



**Université  
de Rennes**



**UNIVERSITÉ  
RENNES 2**

---

**Master 2 Santé publique – Parcours METEORES**

Promotion : **2023-2024**

Date du Jury : **13 Septembre 2024**

---

# **L'exposition prénatale aux pesticides actuels et la santé respiratoire de l'enfant**

---

**Marie Gicquel**



---

## Remerciements

---

Je souhaite d'abord remercier l'équipe 9 ELIXIR de l'IRSET à Rennes, qui m'ont accueilli avec bienveillance et gentillesse. Grâce à eux, j'ai appris beaucoup et eu la chance de participer à un séminaire aux côtés de jeunes chercheurs internationaux.

Je souhaite aussi remercier mes référents de Master, Philippe Glorennec et Pierre Le Cann, pour leur disponibilité et leur accompagnement tout au long de cette année et de ce stage. Ils ont su répondre à mes questionnements pour mes projets futurs et ont su m'encourager.

Je remercie Nathalie Bonvallo, ma référente pédagogique, pour les conseils avisés et les relectures minutieuses de ce mémoire.

Je remercie surtout Carole Debos de l'INRAe co-directrice de ce mémoire, très disponible malgré la distance et qui a su poser les bonnes questions pour mener à bien cette étude. J'ai eu beaucoup de chance d'être dirigée par une experte des pesticides d'utilisation agricole.

Mais aussi, un très grand merci à Rémi Béranger, pour l'accompagnement presque quotidien pour ce stage et ce mémoire. J'ai appris beaucoup de chose de l'épidémiologie et des statistiques grâce à sa grande connaissance dans ces domaines.

Pour finir, je remercie Pauline pour son soutien infallible et sa présence durant toutes ces années.



---

# Sommaire

---

<b>I- Introduction</b>	<b>1</b>
<b>1- Pesticides</b>	<b>1</b>
1.1 Définition et généralités	1
1.2 Usages de pesticides en agriculture	2
1.3 Expositions associées à l'usage	3
1.4 Stratégies pour quantifier l'exposition aux pesticides	5
1.5 Effets de santé associés à l'exposition	7
<b>2- Santé respiratoire</b>	<b>7</b>
2.1 Pathologies respiratoires des enfants dont l'asthme	7
2.2 Asthme et pesticides	8
<b>3- Cohorte nationale Elfe</b>	<b>9</b>
3.1 Description population	9
3.2 Outils d'évaluation des expositions	9
3.3 Données disponibles sur l'asthme	9
<b>4- Cadrage et objectifs du mémoire</b>	<b>10</b>
<b>II- Matériel et méthode</b>	<b>11</b>
<b>1- Population d'étude</b>	<b>11</b>
<b>2- Mesure de l'exposition aux pesticides</b>	<b>12</b>
2.1 Évaluation des usages domestiques de pesticides	12
2.2 Évaluation de l'exposition aux pesticides agricoles	12
2.3 Choix des pesticides d'intérêt	13
<b>3- Analyses statistiques</b>	<b>16</b>
3.1 Variables d'ajustement	16
3.2 Analyses statistiques univariées et multivariées	16
3.3 Tests et analyses de sensibilité	18
<b>III- Résultats</b>	<b>19</b>
<b>1- Analyse descriptive de la population étudiée</b>	<b>19</b>
<b>2- Analyse descriptive des usages</b>	<b>20</b>
2.1 Les usages domestiques de pesticides	20
2.2 Les usages agricoles	21
<b>3- Analyse croisée des usages domestiques et santé respiratoire</b>	<b>22</b>
3.1 Analyses de la variable « wheezing »	22
3.2 Analyse de la variable « asthme »	22
<b>4- Analyse croisée des usages agricoles et santé respiratoire</b>	<b>23</b>
4.1 Analyses de la variable « wheezing »	23
4.2 Analyses de la variable « asthme »	25

5-	Analyse multi-source	26
6-	Analyses de sensibilité	27
<b>IV-</b>	<b>Discussion</b>	<b>29</b>
1-	Comparaison avec la littérature	29
2-	Profil toxicologique des pesticides	32
3-	Présence dans l'atmosphère des composés	33
4-	Approches méthodologiques	34
5-	Forces et limites	35
6-	Conséquences en termes de prévention	37
<b>V-</b>	<b>Conclusion</b>	<b>41</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>43</b>
	<b>Annexes</b>	<b>51</b>
	<b>Résumés</b>	<b>70</b>

---

## Liste des sigles utilisés

---

AASQA : Associations Agréées de Surveillance de la Qualité de l'Air

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

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

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament

ARS : Agence Régionale de Santé

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

CIPP : Certificat Individuel pour l'Utilisation des Produits Phytopharmaceutiques

CNEP : Campagne Nationale Exploratoire des Pesticides

CNL2 : Campagne Nationale des Logements 2

DAG : *Directed Acyclic Graph* (Graph orienté acyclique)

DGAL : Direction Générale de l'Alimentation

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

EFR : Épreuves Fonctionnelles Respiratoires

ELFE : Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance

EPI : Équipement de Protection individuel

EIPP : Entretien individuel Prénatal Précoce

ESPRI : Effets Sanitaires des produits Phytopharmaceutiques en lien avec une exposition par Inhalation

EWAS : Environnement Wide Association Study ou étude d'association à l'échelle environnementale

GWAS : Genom Wide Association Study ou étude d'association pangénomique

HAS : Haute Autorité de Santé

IC : Intervalle de Confiance

INRAe : Institut National de Recherche pour l'Agriculture et l'environnement

IMC : Indice de Masse Corporel

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

INSERM : Institut National de Santé Et de la Recherche Médicale

IRSET : Institut de Recherche en Santé Environnement et Travail

ISAAC: International Study of Asthma and Allergies in Childhood

MCPA : 2-méthyl-4-chlorophenoxyacétique acide

MEE : Matrice Emplois-Exposition

LMR : Limites maximales de résidus

OQAI : Observatoires de la Qualité de l'Air Intérieur

OR : Odds Ratio (= rapport de cotes)

ORP : Observatoire des résidus de pesticides

PNSE : Plan National Santé-Environnement

QAI : Qualité de l'Air Intérieur

SA : Semaines d'Aménorrhées

SIG : Système d'informations géographiques

SNS : Stratégie nationale de santé

# I- Introduction

## 1- Pesticides

### 1.1 Définition et généralités

Le terme pesticide, dérivé du mot anglais pest (« ravageurs »), désigne les substances actives ou les préparations utilisées pour la prévention, le contrôle ou l'élimination d'organismes indésirables. Selon la classification européenne, les pesticides représentent plus de 1 000 substances dont 450 substances sont actuellement utilisées en France (Ministère de la Transition Écologique et de la Cohésion des Territoires 2022).

« Les pesticides regroupent ainsi les produits phytopharmaceutiques (pour la protection des plantes), les produits biocides (pour l'élimination d'organismes nuisibles comme les insectes, les rongeurs ou pour la protection du bois) ainsi que les produits antiparasitaires utilisés chez l'animal et chez l'humain, comme les antipuces ou antipoux » (Ministère du travail, de la santé et des solidarités 2024).

Trois grandes familles de pesticides sont fréquemment utilisés (Blogowski 2013) :

- Les herbicides ou désherbants, luttent contre les mauvaises herbes
- Les insecticides éliminent les insectes volants comme rampants ainsi que leurs larves
- Les fongicides s'attaquent aux champignons qui peuvent provoquer des maladies chez les plantes
- D'autres familles existent comme les molluscicides (contre les mollusques), rodenticides (contre les rongeurs), nématicides (contre les nématodes ou vers), corvicides (contre les corbeaux) mais représentent des volumes de ventes beaucoup plus faibles.

#### *Règlementations françaises*

Le contexte français se base sur la réglementation européenne des pesticides, qui n'est pas la même pour les produits phytopharmaceutiques, les biocides et les médicaments vétérinaires. Au niveau national, l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES) délivre une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour les produits phytopharmaceutiques et les biocides préalablement approuvés au niveau européen, l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV, au sein de l'ANSES) pour les médicaments vétérinaires, et l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM) pour les médicaments

humains. Les risques pour la santé et l'environnement sont pris en compte lors de l'attribution de ces AMM.

Depuis 2014, les usages non agricoles et privés de pesticides ont été restreints, notamment par la loi Labbé n°2014-110 (Ministère du travail 2024), décrite en Annexe 1.

Le plan Écophyto, mis en place en 2008, avait comme enjeu de réduire l'usage de produits phytopharmaceutiques de 50 % en 2018 et d'améliorer les pratiques agricoles pour minimiser les impacts environnementaux et sanitaires des pesticides. Il a été modifié en 2015 par le plan Écophyto II, afin de décaler la réduction de 50 % d'usage à 2025 puis approfondi par le plan Écophyto II+ de 2019 (Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire 2022).

## 1.2 Usages de pesticides en agriculture

Les pesticides sont principalement utilisés pour l'agriculture. Environ 1,8 milliard de personnes pratiquent l'agriculture à travers le monde et la plupart d'entre elles utilisent des pesticides (Alavanja 2009). Ils sont également utilisés pour l'entretien des espaces verts publics (parcs, forêts...) ou aux domiciles (pelouses, plantes...).

En 2023, la consommation de pesticides dans le monde s'élevait à environ 4 millions de tonnes de pesticides par an. Les herbicides sont le type de pesticides le plus utilisé dans le monde (50 %) suivi des insecticides (30 %) et des fongicides (17 %). L'usage de pesticides s'est intensifié surtout lors de la « révolution du vert », durant les années d'après-guerre (1960), pour augmenter la production agricole (Madelenat et Boitias 2023).

Selon l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) en France en 2022, le secteur agricole représente 2 % de l'emploi total (619 000 personnes) (Insee 2024). Avec presque 70 milliers de tonnes de pesticides achetés pour l'agriculture en 2022, la France est redevenue le 1<sup>er</sup> plus gros utilisateur de pesticides en Europe suivi de l'Espagne (56 milliers de tonnes) (Eurostat 2024). En 2020, la majorité des pesticides achetés en France étaient des herbicides (29 tonnes) et des fongicides (27 tonnes).

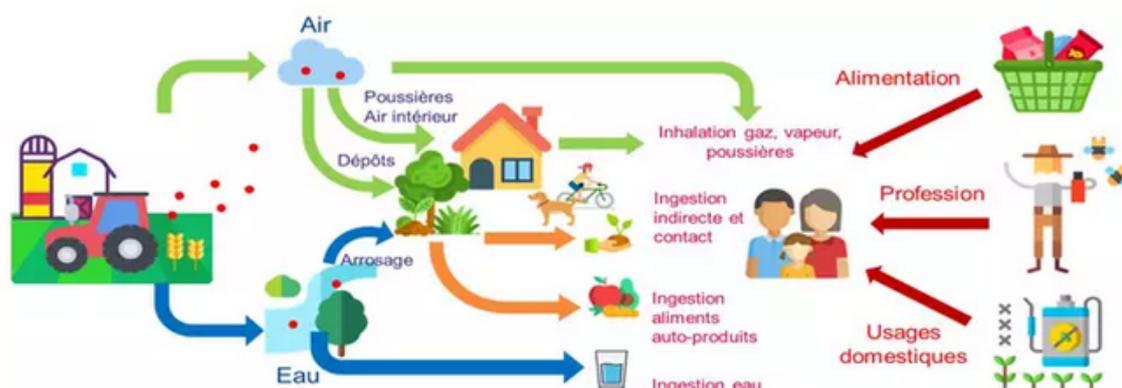
Cette utilisation massive de pesticides entraîne une contamination diffuse de l'environnement (eau, air, sol) qui varie selon les substances du fait de leur propriétés physico-chimiques et de leurs utilisations (Expertise Scientifique Collective 2005).

### 1.3 Expositions associées à l'usage

L'exposition de la population peut être liée à différentes sources en lien avec les usages :

- Une exposition professionnelle pour les applicateurs (notamment pour les agriculteurs) ou les personnes intervenant dans les zones traitées
- Une exposition domestique avec l'utilisation d'antiparasitaires pour les animaux, des traitements pour les plantes, des insecticides d'intérieur notamment
- Une exposition environnementale (dispersion des pesticides autour des zones traitées, notamment dans le secteur agricole, i.e. cultures, élevages)
- Une exposition alimentaire par la présence de résidus de pesticides dans les aliments et l'eau.

Une exposition des individus est possible par différentes voies d'expositions : par inhalation, ingestion ou contact dermique.



#### **Voies d'exposition pesticides, ARS (Agence Régionale de Santé), Nouvelle Aquitaine, pesticides** (ARS Nouvelle Aquitaine 2023)

##### 1.3.1 Contamination de l'environnement par les pesticides

De nombreuses études confirment la contamination de l'environnement par les pesticides et leurs produits de dégradation dans l'environnement. Les disparités dans les connaissances rendent souvent difficile l'évaluation précise des niveaux de contamination, le suivi de leur évolution dans le temps, ainsi que la compréhension de la variabilité à travers le territoire français.

#### Eau

La contamination de l'eau est surveillée depuis plus de 20 ans du fait d'une réglementation imposant des contrôles sanitaires réguliers pour l'eau de consommation, y compris au niveau des points de captages. La limite de qualité de chaque substance est fixée en 2007 à 0,1 µg/L et 0,5 µg/L pour la somme de tous les pesticides quantifiés (Ministère de la Santé et de la prévention 2022).

En 2021 en France, 82,6 % de la population, soit environ 54,6 millions d'habitants, ont été alimentés par de l'eau en permanence conforme aux limites de qualité. Pour 17,4 % de la population, l'eau du robinet était au moins une fois non conforme dont un peu plus de 11 000 habitants (0,02 % de la population française) ont été concernés par des restrictions d'usage de l'eau pour la boisson et la préparation d'aliments. Cela à cause de la présence de pesticides à des teneurs supérieures à la limite de qualité de 0,1 µg/L.

#### Air extérieur

Les données de la surveillance sur la contamination de l'air extérieur sont collectées par les Associations Agréées de Surveillance de la Qualité de l'Air (AASQA) et corrélées aux périodes et zones d'épandage. La campagne nationale exploratoire des pesticides (CNEP) réalisée en 2018 (Anses 2020) a permis d'évaluer plus de 70 substances, dont la moitié nécessitent des analyses approfondies en vue d'une potentielle intégration dans la surveillance nationale des pesticides dans l'air. Par exemple, le lindane présente des critères de danger élevés (cancérogène et reprotoxique) et une fréquence de quantification de 80 % alors que son utilisation est interdite depuis plusieurs années (Ineris 2024).

#### Air intérieur

Les pesticides ont une affinité particulière pour la poussière domestique donc se dégradent moins vite (Lioy, Freeman, et Millette 2002). La contamination de l'air intérieur émane de pesticides agricoles, mais aussi d'une proportion élevée de composés domestiques parfois interdits. Fin 2024 ou en 2025, les résultats de la Campagne Nationale des Logements 2 (CNL2) vont être publiés sur la qualité de l'air intérieur des foyers en France avec des mesures de particules, notamment des pesticides (Observatoire de la qualité des environnements intérieurs s. d.).

#### Sol

Aujourd'hui en France, il n'existe pas de surveillance nationale sur la présence de pesticides dans les sols. Pourtant, des recherches ont montré la persistance de résidus de pesticides dans les sols dans 98 % des sites étudiés, principalement des herbicides et fongicides, y compris des zones non traitées par des pesticides (Froger et al. 2023).

#### *1.3.2 Exposition de la population générale en lien avec les usages domestiques*

L'utilisation domestique de pesticides entraîne à la fois une exposition directe des personnes occupant le domicile lors de l'utilisation, ainsi que la contamination de l'environnement. Les

concentrations de pesticides dans les échantillons de poussières peuvent refléter une exposition accumulée sur des mois ou des années (Béranger et al. 2019; Colt et al. 2004; Gunier et al. 2011).

Dans une étude nommée Pesti'home en France métropolitaine, débutée par l'Anses en 2014 avant la loi Labbé (Anses 2019), il a été constaté que 75 % des ménages utilisaient au moins une fois par an des pesticides. Parmi eux, 84 % utilisaient des insecticides, 22 % des herbicides et 20 % des produits contre les maladies des plantes extérieures. Les pyréthriinoïdes sont souvent retrouvés dans les produits d'insecticides. Peu de ménages utilisent des équipements de protection tels que des gants, des masques ou des vêtements de protection. De plus, il a été observé que certaines substances interdites à la vente étaient encore présentes dans les stocks domestiques, notamment chez les personnes retraitées.

### *1.3.3 Exposition de la population générale en lien avec les usages agricoles*

L'usage agricole de pesticides peut entraîner une exposition des individus résidant à proximité de ces cultures par les pertes de produits lors de l'application et en post-application : les molécules transportées dans l'air peuvent contaminer les environnements intérieurs des domiciles. Les chercheurs d'une étude (Béranger et al. 2018) ont retrouvé plusieurs dizaines de pesticides dans les cheveux de 311 mères ayant accouché en 2011, dont certains réservés à des usages agricoles uniquement. Des molécules à usage agricoles exclusifs ont aussi été retrouvées dans une grande majorité des échantillons de poussière prélevés dans des domiciles de la région Rhône-Alpes Auvergne (Béranger et al. 2019).

## **1.4 Stratégies pour quantifier l'exposition aux pesticides**

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour évaluer l'exposition aux pesticides dans la population. Parmi ces méthodes, certaines sont dites « directes », car elles permettent de mesurer la dose interne de l'organisme par l'utilisation de biomarqueurs, d'autres sont dites « indirectes », car elles ne permettent d'estimer que le niveau d'exposition externe de l'individu.

### *1.4.1 Biomarqueurs*

Les biomarqueurs sont des molécules présentes dans l'organisme qui permettent de surveiller la présence de contaminants environnementaux, y compris les pesticides (Dereumeaux et al. 2016). Les mesures sont réalisées sur des matrices biologiques comme le sang, les urines, les cheveux, les phanères ou le lait maternel. Le choix de l'échantillon biologique dépend des propriétés chimiques de la substance, de sa pharmacocinétique et de sa fenêtre d'exposition étudiée.

Le sang est utilisé pour déterminer l'exposition interne des pesticides persistants qui sont lipophiles (affinité pour le tissu adipeux) (Saoudi et al. 2014), les urines sont utilisées pour évaluer l'exposition des pesticides non persistants (demi-vie courte dans le corps humain) (Ye et al. 2016). Le lait maternel est parfois utilisé pour surveiller l'exposition des enfants aux composés organiques persistants. Plus récemment, les cheveux ont démontré leur intérêt : il est possible de sélectionner un tronçon de cheveux pour choisir une fenêtre d'exposition particulière (Béranger et al. 2018). Les cheveux permettent d'évaluer les composés parents ainsi que les métabolites, alors que l'urine contient plutôt les produits déjà métabolisés. Ces matrices ont toutes été utilisées dans la cohorte Effe.

Pour interpréter l'imprégnation biologique associée à l'exposition aux pesticides, il est souvent nécessaire de combiner les données des biomarqueurs aux mesures indirectes, recueillant des informations sur les pratiques agricoles autour du lieu de résidence, la fréquence d'usage de pesticides par exemple. Cela permet de mieux comprendre les voies potentielles d'exposition et les implications pour la santé, et ainsi de formuler des recommandations appropriées en matière de prévention et de réglementation.

#### *1.4.2 Exemples de mesures indirectes*

Le questionnaire est la méthode d'estimation la plus fréquemment utilisée, pouvant estimer des expositions par des questions fermées ou ouvertes sur des fréquences d'utilisation, des habitudes de vie notamment. Par exemple, dans la cohorte française Timoun, un questionnaire de fréquence alimentaire est utilisé pour estimer l'exposition aux pesticides à travers l'alimentation. Ce questionnaire est jugé valide car il permet de prédire la concentration de Chlordécone dans le sang, comme l'a démontré l'étude de Guldner et al. (Guldner et al. 2010).

Le système d'informations géographiques (SIG) est une technique de cartographie et d'analyse de données. C'est un outil informatique permettant de superposer différentes couches de données spatialisées, comme les lieux de vie, la localisation des cultures et des données d'expertise sur les pratiques agricoles et des usages de pesticides. Dans l'étude de Béranger et al. (2019), ce système a permis d'évaluer l'impact de la proximité aux cultures et l'utilisation agricole dans la contamination du domicile par les pesticides dans des zones urbaines et rurales.

L'utilisation d'une matrice exposition-emploi (MEE) permet d'estimer l'exposition professionnelle de la population. Elle croise les données sur l'activité professionnelle de l'individu avec les données sur ces expositions. Selon l'expertise de l'INSERM (Institut National de Santé Et de la Recherche Médicale) de 2013 (Expertise collective de l'INSERM 2013), plusieurs matrices emploi-exposition existent pour l'exposition professionnelle aux pesticides.

## 1.5 Effets de santé associés à l'exposition

L'expertise de l'Inserm de 2013 (Expertise collective de l'INSERM 2013) énonce des présomptions de lien entre l'exposition aux pesticides et des cancers, des troubles neurologiques, des troubles cognitifs pour les professionnels exposés aux pesticides (population d'agriculteurs surtout). Elle met en lumière l'importance de l'exposition prénatale, période de vulnérabilité accrue, pouvant entraîner des effets sanitaires pendant la grossesse (avortements spontanés) et après la naissance (développement psychomoteur, cancers chez l'enfant).

L'expertise de l'Inserm de 2021 sur les nouvelles données des pesticides confirme ces liens en les élargissant parfois à la population générale. Elle énonce aussi de nouvelles présomptions de liens entre les pesticides et d'autres cancers, des pathologies thyroïdiennes, de l'endométriose ou encore des pathologies de santé respiratoires dont l'asthme (Baldi et al. 2021). Concernant la santé respiratoire, les deux pathologies qui ressortent le plus sont la Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) et l'asthme.

Dans notre étude, nous avons donc décidé de nous intéresser à la santé respiratoire, effets sanitaires nouvellement connus, sur une population vulnérable que sont les enfants exposés in-utéro.

## 2- Santé respiratoire

### 2.1 Pathologies respiratoires des enfants dont l'asthme

Les pathologies respiratoires chez les enfants sont nombreuses, de gravités variables et représentent 25 % des visites chez le médecin généraliste. Elles peuvent être infectieuses (bronchiolites) car le système immunitaire de l'enfant n'est pas encore mature ou non infectieuses (maladie génétique comme la mucoviscidose par exemple) (European Lung Foundation 2023).

Avec une prévalence de 11 %, l'asthme est la maladie chronique pulmonaire la plus fréquente chez les enfants. Elle est définie comme une affection inflammatoire des voies respiratoires caractérisée par une hyperactivité des bronches qui va induire un rétrécissement partiellement ou complètement réversible. Ce syndrome respiratoire apparaît pendant l'enfance pour la moitié des asthmatiques et se manifeste par des crises de durées et d'intensité variables (Baldi et al. 2021; Global initiative for asthma 2019). Pour les enfants asthmatiques, les symptômes apparaissent généralement avant 3 ans, alors que le système pulmonaire est encore en développement (Devonshire et Kumar 2019; Ducharme et al. 2015). Les sifflements tardifs ou récurrents sont prédictifs de diagnostic d'asthme (Hallit et al. 2018).

Les symptômes de l'asthme sont la respiration sifflante ou du « wheezing », la toux, une sensation d'oppression thoracique (Devonshire et Kumar 2019; Hallit et al. 2018). Le diagnostic d'asthme se confirme par des tests respiratoires réalisés à partir de 5-6 ans, pour évaluer le souffle par des épreuves fonctionnelles respiratoires comme la spirométrie. La respiration sifflante est le symptôme le plus courant et le plus spécifique associé à l'asthme chez les enfants de moins de 5 ans (Global initiative for asthma 2019).

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS) (HAS 2009), le diagnostic d'asthme chez le jeune enfant est clinique et doit se faire pour « tout épisode dyspnéique avec sibilants (= respiration sifflante) qui se reproduit au moins 3 fois avant l'âge de 2 ans et ceci quel que soit l'âge de début, l'existence ou non de stigmates d'atopie et la cause apparemment déclenchantes ». Les épisodes de sifflements sont discontinus avec des périodes pendant lesquelles l'enfant est asymptomatique.

On retrouve dans la littérature un souci d'homogénéisation des définitions de l'asthme et des stratégies thérapeutiques, que ce soit en France ou dans le monde. Le questionnaire ISAAC (« International Study of Asthma and Allergies in Childhood »), issu d'une étude internationale, a permis d'harmoniser les diagnostics (Asher et al. 1995).

## 2.2 Asthme et pesticides

L'évolution rapide du taux d'incidence de l'asthme suggère une origine au moins en partie environnementale (Hallit et Salameh 2017; Miller, Grayson, et Strothman 2021).

Des études épidémiologiques ont démontré que l'exposition précoce et la sensibilisation aux allergènes intérieurs étaient des facteurs déterminants du développement de l'asthme (Eder Waltraud, Ege Markus J., et von Mutius Erika 2006; Global initiative for asthma 2019). Les périodes in utero et les premières années de vie semblent être des fenêtres de vulnérabilité importantes. L'apparition de lésions des voies respiratoires peuvent entraîner un dysfonctionnement persistant des voies respiratoires et entraînent une susceptibilité à l'asthme en reprogrammant l'immunité pulmonaire dès le début du développement (Hallit et al. 2017; Hernandez-Pacheco, Kere, et Melén 2022; López et al. 2023; Pijnenburg et al. 2022).

Plusieurs travaux ont rapporté un lien avec l'asthme pour certains pesticides organochlorés, organophosphorés, pyrèthriinoïdes entre autres (Jestin-Guyon et Raheison-Semjen 2024). Cependant, il manque des données dans la littérature pour déterminer une relation dose-effet entre l'exposition aux pesticides et la sévérité des maladies respiratoires (Patel et al. 2018).

Afin d'étudier un lien potentiel entre l'exposition prénatale aux pesticides et la santé respiratoire des enfants, nous utiliserons les données issues d'une cohorte nationale, en l'occurrence la cohorte ELFE

(Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance), qui fournit un suivi détaillé et longitudinal de la population étudiée.

### 3- Cohorte nationale Elfe

#### 3.1 Description population

La cohorte nationale Elfe inclut 18 329 bébés dont 289 paires de jumeaux nés en 2011, suivis sur plusieurs années. Elle contient des données socio-économiques, médicales, ou en lien avec les habitudes de vie. Les critères d'inclusion étaient la majorité de la femme enceinte, la naissance d'un enfant unique ou de jumeaux après 33 Semaines d'Aménorrhées (SA). Elles ont été recrutées durant 4 périodes d'inclusion dans l'année (reflet des conditions réelles environnementales). La majorité des femmes avait un âge entre 25 et 34 ans et sont allées à l'université (60 %). Les femmes étaient primipares pour 46 % des cas. Les enfants étaient à 51,4 % de sexe masculin, pesaient en moyenne 3309 g, dont 1,6 % d'entre eux étaient des jumeaux, et 6,5 % étaient prématurés (entre 33 et 36 SA) (Charles et al. 2020).

#### 3.2 Outils d'évaluation des expositions

Une série d'enquêtes téléphoniques a été réalisée auprès des parents aux 2 mois, 1 an, 2 ans et 3,5 ans de l'enfant et a permis de collecter des informations sur sa santé ou ses expositions par exemple. De plus, des questionnaires ont été remplis par les parents dans la première année de l'enfant (sur l'alimentation), à 7-8 ans (sur l'alimentation, la croissance et la culture de l'enfant) ou par des professionnels de santé (médecin traitant, infirmières de PMI, chirurgien-dentiste). Pour finir, des recueils de poussières ont été mis en place ainsi que des prélèvements biologiques à différents âges.

#### 3.3 Données disponibles sur l'asthme

Les données sur la santé respiratoire des enfants ont été principalement recueillies par les questionnaires des parents et des professionnels de santé. Beaucoup d'évènements de santé respiratoire sont questionnés : les pathologies pulmonaires, les infections des voies respiratoires supérieures et inférieures, les sifflements, la toux, la dyspnée, l'asthme. Des variables ont ensuite été construites par l'intermédiaire de ces données afin d'harmoniser les études (De Lauzon-Guillain et Delvert 2024). Des études ont déjà travaillé sur les phénotypes d'asthme (Khan et al. 2023) ou les trajectoires de la respiration sifflante de la naissance au 1 an de l'enfant (Hallit et al. 2018).

## 4- Cadrage et objectifs du mémoire

Dans cette étude, nous avons décidé de ne pas étudier les expositions alimentaires et professionnelles. En effet, une récente étude (Ghosal et al. 2024) a déjà mis en avant des associations entre l'exposition alimentaire et le risque de pathologies respiratoires. De plus, les liens existants entre l'exposition professionnelle et l'asthme sont déjà connus (Expertise collective de l'INSERM 2013).

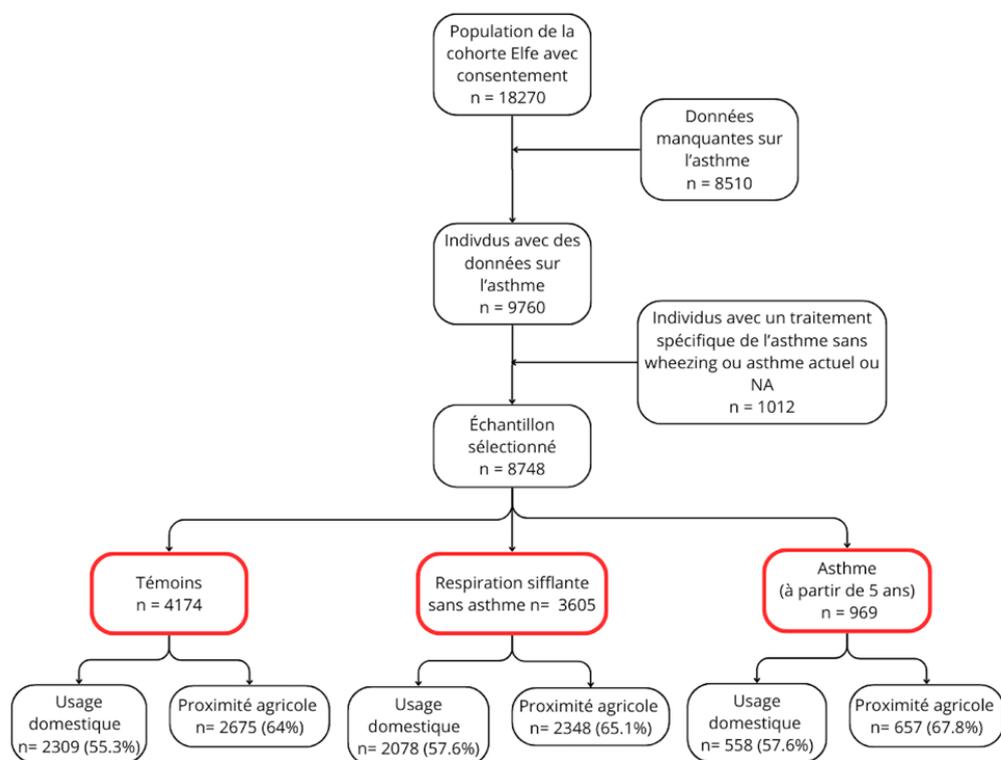
Mon travail s'insère dans le cadre du projet ESPRI (Effets Sanitaires des produits Phytopharmaceutiques en lien avec une exposition par Inhalation) coordonné et financé par l'INRAE. L'objectif d'ESPRI porte sur l'étude de l'exposition et des effets de pesticides sur les populations non professionnelles exposées via l'atmosphère par inhalation. Le projet ESPRI repose sur des expérimentations *in vitro* avec des molécules identifiées en amont en cocktail, de la modélisation *in silico* des effets toxicologiques des pesticides, la modélisation de l'exposition par inhalation ainsi que des approches mises en œuvre en épidémiologie.

Mon travail porte sur ce dernier volet où, par une réflexion commune et interdisciplinaire, nous cherchons à définir le lien statistique entre l'exposition domestique prénatale aux pesticides contemporains et l'apparition d'asthme chez les enfants de la cohorte Elfe.

Un objectif secondaire sera également d'évaluer l'impact de ces expositions sur l'évolution des symptômes d'asthme entre 2 et 5 ans.

## II- Matériel et méthode

### 1- Population d'étude



**Figure 1 : Organigramme de sélection de la population cible de l'étude**

Dans le cadre de notre étude, nous avons inclus tous les enfants de la cohorte Elfe disposant de données sur l'asthme (n = 9760, 48 % de la population Elfe). Les caractéristiques de la population exclue sont décrites en Annexe 2. Notre population a été divisée en trois groupes (Figure 1) :

- Les individus ayant été diagnostiqués avec de l'asthme à 5 ou 10 ans représentent 11 % de l'échantillon. Les enfants ont été définis comme souffrant d'asthme actuel, selon la définition d'ISAAC, si les parents ont déclaré au moins une fois un diagnostic médical d'asthme associé soit à une respiration sifflante actuelle soit à l'utilisation actuelle d'un médicament spécifique contre l'asthme, lors des suivis à 5,5 ans et 10,5 ans.
- Ensuite, nous avons les individus ayant présenté un « wheezing » (respiration sifflante) entre 2 mois et 5 ans, mais sans avoir développé d'asthme à 5 ou 10 ans (41 % de l'échantillon). Les enfants ont été considérés comme ayant déjà eu une respiration sifflante de la naissance à 5,5 ans si les parents ont déclaré au moins une fois que l'enfant avait une respiration sifflante dans la poitrine lors d'un des suivis.

- Les témoins, qui représentent 48 % de notre échantillon, sont ceux qui n'ont pas été inclus dans l'un des deux groupes. Les enfants avec un traitement spécifique de l'asthme mais non inclus dans les catégories wheezing ou asthme (sans diagnostic d'asthme) n'ont pas été inclus dans celle des témoins (Figure 1).

Nous utiliserons ces deux variables « wheezing » et asthme, puisque les examens de diagnostic ne sont possibles qu'après 5 ans et que la respiration sifflante ou « wheezing » est le symptôme le plus prédictif d'un asthme.

## 2- Mesure de l'exposition aux pesticides

L'exposition résidentielle intègre l'exposition aux usages domestiques ainsi qu'aux utilisations de pesticides agricoles proches des domiciles des habitants.

### 2.1 Évaluation des usages domestiques de pesticides

Le recrutement de la cohorte Elfe, réalisé en 2011 et donc avant la loi Labbé qui interdit l'usage de pesticides au domicile, permet l'étude de l'exposition en lien avec leurs usages domestiques. En effet, 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. Nous utiliserons ces données sous forme de variables binaires (oui/non) pour chaque type d'usage domestique de pesticides.

Chacun des usages domestiques recouvrent l'usage de diverses matières actives mais l'information dans les enquêtes portant sur les typologies d'usages et non sur les composés, nos analyses porteront sur les types d'usages.

### 2.2 Évaluation de l'exposition aux pesticides agricoles

Pour estimer l'exposition aux pesticides agricoles appliqués à proximité du domicile des individus participant à l'étude, nous nous sommes basés sur un SIG réalisé en amont de l'étude, permettant de superposer différentes couches de données spatialisées. Les données utilisées pour le SIG comprennent les informations sur la localisation des lieux de vie, les pratiques culturelles à proximité, et les densités d'utilisation de pesticides sur ces cultures. Plus précisément, pour les femmes ayant

des adresses postales disponibles (n= 16 000), le lieu de résidence a été géocodé par l'Insee sur la base de données nationales (Direction des impôts, Poste, communes). La superficie totale de 28 types de cultures a été estimée sur une distance de 1 000 mètres autour de chaque maison en se basant sur le Registre Parcellaire Graphique de 2011 (Géoservices). Pour les vignes et vergers, les données ont été complétées par la BD Topo, éditée par l'Institut national de l'information géographique et forestière, et par la base de données CORINE Land Cover de 2006 (Ministère de la Transition écologique et de la cohérence des territoires 2018). Le code postal de la résidence de l'agriculteur n'était pas forcément le même que l'emplacement des cultures, les données ont donc été homogénéisées au département afin de limiter les risques de biais d'estimation et de surestimation de l'exposition.

Les données d'occupation des sols pour l'année 2011 ont été combinées avec celles de la Banque Nationale des Ventes de produits phytopharmaceutiques par les distributeurs agréés (BNV-d), qui contient les quantités annuelles de pesticides vendues sur chaque code postal (Eaufrance), avec des données d'expertises permettant de lier les différents pesticides aux différents types de cultures. Nous avons pu estimer la densité d'utilisation de pesticides en kg par hectare de culture, pour chaque pesticides/cultures/département. La quantité de pesticides appliqués à proximité des foyers a été estimée en multipliant la surface agricole de chaque type de culture à la densité d'utilisation estimée correspondante.

### 2.3 Choix des pesticides d'intérêt

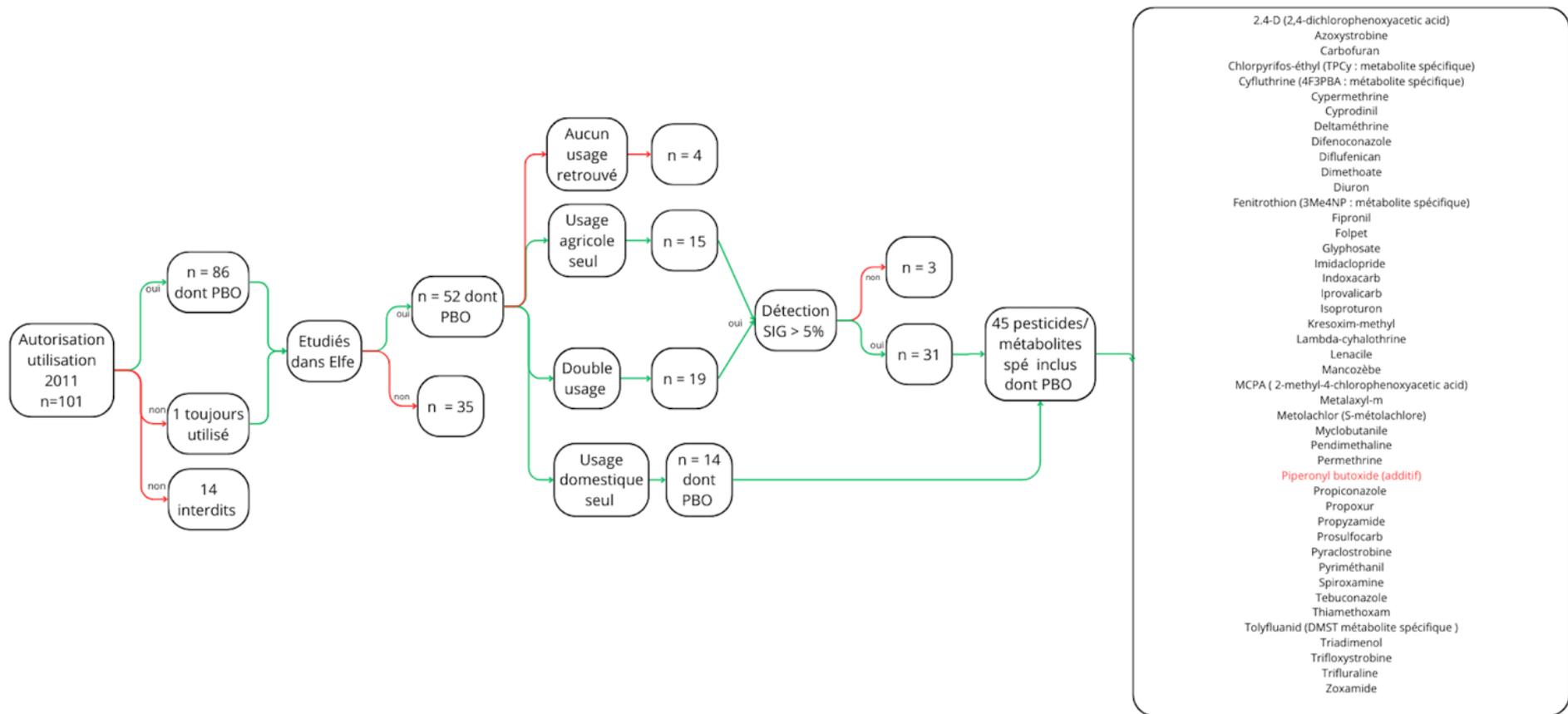
Pour étudier l'exposition de ces deux sources de contamination, nous avons sélectionné des molécules de pesticides par plusieurs approches au vu de notre objectif d'étude de l'exposition par voie atmosphérique (Figure 2) :

- 1/ Dans une première étape, nous avons réalisé une revue de la littérature et sélectionné les molécules associées à l'asthme (Baldi et al. 2021; Jestin-Guyon et Raheison-Semjen 2024; Rodrigues et al. 2022).
- 2/ Nous avons ensuite inclus les molécules sélectionnées dans le cadre du projet ESPRI. Ces composés ont été choisis car sont plus susceptibles d'induire des expositions aériennes du fait d'un usage fréquent en secteur viticole et d'une volatilité importante.
- 3/ Enfin, nous avons inclus la liste des molécules classées comme prioritaires dans le projet PestiRiv' (voir Annexe 3)(Santé Publique France 2021). Le projet PestiRiv' vise à estimer l'impact à proximité aux cultures viticoles sur la contamination des résidences des riverains.

Au total, 101 composés de pesticides ont été identifiés : 100 molécules de pesticides ou métabolites spécifiques d'un pesticide, ainsi que le Piperonyl de Butoxide (PBO) qui est un synergiste inclus dans

la composition de certain produits pesticides, qui présente des effets potentiellement néfastes pour la santé et est donc intéressant à étudier (Bae et Kwon 2021). La cohorte Elfe ayant débuté en 2011, nous avons décidé de ne conserver que les molécules autorisées en 2011 pour cibler les effets associés aux usages domestiques et agricoles en cours. Quatorze molécules sont donc exclues car interdites à cette période.

Sur les 84 molécules restantes, 35 ont été exclues car elles n'ont pas été étudiées dans le cadre de la cohorte Elfe. Sur les composés restants, 33 avaient un usage domestique potentiel (d'après les usages identifiés dans l'étude Pesti'home (Anses 2019) et 32 avaient un usage agricole connu et une prévalence d'exposition estimée > 5 % dans la cohorte Elfe. Au total, nous retenons 44 pesticides ou métabolites spécifiques d'un pesticide (19 ayant un usage à la fois domestique et agricole) en plus du PBO (Figure 2).



**Figure 2 : Organigramme de sélection de molécules de pesticides à étudier dans l'étude**

## 3- Analyses statistiques

Pour rappel, l'objectif de notre étude porte sur l'identification de lien entre l'exposition aux pesticides utilisés au domicile ou en agriculture à proximité du foyer et l'apparition de pathologies respiratoires chez les enfants en distinguant le « wheezing » et l'asthme.

### 3.1 Variables d'ajustement

Les covariables d'ajustement ont été identifiées à priori à l'aide d'un graph orienté acyclique ou DAG (Tennant et al. 2021) (Annexe 4). Celui-ci a été relu par les encadrants du stage et discuté de manière collégiale. Les variables d'ajustement retenues pour nos analyses sont : le nombre d'enfants plus âgés (équivalent à la parité), l'âge maternel, le niveau d'éducation et la ruralité.

Les données manquantes sur les covariables d'ajustements ont été imputées à l'aide d'une stratégie d'imputation multiple. Cette stratégie permet de tenir compte des autres valeurs et des autres variables du jeu de données pour attribuer la valeur la plus probable en cas de données manquantes. Cette approche a été réalisée à l'aide du package « mice » et a permis de produire 10 jeux de données imputés. L'analyse sur ces 10 jeux de données a été réalisée pour assurer la stabilité des résultats. Nous avons fusionné les jeux de données en utilisant la fonction « pool » du package « mice », ce qui permet de faire une moyenne des résultats des 10 jeux pour ne ressortir qu'un résultat. Les variables d'expositions et d'effet n'ont pas été imputées.

### 3.2 Analyses statistiques univariables et multivariables

Concernant les expositions estimées liées aux usages agricoles, pour des raisons statistiques, nous avons décidé de les catégoriser en deux modalités pour un taux de détection (d'usage estimé à proximité des foyers) à moins de 30 % : non exposées et exposées. Les molécules et cultures détectées à plus de 30 % ont été réparties en 3 catégories : non exposées, faiblement exposées (3 premiers quartiles des valeurs non nulles) et fortement exposés (4<sup>e</sup> quartile).

L'analyse statistique a été réalisée en deux étapes pour chacune des sources d'exposition que sont les usages domestiques et les usages agricoles. Nous avons utilisé la méthode appelée EWAS (Environnement Wide Association Study, étude d'association à l'échelle environnementale) qui consiste à réaliser une présélection des composés d'intérêt, puis à établir un modèle multivariable en n'incluant que les composés les plus probants. Dans la première étape, nous avons utilisé des régressions logistiques incluant l'ensemble des covariables d'ajustement en ne considérant qu'un seul polluant à la fois. Dans une deuxième étape, nous avons réalisé un modèle multivariable incluant

les facteurs d'ajustements et l'ensemble des polluants associés qui ont présenté des p values  $\leq 0.2$  dans la première étape (polluant par polluant). Les analyses multivariées sur des molécules présélectionnées permettent de neutraliser l'impact des interactions entre les variables du modèle sur les coefficients du modèle. Il est donc nécessaire de vérifier par un calcul de variation d'inflation des variances (ou VIF) la multi-colinéarité des molécules.

Dans une troisième étape, un modèle final a été élaboré en considérant ensemble les deux sources d'exposition liées aux usages domestiques et aux usages agricoles.

Pour l'interprétation des résultats, nous calculerons l'odds ratio (OR) accompagné de son intervalle de confiance (IC) à 95 %. L'OR permettait d'évaluer l'association entre les usages et le « wheezing » ou l'asthme tandis que l'IC fournissait une estimation de la précision de l'OR, indiquant la robustesse des résultats obtenus. Un OR correspond à la probabilité d'être exposé quand l'individu est malade. Lorsqu'il est supérieur à 1, cela veut dire que les malades sont plus fréquemment exposés. À l'inverse, lorsqu'il est inférieur à 1, les malades sont moins exposés. La p-value, n'a servi qu'à sélectionner les molécules ou usages domestiques pour les modèles multivariés.

En complément de l'exposition estimée aux pesticides agricoles, nous avons également étudié l'exposition aux surfaces agricoles dans un modèle à part. En sélectionnant les cultures dont la surface représente plus de 5 % autour du domicile des individus dans un rayon de 1000 mètres, les cultures alors considérées étaient les suivantes : les cultures diverses de petites surfaces, les prairies permanentes et temporaires, le blé, le maïs, les autres jachères, l'orge, les autres céréales, le colza, les fleurs légumes, les fourrages, les plantes protéagineuses, les autres cultures industrielles, le tournesol, les vignes, les vergers, les pâturages d'été et des Landes. Pour cette analyse complémentaire, seules les étapes un et deux ont été réalisées.

Pour étudier l'impact de l'exposition domestique aux pesticides sur l'évolution de l'asthme au cours de la croissance des enfants (Annexe 5), nous avons réalisé une analyse ciblant uniquement les enfants qui avaient eu un épisode de respirations sifflantes à 2 ou 3 ans. La population a été divisée en deux groupes : le groupe « amélioration » correspondait aux individus qui n'avaient plus de symptôme à 5 ans, et le groupe « pathologie » à ceux qui souffraient d'une respiration sifflante persistante ou d'un asthme à 5 ans. Nous avons réalisé des régressions logistiques ajustées sur les facteurs de confusion entre la variable représentant la trajectoire de l'asthme et les différentes expositions, en suivant la même méthode que plus haut.

### 3.3 Tests et analyses de sensibilité

Nous avons ensuite réalisé plusieurs tests de sensibilité pour évaluer la robustesse de nos données et l'impact de nos choix méthodologiques :

- 1- Nous avons voulu vérifier l'impact de notre stratégie d'imputation et d'ajustement. Pour cela, nous avons aussi réalisé les analyses sur les données non ajustées et non imputées (Annexes 6 et 7).
- 2- Nous avons testé l'impact de nos critères diagnostics en prenant un critère diagnostic de l'asthme plus souple (les enfants avec au moins un épisode de wheezing et un traitement spécifique de l'asthme ont été considéré comme asthmatique, même en cas de critère ISAAC négatif) (Annexe 8).
- 3- En analysant la littérature, nous avons observé que la variable « sexe de l'enfant » était systématiquement retrouvée comme variable d'ajustement, alors que nous avons fait le choix de ne pas ajuster dessus car elle était considérée comme une variable intermédiaire entre l'exposition et l'effet dans notre modèle de DAG. Nous avons donc réalisé une analyse de sensibilité incluant le sexe dans les variables d'ajustements afin de tester l'impact de ce choix (Annexe 9).
- 4- Nous avons analysé la période d'exposition aux pesticides qui semble être l'exposition maximale (lors de l'épandage agricole). Nous avons comparé les individus appartenant à la vague de recrutement 2 et 3 (correspondant à une exposition maximale lors des deuxièmes et troisièmes trimestres de grossesse des femmes) aux vagues 1 et 4 (Annexe 10).

## III- Résultats

### 1- Analyse descriptive de la population étudiée

Les caractéristiques détaillées de la population sont présentées dans le Tableau 1. En ce qui concerne les caractéristiques maternelles, l'âge moyen à l'accouchement est de 31 ans. Trois quarts (75 %) des femmes ont atteint un niveau d'études supérieur, moins de la moitié (46 %) sont primipares. Un quart des couples sont affectés par de l'asthme ou ont des antécédents d'asthme. En ce qui concerne les caractéristiques fœtales, la grande majorité des enfants sont nés à 37 semaines d'aménorrhée ou plus (95,7 %). Environ la moitié des enfants (51 %) sont de sexe féminin. La majorité des accouchements (83 %) se sont déroulés par voie basse. Plus de la moitié des femmes de l'échantillon résident dans un environnement urbanisé (plus de 66% de surface artificialisé à moins de 500 mètres). Parmi elles, près d'un tiers (27,9 %) vivent dans des zones entièrement artificialisées sur au moins 500 mètres. Dans chaque classe, nous avons un usage domestique de pesticides retrouvé dans plus de 50 % des ménages ainsi qu'une proximité aux cultures à plus de 65 % (Figure 1). La comparaison entre la population incluse et la population générale de l'étude se trouve en Annexe 2.

<b>SANTE RESPIRATOIRE</b>				
<b>Variables</b>	<b>Total, (n = 8748)<sup>1</sup></b>	<b>Témoins (n= 4174)<sup>1</sup></b>	<b>Wheezing sans asthme (n= 3605)<sup>1</sup></b>	<b>Asthme (n= 969)<sup>1</sup></b>
<b>CARACTERISTIQUES MATERNELLES</b>				
<b>AGE MATERNEL (en année, moyenne)</b>	31.3 (28.4, 34.5)	31.3 (28.3, 34.5)	31.3 (28.6, 34.6)	31.2 (28.1, 34.2)
Données manquantes	32	17	10	5
<b>NIVEAU D'EDUCATION</b>				
Aucun, primaire, collège, CAP, BEP,	841 (9.6%)	393 (9.5%)	334 (9.3%)	114 (12%)
Niveaux lycées	1,355 (16%)	650 (16%)	555 (15%)	150 (16%)
Études supérieures	6,521 (75%)	3,115 (75%)	2,706 (75%)	700 (73%)
Données manquantes	31	16	10	5
<b>CATEGORIES IMC</b>				
Maigreur	610 (7.1%)	316 (7.7%)	239 (6.7%)	55 (5.8%)
Normal/Surpoids	7,222 (84%)	3,433 (84%)	2,998 (84%)	791 (83%)
Obésité	801 (9.3%)	361 (8.8%)	333 (9.3%)	107 (11%)
Données manquantes	115	64	35	16
<b>TABAGISME MATERNEL</b>				
Non	7,337 (85%)	3,585 (87%)	2,959 (83%)	793 (83%)
Oui	1,330 (15%)	552 (13%)	612 (17%)	166 (17%)
Données manquantes	81	37	34	10
<b>NOMBRE D'ENFANTS PLUS ÂGES</b>				
0	4,000 (46%)	2,081 (51%)	1,504 (42%)	415 (43%)
1 enfant	3,158 (37%)	1,390 (34%)	1,406 (39%)	362 (38%)
≥ 2 enfants	1,475 (17%)	647 (16%)	650 (18%)	178 (19%)
Données manquantes	115	56	45	14
<b>ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX ASTHME</b>				
Non	5,852 (75%)	2,962 (81%)	2,426 (75%)	464 (53%)
Oui	1,937 (25%)	713 (19%)	814 (25%)	410 (47%)

<b>SANTE RESPIRATOIRE</b>				
<b>Variables</b>	<b>Total, (n = 8748)<sup>1</sup></b>	<b>Témoins (n= 4174)<sup>1</sup></b>	<b>Wheezing sans asthme (n= 3605)<sup>1</sup></b>	<b>Asthme (n= 969)<sup>1</sup></b>
Données manquantes	959	499	365	95
<b>CARACTERISTIQUES FOETALES</b>				
<b>PRÉMATURITE</b>				
Non	9,207 (96%)	4,925 (96%)	3,383 (95%)	899 (95%)
Oui	409 (4.3%)	187 (3.7%)	174 (4.9%)	48 (5.1%)
Données manquantes	144	74	48	22
<b>ÂGE GESTATIONNEL (en SA, moyenne)</b>	39.00 (39, 40)	40.00 (39, 40)	39.00 (39, 40)	39.00 (38, 40)
Données manquantes	130	60	48	22
<b>SEXE DE L'ENFANT</b>				
Fille	4,438 (51%)	1,873 (45%)	1,982 (55%)	583 (60%)
Garçon	4,281 (49%)	2,289 (55%)	1,611 (45%)	381 (40%)
Données manquantes	29	12	12	5
<b>POIDS DE L'ENFANT (en kg, moyenne)</b>	3,340 (3,040, 3,640)	3,330 (3,050, 3,630)	3,350 (3,030, 3,650)	3,370 (3,033, 3,680)
Données manquantes	176	86	76	14
<b>CÉSARIENNE</b>				
Non	7,205 (83%)	3,458 (83%)	2,951 (82%)	796 (83%)
Oui	1,480 (17%)	686 (17%)	630 (18%)	164 (17%)
Données manquantes	63	30	24	9
<b>ALLAITEMENT</b>				
Allaitement <4 mois	1,446 (20%)	665 (19%)	638 (21%)	143 (18%)
Allaitement ≥ 4 mois	3,854 (52%)	1,856 (53%)	1,588 (51%)	410 (50%)
Non	2,099 (28%)	963 (28%)	876 (28%)	260 (32%)
Données manquantes	1,349	690	503	156
<b>CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE</b>				
<b>EXPO_T2T3</b>				
Non	5,923 (72%)	2,781 (71%)	2,506 (73%)	636 (70%)
Oui	2,302 (28%)	1,114 (29%)	911 (27%)	277 (30%)
Données manquantes	523	279	188	56
<b>URBANISATION (% surface artificielle)</b>				
0-33 %	1,963 (23%)	925 (23%)	808 (23%)	230 (25%)
34-66 %	1,822 (22%)	877 (22%)	744 (21%)	201 (22%)
>66 %	4,613 (55%)	2,199 (55%)	1,912 (55%)	502 (54%)
Données manquantes	402	225	141	36

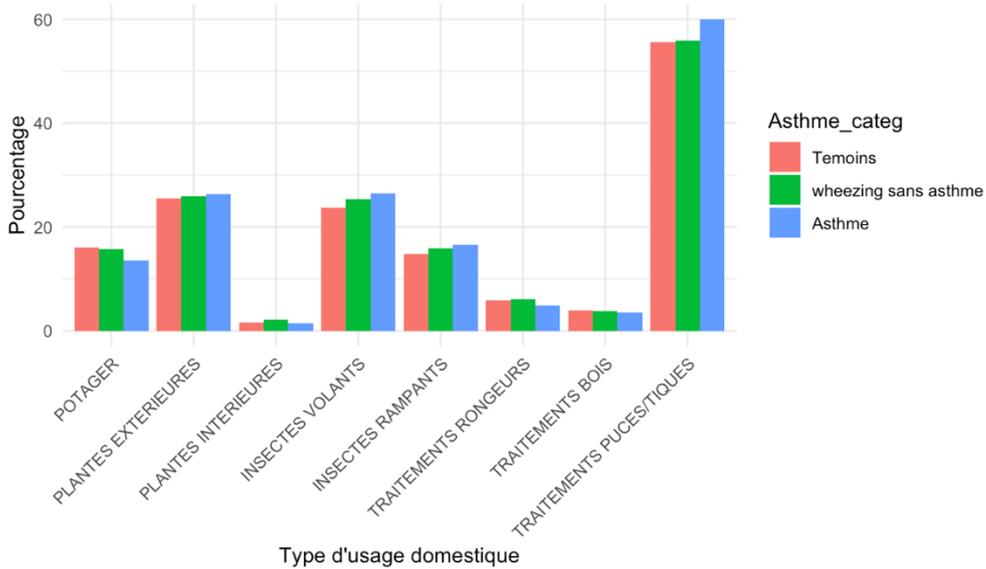
<sup>1</sup>n (%)

**Tableau 1 : Caractéristiques de la population**

## 2- Analyse descriptive des usages

### 2.1 Les usages domestiques de pesticides

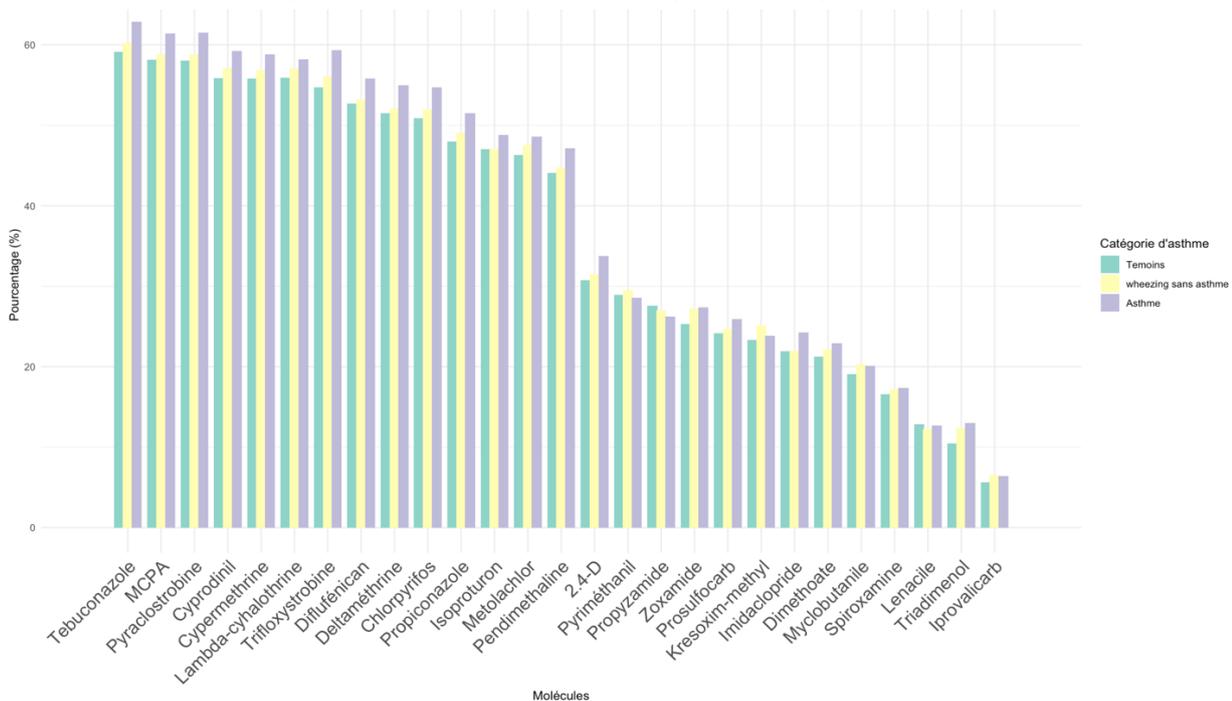
Respectivement, 56 %, 57,6 % et 57,6 % des ménages ont eu un usage domestique de pesticides dans les groupes témoins, wheezing sans asthme, et asthme (Figure 1). Les usages de pesticides les plus fréquents étaient les traitements des puces et tiques pour les animaux (Figure 3). Nous avons aussi noté que le pourcentage d'asthme est globalement plus élevé que les deux autres modalités de santé respiratoire pour les usages domestiques les plus fréquents.



**Figure 3 : Histogramme de pourcentage d'utilisation des différents types d'usage domestique selon les modalités d'asthme**

## 2.2 Les usages agricoles

Concernant les usages de pesticides agricoles dans un rayon de 1 000 mètres autour des foyers, nous avons estimé une quantité appliquée non nulle dans plus de 50 % des cas pour dix molécules : Tébuconazole, MCPA (2-méthyl-4-chlorophenoxyacétique acide), Pyraclostrobine, Cyprodinil, Cyperméthrine, Lambda-Cyhalothrine, Trifloxystrobine, Diflufenican, Deltaméthrine, Chlorpyrifos-éthyl (Figure 4). La catégorie « asthme » paraissait plus élevée que les deux autres modalités de santé respiratoire pour les expositions les plus fréquentes. Nous avons également pu observer cette tendance dans l'histogramme étudiant les cultures (Annexe 11).



**Figure 4 : Histogramme du taux d'usages agricoles par matière active selon les modalités d'asthme**

### 3- Analyse croisée des usages domestiques et santé respiratoire

#### 3.1 Analyses de la variable « wheezing »

L'analyse univariante dont les résultats sont présentés en Annexe 6 nous a permis de sélectionner pour l'analyse multivariante l'usage de pesticides pour protéger les plantes d'intérieur ainsi que celui contre les insectes volants qui présentent des OR de 1,35 et 1,07 respectivement.

Dans l'analyse multivariante (Tableau 2), une tendance proche de la significativité était observée entre le risque de respiration sifflante et l'usage de pesticides contre les insectes volants (OR = 1,12, IC 95 % = [0,99 ; 1,24]). Les deux usages domestiques étudiés pour le sifflement ont été sélectionnés pour l'analyse finale multi-source présentée en section 5 (Tableau 4).

SANTÉ RESPIRATOIRE						
Analyse multivariante						
Variables "Yes"	Témoins/Wheezing sans asthme			Témoins/Asthme		
	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	P-value	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	P-value
PLANTES INT	1.34	0.93,1.74	0.15	—	—	
INSECTES VOL	1.12	0.99,1.24	0.09	1.19	0.95,1.42	0.16
TTT PUCE	—	—		1.22	1.02,1.44	0.07 *

<sup>2</sup>OR = Odds Ratio, IC : Intervalle de confiance à 95%

Ajustement par les variables : âge maternel, urbanisation (% surface artificialisée), parité, niveau d'éducation

En rouge : p-value ≤ 0,2 (molécules sélectionnées pour l'étape suivante)

\* Association significative selon IC

**Tableau 2 : Modèle multivariante de l'usage domestique de pesticides**

#### 3.2 Analyse de la variable « asthme »

Les résultats de l'analyse univariante (Annexe 6) nous ont permis de sélectionner l'usage de pesticides contre les insectes volants (OR = 1,13) et contre les puces et les tiques (OR = 1,24) pour l'analyse multivariante de l'asthme.

Dans l'analyse multivariante (Tableau 2), l'association entre l'utilisation de traitements contre les puces et les tiques et le risque d'asthme était statistiquement significative (OR = 1,22 [1,02 ; 1,44]).

L'analyse de la trajectoire des symptômes de l'asthme (Annexe 5) nous a permis d'observer une association statistiquement significative sur l'aggravation de la respiration sifflante lors d'une exposition fréquente aux traitements utilisés contre les puces et les tiques (OR = 1,34 [1,07 ;1,61]).

## 4- Analyse croisée des usages agricoles et santé respiratoire

### 4.1 Analyses de la variable « wheezing »

L'analyse univariante dont les résultats sont présentés en Annexe 7 nous a permis de sélectionner les molécules pour l'analyse multivariante de la variable « wheezing » : trifloxystrobine, zoxamide, cyperméthrine, iprovalicarbe, myclobutanil, triadiméno, krésoxim-méthyl.

Dans l'analyse multivariante (Tableau 3), une association significative s'est observée entre la molécule triadiméno et le risque de respiration sifflante (OR = 1,22 [1,03 ; 1,41]).

L'analyse multivariante concernant les cultures à proximité des foyers (Annexe 12), nous a montré des tendances proches de la significativité entre le « wheezing » et les cultures « autres céréales » (OR = 1,10 [0,97 ; 1,25]), « autres jachères » (OR = 1,17 [0,98 ; 1,39]), et « diverses autres cultures » (OR = 1,16 [0,96 ; 1,41]).

SANTÉ RESPIRATOIRE						
Analyse multivariante						
Variables	Témoins/Wheezing sans asthme			Témoins/Asthme		
	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	p-value	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	p-value
<b>Propyzamide</b>						
Non exposé	—	—		—	—	
Exposé	—	—		0.70	0.48,0.92	0.002*
<b>MCPA</b>						
Non exposé	—	—		—	—	
Faiblement exposé	—	—		0.91	0.60,1.22	0.6
Fortement exposé	—	—		0.91	0.47,1.36	0.7
<b>Chlorpyrifos-éthyl</b>						
Non exposé	—	—		—	—	
Faiblement exposé	—	—		1.07	0.82,1.33	0.6
Fortement exposé	—	—		0.99	0.65,1.33	0.9
<b>2.4-D</b>						
Non exposé	—	—		—	—	
Faiblement exposé	—	—		1.06	0.86,1.26	0.6
Fortement exposé	—	—		1.01	0.70,1.33	0.9
<b>Trifloxystrobine</b>						

SANTE RESPIRATOIRE

Analyse multivariable						
Variables	Témoins/Wheezing sans asthme			Témoins/Asthme		
	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	p-value	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	p-value
Non exposé	—	—		—	—	
Faiblement exposé	1.03	0.87,1.19	0.7	1.33	0.92,1.74	0.17
Fortement exposé	0.92	0.71,1.13	0.4	1.20	0.73,1.67	0.4
<b>Zoxamide</b>						
Non exposé	—	—		—	—	
Exposé	1.06	0.90,1.21	0.5	—	—	
<b>Pyraclostrobine</b>						
Non exposé	—	—		—	—	
Faiblement exposé	—	—		0.93	0.45,1.41	0.8
Fortement exposé	—	—		1.17	0.62,1.72	0.6
<b>Cyperméthrine</b>						
Non exposé	—	—		—	—	
Faiblement exposé	0.96	0.80,1.13	0.7	—	—	
Fortement exposé	1.06	0.85,1.26	0.6	—	—	
<b>Cyprodinil</b>						
Non exposé	—	—		—	—	
Faiblement exposé	—	—		0.86	0.44,1.28	0.5
Fortement exposé	—	—		0.78	0.27,1.27	0.3
<b>Deltaméthrine</b>						
Non exposé	—	—		—	—	
Faiblement exposé	—	—		1.08	0.82,1.34	0.5
Fortement exposé	—	—		1.38	1.00,1.75	0.09
<b>Iprovalicarbe</b>						
Non exposé	—	—		—	—	
Exposé	1.00	0.74,1.25	>0.9	—	—	
<b>Myclobutanil</b>						
Non exposé	—	—		—	—	
Exposé	0.90	0.70,1.11	0.3	—	—	
<b>Pendiméthaline</b>						
Non exposé	—	—		—	—	
Faiblement exposé	—	—		1.05	0.81,1.29	0.7
Fortement exposé	—	—		1.37	1.02,1.73	0.08 *
<b>Propiconazole</b>						
Non exposé	—	—		—	—	
Faiblement exposé	—	—		1.16	0.89,1.44	0.3
Fortement exposé	—	—		0.94	0.51,1.38	0.8
<b>Tébuconazole</b>						
Non exposé	—	—		—	—	
Faiblement exposé	—	—		0.97	0.40,1.53	0.9
Fortement exposé	—	—		0.91	0.23,1.60	0.8

SANTÉ RESPIRATOIRE						
Analyse multivariable						
Variables	Témoins/Wheezing sans asthme			Témoins/Asthme		
	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	p-value	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	p-value
<b>Triadiménol</b>						
Non exposé	—	—		—	—	
Exposé	1.22	1.03,1.41	0.04*	1.26	1.02,1.51	0.06*
<b>Krésoxim-méthyl</b>						
Non exposé	—	—		—	—	
Exposé	1.09	0.89,1.29	0.4	—	—	

<sup>2</sup>OR = Odds Ratio, IC = intervalle de confiance à 95%

Ajustement par les variables : âge maternel, urbanisation (% surface artificialisée), parité, niveau d'éducation

En rouge : p-value ≤ 0,2 (molécules sélectionnées pour l'étape suivante)

\* Association significative selon IC

**Tableau 3 : Modèle multivariable de l'exposition des pesticides agricoles**

#### 4.2 Analyses de la variable « asthme »

Nous avons sélectionné dans l'analyse univariée, dont les résultats sont présentés en Annexe 7, pour la variable asthme les molécules suivantes : propyzamide, MCPA (2-méthyl-4-chlorophenoxyacétique acide), chlorpyrifos-éthyl, 2,4-D (2,4-dichlorophenoxyacétique acide), trifloxystrobine, pyraclostrobine, cyprodinil, deltaméthrine, pendiméthaline, propiconazole, tébuconazole, et triadiménol.

Dans l'analyse multivariable pour les usages agricoles (Tableau 3), nous avons observé trois associations statistiquement significatives. La première correspond à une fréquence d'exposition plus faible à la molécule propyzamide chez les asthmatiques (OR = 0,70 [0,48 ; 0,92]). À l'inverse, les enfants souffrant d'asthme étaient plus fréquemment exposés à la pendiméthaline (OR = 1,37 [1,02 ; 1,73]) et au triadiménol (OR = 1,26, IC = [1,02 ; 1,51]).

L'analyse multivariable concernant les cultures à proximité des foyers (Annexe 12), une association significative a été retenue entre l'asthme et les « diverses autres cultures » (OR = 1,34 [1,02 ; ,76]).

Concernant l'analyse de la trajectoire des symptômes de l'asthme présentée en Annexe 5, nous avons noté qu'une exposition élevée et fréquente à la trifloxystrobine augmentait le risque d'aggravation des symptômes de respiration sifflante (OR = 1,60 [1,13 ; 2,06]). À l'inverse, une association statistiquement significative a été observée en faveur d'une amélioration du « wheezing » lors de l'exposition fréquente à la molécule propyzamide (OR = 0,68 [0,36 ; 0,97]).

## 5- Analyse multi-source

Le modèle multi-source comprend l'ensemble des expositions associées à une p-value  $\leq 0,2$ , toutes sources confondues (les usages domestiques et agricoles).

Dans l'analyse multivariable multi-source (Tableau 4), pour l'étude de la variable « wheezing », nous avons observé une association significative avec l'usage de pesticides sur les plantes d'intérieur (OR = 1,43 [1,01 ;1,85]) ainsi que l'application de triadiménole à proximité des résidences (OR = 1,26 [1,09 ;1,44]).

Nous avons constaté une association significative entre l'usage de pesticides contre les insectes volants et le risque d'asthme (OR = 1,26 [1,02,1,50]) ainsi qu'une tendance significative protectrice avec la molécule propyzamide (OR = 0,72 [0,42,1,02]).

SANTÉ RESPIRATOIRE				
Analyse multivariable multi-source				
Variables "Yes"	Témoins/Wheezing sans asthme		Témoins/Asthme	
	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>
<b>PLANTES INT</b>	1.43	1.01,1.85	—	—
<b>INSECTES VOL</b>	1.10	0.97,1.23	1.26	1.02,1.50
<b>TTT PUCE</b>	—	—	1.16	0.93,1.39
<b>Propyzamide</b>				
Non exposé	—	—	—	—
Exposé	—	—	0.72	0.42,1.02
<b>Trifloxystrobine</b>				
Non exposé	—	—	—	—
Faiblement exposé	—	—	1.17	0.80,1.54
Fortement exposé	—	—	1.01	0.54,1.49
<b>Deltaméthrine</b>				
Non exposé	—	—	—	—
Faiblement exposé	—	—	0.84	0.52,1.17
Fortement exposé	—	—	1.26	0.82,1.70
<b>Pendiméthaline</b>				
Non exposé	—	—	—	—
Faiblement exposé	—	—	1.19	0.87,1.52
Fortement exposé	—	—	1.38	0.93,1.82
<b>TriadiménoI</b>				
Non exposé	—	—	—	—
Exposé	1.26	1.09,1.44	1.24	0.91,1.57

<sup>2</sup>OR = Odds Ratio, IC = intervalle de confiance à 95%

Ajustement par les variables : âge maternel, urbanisation (% surface artificielle), parité et niveau d'éducation

En rouge : association significative

**Tableau 4 : Modèle multivariable multi-sources**

## 6- Analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité, décrites dans la partie méthode, montraient des résultats similaires (Annexes 6,7,9,10), à l'exception de l'analyse sur l'impact de nos critères diagnostics (Annexe 8), où les résultats diffèrent.



## IV- Discussion

Cette étude exploratoire sur les données de la cohorte Elfe avec 8 748 enfants inclus, a mis en évidence des associations entre les usages domestiques ou agricoles de pesticides lorsqu'ils sont étudiés seuls. Premièrement pour les usages domestiques, nous avons pu observer une association statistiquement significative entre l'asthme et l'usage de traitements contre les puces et les tiques, ainsi que des tendances pour les usages de pesticides sur les plantes d'intérieur et les insectes volants. Deuxièmement, pour les usages agricoles, nous avons remarqué une association statistiquement significative entre le risque de wheezing et le triadiménol et entre l'asthme et les molécules trifloxystrobine et triadiménol. De nombreuses molécules semblaient suivre les mêmes tendances (pyraclostrobine, deltaméthrine, pendiméthaline, propiconazole, tébuconazole, zoxamide, iprovalicarbe, krésoxym-méthyl notamment). Une partie de ces associations persistent dans le modèle multi-source (les usages domestiques et triadiménol) et d'autres apparaissent (association protectrice du propyzamide).

### 1- Comparaison avec la littérature

La molécule triadiménol fait partie de la famille des azolés (antifongiques). Dans la littérature, l'exposition plus fréquente chez les individus avec des sifflements serait retrouvée dans deux autres études. La première portait sur l'exposition alimentaire prénatale au sein de la cohorte Elfe (Ghozal et al. 2024) dans son modèle final de l'analyse multi-exposition, et la deuxième sur l'exposition alimentaire prénatale de la cohorte Eden (Ghozal et al. 2023). Le fait de retrouver des résultats concordants avec des méthodes, des expositions et des populations différentes, tend à renforcer la plausibilité d'une association entre cette molécule et le risque de sifflement. À noter cependant que la fréquence d'exposition restait limitée dans notre population. Dans l'étude de Béranger et al. (2018) portant sur des échantillons de cheveux de femmes de la cohorte Elfe, la molécule triadiménol n'a été détecté que sur 1 % des femmes (3/311 échantillons). Les molécules propiconazole et tébuconazole sont d'autres pesticides de la famille des azolés, avec des tendances proches de la significativité dans l'analyse univariable (Annexe 7) et fréquemment détectées dans les cheveux des femmes (71 % et 47 % des échantillons respectivement).

Plusieurs travaux de la littérature étudiant les pyréthriinoïdes (Islam et al. 2023; Jestin-Guyon et al. 2024), ont trouvé une association entre cette famille de pesticides et le « wheezing » ainsi que l'asthme chez les enfants de 5 ans. Selon l'expertise collective de l'Inserm (Baldi et al. 2021), la deltaméthrine serait une molécule d'intérêt en rapport avec l'asthme du fait des mécanismes toxicologiques d'immunomodulation. Dans nos analyses multivariées (Tableau 3), nous retrouvons une association en cas de forte exposition à la deltaméthrine (OR = 1,38 [1,00 ; 1,75]). La deltaméthrine et les pyréthriinoïdes en général, sont largement utilisés comme insecticides d'intérieur. Les usages domestiques de pesticides contre les insectes ou contre les puces et les tiques, retrouvés significativement associés à un risque d'asthme (Tableaux 2 et 4), sont également identifiés dans la littérature. En effet, selon l'Anses (Anses 2010), ces deux types d'usages impliquent principalement des pesticides pyréthriinoïdes. Nos résultats sont donc pertinents par rapport à cette famille de molécules. De plus, une étude récente montrerait que l'usage de pyréthriinoïdes en spray (par inhalation) à l'intérieur du domicile augmenterait deux fois le risque d'asthme chez les enfants et de 80 % le risque de « wheezing » (Elsiwi et al. 2024). De plus, l'usage de pesticides pour protéger les plantes d'intérieur est significativement plus fréquent chez les individus avec des sifflements. Selon Pesti'home (Anses 2019), les foyers ayant des plantes d'intérieur utiliseraient plus de pesticides (78,7 %). Des fongicides ou insecticides seraient également fréquemment utilisés. Selon l'Anses (Anses 2010), les pesticides des familles des azolés, des organophosphorés, des pyréthriinoïdes pourraient être utilisés. Ce sont des familles présentant des associations avec les variables de santé respiratoire dans nos résultats.

Les dinitroanilines appartiennent à la famille des herbicides. Dans nos résultats, nous avons observé une association significative dans l'analyse multivariée (Tableau 3) entre la molécule pendiméthaline et le risque d'asthme. Une seule étude américaine (Henneberger et al. 2014), présente une association significative entre la molécule pendiméthaline et l'exacerbation de l'asthme. Une autre étude (Hoppin et al. 2017), ne trouve pas d'association entre le sifflement et la pendiméthaline mais avec une autre molécule de la même famille. Dans l'analyse des échantillons de cheveux (Béranger et al. 2018), la molécule pendiméthaline n'a été détectée que dans 2 échantillons sur 311, suggérant un niveau d'exposition limité dans la population.

Dans l'analyse univariée (Annexe 7), la molécule iprovalicarbe a une tendance proche de la significativité qui irait dans le sens des études observant des associations potentielles entre la famille des carbamates et l'asthme ou les sifflements chez les agriculteurs (Chittrakul et al. 2021; Senthilselvan et al. 1992).

Nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre les pesticides organophosphorés (le chlorpyrifos-éthyl notamment) et nos variables de santé respiratoire, hormis une tendance proche de la significativité dans l'analyse univariée (Annexe 7). Selon l'expertise collective de l'Inserm (Baldi et al. 2021), il existerait une présomption moyenne d'un lien entre les organophosphorés et le risque d'asthme ou de sifflements dans la population générale. Et plus précisément, une présomption moyenne d'un lien entre la molécule du chlorpyrifos-éthyl (ou chlorpyrifos dans la littérature) et l'asthme ou les sifflements chez les agriculteurs. Une méta-analyse de 2021 (Chittrakul et al. 2021), retrouverait aussi ces associations. Le métabolite spécifique du chlorpyrifos-éthyl (TPCy) a été détecté dans la quasi-totalité des échantillons de cheveux des mères de la cohorte Elfe (Béranger et al. 2018), suggérant une exposition fréquente dans notre population d'étude. Il faut cependant noter que la littérature disponible porte sur l'asthme de l'adulte, et ne porte pas sur les expositions prénatales. Nous ne pouvons pas exclure un mécanisme étiologique divergent.

La molécule propyzamide est un herbicide de la famille des benzamides, utilisé dans les cultures de colza, de vignes et de fruits en majorité (Anses 2018). Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'association entre le propyzamide et l'asthme, ni d'éléments susceptibles d'expliquer un éventuel effet protecteur comme nous avons noté dans notre modèle final multi-source (Tableau 4).

Dans l'étude sur la trajectoire de la respiration sifflante, l'usage de traitements contre les puces et les tiques avait une association significative dans cette analyse, ce qui semblerait signifier que la continuité de l'exposition à ces traitements vétérinaires serait plus fréquente chez les individus ayant un « wheezing » persistant ou de l'asthme. Nous avons déjà retrouvé un résultat significatif similaire entre les traitements de puces et tiques et l'asthme dans l'analyse multivariée (Tableau 2). De même, l'exposition à la molécule trifloxystrobine (fongicide de la famille des strobilurines) serait plus fréquente chez les enfants évoluant vers un sifflement persistant voire un asthme. Cette famille de pesticides n'est pas étudiée avec l'asthme dans la littérature. Une association significative avec la trifloxystrobine dans le modèle univarié a aussi été retrouvée dans nos résultats pour une faible exposition ainsi que des tendances proches de la significativité pour le krésoxim-méthyl et la pyraclostrobine. À l'inverse, les tendances proches de la significativité de l'usage pour les plantes intérieures et les insectes volants disparaissent dans l'analyse de la trajectoire de la respiration sifflante. L'usage du propyzamide reste protecteur dans l'analyse de la trajectoire du « wheezing » (l'exposition au propyzamide serait plus fréquente chez les individus ayant une amélioration de la pathologie). L'usage de triadiménole, qui est significativement associé à une augmentation des sifflements et de l'asthme dans l'analyse multivariée (Tableau 3), ne semble pas avoir de conséquence

sur l'évolution du sifflement ou de l'asthme. Cependant, du fait de l'effectif plus modeste, nous ne pouvons exclure un manque de puissance statistique.

Les résultats concernant les cultures (Annexe 12) sont cohérents avec ceux obtenus pour les molécules. Selon l'index phytosanitaire ACTA de 2011 (Couteux et Lejeune 2011), les diverses cultures étaient traitées avec des insecticides (pyréthrinoïdes, strobilurines, carbamates), des fongicides (azolés) et des herbicides (dinitroanilines). De plus, les cultures céréalières étaient principalement traitées avec des pyréthrinoïdes. Cependant, les pesticides utilisés pour les cultures en jachère appartenaient à la famille des sulfonilurées, une famille non étudiée dans notre recherche mais qui mériterait d'être explorée pour étudier cette tendance.

Pour terminer, l'analyse de sensibilité comparant les périodes d'exposition (Annexe 10) n'a pas montré d'augmentation des OR entre les expositions survenues durant les périodes d'épandage pendant la fenêtre de vulnérabilité maximale (2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de grossesse) et celles en dehors des épandages.

## 2- Profil toxicologique des pesticides

Dans les études toxicologiques (Baldi et al. 2021), le mécanisme physiopathologique constant retrouvé est la production d'un stress oxydant à la suite de l'exposition de pesticides. Les pesticides des familles des organophosphorés et des carbamates (iprovalicarbe) agissent sur l'inhibition de l'acétylcholinestérase entraînant une sur-stimulation cholinergique au niveau périphérique conduisant à une potentielle détresse respiratoire. Notamment le chlorpyrifos (famille des organophosphorés), provoque une hyperactivité des voies respiratoires et une augmentation de la bronchoconstriction en absence de l'inhibition de l'acétylcholinestérase. Chez les pyréthrinoïdes, ce mécanisme de toxicité serait déjà observé chez diverses espèces animales. Le mécanisme du propyzamide n'est pas bien connu, cependant une action potentielle immunomodulatrice sur le système immunitaire serait un mécanisme plausible puisque nous avons retrouvé des liens entre la substance propyzamide et l'inflammation (The Comparative Toxicogenomics Database | CTD). De plus, l'immunomodulation serait un des trois mécanismes principaux de toxicité dans les pathologies respiratoires pour les pesticides (Baldi et al. 2021). Les strobilurines (dont la trifloxystrobine) entraîneraient un stress oxydatif par inhibition des mitochondries respiratoires des champignons. De plus, des effets tératogènes ont été retrouvés pour l'usage de ces fongicides et des effets additifs et synergiques lorsqu'ils sont mélangés entre eux (Wu et al. 2018).

### 3- Présence dans l'atmosphère des composés

Pour rappel, la présence des pesticides dans l'atmosphère en air ambiant dépend de l'intensité d'usage des composés, de la persistance de ces composés dans l'environnement (sol, air notamment) et des voies d'émission vers l'atmosphère que sont, pour les usages agricoles, 1) la dérive de pulvérisation qui dépend des conditions météorologiques et du matériel utilisé notamment, donc des types de cultures et 2) la volatilisation depuis les surfaces traitées, qui dépend des propriétés des molécules (et notamment leur pression de vapeur saturante), de la nature de la surface traitée (sol ou couvert végétal) et des conditions météorologiques.

Le triadiménol ne fait pas partie des molécules les plus utilisées selon la Figure 4. Elle est également peu retrouvée dans les prélèvements de pesticides dans l'air même si la recherche de cette molécule est récente (Atmo France 2024). Par ailleurs, c'est une substance faiblement volatile (pression de vapeur saturante de  $5e^{-7}$  Pa) (International union of pure and applied chemistry 2024). Cependant, elle aurait des liens avec le risque augmenté de « wheezing » qui pourrait s'expliquer par sa persistance dans l'environnement (elle présente un temps de demi-vie dans le sol de 136 jours) mais surtout par sa toxicité élevée sur la santé humaine. À noter que cette molécule est à présent interdite d'utilisation.

Les pyréthriinoïdes, comme la cyperméthrine et la deltaméthrine, étaient des substances largement utilisées. Elles étaient utilisées à proximité de plus de 50 % des foyers, selon les données de la Figure 4. Les observations des prélèvements d'air réalisés par les AASQA montrent un peu de présence dans l'air. Bien que ces composés se dégradent rapidement dans l'environnement (International Union of Pure and Applied Chemistry, 2024), leur nature semi-volatile (pression de vapeur saturante de  $6.8e^{-6}$  et  $1.1e^{-6}$  Pa respectivement pour la cyperméthrine et pour la deltaméthrine) et leur niveau d'utilisation pourraient expliquer leur présence dans les échantillons recueillis (Atmo France, 2024).

La pendiméthaline était largement retrouvée dans les prélèvements de pesticides dans l'air des AASQA (Atmo France 2024). Elle présente une volatilité relativement élevée (Pression de vapeur saturante de  $3.3e^{-3}$  Pa), une forte utilisation et une persistance dans l'environnement (Dt50 dans le sol de 182 jours) (International union of pure and applied chemistry 2024).

Le chlorpyrifos-éthyl est connu pour sa volatilité élevée ( $P_{vap} = 1.43e^{-3}$  Pa) et sa persistance relativement élevée dans l'environnement (International union of pure and applied chemistry 2024), ce qui faciliterait sa dispersion dans l'air et expliquerait sa légère présence dans les

échantillons d'air de pesticides (Atmo France 2024). A noter que ce composé est interdit à présent.

La molécule propyzamide est légèrement présente dans l'atmosphère selon les échantillons débutés en 2018 (CNEP) avec des concentrations peu élevées (entre la limite de détection et la limite de quantification) (Atmo France 2024) mais détient une persistance importante dans l'environnement (International union of pure and applied chemistry 2024).

## 4- Approches méthodologiques

Nous avons décidé d'utiliser un DAG qui est une méthode fréquemment utilisée pour les études épidémiologiques afin d'identifier le minimum de variables de confusion (Tennant et al. 2021). Pour évaluer notre choix de facteurs, nous avons comparé avec une revue de la littérature non exhaustive. La variable « sexe de l'enfant » qui est une variable intermédiaire dans notre DAG est retrouvée largement dans la littérature, du fait de l'existence d'un « sex ratio » homme/femme pour l'asthme chez les enfants (Dharmage et al. 2019). L'analyse de sensibilité ne montrerait pas de différence lorsque l'on rajoute la variable sexe dans nos modèles confortant notre choix initial de ne pas l'inclure (Annexe 9).

La méthode EWAS est une approche holistique qui permet d'étudier des expositions nouvelles ou déjà expérimentées afin de renforcer les résultats déjà retrouvés. Le seuil de significativité de la p-value n'a pas été corrigé sur le nombre de test réalisé car il s'agit d'une étude exploratoire où nous avons choisi de sélectionner largement des molécules potentiellement probantes. Pour cette méthode, il est possible d'utiliser de très nombreuses données, puisqu'elle découle de la méthode GWAS (Génom Wide Association Study ou études d'association génétique à grande échelle), utilisée pour étudier de manière non ciblée le génome (Visscher et al. 2012). D'après les simulations conduites par (Agier 2016) sur différentes méthodes de régression en condition d'exposition multiples, la méthode EWAS resterait parmi les plus performantes, même si elle ne prend pas en compte les corrélations entre molécules, ce qui pourrait avoir tendance à surestimer les résultats. Le fait de réaliser une analyse multivariable sur les variables sélectionnées permet de réduire ce risque, et le calcul du VIF a permis d'écarter ce type de problème dans nos résultats.

Pour le traitement de nos résultats, nous avons souhaité explorer une méthode statistique plus avancée : la régression pénalisée Ridge. Cette technique permet d'analyser simultanément toutes les molécules sans nécessiter de sélection préalable des variables. Elle prend également en compte les corrélations entre toutes les molécules. Cependant, en raison de

covariances trop élevées entre certaines variables, le modèle n'a pas pu être exécuté sur l'ensemble des variables initialement sélectionnées. Nous avons donc fait le choix de nous limiter aux résultats obtenus avec la méthode EWAS. D'autres méthodes statistiques émergentes, plus performantes, comme la méthode BKMR (Bayésian Kernel Machine Regression), pourrait être utilisée pour plus de flexibilité (prise en compte des connaissances à priori sur les paramètres) et une meilleure capacité à analyser les interactions complexes (Guillien et al. 2021). Cependant, nous n'avons pas eu la possibilité d'explorer cette méthode dans le temps imparti du stage.

## 5- Forces et limites

L'étude s'appuie sur une large cohorte de 8 748 enfants, ce qui augmente la puissance statistique et permet de détecter des associations plus subtiles entre les expositions aux pesticides et les troubles respiratoires. Des méthodes avancées ont été utilisées dans cette étude, telles que le DAG (Directed Acyclic Graph) pour identifier les variables de confusion minimales, et l'EWAS (Environment-Wide Association Study) pour explorer les associations entre de multiples expositions et les résultats de santé. Ces méthodes permettent une analyse plus complète et rigoureuse des données. L'analyse multi-exposition permet de tenir compte de la complexité des expositions environnementales, ce qui renforce la validité des conclusions tirées sur les associations observées. Les variables de santé respiratoire (asthme, « wheezing ») ont été collectées de manière prospective, ce qui réduit le biais de mémoire et permet une évaluation plus fiable de ces conditions. Pour terminer, l'étude ne se limite pas à une seule source d'exposition (domestique ou agricole) mais les examine de manière combinée, offrant ainsi une vue d'ensemble plus complète des risques associés aux pesticides.

Cependant, elle reste exploratoire et présente plusieurs biais potentiels qui peuvent affecter la validité de ces résultats. D'une part, des biais de sélection et d'attrition sont notables :

1/ Les enfants prématurés avant 33 semaines d'aménorrhées sont exclus de la population Elfe, or des études montreraient une association entre l'exposition plus fréquente aux pesticides et les accouchements prématurés (Béranger 2017; Lin et al. 2023). Le fait d'exclure les prématurés pourrait donc induire une sous-estimation des associations.

2/ La comparaison entre la population incluse dans notre analyse et la population initiale de la cohorte a révélé une différence notable concernant la variable « niveau d'éducation », avec 75 % contre 47 % respectivement (Annexe 2). Cette différence pourrait indiquer un biais

d'attrition (les personnes avec un niveau plus bas ont plus de risque de quitter la cohorte). Le niveau socio-économique pouvant influencer d'autres variables comme l'allaitement (Gojard 2010) ou l'utilisation de pesticides à domicile (Anses 2019), des biais de confusion pourraient apparaître. Toutefois, ce facteur de confusion a été pris en compte dans les variables d'ajustement de cette étude.

3/ La mesure de la santé respiratoire des enfants au travers de deux variables recueillies prospectivement : 1) la respiration sifflante auto-déclarée par les parents, et 2) la présence d'un asthme, sur la base des critères du questionnaire ISAAC. Cette approche pourrait surestimer la proportion de « wheezing » car elle incluait tous les enfants avec un seul épisode de respiration sifflante alors que dans les recommandations de l'HAS (HAS 2009), le diagnostic clinique de l'asthme chez les jeunes enfants se fait s'il y a 3 épisodes de « wheezing » avant 2 ans. Concernant le questionnaire ISAAC, celui-ci a été validé internationalement (Asher et al. 1995). Nous avons ensuite décidé de diviser cette variable en trois catégories (avec les témoins comme groupe contrôle), car nous avons estimé que l'asthme était une forme plus sévère que le « wheezing ». Pour évaluer l'effet de ce choix sur nos résultats, nous avons réalisé un test pour les usages agricoles, en réalisant un autre découpage de nos variables (Annexe 8) : 1) les témoins, 2) ceux ayant une respiration sifflante sans traitement spécifique de l'asthme, et 3) ceux ayant du « wheezing » avec un traitement spécifique de l'asthme ajoutés à la population des asthmatiques diagnostiqués. Nous observons certaines divergences dans les résultats entre les deux approches. Après analyse, ces différences seraient principalement liées à un sous-groupe particulier : les enfants avec « wheezing » et traitement spécifique de l'asthme, mais sans diagnostic d'asthme. Ces derniers représentaient un niveau d'exposition plus faible que l'ensemble des autres groupes, sans que nous soyons en mesure d'expliquer cette particularité.

D'autre part, les biais de mesure sont également une préoccupation :

1/ L'exposition aux pesticides a été évaluée par des questionnaires auto-déclarés, ce qui peut introduire des erreurs de rappel ou de déclaration. Il est cependant intéressant de noter que les usages déclarés étaient fortement corrélés aux niveaux de contamination en pyréthriinoïdes et fipronil (parmi les principales familles d'insecticides utilisés en milieu domestique) retrouvés dans les cheveux des femmes Elfe (Cognez 2020). Ces résultats antérieurs sont en faveur d'une bonne fiabilité du questionnaire pour estimer les usages domestiques.

2/ Pour le SIG, plusieurs niveaux d'imprécision ont pu engendrer un biais de mesure. Les paramètres météorologiques, physico-chimiques, ou encore topographiques n'ont pas été pris en compte pour estimer l'exposition. Les densités d'utilisation de pesticides sur les cultures sont des données estimées et probabilistes, qui ne reflètent pas systématiquement les usages

réels des agriculteurs. La présence de parcelle en agriculture biologique n'a pas été prise en compte non plus. Néanmoins, il est important de noter que ces différents biais de mesure engendrent traditionnellement une perte de puissance, et dans certains cas une dilution de l'OR, mais n'induisent pas de faux positifs (Armstrong 1998). De plus, ces approches SIG sont généralement corrélées aux niveaux de contamination des poussières domestiques dans les foyers riverains (Gunier et al. 2011) mais aussi aux concentrations de pesticides dans les urines des résidents (Glorennec et al. 2017).

3/ La rémanence de l'exposition entre les périodes prénatale et postnatale pourrait introduire un biais de mesure dans l'étude car les expositions postnatales n'ont pas été prises en compte, bien que ces expositions puissent souvent être liées pour ceux qui ne changent pas de résidence.

## 6- Conséquences en termes de prévention

La santé des enfants peut être affectée dès la période prénatale, ce qui souligne l'importance d'informer et de prévenir les risques d'exposition dès le début de la grossesse. Les interventions au niveau des pouvoirs publics, telles que celles basées sur la législation, sont cruciales pour réguler l'utilisation des pesticides à domicile. La loi Labbé de 2014 (Annexe 1) a conduit à une augmentation du nombre de produits interdits. Cependant, la mise en œuvre de ces mesures peut prendre plusieurs années, et les interdictions ne sont pas toujours connues du grand public. L'étude Pesti'home a révélé que de nombreux ménages possédaient encore des stocks de pesticides interdits au moment de l'étude (Anses 2019).

Ces approches peuvent être complétées par des stratégies de prévention au niveau de l'individu. En 2021, des recommandations de bonnes pratiques ont été publiées par le collège national des sages-femmes pour les différents professionnels de la périnatalité (Rousseau et al. 2021). Les recommandations portent sur des actions de préventions actives, indépendantes des décisions législatives, mais basées sur les données de la littérature scientifique. Celles-ci reposent sur la diffusion de messages de prévention visant à faire évoluer les pratiques individuelles sur différents aspects en lien avec la santé environnementale, avec un focus particulier sur les usages domestiques de pesticides. Leur recommandation préconise d'abord de travailler sur les sources d'exposition (limiter les utilisations), ensuite sur l'intensité des expositions (utiliser des équipements de protection individuels (EPI), produits labélisés) puis diminuer la contamination si elle existe (aération, éliminer les poussières etc.).

Certains déterminants semblent pouvoir également influencer l'exposition aux pesticides agricoles. Une thèse montrerait que la présence de haies végétales entre le champ et le domicile contribuait à la diminution des expositions aux pesticides agricoles. La pratique du nettoyage du domicile serait aussi un moyen de diminuer la contamination de l'environnement intérieur potentiellement contaminé par l'usage agricole de pesticides à proximité du domicile (Teyssiere 2023). Certains efforts sont également réalisables concernant l'agriculteur, en agissant notamment sur le matériel utilisé pour l'application de pesticides ou sur la manière d'appliquer ces composés (Debos et al. 2020)

Pour que les ménages soient informés de ces recommandations basées sur des études scientifiques, les soignants sont les premiers acteurs pour transmettre ces informations aux couples. En France, plusieurs temps de consultation et d'échange existent pour des messages de prévention (Barasinski et al. 2021)

- La période pré-conceptionnelle (lors de consultation gynécologique ou de la consultation pré-conceptionnelle)
- Le premier trimestre de grossesse (bilan de prévention prénatal ou l'entretien individuel précoce prénatal (EIPP))
- Les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse (lors des cours de préparation à la naissance et à la parentalité)
- À l'accouchement et lors du post-partum (entretien post-natal précoce et des séances post-natales).

Même si dans le nouveau programme des écoles de sage-femme, des cours ont été rajouté sur ces aspects, et notamment des cours sur la santé environnementale, le volume horaire de ces cours pourrait être augmenté. De plus, il serait intéressant d'accroître les formations continues pour les professionnels qui n'ont pas bénéficié de ces connaissances lors de la formation initiale (Bonvallet 2024). D'autant plus que la formation des professionnels de santé et l'information des femmes enceintes sont des recommandations du 4<sup>ème</sup> Plan National Santé-Environnement (PNSE) (Ministères de la Transition écologique, et des Solidarités et de la Santé 2021). Cependant, les conseils de prévention sont nombreux, et certains sont prioritaires et devraient être traités avant la question de la santé environnementale (alimentation, activité physique, substances psychoactives) (Barasinski et al. 2021). Ce volet exposition domestique aux substances chimiques, s'il est intégré aux programmes, doit l'être à bon escient pour éviter des interventions contre-productives.

Hormis les échanges avec les professionnels de santé, des messages de prévention peuvent passer par différentes méthodes. Santé Publique France a développé le site 1000 jours (Santé Publique France) afin d'accompagner et d'informer les couples sur les deux premières

années de vie de l'enfant. Le carnet de grossesse que les femmes obtiennent après la déclaration de grossesse pour la période prénatale ou le carnet de santé du nouveau-né pour la période post-natale sont des mines d'informations pour les parents où les conseils de prévention et les recommandations nationales en santé environnementale pourraient être intégrés.



## V- Conclusion

Pour conclure, des liens potentiels existent entre l'exposition prénatale aux molécules agricoles actuels et les sifflements ainsi que l'asthme de l'enfant. Certains pesticides organophosphorés, pyréthriinoïdes, carbamates, déjà bien connus pour leurs effets toxiques, ressortent encore une fois. Certains azolés (fongicides) ressortent également, ce qui souligne l'intérêt d'étudier davantage cette famille au vu des résultats émergents. Cette étude exploratoire fournit des pistes, notamment en termes de composés prioritaires à étudier pour mettre en œuvre les modèles d'émission vers l'atmosphère et de dispersion atmosphérique. Mais aussi afin d'évaluer l'exposition à ces composés par inhalation des populations, ou pour mesurer expérimentalement les effets de ces composés par inhalation, actions devant être menées dans le cadre du projet ESPRI de l'INRAe. La trifloxystrobine, la pendiméthaline, la deltaméthrine et le triadiménol, font par ailleurs l'objet d'étude de dégradation dans l'atmosphère dans le cadre de la thèse de S. Boulos, thèse menée en coordination avec le projet ESPRI afin d'évaluer le devenir atmosphérique des composés d'intérêt. D'autres études complémentaires épidémiologiques et toxicologiques sont nécessaires pour renforcer ces associations et ces tendances, ainsi que les connaissances sur les mécanismes toxicologiques des molécules d'intérêt. En complément de la prévention passive par la mise en place de loi limitant l'accès et l'usage de pesticides, la prévention active joue un rôle dans la réduction de l'exposition des femmes enceintes et des fœtus aux molécules. Cela passe par des recommandations et des informations destinées aux couples, fournies soit par des professionnels de santé formés, soit à travers des documents disponibles pour les couples (site web, carnet de grossesse, carnet de santé).



---

## Bibliographie

---

- Agier, L. 2016. « Une comparaison systématique des méthodes statistiques basées sur la régression linéaire pour évaluer les associations entre l'exposome et la santé ». Consulté (<https://ehp.niehs.nih.gov/doi/epdf/10.1289/EHP172>).
- Alavanja, Michael. 2009. « Introduction: Pesticides Use and Exposure, Extensive Worldwide ». *Reviews on Environmental Health* 24(4):303-10. doi: 10.1515/REVEH.2009.24.4.303.
- Anses. 2010. *Exposition de la population générale aux résidus de pesticides en France*.
- Anses. 2018. *Synthèse des données de surveillance-Propyzamide*.
- Anses. 2019. *Étude Pesti'home : Enquête nationale sur les utilisations domestiques de pesticides. Rapport d'étude*.
- Anses. 2020. « Pesticides dans l'air extérieur : l'Anses identifie les substances nécessitant une évaluation approfondie ». Consulté (<https://www.oqai.fr/fr/pollutions/les-pesticides>).
- Armstrong, B. G. 1998. « Effect of Measurement Error on Epidemiological Studies of Environmental and Occupational Exposures ». *Occupational and Environmental Medicine* 55(10):651-56. doi: 10.1136/oem.55.10.651.
- ARS Nouvelle Aquitaine. 2023. « Pesticides / Produits phytosanitaires ». Consulté (<https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/pesticides-produits-phytosanitaires>).
- Asher, M. I., U. Keil, H. R. Anderson, R. Beasley, J. Crane, F. Martinez, E. A. Mitchell, N. Pearce, B. Sibbald, A. W. Stewart, et Al Et. 1995. « International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Rationale and Methods ». *European Respiratory Journal* 8(3):483-91. doi: 10.1183/09031936.95.08030483.
- Atmo France. 2024. « PhytAtmo ». Consulté (<https://www.atmo-france.org/article/phytatmo>).
- Bae, Jeong-Won, et Woo-Sung Kwon. 2021. « Piperonyl butoxide, a synergist of pesticides can elicit male-mediated reproductive toxicity ». *Reproductive Toxicology* 100:120-25. doi: 10.1016/j.reprotox.2021.01.010.
- Baldi, Isabelle, Botton Jérémie, Cécile Chevrier, Xavier Coumoul, Alexis Elbaz, Stéphanie Goujon, Jean-Noël Jouzel, Alain Monnereau, Luc Multigner, Bernard Salles, Valérie Siroux, et Johan Spinosi. 2021. « Pesticides et effets sur la santé: Nouvelles données ».
- Barasinski, Chloé, Rémi Béranger, Catherine Salinier, Cécile Zaros, Julie Bercherie, Jonathan Y. Bernard, Nathalie Boisseau, Aurore Camier, Corinne Chanal, Bérénice Doray, Romain Dugravier, Anne Evrard, Anne-Sophie Ficheux, Ronan Garlandezec, Manik Kadawathagedara, Anne Laurent-Vannier, Marion Lecorguillé, Cécile Marie, Françoise Molénat, Fabienne Pelé, Brune Pommeret De Villepin, Virginie Rigourd, Mélie Rousseau, Laurent Storme, et Stéphanie Weiss. 2021. « Recommandations pour la pratique clinique: "Interventions pendant la période périnatale" ». Synthèse ».
- Béranger, R. 2017. « Prématurité et facteurs environnementaux ». *Revue de Médecine Périnatale* 9(2):81-86. doi: 10.1007/s12611-017-0410-3.

- Béranger, R., Elise Billoir, John R. Nuckols, Jeffrey Blain, Maurice Millet, Marie-Laure Bayle, Bruno Combourieu, Thierry Philip, Joachim Schüz, et Beatrice Fervers. 2019. « Agricultural and Domestic Pesticides in House Dust from Different Agricultural Areas in France ». *Environmental Science and Pollution Research* 26(19):19632-45. doi: 10.1007/s11356-019-05313-9.
- Béranger, R., E. Hardy, C. Dexet, L. Guldner, C. Zaros, Alexandre Nougadère, Marie-Astrid Metten, Cécile Chevrier, et Brice M. R. Appenzeller. 2018. « Multiple pesticide analysis in hair samples of pregnant French women: Results from the ELFE national birth cohort ». *Environment International* 120:43-53. doi: 10.1016/j.envint.2018.07.023.
- Blogowski, Alain. 2013. « Pesticides ». *Encyclopædia Universalis*. Consulté (<https://www.universalis-edu.com/encyclopedie/pesticides>).
- Bonvallot, Nathalie. 2024. « Perturbateurs endocriniens et risque chimique autour de la périnatalité et l'enfance : les outils pour comprendre et agir | EHESP ». Consulté (<https://formation-continue.ehesp.fr/formation/perturbateurs-endocriniens-et-risque-chimique>).
- Charles, Marie Aline, Xavier Thierry, Jean-Louis Lanoe, Corinne Bois, Marie-Noelle Dufourg, Ruxandra Popa, Marie Cheminat, Cécile Zaros, et Bertrand Geay. 2020. « Cohort Profile: The French National Cohort of Children (ELFE): Birth to 5 Years ». *International Journal of Epidemiology* 49(2):368-69. doi: 10.1093/ije/dyz227.
- Chittrakul, Jiraporn, Ratana Sapbamrer, et Wachiranun Sirikul. 2021. « Insecticide Exposure and Risk of Asthmatic Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Toxics* 9(9):228. doi: 10.3390/toxics9090228.
- Cognez, Noriane. 2020. « Exposition résidentielle aux pesticides pendant la grossesse et santé du jeune enfant ».
- Colt, Joanne S., Jay Lubin, David Camann, Scott Davis, James Cerhan, Richard K. Severson, Wendy Cozen, et Patricia Hartge. 2004. « Comparison of Pesticide Levels in Carpet Dust and Self-Reported Pest Treatment Practices in Four US Sites ». *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 14(1):74-83. doi: 10.1038/sj.jea.7500307.
- Couteux, Alice, et Violaine Lejeune. 2011. *Index phytosanitaire ACTA*.
- De Lauzon-Guillain, Blandine, et Rosalie Delvert. 2024. « Variables sur les allergies et la santé respiratoire – Harmonisation réalisée pour le projet européen LifeCycle ».
- Debos, Carole, J. P. Douzals, E. Barriuso, J. P. Bordes, E. Chantelot, et P. Cellier. 2020. *Application des produits phytopharmaceutiques et protection des riverains : Synthèse des connaissances pour définir les distances de sécurité*.
- Dereumeaux, Clémentine, Abdesattar Saoudi, Marie Pecheux, Bénédicte Berat, Perrine de Crouy-Chanel, Cécile Zaros, Serge Brunel, Corinne Delamaire, Alain le Tertre, Agnès Lefranc, Stéphanie Vandentorren, et Laurence Guldner. 2016. « Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011 ». *Environment International* 97:56-67. doi: 10.1016/j.envint.2016.10.013.
- Devonshire, Ashley L., et Rajesh Kumar. 2019. « Pediatric Asthma: Principles and Treatment ». *Allergy and Asthma Proceedings* 40(6):389-92. doi: 10.2500/aap.2019.40.4254.
- Dharmage, Shyamali C., Jennifer L. Perret, et Adnan Custovic. 2019. « Epidemiology of Asthma in Children and Adults ». *Frontiers in Pediatrics* 7:246. doi: 10.3389/fped.2019.00246.

- Ducharme, Francine M., Sharon D. Dell, Dhenuka Radhakrishnan, Roland M. Grad, Wade TA Watson, Connie L. Yang, Mitchell Zelman, et SCP et Société canadienne de thoracologie. 2015. « Le diagnostic et la prise en charge de l'asthme chez les enfants d'âge préscolaire : document de principes de la Société canadienne de thoracologie et de la Société canadienne de pédiatrie ». *Paediatrics & Child Health* 20(7):362-71. doi: 10.1093/pch/20.7.362.
- Eaufrance. s. d. « BNV-D Traçabilité ». Consulté (<https://ventes-produits-phytopharmaceutiques.eaufrance.fr/>).
- Eder Waltraud, Ege Markus J., et von Mutius Erika. 2006. « The Asthma Epidemic ». *New England Journal of Medicine* 355(21):2226-35. doi: 10.1056/NEJMra054308.
- Elsiwi, Basant, Brenda Eskenazi, Riana Bornman, Muvhulawa Obida, Joanne Kim, Erica Em Moodie, Koren K. Mann, et Jonathan Chevrier. 2024. « Maternal Exposure to Pyrethroid Insecticides during Pregnancy and Respiratory Allergy Symptoms among Children Participating in the Venda Health Examination of Mothers, Babies and Their Environment (VHEMBE) ». *Environmental Research* 242:117604. doi: 10.1016/j.envres.2023.117604.
- European Lung Foundation. 2023. « Les maladies pulmonaires infantiles ». *European Lung Foundation*. Consulté (<https://europeanlung.org/fr/information-hub/lung-conditions/les-maladies-pulmonaires-infantiles/>).
- Eurostat. 2024. « Statistics | Eurostat ». Consulté ([https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/aei\\_fm\\_salpest09/default/table?lang=fr](https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/aei_fm_salpest09/default/table?lang=fr)).
- Expertise collective de l'INSERM. 2013. « Pesticides, effets sur la santé. Synthèse et recommandations ». Consulté 5 août 2024 ([https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/media/entity\\_documents/inserm-ec-2013-pesticideseffetssante-synthese.pdf](https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/media/entity_documents/inserm-ec-2013-pesticideseffetssante-synthese.pdf)).
- Expertise Scientifique Collective, Inra. 2005. *Pesticides, agriculture et environnement*. Editions Quæ.
- Froger, Claire, Claudy Jolivet, Hélène Budzinski, Manon Pierdet, Giovanni Caria, Nicolas P. A. Saby, Dominique Arrouays, et Antonio Bispo. 2023. « Pesticide Residues in French Soils: Occurrence, Risks, and Persistence ». *Environmental Science & Technology* 57(20):7818-27. doi: 10.1021/acs.est.2c09591.
- Géoservices. s. d. « Une base de données géographiques servant de référence à l'instruction des aides de la politique agricole commune (PAC) ». Consulté (<https://geoservices.ign.fr/rpg>).
- Ghosal, Manel, Manik Kadawathagedara, Rosalie Delvert, Karine Adel-Patient, Muriel Tafflet, Isabella Annesi-Maesano, Amélie Crépet, Véronique Sirot, Marie Aline Charles, Barbara Heude, et Blandine de Lauzon-Guillain. 2023. « Prenatal dietary exposure to chemicals and allergy or respiratory diseases in children in the EDEN mother-child cohort ». *Environment International* 180:108195. doi: 10.1016/j.envint.2023.108195.
- Ghosal, Manel, Manik Kadawathagedara, Rosalie Delvert, Amandine Divaret-Chauveau, Chantal Raherison, Raphaëlle Varraso, Annabelle Bédard, Amélie Crépet, Véronique Sirot, Marie Aline Charles, Karine Adel-Patient, et Blandine de Lauzon-Guillain. 2024. « Prenatal dietary exposure to mixtures of chemicals is associated with allergy or respiratory diseases in children in the ELFE nationwide cohort ». *Environmental Health* 23(1):5. doi: 10.1186/s12940-023-01046-y.
- Global initiative for asthma. 2019. « Global strategy for asthma management and prevention ».
- Glorennec, Philippe, Tania Serrano, Morgane Fravallo, Charline Warembourg, Christine Monfort,

- Sylvaine Cordier, Jean-François Viel, Florent Le Gléau, Barbara Le Bot, et Cécile Chevrier. 2017. « Determinants of children's exposure to pyrethroid insecticides in western France ». *Environment International* 104:76-82. doi: 10.1016/j.envint.2017.04.007.
- Gojard, Severine. 2010. « Approche sociologique de l'allaitement maternel en France ».
- Guillien, Alicia, Solène Cadiou, Rémy Slama, et Valérie Siroux. 2021. « The Exposome Approach to Decipher the Role of Multiple Environmental and Lifestyle Determinants in Asthma ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 18(3):1138. doi: 10.3390/ijerph18031138.
- Guldner, Laurence, Luc Multigner, Fanny Héraud, Christine Monfort, Jean Pierre Thomé, Arnaud Giusti, Philippe Kadhel, et Sylvaine Cordier. 2010. « Pesticide Exposure of Pregnant Women in Guadeloupe: Ability of a Food Frequency Questionnaire to Estimate Blood Concentration of Chlordecone ». *Environmental Research* 110(2):146-51. doi: 10.1016/j.envres.2009.10.015.
- Gunier, Robert B., Mary H. Ward, Matthew Airola, Erin M. Bell, Joanne Colt, Marcia Nishioka, Patricia A. Buffler, Peggy Reynolds, Rudolph P. Rull, Andrew Hertz, Catherine Metayer, et John R. Nuckols. 2011. « Determinants of Agricultural Pesticide Concentrations in Carpet Dust ». *Environmental Health Perspectives* 119(7):970-76. doi: 10.1289/ehp.1002532.
- Hallit, Souheil, Benedicte Leynaert, Marie Christine Delmas, Steffi Rocchi, Jacques De Blic, Christophe Marguet, Emeline Scherer, Marie Noelle Dufour, Corinne Bois, Gabriel Reboux, Laurence Millon, Marie Aline Charles, et Chantal Raheison. 2018. « Wheezing Phenotypes and Risk Factors in Early Life: The ELFE Cohort ». *PLOS ONE* 13(4):e0196711. doi: 10.1371/journal.pone.0196711.
- Hallit, Souheil, Chantal Raheison, Mirna Waked, et Pascale Salameh. 2017. « Association between Caregiver Exposure to Toxics during Pregnancy and Childhood-Onset Asthma: A Case-Control Study ». *Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology* 16(6):488-500.
- Hallit, Souheil, et Pascale Salameh. 2017. « Exposure to Toxics during Pregnancy and Childhood and Asthma in Children: A Pilot Study ». *Journal of Epidemiology and Global Health* 7(3):147-54. doi: 10.1016/j.jegh.2017.04.004.
- HAS. 2009. « Asthme de l'enfant de moins de 36 mois : diagnostic, prise en charge et traitement en dehors des épisodes aigus ». *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 22(6):286-95. doi: 10.1016/j.jpp.2009.06.006.
- Henneberger, Paul K., Xiaoming Liang, Stephanie J. London, David M. Umbach, Dale P. Sandler, et Jane A. Hoppin. 2014. « Exacerbation of Symptoms in Agricultural Pesticide Applicators with Asthma ». *International Archives of Occupational and Environmental Health* 87(4):423-32. doi: 10.1007/s00420-013-0881-x.
- Hernandez-Pacheco, Kere, et Melén. 2022. « Gene-Environment Interactions in Childhood Asthma Revisited; Expanding the Interaction Concept ». *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 33(5):e13780. doi: 10.1111/pai.13780.
- Hoppin, Jane A., David M. Umbach, Stuart Long, Stephanie J. London, Paul K. Henneberger, Aaron Blair, Michael Alavanja, Laura E. Beane Freeman, et Dale P. Sandler. 2017. « Pesticides are Associated with Allergic and Non-Allergic Wheeze among Male Farmers ». *Environmental Health Perspectives* 125(4):535-43. doi: 10.1289/EHP315.
- Ineris. 2024. « Lindane (58-89-9) | PSC ». Consulté (<https://substances.ineris.fr/substance/58-89-9>).

- Insee. 2024. « Note presse documentaire – Les agriculteurs | Insee ». Consulté (<https://www.insee.fr/fr/information/7765136>).
- International union of pure and applied chemistry. 2024. « Recherche dans la base de données PPDB de l'IUPAC ». Consulté (<https://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/search.htm>).
- Islam, Jessica Y., Jane Hoppin, Ana M. Mora, Manuel E. Soto-Martinez, Leonel Córdoba Gamboa, Jorge Ernesto Peñaloza Castañeda, Brian Reich, Christian Lindh, et Berna van Wendel de Joode. 2023. « Respiratory and Allergic Outcomes among 5-Year-Old Children Exposed to Pesticides ». *Thorax* 78(1):41-49. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-218068.
- Jestin-Guyon, N., et C. Raheison-Semjen. 2024. « Exposition aux pesticides et maladies respiratoires chroniques ». *Revue des Maladies Respiratoires* 41(5):343-71. doi: 10.1016/j.rmr.2024.03.004.
- Khan, Sadia, El Hassane Ouaalaya, Amandine Divaret Chauveau, Emeline Scherer, Gabriel Reboux, Laurence Millon, Antoine Deschildre, Christophe Marguet, Marie-Noëlle Dufourg, Marie-Aline Charles, et Chantal Raheison Semjen. 2023. « Whispers of change in preschool asthma phenotypes: Findings in the French ELFE cohort ». *Respiratory Medicine* 215:107263. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107263.
- Lin, Shiqi, Jiajia Li, Xiaojin Yan, Lijun Pei, et Xuejun Shang. 2023. « Maternal Pesticide Exposure and Risk of Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Environment International* 178:108043. doi: 10.1016/j.envint.2023.108043.
- Lioy, Paul J., Natalie C. G. Freeman, et James R. Millette. 2002. « Dust: a metric for use in residential and building exposure assessment and source characterization. » *Environmental Health Perspectives* 110(10):969-83.
- López, Diego A., Aleah Griffin, Lorena Moreno Aguilar, Cassandra-Deering Rice, Elizabeth J. Myers, Kristi J. Warren, Robert Welner, et Anna E. Beaudin. 2023. « Prenatal Inflammation Reprograms Hyperactive ILC2s That Promote Allergic Lung Inflammation and Airway Dysfunction ». *bioRxiv: The Preprint Server for Biology* 2023.11.20.567899. doi: 10.1101/2023.11.20.567899.
- Madelenat, Jill, et Mathilde Boitias. 2023. *Atlas des pesticides*.
- Miller, Rachel L., Mitchell H. Grayson, et Kasey Strothman. 2021. « Advances in Asthma: New Understandings of Asthma's Natural History, Risk Factors, Underlying Mechanisms, and Clinical Management ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 148(6):1430-41. doi: 10.1016/j.jaci.2021.10.001.
- Ministère de la santé et de la prévention. 2022. « Bilan de la qualité de l'eau au robinet du consommateur vis-à-vis des pesticides en France en 2021 ».
- Ministère de la Transition écologique et de la cohérence des territoires. 2018. « CORINE Land Cover | Données et études statistiques Pour le changement climatique, l'énergie, l'environnement, le logement, et les transports ». Consulté (<https://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/corine-land-cover-0>).
- Ministère de la Transition Écologique et de la Cohésion des Territoires. 2022. « Pesticides, pollutions diffuses ». Consulté (<https://www.ecologie.gouv.fr/pesticides-pollutions-diffuses>).
- Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. 2022. « Le plan Écophyto, qu'est-ce que c'est ? » Consulté (<https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecophyto-quest-ce-que-cest>).

- Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2019. « Pesticides : l'évolution des politiques publiques pour protéger les populations ». *Ministère du travail, de la santé et des solidarités*. Consulté (<https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/pesticides/article/pesticides-l-evolution-des-politiques-publiques-pour-protoger-les-populations>).
- Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024. « Pesticides ». Consulté (<https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/pesticides/>).
- Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024. « Une réglementation stricte pour maîtriser les risques des pesticides ». Consulté (<https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/pesticides/article/une-reglementation-strict-pour-maitriser-les-risques-des-pesticides>).
- Ministères de la Transition écologique, et des Solidarités et de la Santé. 2021. *Plan National de Santé Environnement 4 (2021-2025)*.
- Observatoire de la qualité des environnements intérieurs. s. d. « Campagne nationale Logements 2 ». Consulté 6 août 2024 (<https://www.oqai.fr/fr/campagnes/campagne-nationale-logements-2#>).
- Patel, Opal, Girija Syamlal, Paul K. Henneberger, Walter A. Alarcon, et Jacek M. Mazurek. 2018. « Pesticide Use, Allergic Rhinitis, and Asthma among US Farm Operators ». *Journal of Agromedicine* 23(4):327-35. doi: 10.1080/1059924X.2018.1501451.
- Pijnenburg, Mariëlle W., Urs Frey, Johan C. De Jongste, et Sejal Saglani. 2022. « Childhood Asthma: Pathogenesis and Phenotypes ». *The European Respiratory Journal* 59(6):2100731. doi: 10.1183/13993003.00731-2021.
- Rodrigues, Marina de Barros, Denise Siqueira de Carvalho, Débora Carla Chong-Silva, Marilyn Urrutia-Pereira, Guilherme Souza Cavalcanti de Albuquerque, Fabrício Cieslak, et Herberto José Chong-Neto. 2022. « Association between Exposure to Pesticides and Allergic Diseases in Children and Adolescents: A Systematic Review with Meta-Analysis ». *Jornal De Pediatria* 98(6):551-64. doi: 10.1016/j.jped.2021.10.007.
- Rousseau, Mélie, Camille Rouzeau, Justine Bainvel, et Fabienne Pelé. 2021. « Recommandations pour la pratique clinique: "Interventions pendant la période périnatale" ». Chapitre 4: Expositions domestiques aux agents chimiques: produits ménagers, matériaux de construction, décoration et pesticides ».
- Santé Publique France. 2021. « PestiRiv : Étude d'exposition aux pesticides chez les riverains de zones viticoles et non-viticoles. Protocole. » Consulté (<https://www.santepubliquefrance.fr/import/pestriv-etude-d-exposition-aux-pesticides-chez-les-riverains-de-zones-viticoles-et-non-viticoles.-protocole>).
- Santé Publique France. « 1000 premiers jours - Là où tout commence ». *1000 premiers jours - Là où tout commence*. Consulté (<https://www.1000-premiers-jours.fr/fr/node>).
- Saoudi, Abdessattar, Nadine Fréry, Abdelkrim Zeghnoun, Marie-Laure Bidondo, Valérie Deschamps, Thomas Göen, Robert Garnier, et Laurence Guldner. 2014. « Serum levels of organochlorine pesticides in the French adult population: The French National Nutrition and Health Study (ENNS), 2006–2007 ». *Science of The Total Environment* 472:1089-99. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.11.044.
- Senthilselvan, A., Helen H. McDuffie, et James A. Dosman. 1992. « Association of Asthma with Use

- of Pesticides: Results of a Cross-Sectional Survey of Farmers ». *American Review of Respiratory Disease* 146(4):884-87. doi: 10.1164/ajrccm/146.4.884.
- SPF. 2022. « PestiRiv : une étude pour mieux connaître l'exposition aux pesticides des personnes vivant en zones viticoles et non-viticoles ». Consulté (<https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/pestiriv-une-etude-pour-mieux-connaître-l-exposition-aux-pesticides-des-personnes-vivant-en-zones-viticoles-et-non-viticoles>).
- Tennant, Peter W. G., Eleanor J. Murray, Kellyn F. Arnold, Laurie Berrie, Matthew P. Fox, Sarah C. Gadd, Wendy J. Harrison, Claire Keeble, Lysie R. Ranker, Johannes Textor, Georgia D. Tomova, Mark S. Gilthorpe, et George T. H. Ellison. 2021. « Use of Directed Acyclic Graphs (DAGs) to Identify Confounders in Applied Health Research: Review and Recommendations ». *International Journal of Epidemiology* 50(2):620-32. doi: 10.1093/ije/dyaa213.
- Teyssere, Raphaëlle. 2023. « Exposition des riverains de parcelles viticoles aux pesticides : de la compréhension des déterminants de l'exposition aux moyens de prévention ». phdthesis, Université de Bordeaux.
- The Comparative Toxicogenomics Database | CTD. s. d. « pronamide - Maladies | CTD ». Consulté (<https://ctdbase.org/detail.go?type=chem&acc=C001059&view=disease>).
- Visscher, Peter M., Matthew A. Brown, Mark I. McCarthy, et Jian Yang. 2012. « Five Years of GWAS Discovery ». *The American Journal of Human Genetics* 90(1):7-24. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.11.029.
- Wu, Siyu, Lili Lei, Mengting Liu, Yang Song, Shibo Lu, Dan Li, Huahong Shi, Kathleen M. Raley-Susman, et Defu He. 2018. « Single and Mixture Toxicity of Strobilurin and SDHI Fungicides to *Xenopus Tropicalis* Embryos ». *Ecotoxicology and Environmental Safety* 153:8-15. doi: 10.1016/j.ecoenv.2018.01.045.
- Ye, Ming, Jeremy Beach, Jonathan W. Martin, et Ambikaipakan Senthilselvan. 2016. « Urinary Concentrations of Pyrethroid Metabolites and Its Association with Lung Function in a Canadian General Population ». *Occupational and Environmental Medicine* 73(2):119-26. doi: 10.1136/oemed-2015-102839.



---

# Annexes

---

## **Annexe 1 : Règlementations des pesticides en France**

Depuis 2014, les usages non agricoles et privés de pesticides ont été restreints, notamment par la loi Labbé n°2014-110. Depuis le 1er janvier 2017, l'entretien des espaces verts, des forêts et des promenades publiques, ainsi que la vente en libre-service des pesticides d'entretien, sont interdits pour les services publics et les particuliers. Depuis le 1er janvier 2019, l'achat, l'utilisation et la détention de produits phytopharmaceutiques à des fins non professionnelles sont également prohibés.

L'arrêté du 4 mai 2017, relatif à la mise sur le marché et à l'utilisation des produits phytopharmaceutiques et de leurs adjuvants visés à l'article L. 253-1 du code rural et de la pêche maritime, modifié par l'arrêté du 27 décembre 2019, interdit leur pulvérisation en cas de vent d'une intensité supérieure à trois sur l'échelle de Beaufort (équivalent à une vitesse de 19 km/h).

Le décret du 15 janvier 2021, entré en vigueur le 1er juillet 2022, a étendu ces interdictions aux propriétés privées, copropriétés, parcs privés, résidences hôtelières, campings, jardins familiaux, parcs d'attractions, zones commerciales, espaces verts et aires de repos dans les lieux de travail, aérodromes, cimetières, établissements d'enseignement et de santé, institutions sociales et médico-sociales, résidences des assistantes maternelles, ainsi qu'aux installations sportives.

La directive n°2019-1500 du 27 décembre 2019 a introduit des mesures de protection des personnes lors de l'utilisation de pesticides à proximité des zones résidentielles. Elle impose une distance de sécurité de 20 mètres lorsque le produit contient une substance préoccupante, et de 10 mètres pour les autres produits, pour des activités telles que l'arboriculture, la viticulture, les arbres et arbustes, la forêt, les petits fruits, les cultures ornementales de plus de 50 centimètres de hauteur, les bananes et le houblon, et de 5 mètres pour les autres cultures, grâce à la mise en œuvre d'un ou plusieurs moyens permettant de maîtriser le risque d'exposition des riverains (buses antidérives, panneaux récupérateurs, barrières physiques en bord de parcelle, aménagements parcellaires, conditions d'utilisation sur les rangs de bordures, etc.). Les matériels permettant d'atteindre les niveaux de réduction de la dérive sont

énumérés dans une liste publiée au Bulletin officiel du ministère chargé de l'agriculture et régulièrement mise à jour.

Pour les professionnels, un certificat professionnel individuel, Certiphyto ou CIPP (Certificat Individuel pour l'Utilisation des Produits Phytosanitaires ou Phytopharmaceutiques), est obligatoire pour tous ceux qui utilisent, conseillent ou commercialisent des produits phytosanitaires.

En ce qui concerne l'alimentation, la réglementation française établit des limites maximales de résidus (LMR) pour chaque pesticide dans chaque denrée alimentaire, afin de garantir le niveau d'exposition le plus bas possible pour les consommateurs. Le gouvernement, notamment la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL) et la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF), contrôle les résidus de pesticides dans les aliments et veille à ce que les produits et leur utilisation soient conformes à la réglementation, y compris en matière de bonnes pratiques et d'absence de substances interdites.

Des tentatives successives ont été mises en place concernant l'usage agricole des pesticides, en plus du durcissement de la loi concernant leur utilisation non agricole.

La prévention de l'exposition aux pesticides, par la promotion d'une alimentation saine et d'un environnement favorable, est l'un des objectifs de la Stratégie nationale de santé (SNS) 2018-2022. Divers plans d'action ont été mis en place pour réduire drastiquement l'utilisation des pesticides en France. Le plan Ecophyto 2008, par exemple, visait une réduction de 50 % de l'utilisation des pesticides et a été suivi par le plan Ecophyto II+ en 2019. De plus, l'État s'est engagé dans le Plan national de sortie du glyphosate (Glorennec et al. 2017).

La difficulté actuelle réside dans la protection de la population contre les produits nocifs pour la santé, tout en maintenant un rendement agricole et économique similaire.

## Annexe 2 : Tableau des caractéristiques des populations incluse et exclue de la cohorte Elfe

<b>Caractéristiques population cohorte Elfe</b>			
<b>Variab</b> les	<b>Overall, N = 18,329<sup>1</sup></b>	<b>Population exclue (n=9581)<sup>1</sup></b>	<b>Population incluse (n=8748)<sup>1</sup></b>
<b>URBANISATION</b>			
Tertile1	3,645 (21%)	1,682 (19%)	1,963 (23%)
Tertile2	3,549 (20%)	1,727 (19%)	1,822 (22%)
Tertile3	10,216 (59%)	5,603 (62%)	4,613 (55%)
Données manquantes	919	569	350
<b>AGEM</b>	<b>30.5 (27.2, 34.1)</b>	<b>29.6 (25.9, 33.5)</b>	<b>31.3 (28.4, 34.5)</b>
Données manquantes	198	166	32
<b>NIVET1</b>			
Aucun, primaire, collège, CAP, BEP,	3,422 (19%)	2,581 (27%)	841 (9.6%)
Études supérieures	10,919 (60%)	4,398 (47%)	6,521 (75%)
Niveaux lycées	3,795 (21%)	2,440 (26%)	1,355 (16%)
Données manquantes	193	162	31
<b>CAT_IMC</b>			
Maigre	1,407 (7.9%)	797 (8.6%)	610 (7.1%)
Normal/Surpoids	14,572 (81%)	7,350 (79%)	7,222 (84%)
Obésité	1,921 (11%)	1,120 (12%)	801 (9.3%)
Données manquantes	429	314	115
<b>TABAM</b>			
Non	14,372 (80%)	7,035 (75%)	7,337 (85%)
Oui	3,624 (20%)	2,294 (25%)	1,330 (15%)
Données manquantes	333	252	81
<b>ENFAGE</b>			
0	8,248 (46%)	4,248 (46%)	4,000 (46%)
1 enfant	6,246 (35%)	3,088 (33%)	3,158 (37%)
>= 2 enfants	3,461 (19%)	1,986 (21%)	1,475 (17%)
Données manquantes	374	259	115
<b>ATCDFAMasthme</b>			
Non	9,711 (75%)	3,859 (74%)	5,852 (75%)
Oui	3,274 (25%)	1,337 (26%)	1,937 (25%)

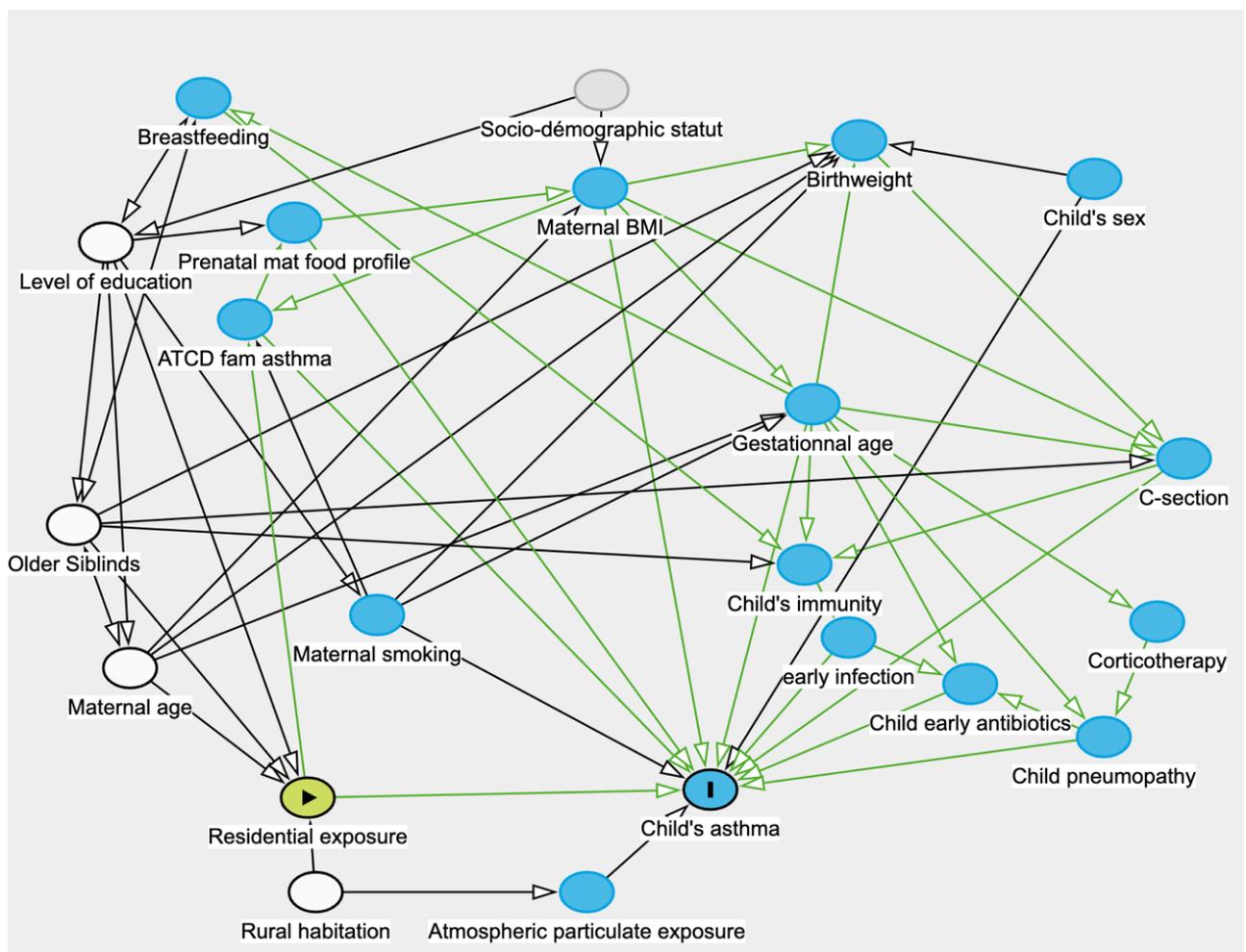
Caractéristiques population cohorte Elfe			
Variables	Overall, N = 18,329 <sup>1</sup>	Population exclue (n=9581) <sup>1</sup>	Population incluse (n=8748) <sup>1</sup>
Données manquantes	5,344	4,385	959
AGEGEST	39.00 (38.00, 40.00)	39.00 (38.00, 40.00)	39.00 (39.00, 40.00)
Données manquantes	392	262	130
SEXE			
Fille	9,237 (51%)	4,799 (51%)	4,438 (51%)
Garçon	8,912 (49%)	4,631 (49%)	4,281 (49%)
Données manquantes	180	151	29
POIENF	3,320 (3,000, 3,630)	3,300 (2,970, 3,610)	3,340 (3,040, 3,640)
Données manquantes	501	325	176
CESAR			
Non	14,752 (82%)	7,547 (80%)	7,205 (83%)
Oui	3,327 (18%)	1,847 (20%)	1,480 (17%)
Données manquantes	250	187	63
ALL4M			
Allaitement <4 mois	2,420 (17%)	974 (14%)	1,446 (20%)
Allaitement >= 4 mois	6,166 (43%)	2,312 (34%)	3,854 (52%)
Non	5,593 (39%)	3,494 (52%)	2,099 (28%)
Données manquantes	4,150	2,801	1,349
EXPO_T2T3			
Non	10,194 (72%)	4,271 (71%)	5,923 (72%)
Oui	4,040 (28%)	1,738 (29%)	2,302 (28%)
Données manquantes	4,095	3,572	523
<sup>1</sup> n (%); Median (IQR)			

### **Annexe 3 : Présentation du projet Pestiriv'**

L'étude Pestiriv', débutée en 2021 et financée notamment par Santé publique France et l'ANSES, permet de mieux connaître l'exposition aux pesticides des personnes vivant à proximité des vignes. Elle va étudier différentes sources d'exposition (aérienne, alimentaire, professionnelle, domestique) par l'intermédiaire de divers échantillons (poussières, air ambiant, air intérieur, urines, cheveux...) dans six régions viticoles. Elle concerne les adultes

de 18 à 73 ans et les enfants de 3 à 17 ans, sur la base du volontariat. Les foyers seront tirés au sort, et dans chaque foyer, un adulte et un enfant peuvent participer. Cela permettra de mettre en avant les principales sources d'exposition mais aussi d'améliorer les connaissances sur les risques sanitaires des pesticides utilisés en viticulture. De multiples partenaires vont intervenir sur le terrain, tels que les AASQA, l'INSEE, et les OQAI (Observatoires de la Qualité de l'Air Intérieur). Elle s'inscrit dans le plan Écophyto II+ (SPF 2022).

## **Annexe 4 : Schéma du DAG**



## Annexe 5 : Modèle final multivariable sur la trajectoire de la pathologie de l'asthme

SANTÉ RESPIRATOIRE			
Analyse multivariable Multi-source			
Amélioration Wheezing/Développement pathologie			
Variables	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	p-value
<b>TTT PUCE</b>	1.34	1.07,1.61	0.04*
<b>Propyzamide</b>			
Unexposed	—	—	
Exposed	0.68	0.36,0.97	0.01 *
<b>Trifloxystrobine</b>			
Unexposed	—	—	
Lowexposed	1.21	0.85,1.56	0.3
Highlyexposed	1.60	1.13,2.06	0.05*
<b>Imidaclopride</b>			
Unexposed	—	—	
Exposed	1.32	0.99,1.64	0.1
<sup>1</sup> n (%)			
<sup>2</sup> OR = Odds Ratio, IC = Intervalle de confiance à 95%			
Ajustement par les variables : âge maternel, urbanisation (% surface artificialisée), parité, niveau d'éducation			

## Annexe 6 : Tableau de l'analyse brute, de l'analyse ajustée, et l'analyse ajustée et imputée de l'usage domestique

### SANTÉ RESPIRATOIRE

			Analyse univariable brute				Analyse univariable ajustée non imputée						Analyse univariable ajustée imputée					
			Témoins/ Wheezing sans asthme		Témoins/ Asthme				Témoins/Wheezing sans asthme		Témoins/Asthme				Témoins/Wheezing sans asthme		Témoins/Asthme	
Variables	Total N	Témoins (n) <sup>1</sup>	Wheezing (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>	Asthme (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>	Total N	Témoins (n) <sup>1</sup>	Wheezing (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>	Asthme (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>	Total N	Témoins (n) <sup>1</sup>	Wheezing (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>	Asthme (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>
POTAGER	408	192	174	0.98	42	0.83	388	183	164	0.96	41	0.87	408	192	174	0.98	42	0.84
PLAEXT	1283	596	539	1.02	148	1.05	1236	573	522	1.02	141	1.05	1283	596	539	1.02	148	1.07
PLAINT	107	46	52	1.32	9	0.86	104	45	51	1.34	8	0.79	107	46	52	1.35	9	0.87
INSVOL	2033	926	866	1.09	241	1.15	1958	891	835	1.07	232	1.13	2033	926	866	1.07	241	1.13
INSRAM	1270	578	541	1.08	151	1.14	1204	547	513	1.05	144	1.13	1270	578	541	1.06	151	1.12
TTTRONG	484	229	210	1.05	45	0.83	457	214	200	1.05	43	0.83	484	229	210	1.04	45	0.81
TTTBOIS	313	153	128	0.95	32	0.89	298	145	124	0.95	29	0.83	313	153	128	0.94	32	0.88
TTTPUCE	2180	1027	899	1.01	254	1.20	2076	981	858	1.03	237	1.22	2180	1027	899	1.04	254	1.24

<sup>1</sup>n = effectif  
<sup>2</sup>OR = Odds Ratio,  
<sup>3</sup>OR en rouge lorsque p-value ≤ 0.2

## Annexe 7 : Tableau de l'analyse brute, de l'analyse ajustée, et l'analyse ajustée et imputée de l'exposition aux pesticides agricoles

SANTÉ RESPIRATOIRE																			
Analyse univariable brute						Analyse univariable ajustée non imputée						Analyse univariable ajustée imputée							
		Témoins/ Wheezing sans asthme		Témoins/ Asthme				Témoins/Wheezing sans asthme		Témoins/Asthme				Témoins/Wheezing sans asthme		Témoins/Asthme			
Variables	Total N	Témoins (n) <sup>1</sup>	Wheezing (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>	Asthme (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>	Total N	Témoins (n) <sup>1</sup>	Wheezing (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>	Asthme (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>	Total N	Témoins (n) <sup>1</sup>	Wheezing (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>	Asthme (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>	
<b>Propyzamide</b>																			
Non exposé	5457	2575	2264	—	618	—	5381	2542	2229	—	610	—	5457	2575	2264	—	618	—	
Exposé	2378	1151	973	0.96	254	0.92	2350	1132	967	0.96	251	0.89 <sup>3</sup>	2378	1151	973	0.95	254	0.88 <sup>3</sup>	
<b>Prosulfocarb</b>																			
Non exposé	5686	2718	2347	—	621	—	5605	2679	2313	—	613	—	5686	2718	2347	—	621	—	
Exposé	2149	1008	890	1.02	251	1.09	2126	995	883	1.02	248	1.06	2149	1008	890	1.01	251	1.06	
<b>MCPA</b>																			
Non exposé	2692	1298	1117	—	277	—	2651	1277	1097	—	277	—	2692	1298	1117	—	277	—	
Faiblement exposé	3857	1812	1598	1.02	450	1.16 <sup>3</sup>	3811	1793	1577	1.02	441	1.10	3857	1812	1598	1.01	450	1.14 <sup>3</sup>	
Fortement exposé	1286	616	522	0.99	145	1.10	1269	604	522	1.00	143	1.08	1286	616	522	0.98	145	1.09	
<b>Diméthoate</b>																			
Non exposé	5927	2838	2439	—	650	—	5850	2802	2406	—	642	—	5927	2838	2439	—	650	—	
Exposé	1908	888	798	1.05	222	1.09	1881	872	790	1.05	219	1.08	1908	888	798	1.04	222	1.07	
<b>Chlorpyrifos-éthyl</b>																			
Non exposé	3307	1602	1363	—	342	—	3255	1576	1339	—	340	—	3307	1602	1363	—	342	—	
Faiblement exposé	3396	1599	1397	1.03	400	1.17 <sup>3</sup>	3352	1577	1381	1.04	394	1.15 <sup>3</sup>	3396	1599	1397	1.03	400	1.17 <sup>3</sup>	
Fortement exposé	1132	525	477	1.07	130	1.16 <sup>3</sup>	1124	521	476	1.10	127	1.14	1132	525	477	1.09	130	1.17	
<b>2,4-D</b>																			
Non exposé	5090	2443	2102	—	545	—	5020	2409	2071	—	540	—	5090	2443	2102	—	545	—	
Faiblement exposé	2059	964	853	1.03	242	1.13 <sup>3</sup>	2040	953	848	1.04	239	1.12 <sup>3</sup>	2059	964	853	1.01	242	1.13 <sup>3</sup>	
Fortement exposé	686	313	282	1.03	85	1.19 <sup>3</sup>	671	312	277	1.03	82	1.14	686	313	282	1.01	85	1.16	
<b>Diflufenican</b>																			
Non exposé	3176	1527	1318	—	331	—	3127	1504	1296	—	327	—	3176	1527	1318	—	331	—	
Faiblement exposé	3494	1653	1438	1.01	403	1.12 <sup>3</sup>	3457	1636	1423	1.01	398	1.11 <sup>3</sup>	3494	1653	1438	1.01	403	1.12	

SANTE RESPIRATOIRE

Variables	Analyse univariable brute						Analyse univariable ajustée non imputée						Analyse univariable ajustée imputée					
	Total N	Témoins (n) <sup>1</sup>	Témoins/ Wheezing sans asthme		Témoins/ Asthme		Total N	Témoins (n) <sup>1</sup>	Témoins/Wheezing sans asthme		Témoins/Asthme		Total N	Témoins (n) <sup>1</sup>	Témoins/Wheezing sans asthme		Témoins/Asthme	
			Wheezing (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>	Asthme (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>			Wheezing (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>	Asthme (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>			Wheezing (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>	Asthme (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>
Fortement exposé	1165	546	481	1.02	138	1.17 <sup>3</sup>	1147	534	477	1.04	136	1.18 <sup>3</sup>	1165	546	481	1.03	138	1.17
<b>Trifloxystrobine</b>																		
Non exposé	2955	1442	1216	—	297	—	2910	1421	1194	—	295	—	2955	1442	1216	—	297	—
Faiblement exposé	3660	1697	1528	1.07 <sup>3</sup>	435	1.24 <sup>3</sup>	3616	1672	1515	1.09 <sup>3</sup>	429	1.24*	3660	1697	1528	1.08 <sup>3</sup>	435	1.25*
Fortement exposé	1220	587	493	1.00	140	1.16*	1205	581	487	1.01	131	1.15	1220	587	493	1.01	140	1.17
<b>Zoxamide</b>																		
Non exposé	5534	2671	2256	—	607	—	5460	2635	2227	—	598	—	5534	2671	2256	—	607	—
Exposé	2301	1055	981	1.10 <sup>3</sup>	265	1.11	2271	1039	969	1.11 <sup>3</sup>	263	1.11 <sup>3</sup>	2301	1055	981	1.10 <sup>3</sup>	265	1.09
<b>Pyraclostrobine</b>																		
Non exposé	2696	1303	1117	—	276	—	2655	1284	1097	—	274	—	2696	1303	1117	—	276	—
Faiblement exposé	3854	1817	1598	1.03	439	1.14 <sup>3</sup>	3809	1795	1581	1.04	433	1.14 <sup>3</sup>	3854	1817	1598	1.03	439	1.15 <sup>3</sup>
Fortement exposé	1285	606	522	1.00	157	1.22 <sup>3</sup>	1267	595	518	1.02	154	1.24 <sup>3</sup>	1285	606	522	1.00	157	1.25 <sup>3</sup>
<b>Pyriméthanol</b>																		
Non exposé	5287	2519	2173	—	595	—	5216	2485	2144	—	587	—	5287	2519	2173	—	595	—
Exposé	2548	1207	1064	1.02	277	0.97	2515	1189	1052	1.03	274	0.95	2548	1207	1064	1.02	277	0.94
<b>Cyperméthrine</b>																		
Non exposé	2887	1397	1188	—	302	—	2843	1375	1168	—	300	—	2887	1397	1188	—	302	—
Faiblement exposé	3711	1761	1522	1.02	428	1.12 <sup>3</sup>	3663	1740	1501	1.03	422	1.10	3711	1761	1522	1.03	428	1.12
Fortement exposé	1237	568	527	1.09 <sup>3</sup>	142	1.16 <sup>3</sup>	1225	559	527	1.14 <sup>3</sup>	139	1.13	1237	568	527	1.12 <sup>3</sup>	142	1.15
<b>Cyprodinil</b>																		
Non exposé	2871	1394	1179	—	298	—	2827	1373	1159	—	295	—	2871	1394	1179	—	298	—
Faiblement exposé	3723	1742	1546	1.05	435	1.17 <sup>3</sup>	3680	1720	1530	1.06	430	1.15 <sup>3</sup>	3723	1742	1546	1.06	435	1.15 <sup>3</sup>
Fortement exposé	1241	590	512	1.03	139	1.10	1224	581	507	1.06	136	1.09	1241	590	512	1.05	139	1.10
<b>Deltaméthrine</b>																		
Non exposé	3274	1577	1358	—	339	—	3226	1556	1336	—	334	—	3274	1577	1358	—	339	—
Faiblement exposé	3421	1622	1406	1.01	393	1.13 <sup>3</sup>	3385	1603	1393	1.01	389	1.13 <sup>3</sup>	3421	1622	1406	1.00	393	1.12
Fortement exposé	1140	527	473	1.04	140	1.24 <sup>3</sup>	1120	515	467	1.07	138	1.27 <sup>3</sup>	1140	527	473	1.05	140	1.24 <sup>3</sup>
<b>Imidaclopride</b>																		

**SANTE RESPIRATOIRE**

Variables	Analyse univariable brute						Analyse univariable ajustée non imputée						Analyse univariable ajustée imputée					
	Total N	Témoins (n) <sup>1</sup>	Témoins/ Wheezing sans asthme		Témoins/ Asthme		Total N	Témoins (n) <sup>1</sup>	Témoins/Wheezing sans asthme		Témoins/Asthme		Total N	Témoins (n) <sup>1</sup>	Témoins/Wheezing sans asthme		Témoins/Asthme	
			Wheezing (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>	Asthme (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>			Wheezing (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>	Asthme (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>			Wheezing (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>	Asthme (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>
Non exposé	5892	2810	2445	—	637	—	5814	2775	2411	—	628	—	5892	2810	2445	—	637	—
Exposé	1943	916	792	0.99	235	1.13 <sup>3</sup>	1917	899	785	1.01	233	1.13 <sup>3</sup>	1943	916	792	1.00	235	1.12
<b>lprovalicarb</b>																		
Non exposé	7305	3492	3003	—	810	—	7208	3442	2966	—	800	—	7305	3492	3003	—	810	—
Exposé	530	234	234	1.16 <sup>3</sup>	62	1.14	523	232	230	1.17 <sup>3</sup>	61	1.13	530	234	234	1.18 <sup>3</sup>	62	1.14
<b>Isoproturon</b>																		
Non exposé	3701	1762	1540	—	399	—	3648	1735	1518	—	395	—	3701	1762	1540	—	399	—
Faiblement exposé	3100	1467	1285	1.00	348	1.05	3065	1453	1269	0.98	343	1.01	3100	1467	1285	0.99	348	1.02
Fortement exposé	1034	497	412	0.95	125	1.11	1018	486	409	0.94	123	1.07	1034	497	412	0.93	125	1.07
<b>Lenacile</b>																		
Non exposé	6732	3189	2794	—	749	—	6641	3143	2758	—	740	—	6732	3189	2794	—	749	—
Exposé	1103	537	443	0.94	123	0.98	1090	531	438	0.93	121	0.95	1103	537	443	0.93	123	0.96
<b>Myclobutanile</b>																		
Non exposé	6110	2929	2504	—	677	—	6031	2890	2473	—	668	—	6110	2929	2504	—	677	—
Exposé	1725	797	733	1.08 <sup>3</sup>	195	1.06	1700	784	723	1.08 <sup>3</sup>	193	1.07	1725	797	733	1.08 <sup>3</sup>	195	1.06
<b>Pendimethaline</b>																		
Non exposé	3925	1886	1624	—	415	—	3864	1857	1595	—	412	—	3925	1886	1624	—	415	—
Faiblement exposé	2932	1383	1217	1.02	332	1.09	2904	1369	1206	1.02	329	1.07	2932	1383	1217	1.02	332	1.08
Fortement exposé	978	457	396	1.01	125	1.24 <sup>3</sup>	963	448	395	1.03	120	1.19 <sup>3</sup>	978	457	396	1.01	125	1.22 <sup>3</sup>
<b>Propiconazole</b>																		
Non exposé	3565	1723	1469	—	373	—	3511	1697	1445	—	369	—	3565	1723	1469	—	373	—
Faiblement exposé	3202	1496	1319	1.03	387	1.19*	3166	1478	1306	1.04	382	1.16 <sup>3</sup>	3202	1496	1319	1.04	387	1.17 <sup>3</sup>
Fortement exposé	1068	507	449	1.04	112	1.02	1054	499	445	1.06	110	0.99	1068	507	449	1.05	112	0.99
<b>Metolachlor</b>																		
Non exposé	3715	1792	1522	—	401	—	3658	1766	1495	—	397	—	3715	1792	1522	—	401	—
Faiblement exposé	3090	1441	1298	1.06	351	1.09	3053	1420	1285	1.07 <sup>3</sup>	348	1.07	3090	1441	1298	1.06	351	1.07
Fortement exposé	1030	493	417	1.00	120	1.09	1020	488	416	1.01	116	1.02	1030	493	417	1.00	120	1.05
<b>Spiroxamine</b>																		

SANTE RESPIRATOIRE

Variables	Analyse univariable brute						Analyse univariable ajustée non imputée						Analyse univariable ajustée imputée					
	Total N	Témoins (n) <sup>1</sup>	Témoins/ Wheezing sans asthme		Témoins/ Asthme		Total N	Témoins (n) <sup>1</sup>	Témoins/Wheezing sans asthme		Témoins/Asthme		Total N	Témoins (n) <sup>1</sup>	Témoins/Wheezing sans asthme		Témoins/Asthme	
			Wheezing (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>	Asthme (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>			Wheezing (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>	Asthme (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>			Wheezing (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>	Asthme (n) <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>
Non exposé	6356	3035	2617	—	704	—	6272	2992	2586	—	64	—	6356	3035	2617	—	704	—
Exposé	1479	691	620	1.05	168	1.05	1459	682	610	1.04	167	1.05	1479	691	620	1.05	168	1.04
<b>Tébuconazole</b>																		
Non exposé	2585	1258	1064	—	263	—	2545	1238	1046	—	261	—	2585	1258	1064	—	263	—
Faiblement exposé	3937	1847	1631	1.04	459	1.19*	3893	1827	1614	1.05	452	1.17 <sup>3</sup>	3937	1847	1631	1.05	459	1.18 <sup>3</sup>
Fortement exposé	1313	621	542	1.03	150	1.16 <sup>3</sup>	1293	609	536	1.06	148	1.17 <sup>3</sup>	1313	621	542	1.05	150	1.17
<b>Triadimérol</b>																		
Non exposé	6825	3289	2790	—	746	—	6734	2775	2755	—	736	—	6825	3289	2790	—	746	—
Exposé	1010	437	447	1.21*	126	1.27*	997	899	441	1.23*	125	1.30*	1010	437	447	1.23*	126	1.29*
<b>Krésoxim-méthyl</b>																		
Non exposé	5724	2752	2331	—	641	—	5647	2715	2300	—	632	—	5724	2752	2331	—	641	—
Exposé	2111	974	906	1.10 <sup>3</sup>	231	1.02	2084	959	896	1.12 <sup>3</sup>	229	1.01	2111	974	906	1.11 <sup>3</sup>	231	1.00
<b>Lambda-cyhalothrine</b>																		
Non exposé	2880	1392	1180	—	308	—	2835	1372	1158	—	305	—	2880	1392	1180	—	308	—
Faiblement exposé	3716	1757	1528	1.03	431	1.11 <sup>3</sup>	3674	1735	1514	1.05	425	1.07	3716	1757	1528	1.04	431	1.07
Fortement exposé	1239	577	529	1.08	133	1.04	1222	567	524	1.12 <sup>3</sup>	131	1.00	1239	577	529	1.11	133	1.00

<sup>1</sup>n = effectif

<sup>2</sup>OR = Odds Ratio

<sup>3</sup>OR en rouge lorsque p-value ≤ 0.2

\*OR associé à une p-value ≤ 0.05

## Annexe 8 : Analyse de sensibilité sur le choix du critère diagnostique de santé respiratoire

SANTÉ RESPIRATOIRE												
Variables	Catégorisation de référence						Catégorisation à tester					
	Témoins/Wheezing sans asthme			Témoins/Asthme			Témoins/ Wheezing sans traitement			Témoins/Wheezing avec traitement et asthme		
	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	P-value	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	P-value	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	P-value	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	P-value
<b>Propyzamide</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Exposé	0.95	0.84,1.06	0.4	0.88	0.71,1.05	0.14	0.99	0.83,1.14	0.85	0.91	0.80,1.03	0.12
<b>Prosulfocarb</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Exposé	1.01	0.90,1.12	0.8	1.06	0.90,1.23	0.5	1.16	1.01,1.31	0.06	0.97	0.86,1.08	0.6
<b>MCPA</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Faiblement exposé	1.01	0.90,1.13	0.8	1.14	0.95,1.32	0.17	1.09	0.93,1.25	0.3	1.02	0.90,1.14	0.8
Fortement exposé	0.98	0.81,1.15	0.8	1.09	0.83,1.35	0.5	0.90	0.66,1.14	0.4	1.04	0.87,1.21	0.6
<b>Dimethoate</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Exposé	1.04	0.92,1.15	0.5	1.07	0.90,1.25	0.4	1.17	1.02,1.32	<0.05	1.00	0.88,1.11	>0.9
<b>Chlorpyrifos-éthyl</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Faiblement exposé	1.03	0.92,1.15	0.6	1.17	0.99,1.34	0.09	1.19	1.03,1.35	0.03	1.01	0.89,1.13	0.9
Fortement exposé	1.09	0.93,1.25	0.3	1.17	0.92,1.42	0.22	1.10	0.88,1.26	0.3	1.10	0.93,1.26	0.3
<b>2.4-D</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Faiblement exposé	1.01	0.98,1.03	0.6	1.13	0.96,1.30	0.16	1.08	0.92,1.23	0.3	1.04	0.93,1.16	0.4
Fortement exposé	1.01	0.96,1.05	0.8	1.16	0.90,1.43	0.27	0.97	0.71,1.23	0.8	1.09	0.91,1.26	0.4
<b>Diflufénican</b>												

SANTÉ RESPIRATOIRE

Variables	Catégorisation de référence						Catégorisation à tester					
	Témoins/Wheezing sans asthme			Témoins/Asthme			Témoins/ Wheezing sans traitement			Témoins/Wheezing avec traitement et asthme		
	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	P-value	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	P-value	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	P-value	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	P-value
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Faiblement exposé	1.01	0.89,1.13	0.9	1.12	0.94,1.30	0.23	1.09	0.93,1.25	0.3	1.01	0.89,1.13	0.91
Fortement exposé	1.02	0.86,1.19	0.8	1.17	0.91,1.42	0.23	1.05	0.81,1.28	0.4	1.06	0.89,1.23	0.5
<b>Trifloxystrobine</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Faiblement exposé	1.08	0.96,1.19	0.2	1.25	1.07,1.43	<0.05*	1.19	1.03,1.35	0.03	1.08	0.96,1.20	0.2
Fortement exposé	1.01	0.84,1.17	0.9	1.17	0.91,1.43	0.22	0.92	0.68,1.16	0.5	1.08	0.91,1.25	0.4
<b>Zoxamide</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Exposé	1.10	0.99,1.21	0.07	1.09	0.92,1.26	0.3	1.21	1.06,1.35	0.01	1.06	0.95,1.17	0.3
<b>Pyraclostrobine</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Faiblement exposé	1.03	0.91,1.15	0.6	1.15	0.96,1.33	0.14	1.10	0.94,1.26	0.2	1.04	0.91,1.16	0.6
Fortement exposé	1.00	0.83,1.17	>0.9	1.25	0.98,1.51	0.10	1.01	0.77,1.25	0.9	1.07	0.89,1.24	0.5
<b>Pyriméthanol</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Exposé	1.02	0.92,1.13	0.7	0.94	0.77,1.11	0.5	1.19	1.04,1.34	0.02	0.94	0.83,1.05	0.3
<b>Cyperméthrine</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Faiblement exposé	1.03	0.91,1.15	0.6	1.12	0.93,1.30	0.23	1.07	0.91,1.23	0.4	1.04	0.92,1.16	0.5
Fortement exposé	1.12	0.96,1.29	0.17	1.15	0.89,1.41	0.3	1.13	0.90,1.36	0.3	1.13	0.96,1.30	0.2
<b>Cyprodinil</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Faiblement exposé	1.06	0.94,1.17	0.3	1.15	0.97,1.33	0.13	1.20	1.04,1.35	0.02	1.03	0.92,1.15	0.6
Fortement exposé	1.05	0.89,1.21	0.5	1.10	0.84,1.35	0.5	1.02	0.78,1.26	0.88	1.07	0.90,1.24	0.4

SANTE RESPIRATOIRE

Variables	Catégorisation de référence						Catégorisation à tester					
	Témoins/Wheezing sans asthme			Témoins/Asthme			Témoins/ Wheezing sans traitement			Témoins/Wheezing avec traitement et asthme		
	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	P-value	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	P-value	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	P-value	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	P-value
<b>Deltaméthrine</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Faiblement exposé	1.00	0.89,1.11	0.9	1.12	0.94,1.29	0.2	1.11	0.96,1.27	0.16	1.00	0.88,1.11	0.97
Fortement exposé	1.05	0.89,1.21	0.5	1.24	1.00,1.50	0.08	1.09	0.86,1.32	0.5	1.09	0.93,1.26	0.3
<b>Imidaclopride</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Exposé	1.00	0.88,1.11	0.9	1.12	0.94,1.29	0.21	1.00	0.84,1.16	>0.9	1.03	0.91,1.14	0.6
<b>Iprovalicarb</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Exposé	1.18	0.99,1.37	0.09	1.14	0.85,1.43	0.4	1.17	0.90,1.43	0.2	1.17	0.97,1.36	0.1
<b>Isoproturon</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Faiblement exposé	0.99	0.88,1.10	0.8	1.02	0.84,1.19	0.8	1.02	0.99,1.05	0.2	0.95	0.84,1.07	0.4
Fortement exposé	0.93	0.76,1.09	0.4	1.07	0.82,1.32	0.6	0.99	0.95,1.03	0.6	0.97	0.80,1.14	0.7
<b>Lenacile</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Exposé	0.93	0.79,1.07	0.3	0.96	0.74,1.17	0.7	0.94	0.74,1.14	0.5	0.94	0.80,1.08	0.4
<b>Myclobutanile</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Exposé	1.08	0.97,1.20	0.18	1.06	0.87,1.24	0.5	1.24	1.08,1.40	0.009	1.02	0.90,1.14	0.7
<b>Pendimethaline</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Faiblement exposé	1.02	0.91,1.13	0.8	1.08	0.90,1.25	0.4	1.12	0.97,1.28	0.1	0.99	0.88,1.11	0.9
Fortement exposé	1.00	0.84,1.17	0.9	1.22	0.97,1.47	0.11	1.06	0.82,1.30	0.6	1.04	0.87,1.21	0.6
<b>Propiconazole</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Faiblement exposé	1.04	0.92,1.15	0.5	1.17	1.00,1.34	0.08	1.17	1.02,1.32	0.04	1.02	0.91,1.14	0.7

SANTE RESPIRATOIRE

Variables	Catégorisation de référence						Catégorisation à tester					
	Témoins/Wheezing sans asthme			Témoins/Asthme			Témoins/ Wheezing sans traitement			Témoins/Wheezing avec traitement et asthme		
	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	P-value	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	P-value	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	P-value	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	P-value
Fortement exposé	1.05	0.88,1.21	0.6	0.99	0.73,1.25	>0.9	1.01	0.77,1.25	0.9	1.04	0.88,1.21	0.6
<b>Metolachlor</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Faiblement exposé	1.06	0.95,1.17	0.3	1.07	0.89,1.24	0.45	1.21	1.05,1.36	0.02	1.01	0.89,1.13	0.8
Fortement exposé	1.00	0.83,1.16	>0.9	1.05	0.79,1.30	0.7	1.12	0.89,1.36	0.3	0.97	0.80,1.14	0.7
<b>Spiroxamine</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Exposé	1.05	0.92,1.17	0.5	1.04	0.84,1.23	0.7	1.01	0.84,1.19	0.9	1.05	0.93,1.18	0.4
<b>Tébuconazole</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Faiblement exposé	1.05	0.93,1.17	0.4	1.19	1.00,1.37	0.08	1.13	0.97,1.29	0.14	1.06	0.94,1.19	0.3
Fortement exposé	1.05	0.88,1.22	0.6	1.17	0.90,1.43	0.25	0.96	0.72,1.20	0.74	1.12	0.95,1.29	0.2
<b>Triadiménol</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Exposé	1.23	1.09,1.38	<0.05	1.29	1.07,1.50	<0.05	1.18	0.98,1.38	0.1	1.27	1.12,1.41	0.001
<b>Krésoxim-méthyl</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Exposé	1.11	1.00,1.22	0.06	1.00	0.83,1.18	>0.9	1.22	1.07,1.37	0.01	1.04	0.92,1.15	0.5
<b>Lambda-cyhalothrine</b>												
Non exposé	—	—		—	—		—	—		—	—	
Faiblement exposé	1.04	0.92,1.15	0.5	1.07	0.89,1.25	0.5	1.13	0.97,1.29	0.14	1.01	0.89,1.14	0.8
Fortement exposé	1.11	0.94,1.27	0.22	1.00	0.74,1.26	>0.9	1.22	0.99,1.45	0.09	1.03	0.86,1.20	0.7

<sup>1</sup>n (%)

<sup>2</sup>OR = Odds Ratio, IC : Intervalle de confiance à 95%

Ajustement par les variables : âge maternel, urbanisation (% surface artificialisée), parité, niveau d'éducation

En rouge : p-value ≤ 0,2

## Annexe 9 : Analyse de sensibilité sur le choix des facteurs d'ajustement

### SANTE RESPIRATOIRE

VARIABLES "YES"	Ajustement variable sans sexe						Ajustement variable avec sexe					
	Témoins/Wheezing sans asthme			Témoins/Asthme			Témoins/ Wheezing			Témoins/ Asthme		
	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	P- value	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	P- value	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	P- value	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	p-value
POTAGER	0.98	0.76,1.21	0.9	0.84	0.48,1.20	0.3	0.97	0.74,1.20	0.8	0.84	0.48,1.21	0.4
PLANTES EXT	1.02	0.89,1.16	0.7	1.07	0.85,1.28	0.5	1.02	0.88,1.15	0.8	1.08	0.86,1.29	0.5
PLANTES INT	1.35	0.94,1.75	0.14	0.88	0.15,1.60	0.7	1.37	0.97,1.77	0.12	0.91	0.18,1.64	0.8
INSECTES VOL	1.07	0.96,1.18	0.2	1.13	0.96,1.29	0.16	1.07	0.96,1.18	0.23	1.13	0.96,1.30	0.15
INSECTES RAM	1.05	0.93,1.18	0.4	1.12	0.93,1.32	0.25	1.05	0.92,1.18	0.44	1.13	0.93,1.33	0.23
TTT RONGEURS	1.04	0.84,1.24	0.7	0.81	0.48,1.14	0.21	1.04	0.84,1.23	0.7	0.80	0.46,1.13	0.19
TTT BOIS	0.94	0.70,1.18	0.6	0.88	0.49,1.27	0.5	0.95	0.71,1.19	0.7	0.90	0.5,1.29	0.6
TTT PUCES/TIQUES	1.04	0.91,1.18	0.5	1.24	1.02,1.46	0.06	1.05	0.91,1.19	0.5	1.23	1.01,1.45	0.06

<sup>1</sup>n (%)

<sup>2</sup>OR = Odds Ratio, IC = Intervalle de confiance à 95%

Ajustement par les variables : âge maternel, urbanisation (% surface artificielle), parité et niveau d'éducation +/- sexe de l'enfant

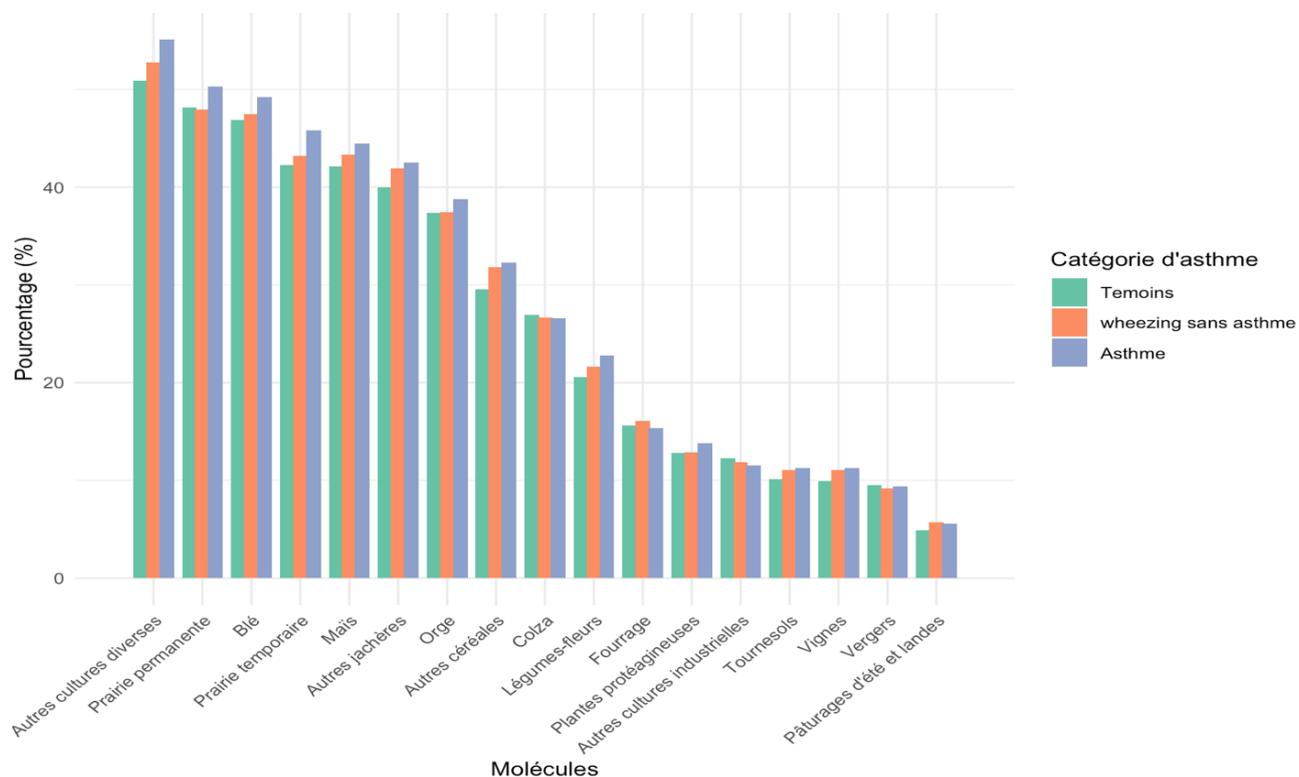
En rouge : p-value ≤ 0,2

## Annexe 10 : Analyse de sensibilité sur la période d'exposition

SANTÉ RESPIRATOIRE										
Modèle univariable						Périodes d'exposition T2/T3				
Variables "Yes"	Témoins/Wheezing sans asthme			Témoins/Asthme		Témoins/Wheezing sans asthme			Témoins/Asthme	
	Témoins (n)	Wheezing (n)	OR <sup>2</sup>	Asthme (n)	OR <sup>2</sup>	Témoins (n)	Wheezing (n)	OR <sup>2</sup>	Asthme (n)	OR <sup>2</sup>
POTAGER	192	174	0.98	42	0.84	108	87	1.44	20	0.79
PLANTES EXT	596	539	1.02	148	1.07	339	305	0.99	87	1.20
PLANTES INT	46	52	1.35	9	0.88	25	23	1.09	3	0.49
INSECTES VOL	926	866	1.07	241	1.13	561	493	0.97	135	1.08
INSECTES RAM	578	541	1.05	151	1.12	339	289	1.04	85	0.81
TTT RONGEURS	229	210	1.04	45	0.81	115	102	0.89	29	0.99
TTT BOIS	153	128	0.94	32	0.88	83	70	0.81	18	0.80
TTT PUCE	1027	899	1.04	254	1.24	585	486	1.10	136	1.14

<sup>1</sup>n (%)  
<sup>2</sup>OR = Odds Ratio,  
 En rouge = p value ≤ 0,2

## Annexe 11 : Histogramme du taux de présence de cultures à proximité du domicile des individus



## Annexe 12 : Analyse multivariable des cultures à proximités du domicile des individus

### SANTE RESPIRATOIRE

Variables	Analyse multivariable ajustée					
	Témoins/Wheezing sans asthme			Témoins/Asthme		
	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	p-value	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	p-value
<b>Autres céréales</b>						
Non exposés	—	—		—	—	
Faiblement exposés	1.10	0.97,1.25	0,10	—	—	
Fortement exposés	1.05	0.87,1.27	0.6	—	—	
<b>Tournesols</b>						
Non exposés	—	—		—	—	
Exposés	1.02	0.86,1.20	0.8	—	—	

SANTE RESPIRATOIRE

Analyse multivariable ajustée						
Variables	Témoins/Wheezing sans asthme			Témoins/Asthme		
	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	p-value	OR <sup>2</sup>	IC <sup>2</sup>	p-value
<b>Autres jachères</b>						
Non exposés	—	—		—	—	
Faiblement exposés	1.01	0.90,1.14	0.9	—	—	
Fortement exposés	1.17	0.98,1.39	0.09	—	—	
<b>Pâturages d'été et landes</b>						
Non exposés	—	—		—	—	
Exposés	1.14	0.92,1.40	0.23	—	—	
<b>Prairies temporaires</b>						
Non exposés	—	—		—	—	
Faiblement exposés	—	—		1.07	0.87,1.30	0.5
Fortement exposés	—	—		1.08	0.82,1.44	0.6
<b>Vignes</b>						
Non exposés	—	—		—	—	
Exposés	1.06	0.90,1.24	0.5	—	—	
<b>Diverses autres cultures</b>						
Non exposés	—	—		—	—	
Faiblement exposés	1.02	0.89,1.17	0.7	1.16	0.94,1.42	0.17
Fortement exposés	1.16	0.96,1.41	0.12	1.34	1.02,1.76	0.04*

<sup>1</sup>n (%)

<sup>2</sup>OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

Ajustement par les variables : âge maternel, urbanisation (% surface artificialisée), parité, niveau d'éducation

En rouge : p-values ≤ 0,2

\* Association significative selon IC

---

## Résumés

---

Gicquel	Marie	13 septembre 2024
<b>Parcours METEORES, EHESP</b> Promotion 2023-2024		
<b>L'exposition prénatale aux pesticides actuels et la santé respiratoire de l'enfant</b>		
PARTENARIAT UNIVERSITAIRE : Université Rennes 1		
<p><b>Introduction</b> : De nouvelles études suggèrent un lien entre l'exposition in utero aux pesticides et un risque accru de pathologies respiratoires chez les enfants. L'objectif de ce travail était d'étudier l'effet des pesticides modernes sur l'asthme chez l'enfant et d'évaluer l'évolution de cette pathologie en fonction des expositions.</p> <p><b>Méthodologie</b> : Nous avons analysé les données de la cohorte nationale Elfe, comprenant 8 748 individus. Des régressions logistiques ajustées sur des facteurs de confusion prédéfinis par un DAG (niveau d'éducation, âge de la mère, parité, pourcentage de surfaces artificialisées autour des domiciles) ont été réalisées pour évaluer l'association entre l'exposition prénatale aux pesticides domestiques et agricoles et les risques de respiration sifflante ainsi que d'asthme chez l'enfant. L'effet d'une exposition continue sur l'évolution de l'asthme a également été examiné.</p> <p><b>Résultats</b> : L'usage agricole de la molécule triadimérol (OR = 1,23 [1,09 ; 1,38]) est significativement plus fréquent chez les individus présentant une respiration sifflante. Les usages de pesticides pour les plantes d'intérieur ou contre les insectes volants, ainsi que les molécules zoxamide, iprovalicarbe et krésoxim-méthyl, montrent des tendances similaires sans atteindre la significativité. Chez les enfants asthmatiques, l'usage de traitements contre les puces et les tiques (OR = 1,24 [1,02 ; 1,46]) ainsi que des molécules trifloxystrobine (OR = 1,25 [1,07 ; 1,43]) et triadimérol (OR = 1,29 [1,07 ; 1,50]) est également plus fréquent. Des tendances similaires sont observées pour les molécules chlorpyrifos-éthyl, pyraclostrobine, deltaméthrine, propiconazole et tébuconazole. Une exposition fréquente à la trifloxystrobine et aux traitements contre les puces et les tiques semble plus fréquente chez les enfants asthmatiques.</p> <p><b>Conclusion</b> : Ces résultats suggèrent la nécessité de mener des études supplémentaires pour mieux comprendre les risques respiratoires chez les enfants exposés in utero aux pesticides. Il est essentiel de sensibiliser les femmes enceintes aux dangers des substances chimiques environnementales et de renforcer les recommandations pour minimiser leur exposition.</p>		
<p><b>Mots clés</b> :</p> <p>Exposition prénatale, pesticides, EWAS, prévention</p>		
<i>L'École des Hautes Études en Santé Publique n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires : ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.</i>		

Gicquel	Marie	13 septembre 2024
<b>Parcours METEORES, EHESP</b> Promotion 2023-2024		
<b>Prenatal exposure to current pesticides and children's respiratory health</b>		
PARTENARIAT UNIVERSITAIRE : Université Rennes 1		
<p><b>Résumé:</b></p> <p><b>Introduction:</b> New studies suggest a link between in utero exposure to pesticides and an increased risk of respiratory pathologies in children. The aim of this study was to investigate the effect of modern pesticides on childhood asthma and to assess the development of this pathology as a function of exposure.</p> <p><b>Methodology:</b> We analysed data from the national Elfe cohort, comprising 8,748 individuals. Logistic regressions adjusted on confounding factors predefined by a DAG (level of education, mother's age, parity, percentage of artificial surfaces around homes) were performed to assess the association between prenatal exposure to domestic and agricultural pesticides and the risks of wheezing and asthma in children. The effect of continuous exposure on the development of asthma was also examined.</p> <p><b>Results:</b> The use of the compound triadimenol (OR = 1.23 [1.09; 1.38]) for agricultural purposes was found to be significantly more prevalent among individuals with a history of wheezing. The use of pesticides for indoor plants or to control flying insects, as well as the molecules zoxamide, iprovalicarb and kresoxim-methyl, demonstrated comparable trends, although they did not reach statistical significance. Furthermore, the analysis revealed that children with asthma were more likely to utilise treatments for fleas and ticks (OR = 1.24 [1.02; 1.46]), as well as trifloxystrobin (OR = 1.25 [1.07; 1.43]) and triadimenol (OR = 1.29 [1.07; 1.50]). Similar trends were observed for the molecules chlorpyrifos-ethyl, pyraclostrobin, deltamethrin, propiconazole and tebuconazole. Frequent exposure to trifloxystrobin and flea and tick treatments appears to be more common in asthmatic children.</p> <p><b>Conclusion:</b> These findings indicate the necessity for additional research to more comprehensively elucidate the respiratory risks associated with prenatal exposure to pesticides. It is imperative that pregnant women are made aware of the potential dangers of environmental chemicals and that recommendations to minimise exposure are reinforced.</p>		
<p><b>Mots clés :</b></p> <p>Prenatal exposure, pesticides, EWAS, prevention</p>		
<p><i>L'École des Hautes Etudes en Santé Publique n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires : ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.</i></p>		