]
Other industrial crops	0	5.7-5.7‰	<i>Reference</i>	
	> 0	4.6-4.7‰	1.03	[0.37;2.83]

\* Logistic regression model adjusted for maternal age and work status. The prenatal sources of residential pesticides exposure included in the model have been selected in a first step based on separate association.

No association was statistically significant ( $P < 0.05$ ) in the main analysis.

**Table A8.8.6: Risk of hypospadias associated with selected sources of residential pesticide exposure during pregnancy in a sensitivity analysis restricted to women who did not move during the last two trimesters of pregnancy.**

		Complete population			Less-than-strictly urban population		
		Range of imputed case/control ratios	OR*	95% CI	Range of imputed case/control ratios	OR*	95% CI
		(Global: 41/5820=7.0‰)			(Global: 27/3891=6.9‰)		
<u>Domestic pesticide use score:</u>							
Against fleas and ticks	0	5.5-6.0‰	Reference		5.0-5.4‰	Reference	
	> 0 & ≤ 1.53	7.5-9.8‰	1.43	[0.61;3.37]	7.9-9.6‰	1.61	[0.61;4.28]
	> 1.53	12.3-15.6‰	<b>2.33</b>	<b>[1.06;5.09]</b>	12.3-14.8‰	<b>2.61</b>	<b>[1.03;6.64]</b>
<u>Crop acreage within 1000-m radius of homes:</u>							
Not studied for the complete population							
Vineyards	0				8.0-8.1‰	Reference	
	> 0				2.5-2.6‰	0.29	[0.07;1.23]
Other industrial crops	0				7.9-8.0‰	Reference	
	> 0				2.7-2.8‰	0.29	[0.07;1.25]

\* Logistic regression model adjusted for maternal smoking status during pregnancy, prepregnancy BMI, and chronic dietary exposure to pesticides. The prenatal sources of residential pesticides exposure included in the model have been selected in a first step based on separate association.

For comparison, associations that are statistically significant ( $P < 0.05$ ) in the main analysis are given in bold.

**Table A8.8.7: Risk of cryptorchidism associated with selected sources of residential pesticide exposure during pregnancy in a sensitivity analysis restricted to women who did not move during the last two trimesters of pregnancy.**

		Less-than-strictly urban population		
		Range of imputed case/control ratios	OR*	95% CI
(Global: 64/3891=16.5‰)				
<u>Crop acreage within 1000-m radius of homes:</u>				
Rapeseed, sunflowers, peas, and fodder	0	11.9-13.7‰	Reference	
	> 0 & ≤ 8.9 ha	16.0-18.8‰	1.22	[0.63;2.35]
	> 8.9 ha	20.7-22.9‰	1.48	[0.79;2.78]
Orchards	0	13.4-14.6‰	Reference	
	> 0 & ≤ 1.7 ha	15.1-20.6‰	1.14	[0.54;2.37]
	> 1.7 ha	26.6-31.4‰	1.94	[1.05;3.57]
Other industrial crops	0	14.3-15.3‰	Reference	
	> 0	21.4-25.9‰	1.40	[0.76;2.58]

\* Logistic regression model adjusted for maternal age and work status. The prenatal sources of residential pesticides exposure included in the model have been selected in a first step based on separate association.

No association was statistically significant ( $P < 0.05$ ) in the main analysis.

**Table A8.8.8: Risk of hypospadias associated with selected sources of residential pesticide exposure during pregnancy in a sensitivity analysis restricted to boys with complete exposure data.**

	Complete population			Less-than-strictly urban population		
	Cases/Controls	OR*	95% CI	Cases/Controls	OR*	95% CI
	(Global: 43/6729=6.4%)			(Global: 29/4179=6.9%)		
<u>Domestic pesticide use score:</u>						
Against fleas and ticks	0	26 / 4934	Reference	15 / 2819	Reference	
	> 0 & ≤ 1.53	7 / 994	1.42 [0.56;3.12]	6 / 779	1.56 [0.55;3.88]	
	> 1.53	10 / 801	<b>2.56 [1.16;5.20]</b>	8 / 581	<b>2.90 [1.15;6.79]</b>	
<u>Crops acreage within 1000-m radius of homes:</u>						
<i>Not studied for the complete population</i>						
Vineyards	0			27 / 3361	Reference	
	> 0			2 / 818	0.28 [0.04;0.94]	
Other industrial crops	0			25 / 3427	Reference	
	> 0			2 / 752	0.29 [0.05;0.97]	

\* Logistic regression model adjusted for maternal smoking status during pregnancy, prepregnancy BMI, and chronic dietary exposure to pesticides. The prenatal sources of residential pesticides exposure included in the model have been selected in a first step based on separate association. For comparison, associations that are statistically significant ( $P < 0.05$ ) in the main analysis are given in bold.

**Table A8.8.9: Risk of cryptorchidism associated with selected sources of residential pesticide exposure during pregnancy in a sensitivity analysis restricted to boys with complete exposure data.**

		Less-than-strictly urban population		
		Cases/Controls	OR*	95% CI
		(Global: 89/4179=21.3‰)		
<i>Crop acreage within 1000-m radius of homes:</i>				
Rapeseed, sunflowers, peas, and fodder	0	36/1818	Reference	
	> 0 & ≤ 8.9 ha	19/1190	0.78	[0.43;1.38]
	> 8.9 ha	34/1171	1.34	[0.81;2.23]
Orchards	0	60/2973	Reference	
	> 0 & ≤ 1.7 ha	10/615DD	0.82	[0.39;1.55]
	> 1.7 ha	19/591	1.60	[0.92;2.65]
Other industrial crops	0	67/3427	Reference	
	> 0	22/752	1.42	[0.83;2.35]

\* Logistic regression model adjusted for maternal age and work status. The prenatal sources of residential pesticides exposure included in the model have been selected in a first step based on separate association. No association was statistically significant ( $P < 0.05$ ) in the main analysis.

**Table A8.9.1: Association between indicators of residential exposure to agricultural insecticides within 1000-m around home during pregnancy and birth weight, head circumference at birth and BAS Picture similarities score at 3.5 years old, taking into account for exposure to agricultural herbicides and fungicides with potential neurotoxicity properties**

Agricultural application within 1000-m around home*	Body weight at birth (zscore)		Head circumference at birth (zscore)		BAS picture similarities raw score at 3,5	
	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup>	$\beta$ [95% CI] <sup>2</sup>	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup>	$\beta$ [95% CI] <sup>2</sup>	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup>	$\beta$ [95% CI] <sup>2</sup>
Sum of insecticides (16 active substances)	(N=7678)		(N=7094)		(N=4361)	
Q1 vs. non exposed group	0.04 [-0.03;0.1]	0.08 [-0.10;0.13]	-0.03 [-0.11;0.05]	0.08 [-0.02;0.18]	-0.1 [-0.59;0.39]	-0.05 [-0.58;0.49]
Q2 vs. non exposed group	0.01 [-0.06;0.08]	0.04 [-0.16;0.06]	-0.07 [-0.15;0.01]	0.04 [-0.05;0.12]	<b>0.85 [0.36;1.34]</b>	<b>0.86 [0.37;1.35]</b>
Q3 vs. non exposed group	0.01 [-0.06;0.08]	0.04 [-0.04;0.17]	0 [-0.08;0.08]	0.04 [-0.05;0.13]	0.28 [-0.21;0.77]	0.26 [-0.23;0.77]
Q4 vs. non exposed group	0.04 [-0.03;0.11]	0.01 [-0.02;0.21]	0.02 [-0.06;0.1]	0.01 [-0.08;0.11]	<b>0.67 [0.18;1.16]</b>	<b>0.61 [0.05;1.16]</b>

Q1: values under the first quartile; Q2: values between the first and the second quartile; Q3: values between the second and the third quartile; Q4: values upper to the third quartile

\* exposure to agricultural applications of pesticides are studied for the rural population (N=7682 for the study population at birth and N=4361 for the study population at 3,5 years old)

<sup>1</sup> linear models adjusted for parental occupational status and maternal age, education, pre-pregnancy BMI and smoking during pregnancy in models at birth; adjusted for child sexe, age, collective childcare experience, testing period, parental occupational status and maternal age, education, pre-pregnancy BMI and smoking during pregnancy in models at 3,5 years old

<sup>2</sup> linear models adjusted for sum of fungicides and sum of herbicides applications and for parental occupational status and maternal age, education, pre-pregnancy BMI and smoking during pregnancy in models at birth; adjusted for sum of fungicides and sum of herbicides applications and for child sexe, age, collective childcare experience, testing period, parental occupational status and maternal age, education, pre-pregnancy BMI and smoking during pregnancy in models at 3,5 years old

**Table A8.9.2 : Association between indicators of residential exposure to agricultural insecticides within 1000-m around home during pregnancy and birth weight, head circumference at birth and BAS Picture similarities score at 3.5 years old, stratified by large agro-ecological areas in France**

Agricultural application within 1000-m around home*	Analyses restricted to Northern and Central region of France	Analyses restricted to Eastern region of France	Analyses restricted to Western region of France	Analyses restricted to Southwestern region of France	Analyses restricted to Mediterranean region of France
<b>Body weight at birth (zscore)</b>					
	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup> (N=2983)	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup> (N=1593)	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup> (N=1221)	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup> (N=648)	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup> (N=547)
<b>Sum of insecticides (16 active substances)</b>					
Q1 vs. non exposed group of reference	0.05 [-0.11;0.21]	<b>0.19 [0.01;0.37]</b>	0.01 [-0.21;0.22]	0.01 [-0.27;0.30]	0.29 [-0.06;0.64]
Q2 vs. non exposed group of reference	0.00 [-0.14;0.15]	0.17 [-0.02;0.37]	0.00 [-0.25;0.25]	-0.03 [-0.32;0.26]	0.23 [-0.10;0.55]
Q3 vs. non exposed group of reference	0.10 [-0.04;0.25]	-0.04 [-0.23;0.15]	-0.18 [-0.59;0.22]	-0.15 [-0.48;0.17]	<b>0.42 [0.12;0.72]</b>
Q4 vs. non exposed group of reference	0.08 [-0.05;0.22]	0.02 [-0.19;0.23]	0.40 [-0.33;1.12]	0.00 [-0.32;0.31]	0.29 [-0.01;0.60]
<b>Head circumference at birth (zscore)</b>					
	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup> (N=2735)	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup> (N=1467)	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup> (N=1131)	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup> (N=605)	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup> (N=546)
<b>Sum of insecticides (16 active substances)</b>					
Q1 vs. non exposed group of reference	0.02 [-0.17;0.21]	0.14 [-0.07;0.36]	0.01 [-0.26;0.27]	-0.04 [-0.40;0.31]	0.33 [-0.10;0.75]
Q2 vs. non exposed group of reference	0.00 [-0.17;0.17]	-0.13 [-0.37;0.10]	0.22 [-0.08;0.52]	-0.20 [-0.57;0.17]	0.06 [-0.34;0.45]
Q3 vs. non exposed group of reference	0.14 [-0.03;0.30]	0.04 [-0.19;0.27]	0.38 [-0.11;0.86]	-0.22 [-0.62;0.19]	0.25 [-0.12;0.61]
Q4 vs. non exposed group of reference	0.12 [-0.04;0.28]	0.02 [-0.24;0.27]	-0.11 [-1.00;0.79]	0.16 [-0.23;0.54]	0.36 [-0.01;0.73]
<b>BAS picture similarities raw score at 3,5</b>					
	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup> (N=1642)	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup> (N=879)	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup> (N=750)	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup> (N=393)	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup> (N=322)
<b>Sum of insecticides (16 active substances)</b>					
Q1 vs. non exposed group of reference	-0.23 [-1.13;0.67]	0.39 [-0.63;1.42]	-0.27 [-1.36;0.81]	<b>-1.83 [-3.41;-0.25]</b>	-0.56 [-2.5;1.37]
Q2 vs. non exposed group of reference	<b>1.42 [0.59;2.24]</b>	0.26 [-0.83;1.36]	0.22 [-0.97;1.4]	-0.26 [-1.85;1.33]	-0.42 [-2.22;1.39]
Q3 vs. non exposed group of reference	0.3 [-0.49;1.09]	-0.08 [-1.17;1]	-0.31 [-2.3;1.67]	-1.31 [-3.08;0.46]	0.2 [-1.46;1.86]
Q4 vs. non exposed group of reference	0.45 [-0.31;1.21]	0.48 [-0.7;1.67]	<b>3.7 [0.16;7.23]</b>	-1.46 [-3.14;0.22]	0.23 [-1.48;1.95]

M1: non-nulle values under the median; M2: values upper to the median; Q1: values under the first quartile; Q2: values between the first and the second quartile; Q3: values between the second and the third quartile; Q4: values upper to the third quartile

\* exposure to agricultural applications of pesticides are studied for the rural population (N=7682 for the study population at birth and N=4361 for the study population at 3,5 years old)

<sup>1</sup> linear models adjusted for parental occupational status and maternal age, education, pre-pregnancy BMI and smoking during pregnancy in models at birth; adjusted for child sexe, age, collective childcare experience, testing period, parental occupational status and maternal age, education, pre-pregnancy BMI and smoking during pregnancy in models at 3,5 years old

**Table A8.9.3: Association between indicators of acreage of crops requiring important amount of insecticides within 1000-m around home during pregnancy and birth weight, head circumference at birth and BAS Picture similarities score at 3.5 years old**

Crop acreage within 1000m around home*:	Body weight at birth	Head circumference at birth	BAS picture similarities
	(zscore) β [95% CI] <sup>1</sup>	(zscore) β [95% CI] <sup>1</sup>	raw score β [95% CI] <sup>1</sup>
<b>Rapeseed</b>			
Absence vs. non exposed group of refence	0.02 [-0.04;0.07]	-0.01 [-0.08;0.05]	0.38 [-0.02;0.78]
T1 vs. non exposed group of refence	0.03 [-0.05;0.1]	0.01 [-0.08;0.1]	0.31 [-0.24;0.86]
T2 vs. non exposed group of refence	0.06 [-0.01;0.14]	-0.06 [-0.15;0.04]	0.38 [-0.17;0.93]
T3 vs. non exposed group of refence	-0.01 [-0.08;0.07]	-0.03 [-0.12;0.06]	<b>0.68 [0.13;1.23]</b>
<b>Peas</b>			
Absence vs. non exposed group of refence	0.02 [-0.03;0.07]	-0.01 [-0.07;0.05]	0.31 [-0.04;0.66]
M1 vs. non exposed group of refence	-0.01 [-0.09;0.07]	<b>-0.1 [-0.19;0]</b>	<b>0.61 [0.02;1.21]</b>
M2 vs. non exposed group of refence	0.06 [-0.02;0.14]	0.02 [-0.08;0.11]	<b>0.77 [0.17;1.36]</b>
<b>Orchards</b>			
Absence vs. non exposed group of refence	0.03 [-0.02;0.07]	-0.02 [-0.08;0.04]	<b>0.43 [0.09;0.77]</b>
Presence vs. non exposed group of refence	0.02 [-0.05;0.09]	-0.02 [-0.1;0.07]	0.4 [-0.11;0.91]
<b>Vineyards</b>			
Absence vs. non exposed group of refence	0.04 [-0.01;0.08]	0 [-0.05;0.06]	<b>0.48 [0.15;0.82]</b>
Presence vs. non exposed group of refence	-0.03 [-0.1;0.04]	<b>-0.11 [-0.2;-0.02]</b>	0.2 [-0.33;0.73]
<b>Other industrial crops</b>			
Absence vs. non exposed group of refence	0.02 [-0.03;0.07]	-0.05 [-0.11;0.01]	0.1 [-0.26;0.45]
M1 vs. non exposed group of refence	0.02 [-0.06;0.09]	0.03 [-0.06;0.12]	<b>0.85 [0.29;1.42]</b>
M2 vs. non exposed group of refence	0.03 [-0.04;0.11]	0.04 [-0.05;0.13]	<b>1.21 [0.65;1.78]</b>
<b>Legumes-flower</b>			
Absence vs. non exposed group of refence	0.02 [-0.04;0.07]	-0.05 [-0.11;0.01]	0.19 [-0.19;0.57]
M1 vs. non exposed group of refence	0 [-0.07;0.07]	<b>-0.09 [-0.17;-0.01]</b>	0.29 [-0.22;0.79]
M2 vs. non exposed group of refence	0.06 [-0.01;0.13]	<b>0.12 [0.04;0.2]</b>	<b>1.1 [0.59;1.6]</b>

M1: non-nulle values under the median; M2: values upper to the median; Q1: values under the first quartile; Q2: values between the first and the second quartile; Q3: values between the second and the third quartile; Q4: values upper to the third quartile; T1: values under the first tercile; T2: values between the first and the second terciles, T3: values upper to the second tercile

\* crops acreage are studied for the rural population (N=7682 for the study population at birth and N=4361 for the study population at 3,5 years old)

<sup>1</sup> linear models adjusted for parental occupational status and maternal age, education, pre-pregnancy BMI and smoking during pregnancy in models at birth; adjusted for child sexe, age, collective childcare experience, testing period, parental occupational status and maternal age, education, pre-pregnancy BMI and smoking during pregnancy in models at 3,5 years old



**Table A8.9.4: Association between indicators of residential exposure to agricultural herbicides and fungicides with potential neurotoxicity properties within 1000-m around home during pregnancy and birth weight, head circumference at birth and BAS Picture similarities score at 3.5 years old, stratified by large agro-ecological areas in France**

Agricultural application within 1000-m around home*	Body weight at birth (zscore) β [95% CI] <sup>1</sup>	Head circumference at birth (zscore) β [95% CI] <sup>1</sup>	BAS picture similarities raw score β [95% CI] <sup>1</sup>
<b>All fungicides (4 active substances)</b>			
Q1 vs. non exposed group of refence	0.01 [-0.06;0.08]	-0.06 [-0.14;0.02]	0.23 [-0.51;0.47]
Q2 vs. non exposed group of refence	0.02 [-0.04;0.09]	<b>-0.11 [-0.19;-0.03]</b>	-0.26 [-0.34;0.64]
Q3 vs. non exposed group of refence	0 [-0.06;0.07]	-0.01 [-0.09;0.08]	0.61 [-0.14;0.84]
Q4 vs. non exposed group of refence	0.05 [-0.01;0.12]	<b>0.09 [0.01;0.18]</b>	<b>1.12 [0.63;1.61]</b>
<b>All herbicides (4 active substances)</b>			
T1 vs. non exposed group of refence	0.04 [-0.02;0.1]	-0.04 [-0.11;0.04]	-0.06 [-0.5;0.38]
T2 vs. non exposed group of refence	0 [-0.06;0.06]	-0.02 [-0.09;0.05]	0.32 [-0.12;0.76]
T3 vs. non exposed group of refence	0.03 [-0.03;0.09]	0 [-0.08;0.07]	<b>1.01 [0.57;1.45]</b>

Q1: values under the first quartile; Q2: values between the first and the second quartile; Q3: values between the second and the third quartile; Q4: values upper to the third quartile; T1: values under the first tercile; T2: values between the first and the second terciles, T3: values upper to the second tercile

\* exposure to agricultural applications of pesticides are studied for the rural population (N=7682 for the study population at birth and N=4361 for the study population at 3,5 years old)

<sup>1</sup> linear models adjusted for parental occupational status and maternal age, education, pre-pregnancy BMI and smoking during pregnancy in models at birth; adjusted for child sexe, age, collective childcare experience, testing period, parental occupational status and maternal age, education, pre-pregnancy BMI and smoking during pregnancy in models at 3,5 years old

**Table A8.9.5: Association between indicators of residential exposure to insecticides during pregnancy and BAS Picture similarities score at 3.5 years old, excluding the two administrative regions with the unexpected highest and lowest median score**

Domestic uses scores for insecticides products*:	BAS picture similarities raw score at 3,5 $\beta$ [95% CI] <sup>1</sup>
Against fleas and ticks	(N=7699)
M1 vs. no use	0.16 [-0.19;0.51]
M2 vs. no use	0.13 [-0.24;0.5]
Against flying insects	(N=7855)
M1 vs. no use	0.13 [-0.23;0.49]
M2 vs. no use	0.17 [-0.19;0.54]
Against crawling insects	(N=7856)
Any use vs. no use	0.03 [-0.3;0.36]
Agricultural application within 1000-m around home*:	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup>
Sum of insecticides (16 active substances)	(N=3856)
Q1 vs. non exposed group of refence	-0.08 [-0.6;0.44]
Q2 vs. non exposed group of refence	<b>0.64 [0.11;1.17]</b>
Q3 vs. non exposed group of refence	-0.08 [-0.59;0.44]
Q4 vs. non exposed group of refence	0.37 [-0.14;0.88]

Q1: values under the first quartile; Q2: values between the first and the second quartile; Q3: values between the second and the third quartile; Q4: values upper to the third quartile

\* exposure to domestic uses of pesticides products are studied for the complete population (N=9006 for the study population at 3,5 years old) to agricultural applications of pesticides are studied for the rural population (N=4361 for the study population at 3,5 years old)

<sup>1</sup> linear models adjusted for child sexe, age, collective childcare experience, testing period, parental occupational status and maternal age, education, pre-pregnancy BMI and smoking during pregnancy in models at 3,5 years old

**Table A8.9.6: Association between indicators of residential exposure to insecticides during pregnancy and birth weight and head circumference at birth, among the study population followed at 3.5 years old**

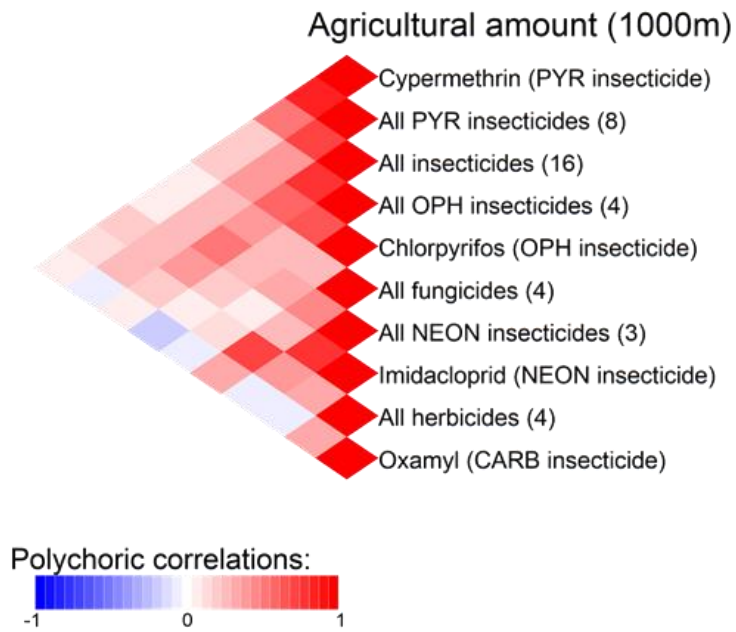
Domestic uses scores for insecticides products*:	Body weight at birth (zscore)	Head circumference at birth (zscore)
	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup>	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup>
Against fleas and ticks	(N=8187)	(N=7463)
M1 vs. no use	-0.02 [-0.08;0.04]	-0.06 [-0.13;0.01]
M2 vs. no use	-0.03 [-0.09;0.03]	-0.06 [-0.14;0.01]
Against flying insects	(N=8346)	(N=7607)
M1 vs. no use	0.00 [-0.06;0.06]	-0.02 [-0.09;0.06]
M2 vs. no use	0.02 [-0.04;0.09]	<b>0.1 [0.02;0.17]</b>
Against crawling insects	(N=8347)	(N=7608)
Any use vs. no use	0.00 [-0.06;0.05]	0.03 [-0.04;0.1]
<b>Agricultural application within 1000-m around home*:</b>	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup>	$\beta$ [95% CI] <sup>1</sup>
Sum of insecticides (16 active substances)		
Q1 vs. non exposed group of refence	0.06 [-0.03;0.15]	0.02 [-0.09;0.13]
Q2 vs. non exposed group of refence	0.03 [-0.05;0.12]	-0.05 [-0.15;0.06]
Q3 vs. non exposed group of refence	0.04 [-0.04;0.13]	0.07 [-0.04;0.17]
Q4 vs. non exposed group of refence	0.04 [-0.05;0.13]	0.08 [-0.02;0.19]

Q1: values under the first quartile; Q2: values between the first and the second quartile; Q3: values between the second and the third quartile; Q4: values upper to the third quartile

\* exposure to domestic uses of pesticides products are studied for the complete population (N=16661 for the study population at birth) to agricultural applications of pesticides are studied for the rural population (N=7682 for the study population at birth)

<sup>1</sup> linear models adjusted for parental occupational status and maternal age, education, pre-pregnancy BMI and smoking during pregnancy in models at birth

**Figure A8.9.1: Correlations between the categorical variables of agricultural amounts of neurotoxic pesticides within 1000-m around home (n= 4,185)**



**Table A8.9.7: Values of the quantiles used for the categorization of the indicators of the residential exposure to pesticides.**

	Study population at birth					Study population at 3,5 years old													
	N	Exposure freq.	Quantiles for the whole sample			Quantiles for exposed sample			N	Exposure freq.	Quantiles for the whole sample			Quantiles for exposed sample					
			1/4	1/3	1/2	2/3	3/4	1/4	1/3	1/2	2/3	3/4	1/4	1/3	1/2	2/3	3/4		
<b>Domestic uses scores for insecticides products*:</b>																			
Against fleas and ticks	13188	27.3%						1.5					8368	28.0%	1.5				
Against flying insects	13664	24.4%						1.2					8535	25.5%	1.2				
Against crawling insects	13665	15.5%											8536	15.6%					
<b>Non exposed group of reference for agricultural sources of exposure*</b>	7682												1978						
<b>Agricultural application within 1000-m around home*:</b>	3497												4361						
All insecticides (18 active substances)		100%	1.9		3.2		5.7							100%	1.9		3.1	5.6	
All OPH insecticides (5 active substances)		100%	0.6		1.1		2.3							100%					
Chlorpyrifos (OPH insecticide active substances)		95.2%	0.2		0.5		0.9							95.1%	0.2		0.5	0.9	
Oxamyl (CARB insecticide active substances)		61.4%						0.4						61.9%				0.3	
All PYR insecticides (8 active substances)		100%	0.6		1.0		1.8							100%	0.6		1.0	1.8	
Cypermethrin (PYR insecticide active substances)		100%	0.3		0.6		1.1							100%	0.3		0.6	1.1	
All NEON insecticides (4 active substances)		100%	0.04		0.1		0.4							100%	0.03		0.1	0.4	
Imidacloprid (NEON insecticide active substances)		53.7%						0.03		0.3				52.4%				0.02	0.2
All fungicides (4 active substances)		100%	3.2		14.3		74.4							100%	3.0		12.2	68.4	
All herbicides (4 active substances)		77.1%		0.2		8.5								76.8%	0.1		8.7		
<b>Crop acreage within 1000m around home*:</b>																			
Rapeseed	56.7%							4.3		14.8			55.8%				4.4	15.3	
Peas	30.7%								3.0				31.9%					3.1	
Orchards	22.5%												23.5%						
Vineyards	20.7%												20.2%						
Other industrial crops	34.8%								8.2				36.4%					8.0	
Legumes/flowers	47.0%								4.3				47.7%					3.6	

\* exposure to domestic uses of pesticides products are studied for the complete population (N=16661 for the study population at birth and N=9006 for the study population at 3,5 years old) to agricultural applications of pesticides are studied for the rural population (N=7682 for the study population at birth and N=4361 for the study population at 3,5 years old)





---

**Titre :** Exposition résidentielle aux pesticides pendant la grossesse et santé du jeune enfant

**Mots clés :** pesticides, exposition prénatale, neurodéveloppement, malformations congénitales

**Résumé :** Les pesticides sont utilisés de manière courante, et sont retrouvés de manière ubiquitaire, y compris dans la sphère résidentielle. Pourtant les niveaux d'expositions de la population, ainsi que les principaux déterminants de l'exposition restent méconnus pour la plupart d'entre-deux. Au-delà de l'exposition de la population se pose la question d'un impact éventuel pour la santé, et en particulier pour les populations les plus vulnérables, comme les femmes enceintes et les jeunes enfants.

Cette thèse avait pour but de décrire l'impact de l'exposition prénatale aux pesticides sur le risque de malformation congénitale chez le petit garçon, ainsi que sur le développement cognitif des enfants, en se basant sur les données de la cohorte Elfe.

Dans le cadre de ce travail, nous avons reconstitué l'exposition des femmes enceintes aux pesticides dans le cadre domestique (usages domestiques, proximité aux cultures) pour l'ensemble des 18 000 femmes de la cohorte, en se basant sur des approches novatrices (système d'information géographique, couplé aux données de ventes de pesticides) et des questionnaires complets.

Nous avons également pu mettre en évidence un certain nombre de déterminants de l'exposition, qui varient en fonction des familles de pesticides. Nous avons mis en évidence un risque augmenté de malformations congénitales associé aux usages domestiques de pesticides contre les puces et les tiques (hypospades), et à la proximité du domicile aux cultures de vergers (cryptorchidie). Nous observons un périmètre crânien diminué à la naissance en lien avec les usages domestiques de produits pesticides contre les puces et les tiques pendant la grossesse, et avec les niveaux de cyperméthrine appliqué et les surfaces des cultures de vignes autour du domicile. En revanche, nous ne mettons pas en évidence d'effet délétère de l'exposition résidentielle sur le développement cognitif évalué à 3.5 ans. Pour conclure, cette thèse a permis de mettre en évidence de possible effets délétères de l'exposition résidentielle aux pesticides. Ces résultats doivent être élargis à d'autres domaines d'évaluation du neurodéveloppement.

---

**Title :** Residential exposure to pesticides during pregnancy and child health

**Keywords :** pesticides ; prenatal exposures, neurodevelopment, congenital abnormalities

**Abstract :** Pesticides are commonly used and are ubiquitously found in the environment, including in the residential context. Nevertheless, exposure of the general population, as well as the main determinants of the exposure, remain unknown for the most of the modern pesticides. Beyond the gap in knowledge regarding the population exposures, there are concerns about a possible impact on health, especially for vulnerable populations, as pregnant women and children.

This thesis aims to study the impact of prenatal exposure to pesticides on the risk of congenital malformations in the young boys, and the cognitive development in children, by using data from the French, national Elfe birth cohort.

During this work, we assessed residential pesticide exposures (domestic uses, proximity to crops) for all the 18 000 women of the Elfe cohort, based on original approaches (geographic information systems, combined with pesticide sales' data) and complete questionnaires.

We found various exposure determinants, which differs according to pesticide families. We also observed an increased risk of congenital malformations associated to the domestic use of pesticides against fleas and ticks (hypospadias), and the proximity of the households to orchard crops (cryptorchidism). We also observed lower head circumference at birth in children of women using pesticides against fleas and tick in the domestic context, the total amount of cypermethrin applied in the vicinity, and the total acreage of vineyards in the vicinity. However, we do not observed evidence of adverse effects on the cognitive performance at age 3.5 years. To conclude, this thesis highlights possible adverse effects of residential pesticide exposures in pregnant women. However, these findings should be pursued on other components of the neurodevelopment.