

# **APERCU SUR L'EPIDEMIOLOGIE DES PESTICIDES**

**Dr. Jacques Sténuit et Marie-Louise Van Hammée**

## **PLAN**

**Introduction :** Les différents types d'études épidémiologiques et le calcul du risque  
**Chapitre 1 :** La carcinogénicité des pesticides chez les agriculteurs  
**Chapitre 2 :** L'immunotoxicité des pesticides et des PCBs  
**Chapitre 3 :** Les pesticides perturbateurs du système endocrinien  
**Chapitre 4 :** Les pesticides et les enfants  
**Conclusions**  
**Bibliographie**

Disponibles sur notre site : L'introduction et les chapitres 2 et 4

**L'immunotoxicité des pesticides et des PCBs**

**Les pesticides et les enfants :**

- \* **Les sources et les voies de contamination**
- \* **Les troubles de la reproduction**
  - L'avortement spontané
  - La mort du nouveau-né due à des anomalies congénitales (malformation des membres, anomalies de la face, anomalies du tube neural)
- \* **Les cancers de l'enfance**
  - Les leucémies
  - Les tumeurs cérébrales, les neuroblastomes, la tumeur de Wilms, le sarcome d'Ewing, les lymphomes
- \* **Teneurs en résidus de pesticides organophosphorés chez les enfants**
- \* **Enquêtes sur la rémanence des insecticides dans l'habitat**
- \* **Programmes de protection en faveur des enfants**
  - **Que conclure ?**
  - **Bibliographie**

**\*\*\*\*\***

## Introduction

En cinquante ans, les pesticides sont devenus omniprésents dans l'environnement et notre organisme. Il y a plus de 800 matières actives entrant dans la composition de milliers de produits et, selon l'Académie des Sciences (USA), 10 % seulement auraient été correctement testés pour leurs toxicités (in RAPPE,1992) (1). Si depuis les années 60, qui marquent le début de l'évolution de la toxicologie, les tests se sont montrés plus fiables dans l'évaluation des toxicités à court terme pour l'homme, ils restent cependant insuffisants pour prédire les effets à long terme. Les toxicologues ont bien du mal à intégrer les découvertes les plus récentes, notamment dans les processus de la carcinogenèse. C'est ainsi, par exemple, que les progrès de la biologie moléculaire ont permis d'identifier - par leurs effets sur le fonctionnement des cellules - une série de composés qui sont cancérigènes sans être génotoxiques et qui échappent donc totalement aux tests classiques. Pour beaucoup de ces substances non génotoxiques, il n'y a pas d'effets de seuil, donc pas de DJA (Dose journalière acceptable). C'est le cas également pour les "disrupteurs endocriniens" ou "disrupteurs hormonaux", substances interférant, à côtés d'autres effets, sur la reproduction animale et humaine.

Actuellement nous disposons d'études épidémiologiques de plus en plus nombreuses (et scientifiquement valables) mettant en évidence une augmentation de certaines pathologies chez les utilisateurs professionnels de pesticides et leur famille : divers cancers, diminution de l'immunité, troubles du système endocrinien et de la fertilité. Cependant, nombre de toxicologues et scientifiques liés à l'industrie persistent à nier toute responsabilité des pesticides dans l'incidence de ces pathologies.

Il nous a donc semblé intéressant de présenter une vue aussi complète que possible sur les études épidémiologiques réalisées dans le monde agricole. Une attention spéciale a été accordée aux études relatives aux anomalies congénitales et aux cancers infantiles sans oublier d'accorder quelques pages à une propriété qui n'est pas suffisamment prise en compte lors de l'évaluation du risque, celle de l'immunotoxicité de certains pesticides favorisant les maladies infectieuses et le développement de certains cancers. L'impact des pesticides perturbateurs du système endocrinien sur l'augmentation des cancers hormono-dépendants et des troubles de la reproduction chez la population générale a également fait l'objet d'une recherche attentive. C'est un sujet de recherche passionnant mais un problème inquiétant de santé publique. Cet aperçu n'a évidemment pas la prétention d'être complet, mais nous avons cherché à informer objectivement sans ignorer délibérément les études dont les résultats ne correspondent pas à notre objectif.

Différents types d'enquêtes sont utilisés pour tenter d'identifier la ou les substances responsables de l'augmentation de l'incidence d'une pathologie dans une population.

**L'enquête de cas-contrôle** est rétrospective. Les épidémiologistes repèrent les sujets atteints d'une pathologie (les cas), recueillent, lors d'entretiens, des renseignements sur les substances auxquelles ils ont été exposés. Ils interrogent ensuite de façon rigoureusement comparable des sujets indemnes (les témoins ou contrôles). Cette enquête faisant souvent appel à la mémoire la rend un peu moins convaincante que l'enquête de cohorte sur le caractère causal des facteurs de risque. Cependant, elle est susceptible d'apporter une réponse rapide et son coût est modéré. Aussi, elle est très majoritairement utilisée dans la recherche épidémiologique.

**L'enquête de cohorte** est plus convaincante en termes de causalité. La santé de groupes exposés et non exposés est suivie avant l'émergence de pathologies. D'un coût énorme, ce type d'enquête ne peut cependant donner de réponse, après de longues années, qu'aux expositions pour lesquelles elles ont été programmées.

**L'enquête de mortalité** est menée à partir des décès enregistrés sur les registres des cancers (dont la qualité n'est pas toujours irréprochable). Ce dernier type d'enquête n'est pas à même de mettre en évidence un excès de maladies, certains cancers présentant un taux de guérison jusqu'à 70 % (d'après VIEL, 1998) (2).

**L'enquête écologique**, plus récente, compare les populations résidant dans des régions différentes et permet d'établir les effets sanitaires aigus, chroniques ou à long terme d'une exposition à un ou des polluants. Elle n'est pas à même de prendre en compte les facteurs de risque individuels ni d'identifier une substance toxique particulière.

Chaque type d'enquête a donc ses objectifs et ses limites. Si en milieu professionnel, l'épidémiologie permet relativement aisément de déterminer la responsabilité d'une substance dans des troubles pathologiques ou une maladie, dans la population générale, une association irréfutable est plus difficile à établir. Une pathologie peut être causée par plusieurs substances ou polluants de l'environnement. La difficulté s'explique aussi par la complexité des expositions, la multitude des facteurs et paramètres de l'environnement, l'existence de synergies et d'effets additifs entre divers polluants, les délais entre l'exposition et la manifestation des symptômes.

**La méta-analyse**, pratique à laquelle s'adonne certains scientifiques en présentant les résultats d'enquêtes relatives à l'une ou l'autre pathologie, n'a pas de valeur rigoureusement scientifique. En effet, on ne peut évaluer un risque par l'addition d'enquêtes réalisées selon des méthodes analytiques différentes, sur des sujets dont le nombre varie considérablement, dont le mode de vie, le régime alimentaire ainsi que le statut socio-économique diffèrent selon la race et les conditions d'exposition liées aux différentes régions (industrielles, urbaines, rurales) dans lesquelles ils résident. Cependant, elle a une valeur indicative et doit être complétée par des analyses plus rigoureuses.

Le risque relatif de développer une affection chez des sujets exposés à une substance ou des substances toxiques par rapport à des sujets non exposés, pour lesquels le risque est estimé à 1, est appelé "Odds Ratio" ou "OR".

Un "Odds Ratio" comprend trois nombres. Exemple :  $OR = 2.3$ . (95% CI 1.4-3.7).

Le premier nombre (2.3) donne l'ordre de grandeur du risque. Si un OR dépasse le nombre 1, qui est le risque normal d'une population non exposée, cela signifie que les résultats d'une enquête ont montré une augmentation du risque chez les « cas » par rapport « aux témoins ».

Les deux nombres mis entre parenthèses sont appelés "Confidence Interval", CI 95 %" ou "Intervalle de confiance, c'est-à-dire que les auteurs des enquêtes ont établi que 95% des "cas" répondent aux critères établis et présentent des valeurs comprises dans les limites indiquées. Le premier nombre de l'intervalle de confiance (CI) donne la limite inférieure des valeurs arbitrairement fixées par l'enquête; le deuxième nombre donne la valeur supérieure dans les mêmes conditions.

Pour qu'une augmentation du risque soit statistiquement significative, il faut donc que non seulement le premier nombre de l'OR dépasse le nombre 1 mais que le premier nombre repris dans l'intervalle de confiance soit au moins égal à 1. Par exemple, un OR de 2.2 (06-2.2) n'est pas statistiquement significatif. Par contre, un OR de 2.2 (CI 95% CI 1.2-2.2) est statistiquement significatif et indique que le risque est doublé pour la population étudiée.

**Dans le présent dossier, nous n'avons pas mentionné les intervalles de confiance ni les différentes races composant les échantillons de la population américaine ayant fait l'objet d'une enquête. Cependant, sauf indication contraire, les "Odds Ratio" repris sont statistiquement significatifs et ont été ajustés, par les auteurs des enquêtes, à une série de facteurs confondants tels que l'âge, le sexe, le fait de fumer, la prise de médicaments, etc...**

## CHAPITRE 2 : L'immunotoxicité des pesticides et des PCBs

L'immunotoxicité se définit par une atteinte du système immunitaire qui protège l'homme et l'animal contre l'invasion de substances étrangères. Le système immunitaire comprend les cellules de la moëlle osseuse, du thymus, de la rate et des ganglions lymphoïdes.

On distingue deux phénomènes : l'immunosuppression ou diminution des réponses immunitaires qui favorise la susceptibilité aux infections et/ou le développement de certains cancers (lymphomes, myelome multiple, leucémies, etc...). Le second phénomène est l'immunopotentialisation qui provoque une augmentation excessive des réponses immunitaires responsables de crises d'allergie, d'asthme, de rhinites, d'anaphylaxie.

Les phénomènes d'immunopotentialisation chez les ouvriers ou personnes exposées à certains produits de l'industrie, y compris des pesticides, sont bien documentés.

L'expérimentation animale (*in vitro et in vivo*) a mis en évidence les propriétés immunosuppressives de drogues, de solvants, de métaux lourds (arsenic, cadmium, cuivre, mercure, plomb), de substances industrielles organochlorées telles que les biphényles polychlorés (PCBs), les biphényles polybromés (PBBs), les dibenzofuranes polychlorés (PCDFs), des dioxines, des hydrocarbures aromatiques polycycliques (PAHs), de pesticides organochlorés (OC) et organophosphorés (OP) ou appartenant à d'autres familles. La recherche scientifique a pu déceler des troubles de l'immunité chez des espèces de la faune sauvage. A l'évidence, la faune marine souffre particulièrement d'une déficience de leur système immunitaire (REPETTO et BALIGA,1996) (56).

Chez l'homme, on dispose actuellement de quelques études épidémiologiques montrant que la TCDD (la dioxine de Seveso), les PCBs et des pesticides organochlorés altèrent les réponses immunitaires chez les populations qui furent exposées accidentellement à ces substances à Yusho (Japon,1968), Times Beach (Missouri,USA,1971), à Seveso (Italie,1976), à YU-Cheng (Taiwan, 1979). Les déficiences de l'immunité les plus sévères (et les moins sujettes à discussion...) ont été observées à Yusho et à Yu-Cheng. Ces altérations (diminution des taux sériques d'IgA et d'IgM, baisse des lymphocytes T totaux et des lymphocytes T CD8 +, etc...) et autres symptômes (pigmentation anormale de la peau et des ongles, atteintes du foie, etc...) atteignent particulièrement les enfants; ceux-ci souffrent davantage d'épisodes de bronchite et de pneumonie durant les premiers mois de leur vie que les enfants non exposés (CHANG et al.,1981; ROGAN et al.,1988) (57) ( 58).

La population des Inuits, esquimaux du Nord Canada, fait aussi l'objet d'un suivi tout particulier. Cette population accuse les taux de concentration les plus élevés en substances organochlorées (PCBs et pesticides OC), bien qu'elle n'en fasse pas usage. La contamination de cette population s'explique par la consommation élevée de poissons gras et de mammifères marins qui ont accumulé, dans leur graisse, PCBs et pesticides organochlorés. Les nouveau-nés et les jeunes enfants souffrent de maladies infectieuses liées à une déficience immunitaire; 80,5% des enfants souffrent d'otites les premières années de leur vie; 59,3% d'infections pulmonaires (DEWAILLY, 2000) (59).

Peu d'études épidémiologiques ont été entreprises, dans la population générale, pour mesurer l'impact des **pesticides** sur le système immunitaire. Nous avons relevé celle menée dans le Nord de la Caroline (USA) montrant que les personnes habitant près d'un site largement contaminé par des pesticides organochlorés, des solvants et des métaux lourds présentaient des déficiences de leur système immunitaire (VINE et al.,2001) (60). Les auteurs concluaient que même des valeurs relativement basses de *p,p'*- DDE (métabolite du DDT) dans le plasma étaient associées à des

changements significatifs dans les marqueurs immunitaires.

Aux USA, l'équipe de PORTER (et al.,1999) (61) a montré expérimentalement que l'aldicarbe, l'atrazine et des nitrates, des composants habituels des eaux souterraines destinés à la consommation humaine, analysés ensemble et à faibles doses, pouvaient avoir des effets sur le système immunitaire.

Dans le Wisconsin, FIORE (et al.) avait déjà mis en évidence, en 1986, des anomalies dans les cellules suppressives chez 50 femmes qui consommaient de l'eau contaminée par de l'aldicarbe (in RAPPE) (1).

En Suède, une enquête conduite auprès de 54 hommes atteints de leucémie à tricholeucocytes suggère que cette maladie pourrait être en corrélation avec une exposition à des pesticides immunotoxiques de la famille des organochlorés (NORSTRÖM et al.,2000) (62).

Quelques articles font état de troubles chez des personnes exposées professionnellement à certains pesticides ou à leurs impuretés. Par exemple, chez des ouvrières travaillant dans les serres.

Deux études signalent des troubles de l'immunité chez les ouvriers travaillant dans les rizières aux Philippines (LOEVINSOHN M.E,1987 in REPETTO et BALIGA,1996) et ceux qui travaillent dans les champs de coton dans l'Uzbekistan (BAKHRITDINOV S.S,1987 in REPETTO et BALIGA,1996) (56).

En URSS, quelques études citées dans REPETTO et BALIGA, rapportent une série de troubles infectieux parmi les populations vivant dans des régions d'agriculture intensive. Ces études russes sont critiquées par l'industrie chimique qui estime qu'elles ne sont pas valables par manque de méthodologie.

L' "American Crop Protection Association" (ACPA qui réunit Monsanto, Dow Chemical Company, Zeneca Company, E.I. du Pont de Nemours et BASF) conteste les conclusions du rapport du World Resources Institute établi par REPETTO et BALIGA (ACQUAVELLA,1998) (63). Pour l'ACPA, la littérature scientifique est trop incertaine pour associer une déficience de l'immunité à l'exposition à des pesticides. Selon cette association, seuls quelques pesticides se sont montrés expérimentalement immunosuppresseurs et à très hautes doses. Dans leur réponse à la critique de l'ACPA, les auteurs du rapport du WRI maintiennent leurs conclusions et estiment que la plupart des pesticides auxquels sont exposés les millions d'ouvriers agricoles, fermiers ou consommateurs des pays du Tiers-Monde endommagent le système immunitaire. Ce rapport du WRI a reçu les plus hautes récompenses.

Quant aux médecins, peu d'entre eux sont à même d'établir un lien entre les pathologies dont souffrent leurs patients et une exposition à des pesticides (MYERS et SCHETTLER,2001) (64).

A notre connaissance, il n'existe pas de liste officielle de pesticides immunodépresseurs émanant d'une instance internationale. Nous avons relevé, au hasard des publications disponibles :

- des organochlorés actuellement interdits dans certains pays : chlordane, dieldrine, DDT, endosulfan, lindane;
- des organophosphorés : acéphate, azinphos, malathion (ses impuretés), méthyl parathion, chlorpyrifos, dichlorvos, fénitrothion;
- des carbamates : aldicarbe, carbaryl;
- des pyréthrinoïdes, alléthrine, cyperméthrine;
- des fongicides : bénomyl, dinocap, vinclozoline, zinèbe, zirame;
- des herbicides : l'atrazine, le 2,4-D, le TCAOB et le TCAB (deux impuretés des herbicides diuron et linuron responsables de chloracné chez des ouvriers).

Les dérivés organiques de l'étain, en dehors d'autres aspects toxiques, notamment sur la reproduction, sont aussi connus pour leurs effets immunosuppresseurs. Ils ont été et sont encore utilisés en abondance dans l'industrie comme désinfectants et comme fongicides en agriculture. Immunotoxique, le tributylétain (TBT) est également neurotoxique, tératogène et embryotoxique;

utilisé comme fongicide en agriculture, pour la protection du bois, comme molluscicide dans les peintures pour bateaux, le TBT fut l'une des premières substances reconnues pour son pouvoir d'affecter la reproduction animale. Son usage intensif a entraîné la pollution des écosystèmes marins et de sa faune. Grâce aux actions musclées des militants de Greenpeace, le TBT sera totalement interdit au niveau mondial en 2003.

La recherche se poursuit. D'autres pesticides se révéleront probablement immunosuppresseurs. Cependant, certains scientifiques prétendent qu'on ne peut extrapoler à l'homme les résultats des expériences réalisées à hautes doses sur animal. D'autres, au contraire, estiment que les risques pour l'homme peuvent être sous-estimés au départ de l'expérimentation animale pour certaines catégories d'individus dont le système immunitaire est faible (enfants, femmes, personnes âgées ou malades ou les populations des pays en voie de développement).

Alors qu'il est bien établi qu'une diminution de l'immunité favorise non seulement les maladies infectieuses mais aussi le développement de cancers, et plus particulièrement ceux qui sont associés aux activités agricoles (LNH, leucémies, myélome multiple, mélanomes, cancer de l'estomac, des lèvres, du cerveau (BLAIR,1992 in REPETTO et BALIGA,1996) (56), des tests destinés à mettre en évidence des effets immunotoxiques ne sont toujours pas obligatoires pour l'agrément des pesticides. Il en est de même pour les pesticides qui perturbent les fonctions du système endocrinien (ou hormonal).

Pour en savoir plus sur l'immunotoxicité, quelques articles scientifiques à lire :

- MARONI M. and FAIT A. (1993) "Health effects in man from long time exposure to pesticides : a review of the 1975-1991 littérature", Elsevier Scientific Publishers, Ireland, Ltd.
- BARNETT JB. and RODGERS KE. (1994) "Pesticides, Immunotoxicology and Immunopharmacology (2nd ed.), Raven Press, New-York, 191-212
  - THOMAS PT et al., (1988) "Immunologic effects of pesticides", in Advance in Modern Environmental Toxicology, vol : XVIII, Princeton Scientific Publishing, 261-295
  - THOMAS PT. Pesticide-induced Immunotoxicity : Are Great Lakes Residents at Risk ?, Environ Health Perspect, 1995, 103(Suppl 9) : 55-61
- VOCCIA I et al., (1999) « Immunotoxicity of pesticides : a review », Tox Ind Health, 15 : 119-132
- ROTHMAN N et al., (1997) "A nested case-control study of non Hodgkin lymphoma and serum organochlorines residues", The Lancet, 350 : 240 : 24
- "Principles and Methods for Assessing Direct Immunotoxicity Associated with Exposure to Chemicals", Environmental Health Criteria, n° 180, WHO, 1211 Geneva, Switzerland, 1996, 164 pp.
- "Chemically-induced Alterations in the Developing Immune System : The Wildlife/Human Connection ", Environmental Health Perspectives, 104(suppl.4) : 805-842,1996
- Le rapport de Robert REPETTO et Sanja S. BALIGA "**Pesticides and the Immune System**" est disponible sur le site Web du World Resources Institute (**WRI**) : <http://www.wri.org>.

## CHAPITRE 4 : Les pesticides et les enfants

### 4. Les sources et les voies de contamination

Depuis le début de son existence, **alors qu'il n'est encore qu'un embryon**, le futur enfant est exposé, de façon continue, à des agents physiques et chimiques. Il y aurait quelque 100.000 substances chimiques sur le marché. Via le passage transplacentaire, il absorbe, notamment, des résidus de substances chlorées (pesticides organochlorés, polychloro- biphényles, hexachlorobenzène, etc...). Des analyses du sang, du cordon ombilical, du liquide amniotique, du méconium effectuées chez des nouveau-nés attestent que la contamination de la chaîne alimentaire reste une réalité !

Outre les résidus chlorés dont sa mère est porteuse, le fœtus absorbe également les résidus d'une gamme variée de pesticides présents dans l'alimentation et/ou provenant de pesticides (et autres substances toxiques) utilisés, soit par son père, soit par sa mère, lors de leurs activités professionnelles et/ou privées. Des études épidémiologiques ont permis d'établir une association entre certaines pathologies infantiles et l'exposition du père à des solvants, des peintures, des pesticides. Le père transfère les substances chimiques via le sperme. Il peut aussi transférer directement vers la mère les résidus de substances dont il est porteur sur les mains, les vêtements. Et la mère peut alors contaminer, via le passage transplacentaire, son futur enfant avant même sa conception ou pendant sa gestation. L'exposition des parents à des substances toxiques, avant la conception, peut provoquer des mutations de leurs cellules reproductrices et être à l'origine d'un cancer chez le futur enfant. Chez le fœtus, les toxiques peuvent causer des mutations cellulaires ou des altérations des fonctions hormonales et immunitaires favorisant l'apparition d'anomalies congénitales et certains cancers. La gestation est une période critique pour la leucémie et il est maintenant établi qu'une forme de leucémie, la leucémie aiguë lymphoblastique est initiée *in utero*.

Des expériences toxicologiques ont mis en évidence que la vulnérabilité de l'embryon et du fœtus dépend fortement du moment auquel ils sont exposés. Chez l'être humain, la période de l'organogénèse, qui s'étend de la 3<sup>ème</sup> à la 8<sup>ème</sup> semaine de la gestation, est la période pendant laquelle l'embryon est le plus sensible. Pour les malformations congénitales majeures, la période hautement critique vis-à-vis de substances tératogènes commence dès le début de la troisième semaine pour le système nerveux central; au milieu de la 3<sup>ème</sup> semaine pour le coeur; au milieu de la 4<sup>ème</sup> semaine pour les bras, les jambes, les yeux, l'ouïe; à la fin de la 6<sup>ème</sup> semaine pour les dents, le palais; à la moitié de la 7<sup>ème</sup> semaine pour les organes génitaux. Ces périodes hautement critiques s'étendent chacune sur trois à quatre semaines selon les anomalies, sur cinq semaines pour l'ouïe. Elles sont suivies d'une période moins sensible qui s'étend, pour le système nerveux central, les yeux et les organes génitaux jusqu'au terme de la gestation.

A des niveaux d'exposition très bas qui ne produisent pas d'effets permanents chez l'adulte, l'exposition du cerveau en développement à des substances chimiques peut, à certaines périodes bien précises et parfois brèves, perturber le développement neurologique et comportemental et, par conséquent, le potentiel futur de l'enfant. Cette perte de potentiel peut se manifester par une capacité intellectuelle réduite, une moindre adaptabilité sociale, une réactivité aux stimuli de l'environnement amoindrie.

**A sa naissance**, l'allaitement maternel, qui permet à la mère d'évacuer ses toxiques constituées, pour le nouveau-né, une nouvelle source d'absorption de substances indésirables. L'allaitement maternel reste cependant indiqué.

### **L'enfance reste une période critique : l'enfant n'est pas "un petit adulte" ...**

Il n'est pas capable de métaboliser, de détoxifier et d'excréter les substances toxiques comme l'adulte; son système immunitaire est immature; sa peau, plus perméable que celle de l'adulte aux agents lipophiles, absorbe plus rapidement les substances chimiques. Alors que ses facultés à réagir ne sont pas encore totalement développées, son alimentation et l'air qu'il respire sont des sources de contamination. Les pesticides organophosphorés et les carbamates, qui ont remplacé les organochlorés dans les productions alimentaires, sont des toxiques du système nerveux capables de passer la barrière transplacentaire. Leur toxicité pour le cerveau a été expérimentalement démontrée et les troubles neurologiques et neurocognitifs observés chez les agriculteurs sont bien connus. Certains organophosphorés, carbamates et pyréthriinoïdes, destinés non seulement à l'usage agricole mais également à l'usage des particuliers, perturbent le système endocrinien.

Des contrôles effectués dans **l'alimentation pour bébés et jeunes enfants** ont permis d'observer la présence de résidus d'organophosphorés; certains échantillons dépassaient les DJA (doses journalières acceptables) pour l'adulte (Pesticides in Baby Food, Environmental Working Group and the National Campaign for Pesticides Policy Reform, Washington, DC). Or, comparés aux adultes et sur base de leur poids corporel, les bébés et les jeunes enfants consomment souvent beaucoup plus de certains aliments, notamment des légumes, des fruits et jus de fruits riches en résidus d'organophosphorés... Au menu également, des carcinogènes potentiels et des perturbateurs du système endocrinien et des toxiques de la reproduction.

**L'air ambiant** respiré est chargé en molécules de pesticides en suspension dans la pluie, le brouillard, particulièrement dans les régions agricoles. Il faut savoir que 25 à 40 % (75% selon certaines mesures) des produits pulvérisés dérivent dans l'atmosphère et peuvent pénétrer à l'intérieur des maisons par les portes et les fenêtres. La contamination des enfants de familles d'agriculteurs ou résidant dans des régions agricoles ou près de lieux publics traités (parcs, golfs, etc..) est attestée par des analyses d'urine... Il convient de rappeler que l'air ambiant est également chargé en une série d'autres polluants tels des composés organiques volatils (COV), des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP's), des dioxines, des carcinogènes pouvant agir en synergie avec des pesticides. A lui seul, le trafic automobile génère plus de trois mille substances au sein desquelles on retrouve les HAP's, les nitro-HAP's, les COV (dont le benzène, un cancérigène) et également des dioxines...

Dans les zones industrielles, le petit enfant qui a tendance à mettre tout en bouche, peut absorber de la terre contaminée par des métaux lourds dont les teneurs en résidus peuvent dépasser les doses admissibles pour l'adulte (CALABRESSE et al., 1977) (255) .

Quelques enquêtes sur les teneurs en résidus de pesticides dans les urines chez les enfants sont référées dans le paragraphe 4.3.

### **L'usage de pesticides ménagers par les parents est particulièrement dangereux pour le petit enfant, notamment celui d'insecticides dans la maison qui peut devenir un véritable**

**"réservoir"** : les insecticides se dégradent, en effet, moins vite à l'intérieur que dans l'environnement extérieur où ils subissent l'action du soleil, de la pluie et des microorganismes du sol. Des analyses ont mis en évidence leur longue persistance dans les tentures, les poussières, les tapis. Ces derniers renferment les plus hauts taux de résidus et ni le nettoyage à sec ni les aspirateurs ne sont capables d'en réduire significativement les teneurs qui restent décelables même après quatre années...Des résidus d'insecticides persistent également sur les jouets...ceux en plastique contiennent, en plus, des phthalates (actuellement interdits).

Le petit enfant est beaucoup plus exposé que l'adulte car la concentration de résidus est nettement plus élevée à 25-35 centimètres (zone de respiration d'un bébé évoluant à "quatre pattes") qu'à 1 mètre (zone de respiration d'un adulte assis). Les quantités absorbées peuvent largement dépasser



les doses généralement admises pour l'adulte. Les scientifiques de l'US Environmental Protection Agency (US EPA) estiment que l'enfant, en raison d'un plus grand contact dermal avec la poussière, sa peau perméable, son faible poids, son système nerveux et immunitaire non formés, court un risque au moins 12 fois supérieur à celui de l'adulte lorsqu'il est exposé à des substances toxiques présentes dans les poussières domestiques. En outre, sans que nous en soyons conscients, les meubles, les tapis, les textiles, les cuirs des fauteuils, la literie sont souvent traités, lors de leur fabrication, avec des pesticides particulièrement rémanents tels, le pentachlorophénol et le lindane (actuellement interdits mais toujours persistants...). Des composés organiques volatils (COV) tels que **le formaldéhyde, le benzène, le toluène, les solvants chlorés**, etc... font également partie intégrante de notre habitat. Cette "indoor pollution", phénomène moins visible que la pollution extérieure, mais plus insidieuse est méconnue du grand public.

L'organisation non-gouvernementale GREENPEACE (AL BITAR, 2004) (256) a passé l'aspirateur dans 51 foyers belges. Cinq familles de polluants ont été détectées dans les poussières résidentielles : **les esters de phtalates**, contaminants universels entrant dans la composition des plastiques souples, des peintures, des cosmétiques sont des promoteurs de cancer ; ils affectent le système immunitaire et la reproduction. **Les composés organo-étains**, des fongicides incorporés dans les tapis, les textiles et certains PVC, sont également des promoteurs de cancer, des disrupteurs hormonaux et des toxiques du système immunitaire. **Les retardateurs de flamme bromés**, utilisés dans les appareils électriques et électroniques et aussi incorporés dans les textiles, le mobilier, sont des neurotoxiques, des promoteurs de cancer ; ils interfèrent sur le système hormonal et thyroïdien. **Les alkylphénols** entrent dans la composition des détergents, des cosmétiques et autres produits de soin corporel ; ce sont, comme déjà dit, des disrupteurs du système hormonal, des toxiques de la reproduction et du système immunitaire. **Les paraffines chlorées** à chaînes courtes, utilisées également dans les plastiques, les caoutchoucs et les peintures sont des toxiques du foie, des reins, de la thyroïde, des glandes lymphatiques ; ce sont également des promoteurs de cancer. Toutes ces substances persistantes et/ou accumulables ont été décelées chez des humains soit dans les graisses, et/ou dans le sang, les urines, le lait maternel. Le bisphénol A, un alkylphénol, passe la barrière placentaire et se retrouve dans le cordon ombilical, le liquide amniotique, le placenta ; de même, des retardateurs de flamme bromés ont été décelés dans le cordon ombilical et des phtalates dans le sang et les urines d'enfants. Dans cette enquête de GREENPEACE, certains échantillons révélaient des teneurs à des niveaux encore jamais mesurés en composés organo-étains et en retardateurs de flamme bromés....

Une autre source de contamination pour l'enfant révélés par GREENPEACE (PERDERSEN et HARTMANN,2004) (257), celle des vêtements « griffés » Disney qui contenaient, suivant les pays où ils étaient fabriqués, les mêmes substances chimiques que celles identifiées dans les poussières domestiques belges : **phtalates, alkylphénols, composés organo-étains** et, en plus, **du formaldéhyde, du plomb, du cadmium**, etc...

L'élévation constante, depuis les années 1970, de l'incidence de certaines anomalies congénitales, des leucémies, des tumeurs cérébrales et autres cancers infantiles, de dysfonctionnements dans le développement neurocognitif a incité les scientifiques, tout particulièrement aux USA, à rechercher s'il existait un lien entre l'exposition à des pesticides et ces pathologies. Initiées, il y a déjà plus d'une trentaine d'années, des études épidémiologiques ont pu mettre en évidence une association entre certaines anomalies congénitales et certains cancers chez les enfants de familles d'agriculteurs de même que chez les enfants vivant dans des régions de cultures intensives.

Les études relatives **aux anomalies congénitales**, telles que celles des membres, de la face, du système circulatoire/respiratoire, du tube neural, etc... sont résumées dans le paragraphe 4.1.3. Ces anomalies provoquent, le plus souvent, la mort du nouveau-né. La plupart de ces études ont été

réalisées dans les grandes régions agricoles des USA (Californie, Dakota, Minnesota, Montana, ...) chez des familles d'agriculteurs, d'utilisateurs agréés ou chez des familles résidant à proximité de cultures. Quelques études ont été réalisées en Europe. Mais la recherche reste rare, trop rare... Quelques voix s'élèvent cependant pour attirer l'attention sur le rôle que peuvent jouer les pesticides sur l'incidence d'anomalies congénitales. C'est, par exemple, le cas en France où le Professeur Charles SULTAN, chef du Service d'endocrinologie et de gynécologie pédiatrique au Centre hospitalier universitaire de Montpellier s'inquiète de l'augmentation de ces malformations qui touchent l'identité sexuelle des bébés et dont l'origine pourrait être liée aux pesticides. En effet, "nous avons constaté que les parents de ces enfants habitaient en zone agricole et épandaient des pesticides dans les vignes et les exploitations agricoles" a déclaré le Pr. C. SULTAN à l'Associated Press. L'analyse des registres des anomalies congénitales montre une disparité importante au niveau de leur incidence selon les pays. Elle découle d'une série de facteurs tels que l'alimentation, les modes de vie, la pollution environnementale. En outre, dans certains pays, le diagnostic prénatal et le taux d'interruption de grossesse sont élevés et ont permis une diminution de la prévalence d'enfants porteurs de l'une ou l'autre malformation congénitale. Cependant, globalement, la prévalence de certaines anomalies reste constante et certaines augmentent, notamment celles liées à l'appareil reproducteur.

Quant aux principaux **cancers infantiles**, tels les leucémies aiguës, les tumeurs cérébrales, les lymphomes non-Hodgkiniens, les sarcomes des tissus mous, la maladie de Hodgkin, ce sont les mêmes cancers que l'épidémiologie a mis en évidence chez les adultes exposés aux pesticides. Aussi, des études ont également été entreprises à la recherche d'une association éventuelle entre divers cancers infantiles et l'usage par les parents de pesticides agricoles et ménagers. Ces études sont résumées dans les paragraphes 4.2.1 à 4.2.6. Si les résultats de ces études ne sont pas tous concluants, ils sont, dans leur ensemble, interpellants et, pour de nombreux scientifiques, le rôle des pesticides est hautement plausible dans le développement de cancers chez le jeune enfant. L'exposition paternelle aux pesticides avant la conception est tout aussi critique pour les cancers infantiles que pour les anomalies congénitales. L'exposition de la mère avant, pendant et après sa grossesse est également hautement critique. Les pesticides agricoles ne sont pas seuls responsables. Nombre d'études ont montré un risque élevé pour l'usage par les parents, et surtout par la mère, avant, pendant et après la conception, d'insecticides dans la maison et le jardin de même que pour l'usage d'herbicides et de fongicides.

**En résumé**, même s'il est hasardeux de quantifier globalement au niveau mondial, et de façon irréfutable, l'évolution des anomalies congénitales et des cancers infantiles depuis ces trente dernières années, même si les résultats des études épidémiologiques réalisées à ce jour ne sont pas tous concluants, l'élévation de leur incidence, telle qu'elle a été statistiquement observée dans les pays industrialisés, constitue un problème croissant qui mobilise les autorités scientifiques.

C'est le cas particulièrement aux USA où des programmes de recherches sont développés pour une meilleure prévention de la santé des enfants face à la contamination de la chaîne alimentaire et de l'environnement. Au Canada, quelque 6.700 médecins de familles, regroupés au sein de l'OCFP (The Ontario College of Family Physicians) demandent une réduction de l'usage individuel et public des pesticides. Pour ces médecins, la littérature scientifique montre clairement que les pesticides sont impliqués dans certains cancers infantiles. En France, des médecins ont initié une «Déclaration internationale sur les dangers sanitaires de la pollution chimique» dans laquelle ils rappellent que **«L'enfant est aujourd'hui en danger»**. Cet **«Appel de Paris»** est signé par de grands noms du monde scientifique international : des prix Nobel de médecine, des membres de l'Académie des Sciences et de Médecine de France, des professeurs au Collège de France, des scientifiques belges, canadiens, espagnols suédois... et la liste l'allonge.

Le site Internet de l'OCFP, des extraits de l'«Appel de Paris» ainsi que les programmes de prévention en faveur de la santé des enfants sont référés dans le paragraphe 4.5.

Avant de présenter les études épidémiologiques relatives aux anomalies congénitales et aux cancers infantiles, il convient de rappeler que "L'épidémiologie, en raison du long terme de latence d'apparition d'un cancer, permet rarement d'établir de manière **irréfutable** une relation de cause à effet entre l'exposition à un agent carcinogène et l'apparition du cancer : trop de facteurs intercurrents peuvent influencer le processus" (Dr. Eric PLUYGERS, communication au Symposium "Environnement et Cancer", Association contre le Cancer, Bruxelles, 1997).

**Pour rappel, les intervalles de confiance (CI) ne sont pas mentionnés. Sauf indication contraire, les "Odds Ratio" (OR) repris sont statistiquement significatifs et ajustés.**

#### 4. 1. Les troubles de la reproduction

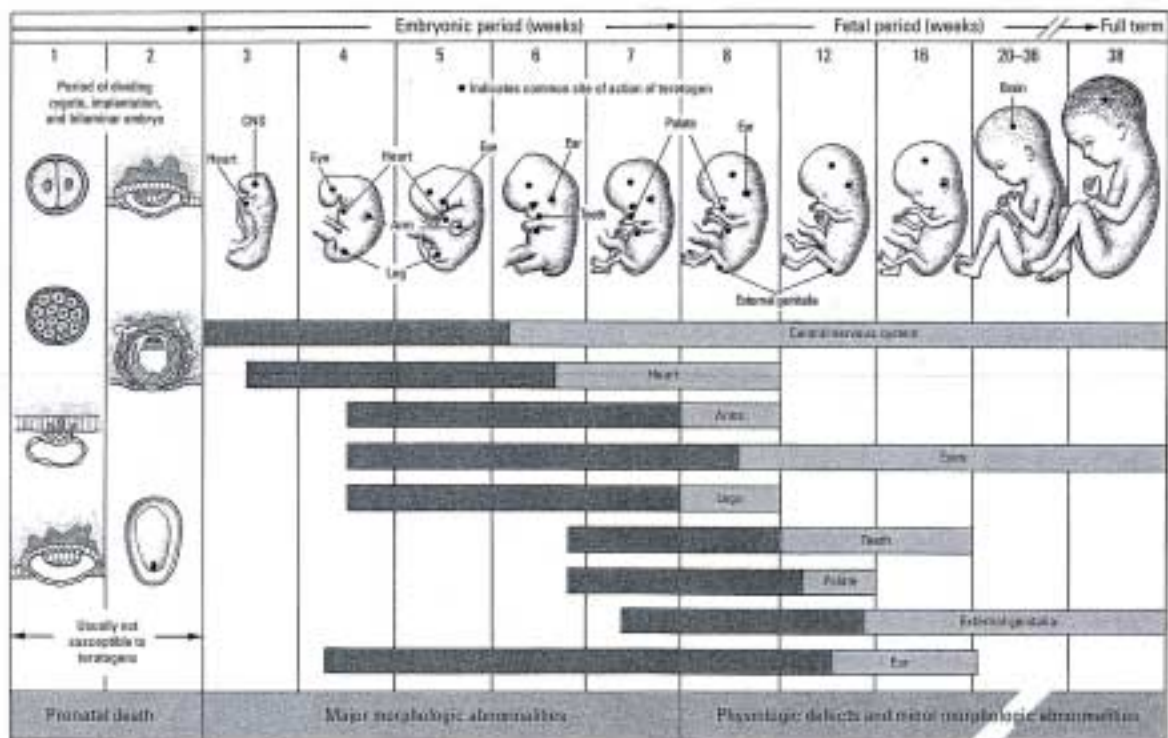


Figure 3. Schematic illustration of the sensitive or critical periods in human development. Dark gray denotes highly sensitive periods; light gray indicates stages that are less sensitive to teratogens. Reprinted with permission of W.B. Saunders Co. [3: first published in 1973].

Comme nous l'avons déjà explicité dans le paragraphe 4, l'expérimentation animale et les données humaines ont montré la vulnérabilité du fœtus et du jeune enfant aux effets toxiques d'une série de polluants de l'environnement tels les hydrocarbures aromatiques polycycliques (PAHs), les nitrosamines, la fumée du tabac, les biphényles polychlorés (PCBs), les métaux lourds, certains pesticides, notamment les organochlorés et certains organophosphorés (PERERA, 1999; 2002 et 2003) (153 a) (153 b) (153 c). Cette vulnérabilité se traduit par l'avortement spontané, la mort du fœtus ou du nouveau-né due à des anomalies congénitales, un faible poids et une petite taille à la naissance XIANG et al., 2000) (239). Plus d'une trentaine d'études épidémiologiques relatives à la responsabilité des pesticides dans les anomalies congénitales sont parues depuis 1980. Certaines

enquêtes se rapportent à l'exposition paternelle, d'autres à l'exposition maternelle, d'autres encore à l'exposition des deux parents à des pesticides, généralement difficiles à identifier. Les résultats de ces études ne sont pas tous concluants; ils dépendent, en effet, de nombreux facteurs dont, principalement, le moment de l'exposition de l'embryon et du fœtus aux substances toxiques. Cependant, les effets les plus marqués ont été observés avec l'exposition paternelle avant la conception; pendant la gestation et la petite enfance, c'est surtout l'exposition directe de la mère maternelle qui augmente le risque particulièrement si l'exposition a lieu au début de la grossesse. Pour rappel, la période hautement critique pour les malformations congénitales majeures commence dès la 3<sup>ème</sup> semaine de la vie de l'embryon (SELEVAN, 2000) (162).

#### 4. 1. 2. L'avortement spontané

- L'étude de **RUPA** (et al.,1991) (70) a permis d'observer chez 1.016 couples, dont les époux utilisaient des pesticides dans les champs de coton aux Indes, une augmentation du risque de fausse-couche chez les épouses. Une diminution significative de la fertilité masculine avait été également observée (paragraphe 3.2) ainsi que divers désordres (morti-natalité, anomalies congénitales, fausses-couches, etc...) particulièrement chez les ouvriers exposés et fumeurs. Les pesticides utilisés étaient des organochlorés (DDT, lindane), des organophosphorés, des pyrèthrinoïdes.

- L'étude de **SAVITZ** (et al.,1997) (154), conduite chez 1.898 couples d'agriculteurs de l'Ontario, est particulièrement intéressante : la fausse-couche n'était pas, dans l'ensemble, associée aux activités chimiques à la ferme mais augmentée avec l'usage agricole **de fongicides de la famille des thiocarbamates, du carbaryl** et d'autres pesticides non identifiées. Le manque de protection augmentait également le risque lors de l'utilisation d'herbicides agricoles et non agricoles. La naissance avant terme n'était pas fortement associée aux activités agricoles à la ferme mais bien aux herbicides utilisés au jardin (OR : 2.1). Des activités mixtes combinant **l'atrazine, le glyphosate, des organophosphorés, le 2,4-DB** et des insecticides aboutissaient à des OR de 2 et plus. Les auteurs de cette étude suggèrent une étude permanente des effets de l'exposition paternelle aux pesticides en relation avec la fausse-couche et la délivrance avant terme de l'épouse.

- L'étude de **PETRELLI** (et al.,2000) (155), en Italie, avait pour objectif d'étudier le risque d'avortement spontané chez les épouses des travailleurs du Centre public de Désinfection de Rome. L' OR était de 3.8. En dépit de sa limitation (petit nombre de sujets étudiés), cette étude contribue au débat sur une responsabilité de l'exposition paternelle aux pesticides dans les troubles de la reproduction.

- L'étude d'**ARBUCKLE** (et al.,1999) (156), conduite parmi 2.000 couples de fermiers de l'Ontario (USA) afin d'évaluer l'impact éventuel de l'exposition **avant la conception** (3 mois avant jusqu'au mois de la conception) à **des herbicides chlorophénoxyacétiques** sur le risque de fausse-couche, a donné les résultats suivants : le risque d'avortement spontané après 20 semaines était faible (OR : 1.1 non significatif). Le risque était double et significatif pour l'avortement plus précoce (12 semaines) (OR : 2.5). Les auteurs ont également observé un risque élevé (OR : 5.0) dans la catégorie des femmes ayant avorté après 12 semaines et dont le mari n'utilisait pas d'équipement de protection. Le risque était beaucoup plus faible pour le groupe de femmes ayant avorté entre la 12<sup>ème</sup> et la 19<sup>ème</sup> semaine et il n'y avait pas de différence marquée entre les femmes dont l'époux se protégeait et celles dont l'époux ne se protégeait pas. L'exposition des ouvriers aux herbicides chlorophénoxyacétiques pendant le premier trimestre de la gestation des épouses n'a pas montré d'augmentation du risque d'avortement spontané. Pour les auteurs, leurs résultats suggèrent que l'exposition paternelle aux chlorophénoxyacétiques avant la conception joue un possible rôle dans la fausse-couche des épouses. **La fausse-couche précoce est un excellent indicateur d'embryotoxicité**

- Une seconde enquête d'**ARBUCKLE** (et al.,2001) (157), menée chez 2.110 épouses de fermiers de l'Ontario confirme, pour l'avortement spontané, que le moment de l'exposition est aussi

important que la dose. Cette étude a montré un risque modéré d'avortement précoce (12 semaines) chez les femmes exposées avant la conception **aux herbicides chlorophénoxyacétiques** (OR : 1.5), **les triazines** (OR : 1.4) et un risque plus élevé pour tous les herbicides en général. Pour les avortements plus tardifs (de 12 à 19 semaines), l'exposition avant la conception **au glyphosate** (OR : 1.7), **aux thiocarbamates** (OR : 1.8) et diverses autres classes de pesticides augmentait le risque. Cette étude montre que le moment de l'exposition joue un rôle dans l'apparition de malformations congénitales.

- L'enquête de **RESTREPO** (et al.,1990) (151 a) (151 b), menée chez 8.867 travailleurs (33% d'hommes et 69% de femmes) dans la culture des fleurs en Colombie, a montré une augmentation du risque de fausse-couche chez les femmes. Les auteurs ont attribué un OR de 2.20 pour les travailleuses et un O.R. de 1.79 pour les épouses des travailleurs. Le risque le plus élevé a été observé chez les femmes travaillant dans l'administration (OR. : 3.17) et chez celles qui avaient travaillé de 6 à 11 mois dans la culture des fleurs (OR. : 2.94). Une augmentation significative de prématurés a également été observée. Selon les auteurs, ces résultats ne sont pas surprenants car les effets toxiques d'une substance n'agissent sur l'embryon que pendant une courte période. Le fait que les employées de l'administration courent un risque alors qu'elles n'utilisent pas de pesticides s'explique par la dispersion des molécules jusque dans l'habitat où elles restent persistantes. Les enquêtes sur la rémanence des pesticides dans l'habitat sont référées dans le paragraphe 4.4.

Les ouvrières travaillant dans les grandes cultures de fleurs au Kenya, en Bolivie sont également sujettes aux fausses-couches.

- L'étude de **GARY** (et al.,2002) (158), réalisée dans la Red River Valley, s'est attachée à vérifier s'il y avait un lien entre la fausse-couche et l'exposition **aux fongicides dithiocarbamates** dans cette région du Minnesota. Les auteurs ont observé une modeste, mais significative, augmentation des fausses-couches et/ou de perte du bébé chez les épouses d'applicateurs de fongicides. La fausse-couche au 1er trimestre était également plus fréquente au printemps, saison des épandages d'herbicides. En ce qui concerne le sex ratio M/F, un déficit du sexe mâle a été observé dans la descendance des épouses des utilisateurs de fongicides. **PRUETT** et **MYERS** (2001 in **GARY**, 2003) (159) ont également rapporté une augmentation de fausses-couches au 3ème trimestre après un épandage accidentel de métam-sodium, **un fongicide dithiocarbamate**.

- L'étude de cas-contrôle de **KORRICK** (et al., 2001) (160), réalisée chez 30 ouvrières d'une usine de textile en Chine et non exposées à des pesticides, a montré un nombre plus élevé de fausses-couches chez les femmes qui avaient dans le sérum des taux plus élevés en p,p'-DDE (OR : 1.13) et en o,p'-DDE (OR : 1.56) comparés à ceux des témoins. L'OR en DDT total était estimé à 1.13; pour l'HCB (hexachlorobenzène) à 1.06 et pour la somme de 67 congénères de PCBs à 0.96. Les taux en DDE relativement élevés chez les femmes chinoises s'expliquent par l'usage du DDT dans la lutte contre la malaria. Parmi les quelques rares et plus anciennes études axées sur la recherche d'une association entre la fausse-couche et le DDE, certaines ont montré une association (**SAXENA** et al.,1981; **BERCOVICI** et al.,1983); d'autres n'en ont pas montré (**LEONI** et al., 1989; **CZAJA** et al.,1989). L'enquête de **SAXENA** aux Indes a également mis en évidence des taux élevés en DDT/DDE chez les femmes victimes de fausses-couches ou d'accouchements avant terme. Ces études sont citées dans **KORRICK** (et al.,2001) (160).

En Allemagne, une recherche de résidus de substances organochlorées (DDT/DDE, HCH, HCB, PCBs) dans le sang de 89 femmes affectées par des fausses-couches à répétition n'a pas montré de différence significative dans les taux de résidus entre les divers groupes de femmes classées selon le nombre de fausses-couches. Les femmes originaires de l'Est et de l'Europe centrale présentaient des taux plus élevés en DDE comparés à ceux des femmes allemandes (**GERHARD** et al.,1998)(161).

### 4. 1. 3. La mort du nouveau-né due à des anomalies congénitales

Expérimentalement, une centaine de pesticides se sont montrés tératogènes dans au moins un test sur animal, notamment parmi les insecticides organophosphorés, carbamates, dithiocarbamates ainsi que des herbicides chlorophénoxyacétiques. Selon les toxicologues, aux doses auxquelles ils sont utilisés, leur embryotoxicité potentielle serait faible pour l'homme...Cependant, il est de plus en plus évident que des substances tératogènes peuvent agir par des mécanismes autres que des mécanismes tératogéniques et l'épidémiologie a pu mettre en évidence une association entre la mort du fœtus et/ou du nouveau-né suite à des malformations congénitales et l'exposition à certaines familles de pesticides. L'exposition maternelle à des substances tératogènes pendant l'orgagenèse est le cheminement le plus connu, mais cependant il n'est pas le seul. Pour le père, il pourrait s'agir du transfert de substances chimiques par le sperme, d'une contamination par des pesticides ramenés à la maison ou d'un dommage mutagénique ou épigénétique des cellules germinales paternelles (GARCIA et al.,1998) (165 a et b).

Parmi les études initiées il y déjà plus de dix ans, nous avons connaissance des études suivantes :

- L'étude de **RUPA** (et al.,1991,op cit. 4.1.2.) (70) réalisée auprès 1.016 couples travaillant dans les champs de coton aux Indes a montré, outre une augmentation d'avortements chez les épouses, un risque augmenté de certaines malformations congénitales (non précisées) chez les enfants.

- La seconde étude de **RESTREPO** (et al.,1990) (163), conduite parmi les travailleurs de cultures de fleurs à Bogota en Colombie (op cit. 4.1.2), a également mis en évidence, outre une augmentation des cas de fausse-couche chez les travailleuses, un risque relatif (RR) de 1.8 pour diverses malformations chez leurs enfants. Cette augmentation du risque relatif s'explique par l'incidence élevée de l'hémangiome ( RR : 6.6). Lorsque la mère était exposée à de hautes doses de pesticides pendant une année ou plus, le risque était évalué à 2.2. Quelque 127 pesticides différents sont utilisés en floriculture en Colombie dont, en majorité, **des fongicides de la famille des carbamates (carbaryl) et celle des dithiocarbamates (mancozèbe, propinèbe, zinèbe). Le captane** (famille chimique des phtalimides) est le fongicide le plus utilisé; il est tératogène sur quelques espèces animales, produit des aberrations chromosomiques et est classé R 40 (possibilité d'effets irréversibles) par la CEE.

- L'étude de **GARY** (et al.,1996) (13), réalisée dans la Red River Valley (Minnesota), a montré que les malformations congénitales étaient significativement plus élevées chez les enfants de 34.772 applicateurs professionnels de pesticides. Les auteurs ont pu également observer que l'incidence des naissances de bébés malformés variait dans la population générale et chez les applicateurs de pesticides suivant les régions agricoles. L'incidence, pour les mêmes anomalies, était plus haute dans les régions de culture du froment, de la betterave sucrière et de la pomme de terre (OR : 1.48), cultures pour lesquelles l'usage **des herbicides chlorophénoxyacétiques et de divers fongicides** est intensif. L'augmentation était plus prononcée lorsque la conception avait eu lieu au printemps.

En ce qui concerne le sex ratio M/F, les auteurs ont pu observer, dans ces mêmes régions où l'usage des chlorophénoxyacétiques et de fongicides est élevé, une déficience du sexe mâle chez les bébés atteints de quatre principales anomalies (circulatoires, respiratoires, urogénitales, musculo-squelettiques), à la fois dans la population générale (sex ratio M/F : 1.5) et chez les applicateurs de pesticides (sex ratio M/F: 2.8) comparée aux régions où l'usage de ces pesticides est moins élevé.

**Pour rappel, les herbicides chlorophénoxyacétiques et le trifluralin** utilisés dans cette région de l'Ouest du Minnesota ainsi que **certaines fongicides (mancozèbe, manèbe, tributylétain) agissent sur le système endocrinien.**

- Une enquête ultérieure de **GARY** (et al.,2002) (149), menée entre 1997-1998 dans la même région auprès de 695 familles et leurs enfants (1.532), confirme les résultats de leur enquête précédente, à savoir que le nombre d'enfants décédés dans leur jeune âge (de 1 à 3 ans) pour cause d'anomalies congénitales était plus élevé que la normale (et même dans cette seconde étude, 1,5 fois plus élevé que dans la première), que le nombre de décès était également plus élevé lorsque la

conception avait eu lieu au printemps comparé aux autres saisons. En outre, les auteurs ont observé une corrélation significative entre l'usage **de l'herbicide glyphosate et du fumigant phosphide** et des troubles comportementaux (OR : 3.6 et 2.48). Le sex- ratio M/F présentait une déficience du sexe mâle chez les bébés mort-nés, avec ou sans anomalies, chez les utilisateurs **de fongicides**. Dans leurs conclusions, ils estiment qu'un mauvais équilibre chromosomique ou des disrupteurs hormonaux, agissant seuls ou en synergie, sont des facteurs plausibles dans les troubles de la reproduction.

- Une troisième étude réalisée par l'équipe de **GARY** dans cette même région de la Red River Valley auprès de 144 applicateurs de pesticides et 49 témoins afin d'évaluer le taux en hormones thyroïdiennes a confirmé une déficience significative du sexe mâle chez les enfants d'applicateurs de fongicides présentant un taux bas de testostérone et ayant recours à un usage intensif **de fongicides** (**GARY et al.,2003**) (159).

- L'étude de cohorte **KRISTENSEN** (et al.,1997) (113) (op cit. 3.4.3.), réalisée entre 1967 et 1991 et portant sur 192.417 naissances dans des régions agricoles de Norvège, n'a pas montré d'augmentation notable des cas de décès pour cause d'anomalies congénitales chez les enfants de fermiers comparée aux autres habitants. L'activité combinée d'applicateur de pesticides avec celle de la culture de céréales, de fruits dans les vergers et/ou dans les serres augmentait cependant le risque de certaines anomalies. Par exemple, un OR de 2.5 a été attribué pour des anomalies des membres chez les enfants dont le père exerçait le métier d'applicateur de pesticides et cultivait du blé. Un OR de 2.94 pour les anomalies du système urinaire pour les activités combinées d'applicateurs de pesticides, d'arboriculteur et/ou dans les serres. Un OR de 3.49 et de 2.76 pour l'hydrocéphalie et le *spina bifida* chez les enfants dont le père pulvérisait à l'aide d'un tracteur et avait des activités dans les vergers et/ou les serres. La prévalence de toutes les malformations observées, y compris la cryptorchidie et l'hypospadias était plus élevée lorsque la conception avait eu lieu au printemps.

- L'étude de cas-contrôle de **GARCIA** (et al.,1998) (164) dans la province de Valence en Espagne s'est attachée à l'étude de la relation entre l'exposition paternelle et une sélection de malformations congénitales (non précisées) chez 261 cas et 261 témoins. Il y avait une augmentation du risque, mais non significative, entre l'usage, par le père, de certaines familles de pesticides. L'association était significative pour **les herbicides diquat, paraquat** (OR : 2.77).

- Une étude ultérieure de **GARCIA** (et al.,1999) (165 a) a mis en évidence dans un groupe d'enfants (261 cas et 261 contrôles) dont les mères étaient engagées dans des activités agricoles une association significative (OR : 3.16) entre l'exposition maternelle à des pesticides, un mois avant la conception et le 1er trimestre de la grossesse, et diverses malformations congénitales (du système nerveux, cardio-vasculaire, fente orale, hypospadias, épispadias, musculosquelettiques, ...). Cette augmentation était due particulièrement à une augmentation des anomalies du système nerveux, des fentes orales et autres multiples anomalies. Les activités agricoles du père n'augmentaient pas significativement le risque; cependant celui-ci s'élevait, principalement pour les anomalies du système nerveux et les anomalies musculosquelettiques, lorsqu'il utilisait des pesticides. Selon les auteurs, cette étude va dans le sens d'un lien entre l'exposition maternelle aux pesticides et certaines malformations congénitales observées dans d'autres études.

- L'étude de **SHAW** (et al.,1999) (166), en Californie, a recherché si l'exposition maternelle aux pesticides (3 mois avant la conception et 3 mois après) avait une incidence sur plusieurs malformations (anomalies des membres, du tube neural, diverses malformations du palais). 972 enfants, nés avec des malformations, ont été sélectionnés parmi les 548.844 nés entre 1987-1989. Quoique les auteurs ont pu observer une modeste élévation du risque pour toutes les anomalies étudiées, ils n'ont pu mettre en évidence une association plus particulièrement significative entre ces anomalies et les diverses expositions maternelles à des pesticides. Cependant, ils ont observé une augmentation plus significative pour toutes les anomalies étudiées lorsque la mère avait utilisé des pesticides pour le jardinage, avec un OR de 1.5 pour la plupart des anomalies. L'usage, par un professionnel, d'insecticides dans la maison augmentait le risque d'anomalies du tube neural et des

membres (OR : 1.6). Des OR plus élevés ont été également observés pour l'une ou l'autre anomalie associée à l'usage maternel de pesticides dont l'usage n'a pu être précisé. Par exemple, un OR de 3.3 a été attribué pour l'usage d'un insecticide contre les pucerons (qui serait la roténone). Le fait de résider près d'une culture (à moins de 400 mètres) augmentait également le risque pour le groupe d'anomalies du tube neural. L'exposition professionnelle paternelle n'a pas montré d'augmentation significative du risque. Les auteurs de cette étude insistent sur les biais affectant leur étude.

- L'étude de **PASTORE** (et al.,1997 in BELL et al.,2001) (167), en Californie, a attribué un OR de 2.4 pour le risque de mort du fœtus pour cause d'anomalies congénitales lorsque la mère avait été exposée professionnellement à des pesticides pendant les deux premiers mois de sa grossesse. Le risque de mort du fœtus pour d'autres causes a été évalué à 1.3 pour une exposition maternelle entre le 1er et 2ème trimestre. Un OR de 1.7 a été attribué pour l'exposition maternelle à des pesticides dans la maison.

- L'étude écologique de **BELL** (al.,2001) (167), menée dans 10 régions agricoles de Californie, a recherché s'il y avait une relation entre la mort du fœtus (73 mort-nés et 611 contrôles) due à des malformations congénitales et le fait, pour la mère, d'habiter dans une région d'usage intensif de pesticides. Elle a montré un risque accru pour toutes les classes de pesticides entre la 3ème et la 8ème semaine de la grossesse tant pour les enfants résidant dans un large périmètre autour des cultures traitées

(9 x 1 mile) que pour les enfants résidant dans un périmètre proche (1 mile). L'OR a été évalué à 1.4 (non significatif) pour les pesticides **organophosphorés, carbamates, des disrupteurs hormonaux** (des fongicides et des insecticides) et à 2.2 (significatif) pour **les hydrocarbures halogénés** pour les enfants résidant dans un large périmètre. Le risque, pour la même période, était plus élevé pour les enfants résidant dans un périmètre proche des cultures. Cette période critique pour le fœtus a également été observée dans l'étude de GARCIA (165), de NURMINEN (178) et de ZHANG (1992 in BELL, 2001).

- Une autre étude de **BELL** (et al.,2001) (168) relative à la recherche d'un lien possible entre la mort du fœtus due à des causes **autres** que des malformations congénitales et le fait d'habiter à proximité d'épandages de pesticides n'est pas, dans l'ensemble, concluante; cependant, une faible élévation du risque a pu être observée chez les femmes qui furent exposées à **des hydrocarbures halogénés** le 4ème et le 5ème mois de leur gestation ainsi qu'à **des carbamates** le 3ème et le 4ème mois. Les résultats de cette étude de cohorte (319 cas et 611 témoins) menée dans 10 régions de Californie suggèrent une vulnérabilité du fœtus pendant le 3ème-5ème mois de la gestation.

- La récente étude écologique de **SCHREINEMACHERS** (et al.,2003) (169 a), a comparé les 43.634 naissances enregistrées entre 1995-1997 dans le Minnesota, le Montana, le Sud et le Nord Dakota dans une population divisée en deux groupes : celle habitant une région de culture du froment à haute utilisation d'herbicides, notamment **des chlorophénoxyacétiques** (et aussi de **l'atrazine**) et celle habitant dans une région dans laquelle l'usage des herbicides est plus faible. Une augmentation significative des anomalies du système circulatoire/respiratoire a été observée chez les enfants des deux sexes (OR : 1.65) dans la région de culture du froment. Le risque était plus élevé chez les garçons. Une association plus élevée a également été observée pour un autre type d'anomalies du système circulatoire/respiratoire excluant le coeur (OR : 2.03). Le risque était également plus élevé chez les garçons. Le risque augmentait lorsque la conception avait eu lieu au printemps (avril-juin) avec un OR de 1.75 calculé à la fois pour les filles et les garçons et un OR de 2.42 pour les seuls garçons. Une analyse séparée a montré que les garçons conçus au printemps dans la région de culture à faible utilisation d'herbicides (groupe témoin) présentaient le même risque pour les anomalies du système circulatoire/respiratoire. Ce doublement du risque observé dans les deux groupes d'enfants conçus au printemps laisse supposer que les herbicides chlorophénoxyacétiques ne seraient pas les seuls responsables. Les auteurs citent le dicamba.

Un OR de 1.50 a été attribué pour le risque d'anomalies squelettiques et tégumentaires; on n'a pas observé d'augmentation pour une conception au printemps pour ce type d'anomalies. La proportion



d'enfants mort-nés pour cause d'anomalies était significativement plus élevée dans le groupe des garçons nés dans la région de haute utilisation d'herbicides (OR : 2.66) et particulièrement pour les anomalies du coeur et du squelette. Une étude écologique antérieure conduite dans ces mêmes régions agricoles de culture du blé traité aux herbicides chlorophénoxyacétiques avait montré une augmentation significative des cas de malformations congénitales et des cas mortalité par cancer chez les enfants habitants dans ces régions (SCHREINEMACHERS, 2000) (169 b). Les résultats de cette étude étaient similaires à ceux de GARY (et al.,1996) (13).

**Le sex-ratio M/F/** suggérait également, comme dans les études de GARY (et al.,1996, 2002) (13) (149) et autres citées dans le paragraphe 4.1.3, que le foetus mâle est beaucoup plus sensible que le foetus femelle. Les auteurs de cette importante étude reconnaissent que leur choix de comparer le taux d'anomalies congénitales survenues dans une région à haute densité d'utilisation d'herbicides à une région où l'usage est plus faible comporte, comme tout choix, certaines limites; ils estiment cependant que leurs résultats concordent avec ceux d'autres études et notamment celle de GARY (1996) (13) et de KRISTENSEN (113) qui avaient également remarqué une augmentation du risque dans les régions de culture du froment.

Quelques enquêtes se sont focalisées plus particulièrement sur l'un ou l'autre groupe de malformations.

### **Les malformations des membres.**

L'expérimentation animale a montré que plusieurs pesticides provoquaient des anomalies des membres; parmi eux, quelques pesticides connus comme les fongicides **captafol** et **captane** ainsi qu'un produit de dégradation du **manèbe**; quelques insecticides tels **le carbaryl, le diméthoate, le diazinon, le chlorméquat**, etc...

Les premières études épidémiologiques n'ont pas montré d'association entre l'exposition à des pesticides et des anomalies des membres. Des enquêtes plus récentes indiquent que l'exposition paternelle et/ou maternelle ont montré des résultats significatifs. Outre les enquêtes déjà citées de **KRISTENSEN** (113), avec un OR de 2.5, celle de **SHAW** (166), avec un OR de 1.6 et celle de **PASTORE** (in 167) avec un OR de 2.4, nous avons connaissance des études suivantes :

- L'enquête de **SCHARWITZ** (et al.,1986) (170), réalisée en Californie entre 1975 et 1978, a comparé les 2.463 naissances survenues dans une communauté agricole. La descendance du groupe dont l'un ou les deux parents étaient occupés dans des activités agricoles n'a pas montré d'excès de troubles de la reproduction (faible poids à la naissance, morti-natalité, malformations mineures ou majeures, mortalité à la naissance) comparée à celle d'un groupe non lié à des occupations agricoles. Seules des anomalies des membres ont été observées plus fréquemment chez les enfants d'agriculteurs (RR : 2.3). Les pesticides utilisés dans cette région étaient **des insecticides organophosphorés, des carbamates, des herbicides chlorophénoxyacétiques**. Certains pesticides de ces familles ont des effets tératogènes sur l'animal d'expérience (**SCHARDEIN**,1985) (171).

- Une enquête ultérieure menée entre 1982 et 1984 chez 237 enfants n'a pas montré d'élévation significative du risque chez les enfants dont l'un ou l'autre ou les deux parents étaient occupés dans des activités agricoles. Par contre, le risque augmentait lorsque la mère résidait dans une région d'agriculture à haute productivité (RR : 1.7). Lorsque la mère résidait dans une région où l'usage des pesticides était élevé, le risque relatif était de 1.9. Lorsque les auteurs ont ajouté une autre anomalie à celle des membres, ils ont abouti à un RR de 1.6 (non significatif) pour l'exposition des deux parents. Le RR était de 2.4 lorsque la mère résidait dans une région de haute productivité et de 3.1 dans une région où l'usage des pesticides était intensif (**SCHARWITZ** et **LOGGERFO**,1988) (172).

- L'enquête de **KRICKER** (et al.,1986 in ENGEL et al.,2000) (174), en Australie, a rapporté un risque relatif de 3.4 pour l'exposition maternelle pendant la grossesse à des pesticides agricoles et

domestiques.

- L'enquête de **LIN** (et al., 1994) (173), dans l'Etat de New-York portant sur 277 enfants, n'a pas montré de risque significatif pour les seules anomalies des membres chez les enfants dont les parents avaient été exposés à des pesticides, ni chez les agriculteurs. Le risque était faiblement, mais significativement, plus élevé lorsque les anomalies des membres étaient associées à d'autres anomalies chez les enfants dont les parents avaient été exposés professionnellement.

- L'enquête de **ENGEL** (et al.,2000) (174), réalisée entre 1980 et 1993 dans l'Etat de Washington, a comparé un groupe de 4.466 bébés nés de mères employées dans des activités agricoles à deux groupes de référence : 23.512 bébés nés de parents qui n'ont jamais travaillé dans des activités agricoles et un groupe de 5.994 bébés dont seul le père exerçait un travail dans diverses activités agricoles. Une augmentation du risque d'anomalies des membres a été observée (OR : 2.5) chez les enfants dont la mère travaillait dans l'agriculture. Une légère élévation du risque a été également observée dans le groupe des pères occupés dans des activités agricoles. Pour les auteurs, leurs résultats supportent l'hypothèse qu'une exposition maternelle peut augmenter le risque et ils sont similaires à ceux de **KRISTENSEN** (113), de **SCHARWITZ** (170; 172) et de **KRICKER** (in 174).

- **MUNGER** (et al.,1992) (175 a) a trouvé une augmentation du risque pour une contamination de l'eau par des herbicides, **dont l'atrazine**, dans 18 communautés de l'Iowa entre 1986 et 1987. L'OR était estimé à 6.9 pour les anomalies des membres.

Dans une étude ultérieure, **MUNGER** (et al.,1997) (175 b) a comparé quelques pathologies infantiles (faible poids à la naissance, naissance prématurée, retard de croissance intra-utérine) chez les enfants de 13 communautés de cette même région de l'IOWA consommant de l'eau contaminée par des herbicides de la famille des triazines à des communautés non exposées. Les résultats ont montré un risque plus élevé pour ces pathologies. L'OR a été estimé à 1.8.

### **Les anomalies de la face (fentes orales et fentes palatines)**

- Des études anciennes (**NELSON**,1979 et **GORDON**,1981), citées par **ROWLAND** (1995) (177), ont rapporté une possible association entre des anomalies de la face et l'usage de pesticides agricoles. Outre l'étude de **GARCIA** (165) montrant une élévation du risque pour les anomalies de la face

(fentes bucco-faciales englobées dans d'autres anomalies) et celle de **SCHAW** (166) qui attribuait, pour l'exposition paternelle, un OR (non significatif) de 1.7 pour le bec de lièvre (avec ou sans fente palatine) et un OR (non significatif) de 1.6 pour deux phénotypes de fente, nous avons connaissance de :

- L'étude finlandaise de **NURMINEN** (et al.,1995) (178). Les auteurs de cette étude ont analysé les 2.612 cas d'enfants nés avec des anomalies congénitales. Le risque pour les fentes bucco-faciales a été évalué à 1.9 pour les enfants dont la mère avait été exposée à des pesticides pendant le 1er trimestre de sa grossesse. Pour l'ensemble des anomalies étudiées (fentes bucco-faciales, anomalies du squelette et du système nerveux central), l'OR était de 1.4 (non significatif). Parmi les pesticides utilisés dans les activités agricoles, les auteurs citent **les herbicides chlorophénoxyacétiques** (2,4-D; MCPA) et des insecticides (**diméthoate**).

- L'étude européenne de **LORENTE** (et al., 2000) (179) de 6 registres des anomalies congénitales (2 français,1 anglais, 2 italiens,1 hollandais), registres de pays membres de l'EUROCAT (European Registration for Congenital Anomalies) relative au rôle de l'exposition maternelle durant le 1er trimestre sur l'occurrence des fentes bucco-faciales a montré que l'exposition à des biocides pouvait être associée à ce groupe d'anomalies. Un OR de 2.5 a été attribué pour le bec de lièvre.

Le bec de lièvre (avec ou sans fente palatine) a été également associé à l'exposition maternelle à des solvants dans l'étude de **CORDIER** (et al.,1992) (180). Pour rappel, des solvants sont présents dans certains pesticides.

**Les malformations cardiovasculaires** ont fait l'objet d'une vaste enquête dans le Maryland et le nord de la Virginie (USA) entre 1981 et 1989 auprès de 1.832 enfants atteints de diverses malformations cardiaques (comparés à 771 contrôles). Elle suggère que l'exposition maternelle à des herbicides et des rodenticides, avant la conception et au début de la grossesse, pourrait augmenter le risque de malformation des gros vaisseaux . Un OR de 2.8 a été attribué pour les herbicides et un OR de 4.7 pour les rodenticides (**LOFFREDO** et al.,2001) (176).

**Les anomalies du groupe du tube neural** qui englobent l'anencéphalie et *spina bifida* font également l'objet de recherches. Dans un article, **SEVER** (1995) (181) recommande que plus d'attention soit accordée au rôle éventuel des polluants de l'environnement sur l'étiologie de ce groupe d'anomalies. Parmi les polluants possibles, il cite les pesticides, les nitrates, les solvants. Les quelques études citées par SEVER relatives à l'exposition paternelle à ces polluants (et autres) montrent que, même si elles ne sont pas statistiquement significatives, elles peuvent cependant être associées aux malformations du groupe du tube neural.

Très peu d'études ont spécifiquement étudié l'association éventuelle entre ce groupe d'anomalies et l'exposition maternelle et, selon **SHAW** (et al.,1999) (182), elles ne montrent pas d'élévation significative du risque. Pour rappel, l'étude de SHAW (et al.,1999) (166) réalisée en Californie avait donné un OR de 1.6 pour l'exposition à des insecticides pour la désinfection des maisons. Une étude complémentaire relative à l'impact de 74 agents chimiques n'a pas mis en évidence un risque particulièrement élevé pour l'exposition 3 mois avant et 3 mois après la conception pour les agents chimiques étudiés. Un OR (non significatif) de 1.3 a été attribué pour les insecticides (**SHAW** et al.,1999) (182).

- L'étude de cas-contrôle de **BLATTER** (et al.,1996) (240), réalisée aux Pays-Bas et centrée uniquement sur le *spina bifida* et l'exposition professionnelle maternelle pendant la gestation de 470 enfants nés entre 1980 et 1992 (457 contrôles). Une augmentation du risque a été observée uniquement chez les travailleuses agricoles (OR : 3.4) mais elles n'étaient pas exposées à des pesticides.

#### **La cryptorchidie et l'hypospadias - Le sex ratio**

La cryptorchidie (non descente des testicules dans le scrotum) et l'hypospadias (malformation de la verge dans laquelle l'urètre s'ouvre à la face inférieure de celle-ci), deux malformations en augmentation, avec des différences démographiques, ont fait également l'objet de quelques études épidémiologiques dans le monde agricole. Elles sont compatibles avec l'hypothèse d'une association entre l'exposition maternelle à des pesticides, notamment ceux qui affectent le système endocrinien. Un autre phénomène intrigue les scientifiques, celui de la diminution du sexe mâle chez les nouveau-nés dans les pays industrialisés. Certains scientifiques estiment que ce phénomène pourrait être également attribué aux perturbateurs endocriniens (dont des pesticides). Ce phénomène a été observé avec l'usage du DBCP (un fumigant) et de la vinclozoline (un fongicide) dans des grandes cultures de fruits. Chez les agriculteurs qui faisaient usage d'herbicides et de fongicides, les études de GARY (13), (149), (158), (159), de SCHREINEMACHERS (169 a) et de ZWARTZ (170) ont nettement montré un excès de filles.

## **4. 2. Les cancers de l'enfance**

Les cancers sont, après les accidents, la deuxième cause de décès chez les enfants âgés de 1 à 14 ans. Les plus fréquents sont les leucémies, suivies par les tumeurs cérébrales.

Leur incidence varie selon la tranche d'âge. Entre 0 et 1 an, les tumeurs cancéreuses pédiatriques les plus fréquentes sont les neuroblastomes, les sarcomes des tissus mous, les tumeurs du système nerveux central, les tumeurs rénales. Entre 1 et 4 ans, la proportion change : le premier cancer est la leucémie, suivie par les neuroblastomes, les tumeurs rénales, les sarcomes des tissus mous, les tumeurs du système nerveux central, les lymphomes. Dans la tranche d'âge de 5-9 ans, l'incidence

des neuroblastomes diminue fortement ; celle des leucémies atteint son maximum ; l'incidence des tumeurs du système nerveux central double par rapport à la tranche d'âge précédente et celle des sarcomes des tissus mous occupe la quatrième place. Dans la tranche d'âge de 10-14 ans, les tumeurs du système nerveux central sont en tête suivies par les lymphomes, les leucémies ; l'incidence des tumeurs osseuses et des carcinomes de même que celle des tumeurs germinales et gonadales augmente ; celle des sarcomes des tissus mous continue de diminuer. L'incidence, pour plusieurs de ces cancers, est plus forte chez les garçons (Registre National des Cancers chez l'Enfant, Belgique, 1998). Des variations dans ces tranches d'âge ont été observées dans quelques pays à des périodes bien précises (in CLAVEL et al.,2004) (253).

Dans les pays disposant de longue date de registres des cancers pédiatriques, une augmentation des leucémies et des tumeurs cérébrales, pouvant s'élever de 1 à 2 % par an, a été mise en évidence. C'est le cas, notamment, aux USA où le National Cancer Institute a initié, dès 1979, un programme de surveillance des cancers infantiles (Surveillance Epidemiology and Results, SEER). Grâce à ce programme SEER, une élévation de la leucémie ALL (leucémie aiguë lymphoblastique), estimée à 27.4 % , a été notée entre 1973 et 1990, avec un pic dramatique dans les années 1979-1980 chez les filles. Depuis 1990, son incidence décline chez les garçons mais continue à s'élever, quoique plus lentement, chez les filles. Quant au cancer du cerveau (qui comprend plusieurs groupes de tumeurs), il a augmenté de 50.2 % entre 1973 et 1994 (RIES et al.,2002 in LANDRIGAN et al., 2003) (183). Ces deux cancers affectent particulièrement les enfants de race blanche. Toujours selon les statistiques du SEER, ces deux cancers diminueraient aux USA. D'autres cancers infantiles tels la tumeur de Wilms, le lymphome non-Hodgkinien (LNH) sont également en augmentation, mais les statistiques font défaut pour la chiffrer avec exactitude. Chez les adolescents américains de race blanche, le cancer des testicules a augmenté de 51.8 % entre 1973 et 1999 (LANDRIGAN et al.,2003) (183). Le constat est le même pour les chercheurs britanniques qui estiment qu'entre 1979 et 2000, la progression moyenne serait de 1.2 % par an (Le Généraliste du 10.03.2004). Le Site Internet du Programme SEER ainsi que quelques autres publications relatives aux statistiques des cancers infantiles, sont référés au paragraphe 4.5.

En Belgique, le Registre National des Cancers chez l'Enfant, dont la création a débuté seulement en 1983, a souffert, pendant de nombreuses années, d'un sous-enregistrement des cas de cancers infantiles. Actuellement, la couverture est satisfaisante pour la Flandre. Nous ne disposons donc pas de statistiques fiables permettant d'apprécier l'évolution de l'incidence des cancers infantiles depuis les années cinquante, époque de la mise sur le marché de milliers de nouvelles molécules chimiques alors que d'autres pays se sont donnés les moyens de surveiller leur évolution et ont pu ainsi noter une élévation de l'incidence des leucémies notamment celle de la leucémie ALL. Selon l'avis d'un responsable du Service d'Hématologie de l'Hôpital Universitaire Saint Luc (Bruxelles), l'incidence totale des cancers infantiles n'aurait pas augmenté ces dernières années (période de 3 à 7 ans) sauf celle des tumeurs cérébrales (communication personnelle).

En France, ni le Registre National des Leucémies et Lymphomes infantiles (NRLC), créé en 1995, ni le Registre des Tumeurs solides, créés en 1999, n'ont enregistré d'augmentation de l'incidence de ces deux pathologies entre 1990-1999 (CLAVEL et al.,2004) (253). Mais, selon BARBIER et FERRACHI (254), les registres français sont trop récents pour en extraire des tendances et ils rappellent, en outre, que les registres de mortalité ne permettent pas d'évaluer l'évolution d'un cancer : « Il est en effet difficile sur une courbe de décès de discerner ce qui relève des progrès thérapeutiques ou de la progression des cancers" »

Si cette élévation de l'incidence des cancers infantiles peut s'expliquer, en partie, par une amélioration des techniques de dépistage, par des modifications dans le régime alimentaire, cependant elle a été trop rapide et la plus forte probabilité reste l'exposition *in utero* et post-natale à des substances toxiques industrielles et agricoles sans toutefois nier d'autres facteurs de risque tels certains médicaments, les additifs alimentaires, l'alcool, le tabac et les champs électromagnétiques, les infections virales, etc... Et à propos des infections virales, selon le Professeur D. BÉLPOUME, chargé de mission pour la mise en œuvre du Plan Cancer en France, les polluants chimiques induisent chez l'enfant de véritables déficits immunitaires les rendant plus vulnérables aux infections virales et donc l'émergence de cancers d'origine virale plus fréquente (254).

Actuellement, nombre de scientifiques estiment que les facteurs génétiques seraient responsables de 10 % au maximum des cancers infantiles et que 70 à 80 % seraient induits par des substances chimiques. C'est l'exposition paternelle qui a fait l'objet des premières recherches scientifiques.

**Pour la leucémie infantile**, l'analyse de l'ensemble de 48 études de cas-contrôle, parues entre 1974 et 1993, a permis d'observer la plus forte corrélation entre la leucémie infantile et l'exposition paternelle aux solvants, aux peintures ainsi que les métiers du père dans le secteur automobile.

**Pour les divers groupes de tumeurs cérébrales**, l'exposition paternelle aux peintures présentait également la plus forte corrélation (COLT et BLAIR, 1998) (184). Pour mémoire, les peintures contiennent des solvants de même que les pesticides.

Les pesticides ont fait l'objet, depuis 1970, d'une série d'enquêtes épidémiologiques qui ont mis en évidence une élévation du risque de cancers infantiles chez l'enfant dont le père utilise des pesticides agricoles et/ou les parents des pesticides ménagers dans la maison et/ou le jardin. Des enquêtes sur la rémanence des insecticides en milieu résidentiel sont présentées dans le paragraphe 4.4.

Les études épidémiologiques, parues entre 1975 et 1996 et relatives aux cancers infantiles, ont fait l'objet d'une revue par les scientifiques américaines Shelia Hoar ZAHM et Mary H.WARD (185). Dans leur article, "**Pesticides and Childhood Cancer**", elles ont repris, dans des tableaux, les types de cancer, le nom des auteurs des enquêtes, le nombre de cas étudiés, l'exposition (paternelle et/ou maternelle) et le temps de l'exposition, les estimations du risque.

Nous présentons les résultats des études les plus importantes et ceux de nouvelles études parues après 1996 dont nous avons pu prendre connaissance.

#### 4. 2. 1. Les leucémies

Depuis 1970, plusieurs articles ont rapporté des cas de leucémie aiguë chez des enfants qui ont été exposés à des pesticides; il s'agissait, très probablement, du chlordane (actuellement interdit), du **dichlorvos** et du **propoxur**. Après la publication de ces premiers cas de leucémie, une série d'études épidémiologiques a été entreprise. La revue de ces études (17 études de cas-contrôle et une étude de cohorte) parues entre 1978 et 1996 et réalisée par ZAHM et WARD (1998) (185) appuie le rôle possible des pesticides dans différents types de leucémie. La plupart d'entre elles rapportent une élévation faible à significative du risque pour les enfants exposés avant et après la conception et dont les parents ont utilisé des pesticides soit professionnellement, soit pour leur usage privé à la maison et au jardin. Principales études :

- L'étude de cas-contrôle de **LOWENGART** (et al.,1987) (186), réalisée dans la région de Los Angeles entre 1980 et 1984, a comparé 123 enfants âgés de moins de 10 ans et atteints de leucémie aiguë à 123 contrôles. Cette enquête confirme le risque de leucémie infantile pour l'exposition professionnelle du père aux solvants, aux peintures ainsi qu'aux pesticides.

**Dans la maison**, l'usage de pesticides par les deux parents, plus d'une fois par semaine, était associé à une augmentation significative du risque. Un OR de 3.8 a été attribué pour l'usage d'insecticides par les deux parents **pendant la gestation et après la naissance** de l'enfant (uniquement après la naissance pour la mère). Après la naissance, l'usage par la mère donnait un OR de 3.2; par le père, un OR de 4.0. **Au jardin**, l'usage de pesticides par les deux parents donnait un OR de 6.5 pour un usage plus d'une fois par mois. Un OR de 5.0 a été attribué pour l'usage par le père et un OR de 9.0 pour l'usage par la mère. L'augmentation du risque pour l'usage de pesticides au jardin était également significative.

- L'étude de cas-contrôle de **BUCKLEY** (et al.,1989) (187), réalisée aux USA et au Canada et axée sur les expositions professionnelles des parents de 204 enfants, confirme le risque de leucémie aiguë non lymphoblastique (ANLL) pour l'exposition à des pesticides et des solvants. L'OR pour **l'exposition professionnelle paternelle** aux pesticides a été estimé à 2.7 pour une exposition de plus de 1000 jours; pour **l'exposition maternelle**, il y avait 7 cas (et 0 contrôle). Le risque augmentait substantiellement pour l'enfant âgé de moins de 6 ans (au moment du diagnostic) lorsque les deux parents avaient été exposés (OR : 11.4). Un OR de 13.6 a été attribué au sous-groupe de leucémie M4/M5 pour un usage de plus de 1.000 jours. **L'exposition professionnelle maternelle avant, pendant et après la gestation de l'enfant a montré une haute corrélation** (OR de 3.0, 6.0 et 7.0). Pour l'exposition directe de l'enfant à des insecticides dans **la maison**, l'OR variait de 1.8 à 3.5 suivant la fréquence.

- L'étude de cas-contrôle de **LEISS et SAVITZ** (1995) (188), réalisée dans le Nord de la Caroline entre 1976 et 1983, a interrogé les parents de 252 enfants cancéreux (et 222 contrôles) âgés de 0 à moins de 14 ans sur leur usage de pesticides. Elle n'a pas montré d'association évidente entre la leucémie et l'usage d'insecticides dans la maison, sauf pour les lymphomes (voir paragraphe 4.2.6). Par contre, elle a mis en évidence **une corrélation relativement forte** entre la leucémie et l'usage dans **la maison** de plaquettes contenant probablement **du dichlorvos**. L'OR était de 3.0 pour l'exposition pendant les trois derniers mois de la grossesse; de 1.7 pour l'exposition de la naissance à 2 ans avant le diagnostic et de 2.6 pour l'exposition 2 ans avant le diagnostic jusqu'au diagnostic. Cet insecticide s'est montré carcinogène sur rongeurs et est considéré comme un cancérigène possible pour l'homme. Les résultats de cette étude sont similaires à ceux de REEVES (et al.,1981 in LEISS et SAVITZ) pour la leucémie et celle de DAVIS (et al.,1993) (194) pour les tumeurs cérébrales (voir paragraphe 4.2.2. pour les OR). Une association forte, mais imprécise, a également été observée entre l'utilisation de pesticides pour le traitement **des jardins** et les sarcomes des tissus mous (OR de 4.1) pour l'exposition de la naissance à 2 ans avant le diagnostic; de 3.9 pour la période entre 2 ans et le diagnostic. Les pesticides les plus utilisés aux USA dans les jardins étaient, lors de cette enquête, **les insecticides carbaryl et diazinon** ainsi que **l'herbicide 2,4-D**; ce dernier est associé aux lymphomes non-Hodgkiniens et aux sarcomes des tissus mous. Cette étude est critiquée car l'interrogatoire des parents s'est passé 7 à 14 ans après le diagnostic.

- L'étude de cas-contrôle de **MEINERT** (et al.,1996) (189 a), **réalisée en Allemagne de l'Ouest** et axée sur l'exposition de 161 enfants atteints de leucémie aiguë (et 161 contrôles) a montré **une association significative** entre ce cancer et **l'usage de pesticides au jardin** par les deux parents (OR : 2.5.) ainsi qu'une tendance vers une augmentation du risque pour l'usage de pesticides **à la ferme** (OR : 1.6).

- Une étude ultérieure de **MEINERT** (et al.,2000) (189 b) (KAATSCH et al.1998) (254), a recensé entre 1992 et 1994, sur base du « German Childhood Cancer Registry » 2.358 enfants (1.184 atteints de leucémie, 234 atteints de lymphomes non-Hodgkiniens et 940 atteints de différentes tumeurs (du système nerveux central, des os, de neuroblastomes, de sarcomes des tissus mous) âgés de 0 à 14 ans. Les occupations professionnelles et divers autres facteurs de risque (âge de la mère, consommation d'alcool, tabagisme, déficience de l'immunité, etc...ont été comparés à 2.588 contrôles). Cette étude a donné les résultats suivants : pour les diverses formes **de leucémie**, l'usage professionnel par le père **de pesticides agricoles** augmentait faiblement, mais significativement, le risque (OR : 1.5). Les OR variaient de 1.3 à 1.6 suivant la période d'exposition du père; de 2.1. à

3.6 pour l'exposition de la mère. **Les OR les plus élevés ont été observés pour l'exposition avant et pendant la conception.** L'usage d'insecticides dans **la maison** n'était pas associé à la leucémie mais augmentait pour les lymphomes. L'usage **d'herbicides dans le jardin** n'a pas montré d'augmentation du risque ni pour les leucémies ni pour les lymphomes. Pour les auteurs, leurs résultats confirment ceux de leur première étude révélant une élévation du risque pour l'enfant exposé à des pesticides agricoles. Les résultats pour les lymphomes sont présentés au paragraphe 4.2.6.

- L'étude de cohorte de **KRISTENSEN** (et al.,1996) (190), **réalisée en Norvège**, a étudié l'incidence des activités professionnelles (horticulture, agriculture, élevage) sur une cohorte de 323.292 enfants nés entre 1952 et 1991. 1275 cas de divers cancers ont été identifiés entre 1965 et 1991. Pour le groupe de leucémie aiguë (lymphocytaire et myélocytaire), le risque relatif (RR) était généralement proche de l'unité pour l'exposition **aux pesticides agricoles**; pour l'autre groupe de leucémie, le risque relatif était plus élevé chez les enfants d'éleveurs de bétail (2.28, non significatif) et chez les enfants d'éleveurs de cochons (2.10, significatif). Pour tous les cancers, ce sont les enfants dont les parents travaillaient dans l'horticulture, les vergers, les serres, dans l'élevage du bétail et ceux d'utilisateurs agréés chez qui une augmentation significative du risque a été observée.

Etudes plus récentes :

- L'étude de cas-contrôle d' **INFANTE-RIVARD** (et al.,1999) (191), menée au Québec entre 1980 et 1993 auprès de 491 enfants âgés de 0 à 9 ans et atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (ALL) (et autant de témoins), est consistante avec les résultats d'autres études; elle confirme que l'usage, **par la mère** avant et après la naissance d'insecticides et d'herbicides dans **la maison et le jardin** augmente le risque de leucémie ALL et plus particulièrement pendant la gestation. Les OR variaient de 1.83 à 4.0 suivant le type de produits et la fréquence de leur utilisation. Par exemple, un OR de 3.72 a été attribué pour l'usage, plus de 5 fois, d'herbicides et un OR de 4.01 pour l'usage d'insecticides (plus de 5 fois) sur des plantes d'intérieur. **ZAHM** (1999) (192) souligne l'importance de cette enquête qui, contrairement à d'autres, comporte un grand nombre de cas et s'est concentrée sur un seul type de leucémie.

- L'étude de cohorte de **FEYCHTING** (et al.,2001) (193), **réalisée en Suède** où l'utilisation des pesticides est strictement réglementée, avait pour but d'évaluer l'influence des occupations professionnelles paternelles avant la conception. Les auteurs ont suivi 235.635 enfants nés entre 1976 et 1977 et entre 1981 et 1982 et âgés de 0 à 14 ans. Ils n'ont pas observé d'association significative entre la leucémie et l'exposition paternelle aux pesticides (ni aux peintures) avant la conception mais une élévation du risque pour les tumeurs cérébrales (voir paragraphe 4.2.2.).

- L'étude de cas-contrôle de **MA** (et al.,2002) (194), menée en Californie s'est particulièrement penchée sur l'exposition du fœtus à **des pesticides ménagers** en comparant, entre 1995 et 1999, 162 enfants âgés de 0 à 14 ans atteints de leucémie (dont 135 de leucémie aiguë lymphoblastique, ALL) à 162 contrôles. Les insecticides comprenaient une vaste gamme de produits contre les insectes nuisibles **dans et à l'extérieur des maisons**. Une distinction a été faite entre les insecticides utilisés pour la désinfection des maisons par des firmes spécialisées et ceux utilisés par les particuliers. L'exposition a été divisée en 5 périodes : 3 mois avant la conception, pendant la gestation et à l'âge de 1,2 et 3 ans. Le traitement par **des firmes spécialisées** était associé à une élévation significative du risque de leucémie. Les OR étaient respectivement de 2.2 pour l'exposition pendant la gestation; de 2.3, 3.6 et 2.2 pour les périodes d'âge de 1, 2 et 3 ans. L'OR était de 2.8 pour l'exposition comprenant la période de 3 mois jusqu'à l'âge de 3 ans. Il était plus faible pour la période de 3 mois avant la naissance. Les produits les plus utilisés par les firmes comprenaient **le pipéronyl butoxide, des pyréthrines, le diazinon et le chlorpyrifos. Pour les pesticides ménagers** (excluant l'usage d'insecticides contre les puces d'animaux de compagnie), le risque variait selon la période de l'exposition de l'enfant. L'OR le plus élevé fut observé pour

### **l'exposition durant la gestation (2.1).**

A l'âge d'un an et de 2 ans, les OR étaient respectivement de 1.7 et 1.6. L'exposition à l'âge de 3 ans n'a plus montré d'augmentation du risque. Les pesticides généralement utilisés dans les ménages étaient les mêmes que ceux utilisés par les firmes avec, en moins le diazinon et, en plus, **le propoxur**. L'usage d'insecticides contre les puces des animaux de compagnie n'a pas montré d'élévation du risque statistiquement significative. L'exposition aux herbicides n'a pas montré de risque de leucémie chez l'enfant pour les 4 périodes d'exposition; cependant, un OR de 1.8 (non significatif) a été observé pour **l'exposition 3 mois avant la grossesse** et un OR de 1.6 (non significatif) pour **l'exposition pendant la grossesse**. Il n'y avait pas de différence marquée dans le risque entre les deux groupes de leucémie. Les auteurs ont observé que le risque pour l'exposition à des insecticides pendant la grossesse est plus élevé que l'exposition après la naissance et que l'usage fréquent d'insecticides dans la maison est également lié à une élévation du risque de leucémie ALL déjà observée dans l'étude d'INFANTE-RIVARD (et al.,1999) (191). **Il est maintenant établi que l'ALL est initiée in utero** (FORD et al.,1993 et WIEMELS et al.,1999 in MA).

- L'étude écologique de **REYNOLDS** (et al.,2002) (195), conduite en Californie avait pour but d'évaluer l'impact de 4 groupes de pesticides agricoles : des cancérigènes humains probables et possibles, des génotoxiques et des perturbateurs hormonaux. Entre 1988 et 1994, 6.988 enfants en dessous de 15 ans et atteints d'un cancer (1.351 cas de leucémie et 604 cas de cancer du cerveau) ont fait l'objet d'une étude écologique. Pour les auteurs, qui n'ont pas pris en compte, comme d'autres, l'usage des pesticides ménagers, il y avait une petite évidence d'une association entre les cas de cancer et les enfants habitant dans une région où l'usage des pesticides était intensif, ce qui n'implique pas qu'il n'y avait pas d'association entre les cancers infantiles et les pesticides en général, notamment pour les insecticides utilisés dans la maison. Pour tous les types de cancer et les 4 groupes de pesticides, le RR (risque relatif) était estimé à 0.95. Dans la région où l'usage **du propargite** (classé, par l'US EPA, dans la catégorie des cancérigènes humains probables), le RR était, pour tous les cancers, de 1.25 et de 1.48 pour la leucémie. **La simazine** montrait également un risque très légèrement augmenté pour la leucémie (RR : 1.37). Les auteurs ont également attribué un RR de 1.54 pour l'exposition **au zirame**, un fongicide perturbateur endocrinien pour la leucémie et un RR de 1.40 pour **l'azinphos-méthyl**; les OR de ces trois derniers pesticides ne sont pas significatifs.

- L'étude de cas-contrôle de **HEACOCK** (et al.,2000) (236), réalisée en Colombie Britannique n'a pas montré d'augmentation significative du risque de leucémie chez les 40 enfants cancéreux de travailleurs de scieries exposés pendant plus d'un an aux fongicides chlorophénates

- L'étude écologique de **SCHREINEMACHERS** (2000) (169 b), réalisée dans le Minnesota, Nord et Sud Dakota et le Montana chez cultivateurs de froment, a montré que plus la surface cultivée était importante plus la mortalité par cancer chez les enfants augmentait pour la leucémie et les tumeurs cérébrales chez les garçons et les filles et pour d'autres cancers chez les garçons. Pour rappel, cette étude rapportait également un excès de cas de mortalité pour cause d'anomalies congénitales.

- L'étude pilote de cas-contrôle de **ALEXANDER** (et al.,2001) (237), réalisée conjointement entre plusieurs hôpitaux pédiatriques (Italie, Grèce, Egypte, Brésil, Chili, Chine, Japon et Hong-Kong) auprès d'enfants atteints de diverses formes de leucémie aiguë (136 cas et 266 contrôles) s'est attachée à rechercher les substances, les modes de consommation (alcool, tabac,...), les expositions paternelles et/ou maternelles susceptibles d'induire, *in utero*, des leucémies. Outre deux médicaments (un anti-inflammatoire non stéroïdien et un antibiotique vaginal), des associations hautement significatives ont été observées chez les enfants qui ont été exposés, *in utero*, à des insecticides contre les moustiques. Pour toutes les formes de leucémie, l'OR était de 3.67 pour l'usage par la mère. L'usage du **propoxur**, par la mère, donnait un OR de 5.14. Les OR étaient encore plus élevés pour le groupe des leucémies MLL 4.96 et 9.68



## 4. 2. 2. Les tumeurs cérébrales

Les tumeurs cérébrales sont, après la leucémie, la 2ème cause de décès chez les enfants âgés de 1 à 14 ans. La tumeur cérébrale la plus commune est l'astrocytome, suivie par la tumeur neuroectodermique primitive et leur étiologie n'est pas encore bien connue. L'exposition professionnelle paternelle a fait l'objet de l'attention soutenue des scientifiques depuis plus de 15 ans.

La première association entre le cancer du cerveau chez l'enfant et l'usage d'insecticides dans la maison a été observée en 1979 (GOLD et al. in DAVIS 1993) (196). Depuis lors, le rôle des pesticides dans le développement de cette pathologie infantile a été évalué entre 1987 et 1996 dans 18 études (un rapport de cas, 16 études de cas-contrôle et une étude de cohorte). Une revue de ces études par ZAHM et WARD (1998) (185) montre une élévation significative du risque dans 9 études, pas d'élévation significative dans 5 études et pas d'association dans 3 études. Elles concernent les expositions des parents aux pesticides agricoles et à des insecticides utilisés dans **la maison**. Le risque était plus élevé chez les enfants dont les parents avaient fait usage de pesticides dans **la maison** et **le jardin** plutôt que chez ceux dont le père utilisaient professionnellement des pesticides. Nous présentons les résultats des études dont nous disposons :

- L'étude de cas-contrôle de **DAVIS** (et al.,1993) (194), conduite dans le Missouri entre 1989 et 1990, a comparé un groupe de 45 enfants âgés de 0 à 10 ans atteints de divers types de tumeurs cérébrales (dont 20 cas d'astrocytome, 11 médulloblastomes et autres types de tumeurs) à deux groupes de contrôle : un premier groupe de 85 enfants atteints de tumeurs cérébrales et de leucémie aiguë lymphoblastique et un second groupe de 108 enfants âgés de 0 à 10 ans et atteints d'autres formes de cancer (ALL, sarcomes, lymphomes, etc...). Les deux premiers groupes ont été dénommés groupe "friend" parce que le groupe de 85 enfants a été choisi parmi les connaissances et amis du premier groupe de 45 enfants atteints de tumeurs cérébrales. Le troisième groupe d'enfants a été dénommé groupe "cancer". L'étude portait uniquement sur les produits utilisés contre les insectes nuisibles dans la maison et le jardin ainsi que sur ceux utilisés contre la vermine des animaux de compagnie.

Dans cette étude, les OR pour le cancer du cerveau variaient substantiellement selon l'usage des pesticides et la période de leur utilisation. Les OR les plus élevés ont été observés pour **l'usage de bombes d'insecticides** contre les termites dans le groupe "cancer" (OR de 6.2) pendant la période de la gestation. Des OR élevés ont été également trouvés chez les enfants atteints de tumeurs cérébrales (groupe "friend") exposés à des produits contre les puces. L'exposition aux insecticides contre **les puces des animaux de compagnie** donnait un OR autour ou en dessous de l'unité pour les deux groupes; par contre, chez les enfants exposés de la naissance à 6 mois, le risque augmentait pour **un usage intensif** et plus spécialement pour l'exposition aux colliers anti-puces dans les deux groupes. **L'usage de plaquettes contre les mouches** (qui contiennent souvent **du dichlorvos**, classé par l'US EPA dans la catégorie des cancérigènes humains probables) augmentait le risque de tumeurs cérébrales dans le groupe "friend" : OR de 5.2 pour l'exposition du fœtus pendant sa gestation et de 3.7 pour les périodes d'exposition comprises entre la naissance et 6 mois et celle de 7 mois jusqu'au diagnostic. L'usage **du lindane** dans les shampooings contre les poux était également associé au cancer de cerveau chez les enfants traités pendant la période comprise entre 7 mois jusqu'au diagnostic avec un OR de 4.6 pour le groupe "friend". L'usage du lindane est maintenant interdit dans les shampooings en Belgique.

**Dans le jardin**, une élévation significative du risque a également été observée pour l'usage d'insecticides pendant la période comprise entre 7 mois jusqu'au diagnostic (OR : 2.6 pour le groupe "cancer". Un OR de 2.4 a été attribué pour l'usage **du carbaryl** pour le groupe "cancer". Pour **le diazinon**, un OR de 4.6 pour le groupe "friend". L'usage **d'herbicides** dans le jardin a aussi

montré une relation significative entre le cancer du cerveau et cette catégorie de pesticides durant les premiers mois de vie de l'enfant avec un OR de 3.4 pour le groupe "cancer".

Quoique les auteurs de cette étude estimaient que leurs recherches ne permettent pas de tirer des conclusions définitives, d'importantes associations ont été observées et suggèrent une corrélation entre des tumeurs cérébrales et l'usage **d'insecticides dans la maison** et celui **d'herbicides dans le jardin**. **Cette étude confirme la grande susceptibilité de l'enfant les premiers mois de sa vie.**

- L'étude de cas-contrôle de **CORDIER** (et al.,1994) (197), **menée en Ile de France** entre 1985 et 1987 conjointement avec 7 autres pays sous les auspices de l'IARC (International Agency for Research on Cancer), était axée sur la recherche des facteurs de risque de tumeurs cérébrales pour le fœtus. A cet effet, les mères de 75 enfants, âgés de 0 à 15 ans, atteints de divers types de tumeurs cérébrales ont été interrogées sur leur mode de vie (alimentation, prise de médicaments et exposition à des substances toxiques pendant leur grossesse, facteurs génétiques,...) et comparées à 113 contrôles. Les facteurs de risque associés significativement au risque de tumeurs cérébrales pour les enfants étaient le fait d'habiter **pendant l'enfance** dans une ferme; l'OR s'élevait significativement à 6.7. Le traitement **des maisons** avec **des insecticides** ménagers **pendant l'enfance** augmentait également significativement le risque (OR : 2.0). L'exposition pendant la gestation n'a pas montré d'élévation significative du risque. Un OR de 5.1 a été observé lorsque les mères avaient été griffées par un chat. Aucune précision n'est donnée sur le type de pesticides dans cette enquête dont l'objectif principal était l'étude des composés-N-nitroso dans l'étiologie du cancer du cerveau.

- L'étude de cas-contrôle de **LEISS** et **SAVITZ** (1995) (188), réalisée dans la Caroline du Nord (voir paragraphe 4.2.1), n'a pas mis en évidence d'élévation significative de tumeurs cérébrales sauf pour l'exposition à **des plaquettes d'insecticides** avec un OR : 1.8 pour la période d'exposition comprise entre 2 ans avant le diagnostic jusqu'au diagnostic).

- L'étude de cohorte de **KRISTENSEN** (et al.,1996) (190), **réalisée en Norvège** (voir paragraphe 4.2.1) a observé chez 182 enfants atteints d'une tumeur cérébrale (dont 76 atteints d'un astrocytome et 65 atteints d'une tumeur neuroépithéliale nonastrocytaire, NAG ) un risque modéré, pour les deux groupes de tumeurs et tous les âges confondus, chez les enfants dont le père exerçait une profession dans l'élevage, la culture, l'horticulture, les serres, les vergers. Le RR (risque relatif) augmentait chez le groupe d'enfants atteints d'une tumeur NAG dont le père exerçait le métier d'éleveurs de volaille et de cochons (RR pour tous les groupes d'âge : 2.42 et 3.11). Le RR était également plus élevé (4.76) chez les enfants dont le père exerçait la profession d'utilisateur agréé. Le risque augmentait avec l'intensité de l'utilisation de pesticides. Plusieurs autres études ont montré une élévation du risque de certains types de tumeurs cérébrales chez les enfants d'éleveurs de volaille et de bétail. Certains scientifiques émettent l'hypothèse que *Toxoplasma gondii*, qui affecte le fœtus à une période bien précise de l'organogenèse, pourrait partager la responsabilité avec les pesticides.

- L'étude de cas-contrôle de **POGODA** et **PRESTON-MARTIN** (1997) (198), menée entre 1984 et 1991 dans la région de Los Angeles, a recherché auprès de 224 enfants atteints d'un cancer du cerveau (et 218 contrôles) si l'usage de pesticides ménagers pendant la gestation jusqu'à l'âge du diagnostic pouvait être associé au risque de cancer du cerveau. **Il était significativement plus élevé pour l'exposition prénatale** à des produits contre les puces et les tiques (OR : 1.7) et plus particulièrement chez les enfants âgés de moins de 5 ans au moment du diagnostic (OR : 2.5). Le risque pour l'exposition prénatale était également plus élevé lorsque la mère préparait elle-même les produits : OR de 2.2 et de 5.4 pour les enfants de moins de 5 ans. C'est l'utilisation d'insecticides sous **forme de spray** qui a donné l'OR le plus élevé : 10.8. Parmi les matières actives utilisées contre les puces et les tiques, les auteurs ont relevé **le carbaryl, le chlorpyrifos et des pyréthrinoides**. Les traitements contre les termites (chlordan, heptachlore, chlorpyrifos) et les poux (shampooings) n'ont pas montré d'élévation significative du risque. Les OR étaient proche de l'unité. Le manque de précaution lors des traitements augmentait également significativement le risque. Pour les auteurs, le fait que le risque diminuait avec l'âge de l'enfant suggère que **le cerveau**

**du fœtus est spécialement vulnérable aux effets carcinogènes des pesticides.**

- L'étude de cohorte de **HOLLY** (et al.,1998) (245), menée à San Francisco, Los Angeles et Seattle entre 1984 et 1991, a comparé 540 enfants de fermiers et éleveurs de bétail âgés de moins de 20 ans atteints d'une tumeur cérébrale ou d'une tumeur neuroectodermique primitive (PNET) à 801 contrôles. Pour tous les cancers du cerveau, l'augmentation du risque s'élevait chez les enfants dont les mères étaient en contact, à la ferme, avec des cochons (OR : 3.8) et ou des chevaux (OR : 2.2) pendant leur gestation. Le risque de PNET augmentait également chez les enfants vivant dans une ferme en contact avec les cochons (OR. : 4.0) ou avec la volaille (OR. : 3.0). Lorsque la mère était en contact pendant sa grossesse avec des cochons, le risque de PNET était particulièrement élevé (OR : 11.9); avec la volaille, l'OR était de 4.0. Chez les enfants atteints d'une PNET, une élévation du risque de cancer du cerveau a également été observée chez ceux qui avaient habité plus d'un an dans une ferme et chez ceux qui étaient venus habiter une ferme alors qu'ils avaient moins de six ans.

- L'étude de **SHUZ** (et al.,2001) (239 a), réalisée en **l'Allemagne du Nord-Ouest et de l'Ouest** entre 1993 et 1997 auprès de 466 enfants, âgés de 1 à 14 ans à l'âge du diagnostic, atteints d'une tumeur cérébrale (et 2.458 contrôles) a recherché les divers facteurs de risque (historique de la gestation, régime, diverses expositions dont les champs électromagnétiques, etc..) susceptibles de favoriser les tumeurs pédiatriques du système nerveux central. Seule l'exposition à des pesticides destinés à la préservation du bois augmentait significativement le risque d'astrocytomes (OR : 1.91). Le tabagisme de la mère (plus de 10 cigarettes par jour) augmentait le risque d'épendymomes et le faible poids à la naissance augmentait, mais très faiblement, le risque de toutes les tumeurs

- L'étude de cohorte de **FEYTING** (et al.,2001) (193), réalisée en **Suède** auprès de 235.635 enfants (voir paragraphe 4.2.1) a mis en évidence que **l'exposition professionnelle paternelle** aux pesticides et aux solvants augmentait le risque de tumeurs du système nerveux central (tumeurs du cerveau, neuroblastomes). Les OR étaient de 2.36 pour les pesticides et de 2.48 pour les solvants. Ce sont les risques les plus élevés parmi toute une série d'autres facteurs de risque.

- L'étude de cas-contrôle de **VAN WIJNGAARDEN** (et al.,2002) (199), réalisée au Canada entre 1986 et 1989, a identifié, à l'aide du "Children Cancer Group", 154 enfants atteints d'un astrocytome et 158 enfants atteints d'une tumeur neuroectodermique primitive (PNET). Les occupations professionnelles paternelles et maternelles comprenaient une série de métiers probablement et intensément exposés à 4 catégories de pesticides : insecticides, herbicides, fongicides agricoles et non agricoles. **Pour l'exposition paternelle**, une élévation du risque a été observée chez les enfants atteints d'un astrocytome pour l'usage des 4 catégories de pesticides; l'OR (1.4) était significatif uniquement pour l'usage d'herbicides. Chez les enfants atteints d'une tumeur PNET, les herbicides ont également montré une légère élévation, mais non significative du risque (OR : 1.5).

**Pour l'exposition maternelle**, l'OR (significatif) s'élevait à 1.9 pour **les insecticides**, à 1.3 (non significatif) pour **les herbicides** et à 1.6 (non significatif) pour **les fongicides non agricoles** chez les enfants atteints d'un astrocytome. Il n'y avait pas d'augmentation du risque chez les enfants atteints d'une tumeur PNET. Cette étude n'a pas montré de différence évidente du risque entre les deux types de tumeurs cérébrales. Pour les auteurs, il ne semble pas que l'exposition professionnelle des parents aux pesticides joue un rôle **important** dans l'étiologie du cancer du cerveau.

- L'étude de **HEACOCK** (et al.,2000) (236), en Colombie Britannique, a montré une légère, mais non significative, augmentation du risque de cancer du cerveau chez les enfants d'ouvriers de scieries exposés aux fongicides chlorophénates (40 cas).

### 4. 2. 3. Les neuroblastomes

Les neuroblastomes sont des néoplasmes malins formés de cellules sympathiques embryonnaires se développant à partir d'un ganglion sympathique et plus particulièrement de la médullosurrénale. Relativement peu de choses sont connues dans l'étiologie de ces tumeurs très communes affectant les enfants dans les premières années de leur vie. Les premières associations entre l'exposition à des pesticides et des cas de neuroblastomes furent rapportées entre 1975 et 1989

(3 rapports de cas). Se sont succédées, entre 1974 et 1995, cinq études (4 études de cas-contrôle et une étude de cohorte) axées sur l'exposition paternelle. Selon ZAHM et WARD (1998) (185) qui ont résumé ces études, l'association était nulle ou faible sauf dans :

- L'étude de cohorte de **KRISTENSEN** (et al.,1996) (190) (voir paragraphe 4.2.1), **en Norvège**, montrant un risque significatif chez les enfants de maraîchers âgés de 0 à 4 ans. Un RR de 2.51 (pour 7 cas) a été établi.

Les premières études avaient envisagé le risque uniquement pour l'exposition aux pesticides agricoles. Ces dernières années, les scientifiques se sont interrogés sur l'impact des pesticides ménagers.

- L'étude de cas-contrôle de **DE ROOS** (et al.,1998) (246), menée par le "Children's Cancer Group" et le "Pediatric Oncology Group" (US/Canada), a comparé, entre 1992 et 1996, les occupations professionnelles de 539 enfants atteints d'un neuroblastome à autant de témoins. Les seules augmentations du risque ont été observées chez les enfants dont le père exerçait la profession de paysagiste ou attaché à l'entretien d'un domaine (OR : 2.3). Les auteurs ont également observé une élévation, mais non significative, du risque chez les enfants dont la mère exerçait le métier de fleuriste ou travaillait dans une jardinerie (les fleurs subissent de nombreux traitements). Dans cette étude, le métier d'agriculteur n'était pas fortement associé aux neuroblastomes.

- L'étude de cas-contrôle de **OSLHAN** (et al.,1999) (250), également réalisée par les deux mêmes groupes de scientifiques confirme les résultats de l'étude de ROOS pour 504 nouveaux cas et autant de contrôles (OR : 2.3). Les résultats étaient également similaires pour les occupations professionnelles des mères (OR : 2.4).

- L'étude de cas-contrôle de **KERR** (et al.,2000) (251), réalisée dans l'Etat de New-York entre 1976 et 1987, était axée sur l'exposition à diverses substances chimiques des parents de 183 enfants atteints d'un neuroblastome (et 372 contrôles). Cette étude a montré une élévation significative du risque chez les enfants dont la mère faisait usage d'insecticides (OR : 2.3) et dont le père avait été exposé à des dioxines (OR : 6.9).

- L'étude de cas-contrôle de **DANIELS** (et al.,2001) (200), conduite dans 139 hôpitaux (USA et Canada), avait pour objectif d'étudier l'impact éventuel **des pesticides ménagers**. 538 cas de neuroblastomes furent identifiés, entre 1992 et 1994, et comparés à 504 contrôles. Les auteurs ont observé une modeste association entre l'usage de pesticides dans la maison et le jardin et l'augmentation des cas de neuroblastomes. Pour l'usage d'insecticides dans **la maison** par les deux parents, l'OR était de 1.6 (significatif). Le risque était plus élevé chez les enfants âgés de plus d'un an (OR : 1.9). Le risque était également plus élevé chez les enfants de plus d'un an lorsque les deux parents rapportaient l'usage **d'herbicides dans le jardin** (OR : 2.2). Il n'y avait pas de différence évidente entre les différents groupes de neuroblastomes.

#### 4. 2. 4. La tumeur de Wilms

La tumeur de Wilms, une tumeur cancéreuse des reins, est très fréquente chez les enfants. Son incidence varie selon la race : elle est plus élevée chez la race noire que chez la race asiatique; chez la race blanche, elle se situe entre les deux. Elle a été associée, dans quelques études, à certaines anomalies congénitales, à un haut poids à la naissance ainsi qu'à l'exposition paternelle et/ou maternelle à des métaux et des pesticides. En ce qui concerne les pesticides, ZAHM et WARD (1998) (185) ont recensé, entre 1989 et 1996, une étude de cas, 5 études de cas-contrôle et une étude de cohorte. Les résultats des 3 premières études de cas-contrôle, axées sur les occupations professionnelles paternelles ne sont pas significatifs. Par contre, les études suivantes, axées sur l'analyse de l'usage non professionnel, rapportent **une élévation du risque et plus particulièrement pour les insecticides utilisés dans la maison :**

- L'étude de cas-contrôle d'OLSHAN (et al.,1993) (201), réalisée aux USA était axée sur divers facteurs de risque (consommation de cigarettes, de thé, de café, infections vaginales, ...) pendant la grossesse. 200 enfants atteints de tumeur de Wilms ont été identifiés par le "National Wilms' Tumor Study" entre 1984 et 1986. Aucune association significative n'a été observée pour tous les facteurs de risque étudiés. Cependant, **une élévation a été observée pour l'exposition 3 ans avant le diagnostic, à des insecticides ménagers dans la maison** avec un OR moyen de 2.16 et de 2.41 pour un traitement annuel. Un traitement plus fréquent n'augmentait pas le risque. Les auteurs pensent que, selon les données actuelles, ce serait plutôt les occupations professionnelles du père qui joueraient un rôle dans l'étiologie de cette tumeur plutôt que la mère.

- L'étude de cas-contrôle de SHARPE (et al.,1995) (202), menée au Brésil, pays où le pourcentage de tumeurs de Wilms est particulièrement élevé, était axée sur **l'exposition de l'enfant avant la naissance**. Les parents de 109 enfants hospitalisés, entre 1987 et 1989, pour des tumeurs de Wilms et parents de 218 contrôles ont été interrogés sur leurs occupations professionnelles. Une élévation consistante du risque a été observée chez les enfants de ménages d'ouvriers agricoles. Des OR de 3.24 ont été observés **pour l'usage fréquent** (plus de 10 fois) de pesticides par **le père** (15 cas et 21 contrôles) et de 128.6 **pour l'usage fréquent par la mère** (6 cas et 1 contrôle). En général, le risque était plus élevé chez les garçons avec un OR de 8.56 pour l'exposition paternelle. Une estimation du risque, toujours pour **l'exposition avant la naissance**, a été évaluée par tranches d'âge : 0-24 mois, 25-48 mois, 49-108. Pour **l'exposition paternelle**, le risque le plus élevé a été observé chez les enfants de 2 ans à 4 ans (OR : 4.79); pour **l'exposition maternelle**, chez les enfants de plus de 4 ans, l'OR était de 14.8. Le statut socio-économique peu élevé des femmes pourrait expliquer cette différence. Aucune association significative n'a été observée entre cette tumeur et d'autres métiers. Pour les auteurs, si une relation causale se confirmait entre l'exposition à des pesticides et la tumeur de Wilms, 18 % des cas seraient attribuables, au Brésil, à l'usage de pesticides par les deux parents. **L'atrazine** et **le dichlorvos**, deux matières actives très largement utilisées au Brésil, sont classées par l'IARC (International Agency for Research on Cancer) comme des substances cancérogènes possibles.

- L'étude de cohorte de KRISTENSEN (et al.,1996) (190) (voir paragraphe 4.2.1), **en Norvège**, a montré, pour l'exposition avant la naissance, une élévation du risque chez les enfants dont les parents exploitent des vergers ou des serres (OR : 4.8 pour 4 cas) et plus particulièrement chez les enfants dont les parents traitaient **par pulvérisation** (RR : 8.87 pour 4 cas). Ces résultats sont concordants avec ceux d'OLSHAN et de SHARPE.

- L'étude de cas-contrôle de SCHÜZ (et al.,2001) (238 b) réalisée **en Allemagne de l'Ouest** entre 1988 et 1994 auprès de 177 cas et 2.006 contrôles à la recherche de facteurs de risque n'a pas montré, contrairement à d'autres enquêtes, d'association significative entre cette tumeur et l'exposition à des pesticides. Seul l'usage d'insecticides dans la maison montrait une légère, mais non significative, du risque. Le nombre de familles faisant usage de pesticides étaient très peu élevé et enlève la force significative aux résultats. La seule association positive était le haut poids à la naissance.

#### 4. 2. 5. Le Sarcome d'Ewing

Quoique assez rare, le sarcome d'Ewing est la seconde tumeur des os chez les enfants (30 %) après l'ostéosarcome (60 %). Son incidence est plus élevée entre 10 et 20 ans, équivalente entre garçons et filles jusqu'à l'âge de 13 ans, puis augmente chez les garçons. Son étiologie est inconnue ; il peut être initié *in utero*. Les premiers rapports de cas d'enfants atteints d'un sarcome d'Ewing associé à l'exposition à des pesticides remontent à 1983 et 1986 en Australie (HOLMAN et ZAMORA). Par la suite, il a fait l'objet de 4 études de cas-contrôle entre 1987 et 1992 (ZAHM et WARD,1998) (185) résumées ci-après :

- L'étude de cas-contrôle de **DAIGLE** (et al.,1987 in ZAHM et WARD,1998) a observé, chez 98 cas, que l'exposition paternelle aux pesticides dans diverses activités agricoles (élevage, arboriculture, agriculture, ...) **lors de la conception et pendant l'enfance était associée à un risque significatif 9 fois plus élevé.**

- L'étude de cas-contrôle de **HOLLY** (et al.,1992) (203), réalisée dans la Baie de San Francisco, a évalué l'impact des occupations professionnelles des parents de 43 enfants atteints de ce type de sarcome (et 193 contrôles) entre 1978 et 1986. Les auteurs ont observé **un risque élevé** chez les enfants dont **le père** exerçait l'une ou l'autre activité agricole 6 mois **avant la conception** avec un RR de 8.8 (7 cas et 5 contrôles); de même, **le risque était 6 fois plus élevé chez les enfants dont le père faisait usage de pesticides** et d'engrais (RR 6.1). La prise de poison et l'overdose de médicaments par la mère augmentait également le risque (RR : 4.4).

- L'étude de cas-contrôle de **WINN** (et al.,1992 in ZAHM et WARD,1998) a montré une faible augmentation du risque, mais non significative, pour les 208 enfants d'agriculteurs exposés **pendant leur gestation** (OR de 2.2 pour 13 cas). L'exposition des enfants à des pesticides ménagers contre les insectes hôtes des animaux de compagnie et le fait d'habiter dans une ferme pendant leur enfance ainsi que l'usage, par la mère, d'insecticides dans la maison pendant la grossesse, ont également montré une légère, mais non significative, augmentation du risque.

- L'étude de cas-contrôle de **HUM** (et al.,1998 in VALERY et al.,2002) (204), réalisée dans l'Ontario (Canada) auprès de 186 enfants et adolescents âgés de moins de 25 ans entre 1980 et 1988 et atteints d'un cancer des os a montré que le risque de sarcome d'Ewing était statistiquement significatif, avec un OR de 7.8, pour l'enfant dont la mère avait des activités à la ferme, en horticulture ou dans l'élevage pendant la période de la préconception. C'était le risque le plus élevé parmi d'autres occupations professionnelles. Les activités paternelles dans ces mêmes activités montraient également une élévation du risque, mais non statistiquement significative, pour l'ostéosarcome.

- L'étude de cas-contrôle de **BUCKLEY** (et al.,1998) (252), réalisée par le Children's Cancer Group aux USA, n'a montré aucun facteur de risque particulier ni pour les 153 enfants atteints d'un sarcome d'Ewing, ni pour les 152 enfants atteints d'un ostéosarcome (comparé à autant de témoins). Les auteurs de cette enquête ont interrogé les parents sur une série de facteurs potentiels de risque tels que les caractéristiques démographiques et physiques, les antécédents maternels, l'exposition des parents à des substances chimiques, dont les pesticides, des radiations, la prise de médicaments, le régime alimentaire, etc...

- Une étude plus récente de cas-contrôle de **VALERY** (et al.,2002) (204), réalisée en Australie entre 1991 et 1995 et axée sur les occupations professionnelles, a comparé 106 personnes âgées de moins de 40 ans et atteintes d'un sarcome d'Ewing ou d'une tumeur neuroectodermique primitive périphérique (PPNET) à 344 témoins. Les auteurs ont trouvé **un excès de cas lorsque la mère travaillait dans une ferme pendant la période de la conception et/ou de la grossesse.** L'excès était plus faible lorsque c'était le père qui travaillait dans une ferme. Le risque doublait pour les enfants lorsque la mère avait manipulé des pesticides ou le père des solvants, des graisses et des

huiles. Dans le groupe de personnes âgées de 0 à 20 ans, **le risque doublait** pour ceux qui ont toujours vécu dans une ferme et **triplait** pour les enfants dont **le père travaillait dans une ferme lors de la conception et/ou pendant la gestation** (OR : 3.5). Pour les auteurs, leurs résultats ainsi que ceux de DAIGLE, de HOLLY et de HUM supportent l'hypothèse d'une association entre le sarcome d'Ewing et le fait pour les enfants de résider dans une ferme ou d'avoir des parents occupés dans des activités agricoles.

#### 4. 2. 6. Les lymphomes

Les lymphomes sont les troisièmes tumeurs les plus communes de l'enfance; 60 % sont des LNH et leur incidence a augmenté ces dernières décennies pour des raisons largement inconnues. Cependant, l'attention se focalise sur les pesticides. Les premières études publiées pèchent par manque de précision dans leurs données et les cas de leucémies et de LNH n'ont pas été évalués séparément.

- La première enquête de cas contrôle centrée sur le LNH est celle de **BUCKLEY** (et al.,1991 in ZAHM et WARD,1998) (185). Elle rapporte des OR de 1.0, 2.2. et 2.5 pour **l'usage par la mère, pendant sa grossesse, d'insecticides dans la maison** respectivement moins d'une fois par semaine, une ou deux fois par semaine et tous les jours. L'usage **d'insecticides dans le jardin** était également associé à **un excès de cas** de LNH.

- L'étude de cas-contrôle de **LEISS** et **SAVITZ** (1995) (188) (voir paragraphe 4.2.1) a également observé des excès de cas de lymphomes chez les enfants exposés à des insecticides ménagers dans **leur maison**; cependant, cet excès n'était statistiquement significatif que pour la période d'exposition comprise entre l'âge de deux ans avant le diagnostic jusqu'au diagnostic; un OR de 1.8 a été attribué.

- L'étude de cohorte de **KRISTENSEN** et al.,1996) (190), **en Norvège** (voir paragraphe 4.2.1), confirme que, comme chez l'adulte, le LNH peut être associé à l'exposition à des pesticides chez les enfants et particulièrement chez les enfants d'horticulteurs (OR : 2.08).

- L'étude de cas-contrôle de **MEINERT** (et al.,2000) (189 b), réalisée en Allemagne de l'Ouest (voir paragraphe 4.2.1) a donné les résultats suivants pour le LNH : **l'usage fréquent d'insecticides par les deux parents dans la maison** a montré une élévation du risque pour l'exposition directe de l'enfant **dès sa naissance**; le traitement de la maison par une firme spécialisée constituait également un facteur de risque significatif (OR : 2.6). L'usage **par la mère** de pesticides (insecticides, herbicides, fongicides) **pendant** (OR : 11.8) et **après la grossesse** (OR : 7.5) augmentait également significativement le risque de LNH pour l'enfant.

- La seconde étude de cas-contrôle de **BUCKLEY** (et al.,2000) (205), initiée par "The Children's Cancer Group" (USA), avait pour objectif d'évaluer les facteurs environnementaux de risque. Les auteurs ont comparé 268 enfants atteints de LNH et de leucémie lymphomateuse à 268 contrôles. Trois périodes d'exposition ont été déterminées : 1 an avant la date du diagnostic pour les enfants âgés de plus de deux ans, 6 mois avant le diagnostic pour les enfants âgés de 1 à 2 ans et la date du diagnostic pour les enfants âgés de moins d'un an.

**Une association positive** a été observée entre le risque de LNH et l'usage **par la mère, pendant sa grossesse, d'insecticides dans la maison**; l'OR était de 2.62 pour une utilisation 1 à 2 fois par semaine; de 7.3 pour un usage plus fréquent. L'usage par la mère d'insecticides autour de la maison donnait un OR de 2.98.

**L'exposition directe** des enfants, après leur naissance, à des insecticides et/ou des herbicides, rapportée par la mère, a donné un OR de 2.35. Il y avait également une association positive mais pas significative entre le LNH et l'usage professionnel par les parents d'insecticides et d'herbicides (OR : 1.74) et le traitement des jardins par la mère (OR : 1.82).

Pour le sous-groupe des lymphomes, des associations significatives ont également été observées. Les risques les plus élevés furent observés :

- pour l'**usage d'insecticides** dans **la maison** chez les cas de lymphomes lymphoblastiques (OR : 12.5);
- pour l'exposition professionnelle des parents chez les cas de lymphomes de Burkitt (OR : 9.6);
- pour le traitement **des maisons** par **des insecticides** chez les cas de lymphomes de Burkitt (OR : 8.0) et de "grandes cellules" (OR : 6.7).

Les OR de ce sous-groupe n'ont pas été ajustés selon l'éducation et la race de la population étudiée. Pour les auteurs, leur étude apporte une évidence supplémentaire qu'il y a une association entre l'exposition aux pesticides et le risque de LNH pour les enfants.

Quelques autres pathologies ont fait également l'objet de quelques rares enquêtes : **cancer colorectal**, avec un rapport de 9 cas sur 13 pour l'exposition à des pesticides et des teneurs élevées de résidus d'organochlorés chez les 10 cas étudiés. **Maladie de Hodgkin, rétinoblastomes, ostéosarcomes, sarcomes des tissus mous**, cancer des reins, etc...Les résultats sont positifs pour les sarcomes des tissus mous et les rétinoblastomes. Les études relatives à ces cancers sont référées dans les revues "**Pesticides and Childhood Cancer**" de ZAHM et WARD (1998) (185) et "**Cancer in Children Pesticide Exposure**" de MOSES (2002) (236). Les sites Internet de ces deux revues sont référés au paragraphe 4.5.

**ZAHM** et **WARD** estiment que, même si la recherche reste limitée par le manque d'information sur les pesticides responsables, le petit nombre de sujets exposés pour certains cancers, la possibilité de facteurs biaisants, le rôle des pesticides dans les cancers de l'enfance est hautement plausible, que beaucoup de ces études montrent un risque plus élevé de cancer que chez les adultes, que les enfants sont particulièrement sensibles aux effets carcinogènes des pesticides d'autant plus qu'ils sont exposés à un cocktail de pesticides potentiellement carcinogènes contaminant la nourriture, l'eau de boisson, l'intérieur des bâtiments, l'air extérieur. Les auteurs soulignent également le rôle que peut jouer l'exposition de la mère pendant sa grossesse, de même que l'exposition des parents avant la conception. Elles estiment, en outre, que des efforts doivent être faits pour réduire l'usage de pesticides domestiques dans la maison et le jardin de même que sur les lieux publics, source majeure d'exposition pour nombre d'enfants.

Si pour **DANIELS** (et al.,1997) (206), également auteur d'une revue de 31 études épidémiologiques relatives aux divers cancers infantiles, certaines études sont criticables, il en ressort néanmoins que de fréquentes expositions des parents aux pesticides, lors de leurs activités professionnelles ou privées, se trouvent plus étroitement associées à **la leucémie infantile** et **au cancer du cerveau** que l'usage ponctuel d'un pesticide à la maison ou au jardin et que si les estimations du risque relatif sont modestes, le risque était plus élevé lorsque l'exposition était davantage détaillée et l'étude d'une plus grande précision.

Ces considérations datent des années 1997-1998. Sans prétendre disposer de toutes les études scientifiques parues depuis lors, les résultats de celles dont nous disposons restent interpellants...

Aux USA, en tout cas, les effets des pesticides sur la santé des enfants font l'objet d'inquiétudes grandissantes, notamment depuis la publication, en 1993, du rapport "**Pesticides in the Diets of Infants and Children**" de l'Académie des Sciences (National Academy of Sciences) estimant que les limites de résidus de pesticides autorisés dans l'alimentation ne pouvaient s'appliquer aux enfants car elles étaient calculées en fonction des adultes; en outre, les estimations ne prenaient pas en compte l'exposition des enfants aux pesticides utilisés dans les espaces publics et privés. L'Académie des Sciences a donc prié l'US EPA de modifier les processus d'évaluation. Ce dernier organisme s'attache donc actuellement à évaluer toutes les sources d'exposition des enfants aux pesticides (alimentation, eau, air ambiant, etc...) (**THOMAS**,1995) (207); (**LANDRIGAN** et al.,1999) (208); (**COHEN** et al.,2000) (209).



Nous présentons dans les paragraphes suivants quelques enquêtes relatives à la présence de résidus/métabolites de pesticides dans les urines d'échantillons de la population infantile et de l'air ambiant de maisons situées dans des régions agricoles ou faisant l'objet de traitements par des pesticides ménagers.

Ces résumés, très succincts, sur les teneurs devraient cependant permettre aux personnes qui l'ignoraient encore que, dès sa vie foetale, l'enfant est le réceptacle des retombées non seulement de pesticides mais de toute une série de substances neurotoxiques, persistantes comme les perturbateurs endocriniens (PCBs, dioxines, nonylphénols, phtalates, etc...) qui altèrent l'immunité et interfèrent sur la reproduction.

**Les résultats chiffrés des enquêtes qui suivent ne sont pas repris dans les résumés. Les auteurs disposant d'un site Internet sont signalés par un astérisque (\*) et leur site référencé dans la bibliographie.**

### **4. 3. Teneurs en résidus de pesticides organophosphorés chez les enfants**

Les organophosphorés, sont des dérivés de l'acide phosphorique. De toxicité variable, ils inhibent l'activité de l'enzyme acétylcholinestérase, ce qui entraîne, chez l'animal et chez l'homme, des troubles graves (musculaires, nerveux, respiratoires, cardio-vasculaires et autres) pouvant conduire à la mort. Les symptômes des intoxications aiguës, subaiguës et maladies chroniques résultant de l'exposition professionnelle aux OP ont fait l'objet d'une abondante littérature scientifique. Et des études épidémiologiques menées chez les agriculteurs ont révélé une élévation du risque de lymphomes et de leucémies.

Les organophosphorés donnent, comme métabolites, des diakylphosphates ou DAP. Cependant, en tant que biomarqueurs, ils ne permettent pas de déterminer l'exposition à un OP spécifique; en effet, six DAP (DMP, DMTP, DMDTP, DEP, DEPTP et DEDTP) sont communs à 28 OP à usage agricole et/ou ménager.

Quoique moins persistants que les pesticides organochlorés, les organophosphorés (et les carbamates) ont largement contaminé la population, contamination attestée par la présence de leurs métabolites dans les urines. Aux USA, par exemple, le **chlorpyrifos**, un insecticide très utilisé dans les cultures et les maisons, fut détecté dans 82 % des échantillons d'urine chez 993 adultes (**HILL et al.,1995**) (210). Des analyses récentes d'échantillons d'urine permettent d'observer une contamination continue de la population par des OP (**BARR et al.,2003**) (239) (\*).

Chez les enfants, une première enquête, réalisée en 1995, a permis de déceler des métabolites d'OP dans leurs urines (Agricultural Health Study, US EPA). Depuis lors, les enquêtes se succèdent :

- L'enquête de **LOEWENHERZ** (et al.,1997) (211) (\*), menée dans une région agricole de l'Etat de Washington dévolue principalement à l'arboriculture auprès des familles de 44 jeunes enfants (jusqu'à 6 ans) dont le père utilisait des pesticides (et 44 témoins), a révélé que 47 % des enfants d'utilisateurs de pesticides et 27 % des enfants de référence avaient des taux décelables de DMTP dans les urines. Les taux augmentaient chez les enfants dont le père traitait les vergers et le fait d'habiter à leur proximité. Les taux étaient significativement plus élevés chez les plus jeunes enfants.

- L'étude de **BOUDREAULT** (et al.,1997) (212), réalisée au Canada dans une région d'arboriculture (Montégérie), a également permis d'observer des concentrations appréciables de

DAP dans les urines 6 à 12 heures suivant une pulvérisation chez un groupe d'enfants (7) de pomiculteurs et chez un groupe d'enfants (23) vivant près des vergers comparées à ceux d'un groupe témoin. Les taux chez les deux premiers groupes d'enfants étaient six fois plus élevés que chez les témoins et étaient encore mesurables 7 jours après la pulvérisation. L'analyse avant la pulvérisation recelait déjà des concentrations en DAP.

- L'étude de **KOCH** (et al.,2002) (213) (\*) s'est également intéressée aux enfants d'arboriculteurs dans une région de l'Etat de Washington. Des échantillons d'urine de 44 enfants âgés de 2 à 4 ans ont été analysés pendant une année. Les teneurs en DAP étaient plus élevées lors de la saison du traitement des vergers, notamment chez les garçons. Il n'y avait pas de différence dues à l'âge ni entre les différents groupes d'enfants : ceux dont les parents étaient exposés ou non exposés et ceux résidant à proximité ou loin des vergers.

- L'étude de **FENSKE** (et al.,2000) (214 a) (\*), réalisée dans une communauté agricole de l'Etat de Washington, a comparé, pendant la saison des traitements, les doses de résidus **d'azinphos-méthyl** et **de phosmet** chez un groupe de 91 enfants, âgés de 6 ans, dont un des parents exerçait des activités agricoles (arboriculture ou agriculture) à un groupe de référence de 18 enfants résidant à plus de 400 mètres des régions traitées et dont aucun parent n'exerçait d'activités agricoles. Les valeurs médianes observées dépassaient les références (RfD) établies par l'US EPA chez 56 % des enfants d'agriculteurs (vergers et cultures); de même, elles dépassaient les DJA établies par l'OMS chez

19 % des enfants. Les valeurs moyennes étaient 4 à 9 fois plus élevées chez les enfants des arboriculteurs et agriculteurs comparées à celles des enfants de référence.

- L'étude ultérieure de **FENSKE** (et al.,2002 (214 b) (\*), réalisée dans la même région, portait sur la recherche de deux autres OP, **le chlorpyrifos** et **l'éthyl-parathion**, dans les urines et la poussière de 75 maisons. Le groupe de témoins comprenait 49 familles d'applicateurs de pesticides, 12 familles d'agriculteurs et 14 familles de référence. Le chlorpyrifos était mesurable dans les poussières de toutes les maisons et le parathion dans 41 %. Les enfants des familles d'applicateurs de pesticides présentaient les taux les plus élevés de résidus de chlorpyrifos dans les urines, suivis par ceux des familles d'agriculteurs et les enfants de référence. Le schéma était similaire pour le parathion. L'usage du chlorpyrifos dans le jardin augmentait les taux en résidus dans les urines. Des mesures ont également montré que les mains des enfants, les vêtements et les souliers des applicateurs de pesticides, ainsi que les roues des pulvérisateurs, constituent des réservoirs de résidus.

- L'étude de **CURL** (et al.,2002) (215) (\*) confirme, par des analyses de poussières et d'urine, que les pulvérisateurs et les vêtements sont des vecteurs de transmission de résidus dans la maison. Les analyses ont été effectuées dans 218 fermes de l'Etat de Washington.

- L'étude de **LU** (et al.,2001) (216) (\*) portait sur la recherche de six DAP dans des échantillons d'urine chez 110 enfants, âgés de 2 à 5 ans, résidant dans une communauté urbaine et suburbaine à Seattle (Etat de Washington). Au moins un DAP a été trouvé chez 99% des enfants au printemps et chez 92 % des enfants à l'automne. Il n'y avait pas de différences significatives selon les saisons, le sexe et les communautés. Les deux DAP dominants étaient des DMTP (diméthylthiophosphates) et des DETP (diéthylthiophosphates), des métabolites de pesticides agricoles. Les concentrations en certains DAP étaient significativement plus élevées lorsque les parents utilisaient des pesticides pour l'entretien du jardin (observation déjà relevée par FENSKE et al.,2002). L'alimentation interviendrait certainement, en partie, dans la présence de ces DAP.

- L'étude d'**ADGATE** (et al.,2001) (217) (\*), dans le Minnesota, avait pour objet la recherche de DAP dans les urines de 90 enfants, âgés de 3 à 13 ans, résidant dans des régions agricoles et non agricoles; elle a montré la présence de résidus **d'atrazine, de malathion, de carbaryl, de chlorpyrifos** dans 93 % des échantillons; les taux en chlorpyrifos étaient plus élevés chez les enfants des régions urbaines. Les métabolites du chlorpyrifos et du malathion étaient plus élevés chez ces enfants comparés à ceux observés chez des populations adultes.

- L'étude d'**APREA** (et al.,2000) (218) (\*) a observé, dans les échantillons d'urine de 195 enfants

âgés de 6-7 ans résidant **dans la ville de Sienne** (Italie), que 96 % des échantillons contenaient des DMP (diméthylphosphates) et 94% des échantillons des DMTP (diméthylthiophosphates) par comparaison avec un groupe d'adultes résidant dans la même province. Les variations dans les taux résulteraient de l'exposition à des OP destinés au traitement des "pestes" à l'extérieur et à l'intérieur des maisons.

- L'étude de **HEUDORF** et **ANGERER** (2001) (219) (\*), réalisée **en Allemagne** (Francfort) avait pour objet la recherche de résidus, dans les urines, d'insecticides de **la famille des pyréthriinoïdes** chez une population urbaine non spécialement exposée. Il n'y avait pas de différence entre les taux relevés chez les adultes et les enfants. Les taux de résidus trouvés dans cet échantillon de population allemande d'adultes et d'enfants proviendraient principalement de l'alimentation.

Quelques trop rares enquêtes se sont orientées vers la recherche de DAP dans le méconium (matières fécales contenues dans l'intestin du fœtus et expulsées après la naissance) des nouveau-nés. Nous présentons les deux études dont nous avons connaissance :

- La première enquête de **WHYATT** et **BARR** (2001) (220), menée à New-York, avait pour objet la recherche de DAP dans le méconium de 20 nouveau-nés dont les parents n'avaient pas fait usage de pesticides avant la conception. Cette analyse a montré la présence de DEP (diéthylphosphates) dans 95 % des échantillons et de DETP (diéthylthiophosphates) dans 100 % des échantillons. Les diéthylphosphates et les diéthylthiophosphates sont deux des métabolites communs **au chlorpyrifos, au diazinon, au parathion** et à quelques autres pesticides agricoles et ménagers. Chlorpyrifos et diazinon sont connus pour leurs effets sur le système neurologique et leur présence, attestée dans plusieurs enquêtes, est révélatrice d'une large contamination.

- La seconde enquête de **WHYATT** (et al.,2003) (221 a) (\*), a analysé, dans trois quartiers populaires de New-York, le plasma du cordon ombilical de 230 nouveau-nés et le sang de leur mère. Ces analyses ont montré la présence de résidus et/ou de métabolites du **chlorpyrifos, du diazinon, du bendiocarbe, du propoxur, du dicloran, du folpet, du captafol, du captane** dans 48 à 83 % des échantillons. Il y avait, pour ces pesticides, une forte corrélation entre les taux de résidus/métabolites dans le plasma de la mère et de son nouveau-né; de même, il y avait une corrélation significative entre les taux de résidus de pesticides relevés dans l'air ambiant et ceux relevés dans le plasma de la mère et de son nouveau-né. La présence de 22 autres pesticides a été décelée dans 0 à 45 % des échantillons. *L'ortho*-phénylphénol n'a pas été retrouvé dans le plasma des mères ni dans celui des nouveau-nés. Ces derniers feront l'objet d'un suivi pour mesurer les effets éventuels des pesticides sur leur développement neurocognitif. **Cette étude confirme le rapide passage transplacentaire de la mère à l'enfant de certains organophosphorés et carbamates.** Des mesures préliminaires, pratiquées **pendant le 3 ième trimestre de leur grossesse**, avaient montré un large usage d'insecticides avec des taux décelables dans l'air ambiant des maisons des futures mères. Parmi les 9 pesticides mesurés, **le chlorpyrifos, le diazinon, le propoxur** (un carbamate) et un fongicide/désinfectant, ***l'ortho*-phénylphénol** étaient présents dans 100 % des échantillons (**WHYATT** et al.,2002) (221 b) (\*).

- La récente enquête de **BARR** (et al.,2003) (238) a permis d'observer que les concentrations en DAP étaient significativement plus élevées chez les enfants âgés de 6 à 11 ans comparées à celles observées chez les adultes.

Quoique les auteurs de ces enquêtes n'aient pas mis en évidence des effets aigus d'intoxication chez les enfants (ce n'était d'ailleurs pas l'objet de leurs recherches), ils estiment nécessaire de suivre les effets à long terme. Car si l'excrétion des OP est rapide, l'exposition des enfants peut être continue et affecter sa croissance ainsi que le bon développement de son système nerveux et respiratoire. Les effets adverses de l'exposition prénatale aux OP sur le système neurologique sont bien connus chez l'animal d'expérience de même que les effets délétères sur le développement du cerveau. Malheureusement, les épidémiologistes ne se sont guère penchés sur les effets neurologiques

éventuels chez les enfants exposés à de faibles doses de ces toxiques...

Deux études, celle de **GUILLETTE** (et al.,1998) (222) et celle de **RAGHUNANDAN** (204) ont comparé le comportement d'enfants exposés à des pesticides à des enfants non exposés.

- L'étude de **GUILLETTE** a comparé le comportement d'enfants résidant dans la vallée du Yaqui (Mexique), où se pratique la culture intensive, à celui d'enfants vivant dans les zones non cultivées des contreforts. Dans la vallée, les enfants exposés à des OC, des OP et des pyréthrinoïdes, montraient moins d'endurance, une moins bonne coordination motrice, une moins bonne mémoire (à trente minutes), un comportement agressif plus fréquent.

- L'étude de **RAGHUNANDAN** a comparé deux groupes d'enfants, âgés de 4-5 ans et 8-13 ans, résidant dans 18 villages répartis dans six Etats de l'Inde et choisis pour leur usage intensif de pesticides dans la culture du coton, à un groupe d'enfants moins exposés. Les tests comparatifs ont révélé de sérieuses failles dans le développement intellectuel des enfants exposés : altération de la capacité analytique, de l'habileté motrice, déficience de la concentration et de la mémoire. Chez les enfants âgés de 4-5 ans, 86 % des tests étaient plus mauvais que chez le groupe de contrôle et chez les enfants âgés de 8-13 ans, le pourcentage s'élevait à 84.2 %. (Divia **RAGHUNANDAN**, Greenpeace India, 2004).

Une étude est en cours dans une communauté rurale de Californie conduite par le "Center for Children's Environmental Health Research" (Ecole de Santé publique de l'Université de Berkeley) auprès d'une cohorte de 500 femmes afin de suivre, pendant trois ans, les effets adverses potentiels de l'exposition aux pesticides chez leurs enfants. Les initiateurs de cette étude espèrent que les résultats de leurs recherches contribueront à réduire l'incidence des pesticides sur la santé des enfants (**ESKENAZY** et al.,1999).

Les personnes souhaitant disposer d'une revue de la littérature scientifique sur les effets neurologiques des OP chez l'animal d'expérience liront, avec grand intérêt, l'article "**Exposure of Children to Organophosphate Pesticides and Their Potential Health Effects**" d'**ESKENAZY** (et al.,1999) <http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/1999/suppl-3/409-419/eskenazy/abstract.html>

Et celles qui souhaitent disposer d'un tableau des DAP, les métabolites communs à 20 OP, peuvent se référer à l'article "**Measurement of Organophosphate Metabolites in Postpartum Meconium as a Potential Biomarker of Prenatal Exposure : A Validation Study**" de **WHYATT** et **BARR**, 2001 (220) <http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2001:109p417-420/whyatt/abstract.html>

Un article récent présente les avantages et désavantages de différents biomarqueurs (analyse du sang, des urines, du méconium) pour le dépistage de DAP chez les enfants (**WESSELS** et al.,2003) (239) : "**Use of Biomarkers to Indicate Exposure of Children to Organophosphate Pesticides : Implications for a Longitudinal Study of Children's Environmental Health**", doi : 10.1289/ehp.6179 via <http://dx.doi.org/>

Les effets des substances chimiques sur le cerveau ont fait l'objet d'une déclaration commune d'un groupe de scientifiques : "**Chemicals and the brain**" (<http://www.monitor.net/rachel/rehw-home/html>).

Au Canada, The « **Ontario College of Family Physicians** » (OCFP), une association de quelque 6.700 médecins de familles, vient de confirmer (23 avril 2004) que la revue de la littérature scientifique implique les pesticides dans l'incidence des tumeurs cancéreuses chez les enfants. Elle demande de réduire l'usage individuel et public des pesticides. Site Internet : voir paragraphe 4.5.

Parmi les substances chimiques omniprésentes dans l'environnement, des disrupteurs hormonaux tels que des nonylphénols, des phthalates et des retardateurs de flamme bromés ont été détectés, non seulement dans l'alimentation pour les bébés (voir paragraphe 4), mais également dans le cordon ombilical, le méconium de nouveau-nés, le liquide amniotique (divers auteurs cités par **Catherine N. DOREY**, PhD. dans son rapport « **Chemicals Legacy. Contamination of the Child** », Greenpeace, UK, 2003). Rapport disponible sur le site Internet : [www.greenpeace.org.uk/toxics](http://www.greenpeace.org.uk/toxics).

#### 4. 4. Quelques enquêtes sur la rémanence des insecticides dans l'habitat

Aux USA, dans les années quatre-vingt, l'Environmental Protection Agency (US EPA) a initié un vaste programme ("Non Occupational Pesticide Exposure Study", NOPES) afin d'évaluer l'exposition des populations urbaines, suburbaines et rurales, non exposées professionnellement, à 25 composés organiques volatils (VOC) et 32 pesticides. De nombreux échantillons d'air extérieur et intérieur ont été mesurés et évalués en fonction de leur risque cancérigène. En ce qui concerne les pesticides, des organochlorés interdits depuis les années septante se retrouvaient encore régulièrement dans des échantillons (**WALLACE**,1997,1988 in **WALLACE**,1991) (223), (**WHITMORE** et al.,1994) (224). Pour les chercheurs du NOPES, quoique ces enquêtes ne permettaient pas d'évaluer le risque total de l'exposition de la population parce qu'elles n'ont pas pris en compte l'exposition dermale, ni la présence de pesticides dans la nourriture et les poussières résidentielles, **la pollution résidentielle est la plus grande menace pour la santé publique**.

Depuis lors, d'autres enquêtes se sont succédées montrant ainsi l'importance apportée par les scientifiques à cette source de pollution qui peut représenter jusqu'à 85 % de la dose journalière en pesticides respirée par l'adulte. 90 % des ménages américains font usage de pesticides et les insecticides représentent 75 % de la consommation totale. Le jeune enfant qui passe 65 à 90 % de son temps à l'intérieur de la maison est particulièrement exposé dans les familles qui font un usage régulier d'insecticides. Des analyses ont révélé que les teneurs en résidus provenant des tapis étaient plus élevées que celles présentes dans l'air extérieur et l'alimentation. Dans certains foyers, l'ingestion de poussières provenant des tapis constituait une quantité substantielle de l'exposition totale des enfants (**LEWIS** et al.,1994) (225), (**WHITMORE** et al.,1994) (224).

L'énumération de toutes ces enquêtes, réalisées aux USA, serait fastidieuse... Aussi, nous nous bornons à citer les plus représentatives :

- L'enquête de **ROBERTS** et **CAMANN** (1989) (226) réalisée dans 4 maisons à Seattle a révélé la présence dans les poussières d'aspirateurs d'organophosphorés et de carbamates : **chlorpyrifos, propoxur, carbaryl**; le chlorpyrifos et le carbaryl avaient été pulvérisés 6 mois auparavant...

Des résidus d'organochlorés ont été également retrouvés; ils proviendraient probablement du sol contaminé autour des maisons et ont résisté à de nombreux passages d'aspirateur... Cette persistance d'OC dans les tapis est confirmée par l'enquête de **LEWIS** (et al.,1994) (225) qui trouva 23 pesticides dans les poussières des 9 maisons ayant fait l'objet d'analyses; le nombre de pesticides, par maison, s'élevait de 8 à 18.

- L'enquête de **BERTEAU** et **MENGLE** (1986) (227) a révélé que l'enfant, légèrement habillé et rampant sur des tapis ingérait, par les mains, par inhalation et par absorption dermique des doses de résidus de pesticides (**chlorpyrifos, dichlorvos, propoxur**) suffisantes pour produire une réaction toxique.

- L'enquête de **LEWIS** (et al.,1994) (225) axée sur la recherche des 32 pesticides pointés par le programme NOPES a retrouvé dans 114 échantillons de poussières, prélevés dans 9 maisons, pas moins de 23 pesticides différents (des OP, des carbamates, des pyréthriinoïdes) et toujours des organochlorés, particulièrement dans les vieilles maisons. Cette enquête, comme d'autres, confirme

la persistance des pesticides dans les tapis. LEWIS avait déjà estimé, en 1989, que l'enfant ingérant des poussières en provenance des sols et des poussières courait un risque potentiel 12 fois plus élevé que l'adulte.

- L'enquête de **FENSKE** (et al.,1990) (228) a mesuré la persistance du **chlorpyrifos** après pulvérisation à la bombe (spray) de chambres. Après ventilation, diverses analyses ont permis d'observer que les doses totales absorbées un jour après l'application de cet insecticide dépassaient de 2.5 à 5 fois la NOAL (No Observable Effect Level); après 2 jours, elle la dépassait de 1.2 à 1.8 fois. L'absorption dermale représentait 68 % de la dose totale d'absorption. Les analyses ont également montré que, même après ventilation, les doses à 25 centimètres du sol (zone de respiration d'un enfant courant à "quatre pattes"), restaient élevées. En appliquant le facteur de sécurité de 10, les doses dépassaient de 10 à 50 fois la RfD.

- L'enquête de **SIMCOX** (et al.,1995) (229) a analysé le sol et l'air résidentiel chez 26 familles d'agriculteurs, 22 familles de travailleurs agricoles et 11 familles de référence dans une région d'arboriculture. Comme attendu, les plus hautes concentrations en OP dans le sol et l'habitat ont été mesurées chez les familles d'agriculteurs et de travailleurs agricoles. Cependant des résidus d'OP se retrouvaient également chez les familles de référence, notamment l'azinphos méthyl, très utilisé en arboriculture. Pour les enfants, le fait d'habiter dans une ferme ou près d'un site traité aux pesticides, l'expose à respirer des pesticides agricoles qui ne sont pas dosés pour un usage ménager.

- L'enquête de **GURUNATHAN** (et al.,1998) (230) (\*) s'est focalisée sur la rémanence du **chlorpyrifos** sur les jouets (peluches et jouets en plastique) et le mobilier après le traitement d'une chambre par une firme spécialisée. Deux semaines après le traitement, l'analyse des jouets a montré que ceux-ci constituaient de véritables "réservoirs" de résidus alors qu'ils ont été placés dans la chambre une heure après le traitement. Suivant les scénarios (exposition minimale ou maximale), un enfant âgé de 3-6 ans qui joue avec ses jouets, porte ses mains à la bouche (l'humidité joue un rôle dans la persistance d'un produit), les doses de références sont dépassées de 21 à 119 fois. Pour mémoire, les jouets en PVC peuvent contenir des phtalates qui sont des perturbateurs du système endocrinien. Cette étude, est disponible sur le site du NIEHS (The National Institute for Environmental Sciences) : <http://ehpnt.niehs.nih.gov/docs/1998/106p9-16gurunathan/abstract.htm/>

- L'enquête de **NISHIOKA** (et al., 2001) (231) (\*) s'est intéressée à la distribution et à la rémanence de l'**herbicide 2,4-D** dans des maisons après le traitement du gazon. Des mesures de l'air ambiant et du mobilier dans 11 maisons habitées et de 2 maisons inoccupées une semaine avant le traitement et une semaine après le traitement des pelouses ont montré que cet herbicide était détecté dans l'air résidentiel et sur le mobilier dans toutes les maisons. L'introduction se faisait principalement par le va-et-vient de chiens et le transport de résidus à l'intérieur via les souliers et les vêtements de l'applicateur. Les tapis, les tables et les tentures contenaient les plus hauts taux en résidus. Divers scénarios ont été proposés pour estimer l'exposition des enfants suivant leurs activités. Avant le traitement, suivant le scénario d'une exposition maximale d'un enfant, la principale source de résidus de 2,4-D provenait de l'alimentation (66 %) et l'ingestion de résidus dans les poussières était estimée à 30 %. Après le traitement, la principale source de résidus provenait de l'inhalation de poussières (76 %) et la source alimentaire ne représentait plus que 14 %.

- L'enquête de **LEE** (et al.,2002) (232) (\*) a évalué le risque de cancer et de troubles neurologiques de l'inhalation de 20 pesticides (des fumigants, des insecticides, des fongicides, des herbicides) dans une communauté de Californie. L'exposition a été estimée égale ou supérieure aux doses de références pour le risque de troubles neurologiques pour l'exposition aux fumigants pour 50 % de la population (enfants de plus de 12 ans et adultes). Pour le **chlorpyrifos**, la dose de référence était dépassée pour 50 % des enfants. Pour le risque de cancer, le 1,3 dichloropropène (un fumigant actuellement interdit et classé dans la catégorie des cancérigènes humains probables par l'US EPA) dépassait les doses de références pour 50 % de la population; le **médithathion** (un insecticide classé dans la catégorie des cancérigènes humains possibles) et le **molineate** (un herbicide classé également dans la catégorie des cancérigènes humains possibles) dépassaient les doses sans risque pour 25 % de la population.

- L'enquête de **GREISER** (et al.,1995) (233) réalisée **en Allemagne** chez un groupe d'habitants de Mûnchehagen retient l'intérêt : l'usage d'insecticides en milieu résidentiel n'est pas l'apanage des seuls américains...Plus de 50 % des habitants interrogés avouaient l'usage d'insecticides, en majorité des pyrêthriinoïdes, pour lutter contre les insectes volants. Des taux préoccupants **de propoxur, de chlorpyriphos et de tétrachlorvinphos** ont été détectés dans les poussières.

- L'enquête de **FRIEDICH** (et al.,1998) (234) également menée en Allemagne dans 1.650 foyers durant les années 1985/86 et 1990/91 confirme l'usage très répandu de **la perméthrine et du pipéronyl butoxide** (un synergiste) et de leur grande stabilité dans les poussières, les tapis et moquettes.

**Le chlorpyriphos**, un insecticide organophosphoré très utilisé aux USA tant pour l'usage agricole que pour l'usage des particuliers, a fait l'objet de plusieurs publications scientifiques. L'une d'elle a retenu notre attention, celle de l'équipe du Professeur Abou DONIA (Duke University Medical Center, Durnham, Caroline du Nord) qui a mis en évidence une extraordinaire potentialisation des effets sur le système nerveux du chlorpyriphos combiné avec de la perméthrine et du DEET (un répellant contre les insectes) qui administrés séparément sont sans effet sur l'animal d'expérience. Cette étude confirme les observations d'autres études montrant la synergie qui peut exister entre les différentes matières actives et les adjuvants entrant dans la composition d'un produit commercial et qui analysés séparément ne montrent pas d'effets toxiques.

Suite aux nombreux cas d'intoxication, notamment chez les enfants, et aux enquêtes scientifiques sur la rémanence de cet insecticide, l'US EPA envisage l'interdiction de sa formulation sous forme de spray. Cet insecticide est agréé en Belgique pour l'usage des particuliers.

Les personnes intéressées par les toxicités de cet organophosphoré liront, avec intérêt, l'article de Devra Lee **DAVIS** et A. Karim **AHMED**, membres du World Ressources Institute, "**Exposures from Indoor Spraying of Chlorpyriphos Pose Greater Health Risk to Children than Currently Estimated**", article disponible sur le site Internet :

[http://epinet1.niehs.nih.gov/docs/1998/106p299-301\\_davis/abstract.html](http://epinet1.niehs.nih.gov/docs/1998/106p299-301_davis/abstract.html)

Et l'article d'**ALDRIDGE JE** (et al.,2003), « **Developmental Exposure to Chlorpyriphos Elicits Sex-Selective Alteration of Sterotonergic Synaptic Function in Adulthood : Critical Periods and Regional Selectivity for Effects on the Serotonin Transporter, Receptor Subtype and Cell Signaling** », disponible sur le site doi.1289/ehp.7613 via <http://dx.doi.org/>

#### **4. 5. Programmes de prévention en faveur des enfants**

Aux USA, face à la carence de données scientifiques sur les séquelles de l'exposition chronique aux pesticides organophosphorés sur le développement neurologique pendant la gestation et la période post-natale des jeunes enfants, face aux effets des disrupteurs endocriniens, les scientifiques attachés à des universités, à des écoles de médecine, d'hygiène et de santé publique ont initié des programmes de recherches centrés sur ces substances. Ces programmes, et autres articles relatifs aux enfants, de même que les revues de ZAHM et WARD et de MOSES sont disponibles sur les sites Internet suivants :

- "**Pesticides and Chilhood Cancer**", revue (**ZAHM and WARD**, 1998),

[http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/1998/Suppl-3/893-908\\_zahm/abstract.html](http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/1998/Suppl-3/893-908_zahm/abstract.html)

- "**Cancer in Children and Exposure to Pesticides, Summary**", revue (**MOSES**, 2000),

[www.pesticides.org/pesticides](http://www.pesticides.org/pesticides)

- "**Pesticides and Chilhood cancers**", revue (**DANIELS** et al.,1997), Environ Health Perspect, 105(10) : 1068-1067, <http://ehis.niehs.nih.gov>

- "Agricultural Use in California : Pesticide Prioritization, Use Densities, and Population Distribution for a Childhood Cancer Study"** (GUNIER et al.,2001), Environ Health Perspect, 109 : 1071-1078, [http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2001/109p1071-1078\\_gunier/abstract.html](http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2001/109p1071-1078_gunier/abstract.html)
- **"Identifying Populations Potentially Exposed to Agricultural Pesticides Using Remote Sensing and a Geographic Information System"** (WARD et al.,2000), Environ Health Perspect, 108 : 5-12, [http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2000/108p5-12\\_ward/abstract.html](http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2000/108p5-12_ward/abstract.html)
- **"Historical Pesticide Exposure in California Using Pesticide Use Reports and Land-Use Surveys : An Assessment of Misclassification Error and Bias"** (RULL and RITZ, 2003), Environ Health Perspect, 111 : 1582-1589, doi :10.1289/ehp.6118 via <http://dx.doi.org/>
- **"Children's Health and the Environment : A New Agenda for Prevention Research"** (LANDRIGAN et al.,1998), Environ Health Perspect, 106 (Suppl 3) : 787-794 [http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/1998/suppl-3/787-794\\_landrigan/abstract.html](http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/1998/suppl-3/787-794_landrigan/abstract.html)
- **"Assessing the Effects of Endocrine Disruptors in the National Children's Study"** (LANDRIGAN et al., 2003), Environ Health Perspect, 111 : 1678-1682 doi :10.1289/ehp.5799 via <http://dx.doi.org/>
- **"Developmental Neurotoxicology of Endocrine Disruptors and Pesticides : Identification of Information Gaps and Research Needs"** (TILSON,1998), Environ Health Perspect, 106(Suppl 3) : 807-811, [http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/1998/suppl-3/807-81\\_tilson/abstract.html](http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/1998/suppl-3/807-81_tilson/abstract.html)
- **"Exposure Assessment for Endocrine Disruptors : Some Considerations in the Design of Studies"** (RICE et al., 2003), Environ Health Perspect, 111 : 1683-1690 doi : 10.1289/ehp.5798 via <http://dx.doi.org/>
- **"An Approach to Assessment of Endocrine Disruption in the National Children's Study"** (LONGNECKER et al., 2003), Environ Health Perspect, 111 : 1691-1697 doi : 10.1289/ehp.5800 via <http://dx.doi.org/>
- **"Vulnerability of Children and the Developing Brain to Neurotoxic Hazards"** (WEISS, 2000), Environ Health Perspect, 108 : 375-381 [http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2000/suppl-3/375-381\\_weiss/abstract.html](http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2000/suppl-3/375-381_weiss/abstract.html)
- **"Mechanisms Underlying Children's Susceptibility to Environmental Toxicants"** (FAUSTMAN et al., 2000), Environ Health Perspect, 108(Suppl 1) : 13-21 [http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2000/suppl-1/13-21\\_faustman/abstract.html](http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2000/suppl-1/13-21_faustman/abstract.html)
- **"Mental Retardation and Developmental Disabilities Influenced by Environmental Neurotoxic Insults"** (SCHROEDER, 2000), Environ Health Perspect, 108(Suppl 3) : 395-399 [http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2000/suppl-3/395-399\\_schroeder/abstract.html](http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2000/suppl-3/395-399_schroeder/abstract.html)
- **"Molecular Epidemiology Studies on Occupational and Environmental Exposure to mutagens and Carcinogens, 1997-1999"** (SRAM et BINKOVA, 2000), Environ Health Perspect, 108(Suppl 1) : 57-70, [http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2000/suppl-1/57-70\\_sram/abstract.html](http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2000/suppl-1/57-70_sram/abstract.html)

**Quelques articles relatifs à l'évaluation des risque pour l'enfant exposés à une série de substances toxiques (extraits d'une "Mini-Monographie" éditée, en 2003, dans la revue Environmental Health Perspectives)**

- **"Children's Health and the Environment : Public Health Issues and Challenges for Risk Assessment"**, (LANDRIGAN et al.), doi :10.1289/ehp.6115 via <http://dx.doi.org/>
- **"Incorporating Children's toxicokinetics into a risk Framework"**, (GINSBERG et al.), doi :10.1289/ehp.6013 via <http://dx.doi.org/>
- **"Hazard Identification and Predictability of Children's Health Risk from Animal Data"**, (La Ronda et al.), doi : 10.1289/ehp.6014 via <http://dx.doi.org/>
- **"A Framework for Assessing Risks to Children from Exposure to Environmental Agents"** doi : 10.1289/ehp.6182 via <http://dx.doi.org/>



## Et quelques conférences en Europe :

- "**Les produits chimiques sur la sellette**", conférence d'ONG à Copenhague, 2000. Document de synthèse disponible sur le site Internet : [www.ecocouncil.dk](http://www.ecocouncil.dk)
- "**Applicability of the ADI to infants and children**", texte du colloque organisé en 1997 par l'ISLI (International Life Sciences Institute) Europe et l'US EPA et paru dans Food Addit Contam, 15 : 1-9 (CLAYTON et al.,1998)
- "**Children in their environment : vulnerable, valuable and at risk**", Conférence de Londres, 1999, WHO, Regional Office for Europe, European Environment Agency
- "**Children's Health and Environment : A Review of Evidence**", WHO Regional Office for Europe, European Environment Agency, 2002

### **World Health Organization,**

European Centre for Environment and Health, Rome Operational Division, Via Francesco Crispi, 10

I - 00187 Rome. Tel : (39) 06 48 77 51. Fax : (39) 06 48 77 599

Internet : <http://www.euro.who.int/ecehrome>

### **European Environment Agency**

Kongens Nytorv, 6. DK - 1050 Copenhagen K

Tel : (45) 33 36 71 00. Fax : (45) 33 36 71 99. Internet : <http://www.eea.eu.int>

## Associations se préoccupant de la santé de l'enfant

### - **Partnership for Children's Health and the Environment**

Site Internet : <http://www.partnersforchildren.org/>

### - **The Ontario College of Family Physicians.** Site Internet :

[http://www.ocfp.on.ca.English/OCPF/Communications/Current Issues/Pesticides/default.asp?s=1](http://www.ocfp.on.ca.English/OCPF/Communications/Current%20Issues/Pesticides/default.asp?s=1)

L'OCFP vient de réaliser une revue de la littérature scientifique parue depuis 1992 et relative à l'impact des pesticides sur la santé humaine : « **Systematic Review of Pesticides Human Health Effects** » (188 pages). **A consulter en priorité !**

## Registres des cancers de l'enfant :

- **Cancer chez l'enfant**, Registre National du Cancer, 1998, Fédération Belge contre le Cancer, Tél. : 02/733.68.68. Internet : [www.registre.du.cancer.org](http://www.registre.du.cancer.org)
- **C. MAGNANI et P. DALMASSO**, "Increasing incidence childhood leukemia in Northwest Italy", 1975-98, *Int. J. Cancer* : 105, 552-557, 2003
- **I. CROCCETTI et al.**, "Incidence and survival cancer trends in children and adolescents in the provinces of Florence and Prato (Central Italy), 1985-1997", *Tumori*, 88 : 461-466, 2002

### **Programme SEER (United States SEER Programm)**

Site Internet : <http://seer.cancer.gov.csr/1973-1999/sections.html>

## "Appel de Paris" :

### **Déclaration internationale sur les dangers sanitaires de la pollution chimique**

Nous scientifiques, médecins, juristes, humanistes, citoyens, convaincus de l'urgence et de la gravité de la situation, déclarons que :

- **Article 1** : Le développement de nombreuses maladies actuelles est consécutif à la dégradation de l'environnement

- **Article 2** : La pollution chimique constitue une menace grave pour l'enfant et pour la survie de l'Homme

- **Article 3** : Notre santé, celle de nos enfants et celle des générations futures étant en péril, *c'est l'espèce humaine qui est elle-même en danger*

**Considérant :**

...

§ 3 ...que l'exposition à certaines substances ou produits chimiques provoque une augmentation du nombre de certaines malformations congénitales;

...

§ 7... que la plupart des substances ou produits sont actuellement mis sur le marché sans avoir fait l'objet au préalable et de façon suffisante de tests toxicologiques et d'estimation des risques pour l'homme;

...

§ 9...qu'au plan toxicologique, un certain nombre de substances chimiques ou produits chimiques sont des perturbateurs hormonaux, qu'ils peuvent être cancérogènes, mutagènes ou reprotoxiques chez l'homme, ce qui signifie qu'ils sont susceptibles d'induire des cancers, des malformations congénitales et/ou des stérilités; que certaines de ces substances ou produits peuvent être en outre allergisants, induisant des maladies respiratoires, telles que l'asthme; que certains d'entre eux sont neurotoxiques, induisant des maladies dégénératives du système nerveux chez l'adulte et une baisse du quotient intellectuel chez l'homme; que certains sont immunotoxiques, induisant des déficits immunitaires, en particulier chez l'enfant, que les pesticides sont répandus volontairement en grande quantité dans l'environnement alors qu'un grand nombre d'entre eux sont des polluants chimiques toxiques pour l'animal et/ou pour l'homme et l'environnement;

§ 10...que les enfants sont les plus vulnérables et les plus exposés à la contamination par ces polluants, qu'un grand nombre de ces substances ou produits toxiques traversent la barrière placentaire et contaminent l'embryon; qu'ils se concentrent dans les tissus graisseux et se retrouvent dans le lait des mères qui allaitent, que, de surcroît, l'enfant peut ingérer ces substances ou produits et/ou inhaler un air pollué par eux, en particulier dans l'habitat;

§ 11 ...que ces substances ou produits polluants peuvent induire chez l'enfant des maladies dont celles citées au §9; qu'en particulier, un enfant sur sept en Europe est asthmatique, possiblement en raison de la pollution des villes et des habitations; que l'incidence des cancers pédiatriques est croissante depuis ces 20 dernières années dans certains pays industrialisés; qu'il résulte de ces considérations que **l'enfant est aujourd'hui en danger**;

...

**Nous appelons les décideurs politiques nationaux, les instances européennes, les organismes internationaux, en particulier l'Organisation des Nations Unies (ONU) à prendre toutes les mesures en conséquence, et en particulier :**

...

Mesure 2 : appliquer le principe de précaution vis-à-vis de tous produits chimiques pour lesquels... il existe un danger présumé grave et/ou irréversible ...sans attendre la preuve formelle d'un lien épidémiologique...

Mesure 3 : promouvoir l'adoption de normes toxicologiques ou de valeurs-seuils internationales pour la protection des personnes, basées sur une évaluation des risques encourus par les individus les plus vulnérables, c'est-à-dire les enfants, voire l'embryon.

...

Les personnes qui souhaitent souscrire à cet "**Appel de Paris**" sont invitées à consulter le site Internet : [www.artac.infolappel\\_de\\_paris/htm](http://www.artac.infolappel_de_paris/htm) ou à adresser une lettre d'adhésion à l'Association française pour la Recherche Thérapeutique Anti-Cancéreuse (A.R.T.A.C.), 57-59 rue de la Convention à 75015 Paris.

## Livres à lire :

- "The EPA children's environmental health yearbook" (US EPA,1998)
- "Pesticides, le piège se referme", François VEILLERETTE, Ed. Terre Vivante, Domaine du Raud, 38710, Mens, France, 2002, 159 pages. Tél. : 04.76.34.80.80 - "Ces maladies créées par l'homme? Comment la dégradation de l'environnement met en péril notre santé", Pr. Dominique BÉLPOMME, Ed. Albin MICHEL, 2004, 378 pages
- "La société cancérogène. Lutte-t-on vraiment contre le cancer ?", Geneviève BARBIER et Armand FARRACHI, Ed. de la Martinière, 2004,190 pages

## Les enfants et les pesticides : Que conclure ?

Même si toutes les études épidémiologiques référées dans ce dossier n'ont pas montré une augmentation statistiquement significative de l'incidence d'anomalies congénitales ou de cancers chez les jeunes enfants qui ont été exposés à des pesticides agricoles et/ou ménagers, **il est indéniable que ceux-ci sont des agents toxiques susceptibles d'affecter irrémédiablement leur devenir.**

On pourrait objecter que ces enquêtes ont été majoritairement réalisées aux USA où l'usage des pesticides agricoles et ménagers est intensif et que nous, européens, nous ne sommes guère concernés... Il n'en est rien ! Les études épidémiologiques réalisées en Allemagne, en France, en Italie, en Norvège, en Suède - encore trop peu nombreuses - ne sont pas rassurantes. Et les analyses d'urines pratiquées chez des enfants de même que celles de poussières résidentielles en Allemagne et en Italie ont révélé la présence de résidus à des niveaux inattendus... La contamination de la chaîne alimentaire reste une réalité ! Et la pluie qui nous tombe du ciel nous apporte un bel échantillon de quelque 117 pesticides (incluant 11 PCBs) comme le relèvent les analyses réalisées par le Vlaamse Milieu Maatschappij (VVM) avec encore un lot d'organochlorés, des triazines et, pour les organophosphorés, des concentrations préoccupantes en dichlorvos ("Bestrijdingsmiddelen in het regenwater in Vlaanderen", rapport over 2001, VVM). En Région Wallonne, cette pollution ne semble pas préoccuper nos responsables politiques...

En Europe, quelques scientifiques commencent tout de même à s'inquiéter de l'impact des pesticides sur la santé des enfants. C'est le cas, par exemple, des membres du Bureau Européen de l'OMS et de l'Agence Européenne de l'Environnement qui ont, eux aussi, estimé que les LRM et les DJA qui sont calculées pour les adultes, sont impropres à préserver la santé des enfants. Et, tout récemment, en Région Wallonne, le Ministre des Affaires Sociales et de la Santé a initié une campagne d'information sur la pollution intérieure via la diffusion d'un folder, "Il était une fois ma chambre, mon univers, ma santé", dans lequel il est clairement écrit : "**N'utilisez ni insecticides, ni diffuseurs de parfums dans la chambre d'un enfant...** »

**Il convient donc d'appliquer impérativement le principe de précaution lors de l'utilisation de pesticides et tout particulièrement pour celle des pesticides ménagers.**

C'est d'autant plus impératif que l'approche toxicologique classique – quoique indispensable – actuellement toujours d'application avant la mise sur le marché d'un pesticide reste insuffisante et ne tient pas compte de la vulnérabilité du fœtus ni du jeune enfant. Les toxicités d'une matière active sont considérées individuellement alors que nombre de produits contiennent plusieurs matières actives différentes qui peuvent avoir entre elles des interactions additives ou synergiques.

Les toxicités des adjuvants ne sont pas prises en compte dans l'évaluation de la toxicité d'un produit. Des tests prénataux et postnataux sur le fœtus pour détecter d'éventuelles propriétés carcinogènes, immunotoxiques et/ou perturbatrices du système endocrinien ne sont toujours pas obligatoires lors de l'agrément d'un pesticide (ou de la révision de son agrément) alors que la liste des pesticides dotés de ces propriétés s'allonge à mesure que les résultats sont publiés.

Il est inadmissible que l'industrie tente de discréditer **le principe de précaution**, inscrit dans la Déclaration de Rio sur l'Environnement et le Développement de 1992, et d'affaiblir les propositions de la Commission européenne visant à appliquer aux substances chimiques produites et vendues en Europe un système global de réglementations baptisé « REACH » (Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals). Cette proposition prévoit de subordonner l'autorisation de la commercialisation des substances chimiques à une évaluation préalable de leurs risques. Les pesticides ménagers et une série de substances potentiellement dangereuses faisant partie de l'environnement de l'enfant (phthalates, alkylphénols, ...) sont concernés par cette proposition.

Il y aura évidemment toujours quelques scientifiques "irréductibles" qui persisteront à prétendre que les études épidémiologiques ne sont pas concluantes et que les doses auxquelles les populations sont exposées sont faibles et donc sans effets. Des expériences toutes récentes révèlent cependant que ce sont justement les faibles doses qui provoquent des effets indésirables...

**Combien d'études -et quel type d'études - va-t-on encore devoir encore faire avant d'interdire les pesticides soupçonnés d'induire des malformations congénitales ou des cancers chez les enfants ? Et combien d'enfants payeront-ils encore de leur vie les alternements des responsables toujours en attente d'une preuve irréfutable ?**

## BIBLIOGRAPHIE

1. RAPPE A. Pesticides et Santé, Ed. Association Pharmaceutique Belge, Bruxelles, 1992, 484 pp.
2. VIEL JF. La santé publique atomisée. Radioactivité et leucémies : Les leçons de la Hague, LaDécouverte, Paris, 1998, 217 pp.
13. GARRY VF et al. Pesticide Applicators, Biocides, and Birth Defects in Rural Minnesota, Environ Health Perspect, 1996, 104(4) : 394-399
56. REPETTO R and BALIGA SS. Pesticides and the Immune System : The Public Health Risks, World Resources Institute, Washington DC, 1996, 5 pp.
57. CHANG KJ et al. Immunologic evaluation of patients with polychlorinated biphenyl poisoning : determination of lymphocyte subpopulation, Toxicol Appl Pharmacol, 1981, 61 : 58-63
58. ROGAN WJ et al. Congenital poisoning by polychlorinated biphenyl and their contaminants in Taiwan, Science, 1988, 241 : 334-336
59. DEWAILLY E et al. Susceptibility to Infections and Immune Status in Inuits Infants Exposed to Organochlorines, Environ Health Perspect, 2000, 108 : 205-211
60. VINE MF et al. Plasma 1,1 Dichloro-2,2-bis (*p*-chlorophenyl) ethylene (DDE) in Levels and Immune Response, Am J of Epidemiol, 2001, 221, 153 : 53-63  
<http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2001/221p53-63>
61. PORTER WP et al. Endocrine, immune and behavioural effects of aldicarb (carbamate), atrazine (triazine) and nitrate (fertilizer) mixtures at groundwater concentrations, Toxicology and Industrial Health, 1999, 15 : 150-153
62. NORDSTRÖM M et al. Concentrations of Organochlorines Related to Titers to Epstein-Barr Virus Early Antigen IgG as Risk Factors for Hairy Cell Leukemia, Environ Health Perspect, 2000, 108 : 441-445 <http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2000/108p441-445>
63. AQUAVELLA J et al. A critique of the World Resources Institute's Report "Pesticides and the Immune System : The Public Health Risks", Environ Health Perspect, 1998, 106 : 51-54  
<http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/1988/106p51-54>
64. MYERS JP and SCHETTLER T. Gaps in Pesticides Reporting Lead to Underestimates of Risk , Environ Health Perspect, 2001, 109(2) A 64
70. RUPA DS et al. Reproductive Performance in Population Exposed to Pesticides in Cotton Fields in India, Environ Research, 1991, 55 : 123-128
113. KRISTENSEN P et al. Birth Defects among Offspring of Norwegian Farmers 1967-1991, Epidemiology, 1997, 8 : 537-554
149. GARRY VF et al. Birth Defects, Season of Conception, and Sex of Children Born to Pesticide Applicators Living in the Red River Valley of Minnesota, USA, Environ Health Perspect, 2002, 110(Suppl 3) : 441-449
- 151 a. RESTREPO M et al. Plaguicidas y Flores, destruyendo la vida, Enlace, 2000, Decembre : 8-11
- 151 b. RESTREPO M et al. Prévalence of adverse reproductive outcomes in a population occupationally exposed to pesticides in Columbia, Scand J Work Environ Health, 1990, 16 : 232-238
152. GREENLEE AR et al. Risk Factors for Female Infertility in an Agricultural Region, Epidemiology, 2003, 14(4) : 429-436
- 153 a. PERERA FP et al. Molecular Epidemiologic Research on the Effects of Environmental Pollutants on the Fetus, Environ Health Perspect, 1999, 107(Suppl 3) : 451-460
- 153 b. PERERA FP et al. The Challenge of Preventing Environmentally Related Disease in Young Children : Community-based research in New York City, Environ Health Perspect, 2002, 110 : 197-204
- 153 c PEREPA FP et al. Effects of Transplacental Exposure to Environmental Pollutants on Birth

- Outcomes in a Multiethnic Population, *Environ Health Perspect*, 2003, 111 : 201-205
154. SAVITZ DA et al. Male Pesticide Exposure and Pregnancy Outcome, *Am J of Epidemiol*, 1997, 146 : 1025-1036
155. PETRELLI G et al. Reproductive male-mediated risk : Spontaneous abortion among wives of pesticides applicators, *European J of Epidemiology*, 2000, 16 : 39-33
156. ARBUCKLE TE et al. Exposure to Phenoxy Herbicides and the Risk of Spontaneous Abortion, *Epidemiology*, 1999, 10 : 752-760
157. ARBUCKLE TE et al. An Exploratory Analysis of the Effect of Pesticide Exposure on the Risk of Spontaneous Abortion in an Ontario Farm Population, *Environ Health Perspect*, 2001, 109 : 851-857
158. GARRY VF et al. Reproductive outcomes of women spouses of pesticide applicators, *J of Toxicol and Environ Health*, 2002, Part A, 65 : 769-786
159. GARRY VF et al. Male reproductive hormones and thyroid fonction in pesticide applicators in the Red River Valley of Minnesota, *J of Toxicol and Environ Health*, 2003, Part A, 66 : 965-986
160. KORRICK SA et al. Association of DDT with Spontaneous Abortion : a Case-Control Study, *Ann Epidemiology*, 2001, 11 : 491-496, Elsevier Science Inc.
161. GERHARD I et al. Chlorinated Hydrocarbons in Women with Repeated Miscarriages, *Environ Health Perspect*, 1998, 106 : 675-681
162. SELEVAN SG et al. Identifying Critical Windows of Exposure for Children's Health, *Environ Health Perspect*, 2000, 108 (Suppl 3) : 451-455
163. RESTREPO M et al. Birth defects among children born to a population occupationally exposed to pesticides in Colombia, *Scand J Work Environ Health*, 1990, 16 : 239-246
164. GARCIA AM et al. Paternal exposure to pesticides and congenital malformations, *Scand J Work Environ Health*, 1998, 24(6) : 473-480
165. GARCIA AM et al. Parental Agricultural Work and Selected Congenital Malformations, *Am J of Epidemiol*, 1999, 149 : 64-74
166. SHAW GM et al. Maternal Pesticide Exposure from Multiple Sources and Selected Congenital Anomalies, *Epidemiology*, 1999, 10 : 60-66
167. BELL EM et al. A Case-Control Study of Pesticides and Fetal Death Due to Congenital Anomalies, *Epidemiology*, 2001, 12 : 148-156
168. BELL EM et al. Case-Cohort Analysis of Agricultural Pesticide Applications near Maternal Residence and Selected Causes of Fetal Death, *Am J of Epidemiol*, 2001, 154 : 702-710
169. a SCHREINEMACHERS DM. Birth Malformations an Other Adverse Perinatal Oucomes in Four U.S. Wheat-Producing States, *Environ Health Perspect*, 2003,111 : 1259-1264  
doi : 10.1289/ehp.5830 via <http://dx.doi.org/>
169. b SCHREINEMACHERS DM. Cancer Mortality in Four Northem Wheat-Producing States, *Environ Health Perspect*, 2000, 108 : 873-881  
<http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2000/108p873-81>
170. SCHWARTZ DA et al. Parental occupation and birth outcome in an agricultural community, *Scand J Work Environ Health*, 1986, 12 : 51-54
171. SHARDEIN J-L. Chemically induced birth defect, 1985Ed. Dekker, New-York et Bâle, 879 pp.
172. SCHWARTZ DA and LOGERFO J. Congenital Limb Reduction Defects in the Agricultural Setting, *Am J of Public Health*, 1988, 78 : 65-59
173. LIN S et al. Potential parental exposure to pesticides and limb reduction defects, *Scand J Work Environ Health*, 1994 : 166-179
174. ENGEL LS et al. Maternal occupation in agriculture and risk of limb defects in Washington State, 1980-1993, *Scand J Work Environ Health*, 2000, 26(3) : 193-19
- 175 a. MUNGER RG et al. Birth Defects and Pesticides-contaminated Water in Iowa, *Am J of Epidemiol*, 1992, 136(8) : 959 (abstract)
- 175 b MUNGER RG et al. Intrauterine Growth Retardation in Iowa Communities with Herbicide-

- contaminated Drinking Water Supplies, *Environ Health Perspect*, 1997, 105 : 308-314
176. LOFFREDO CA et al. Association of Transposition of the Great Arteries in Infants with Maternal Exposures to Herbicides and Rodenticides, *Am J of Epidemiol*, 2001,153 : 529-536
177. ROWLAND AS. Pesticides and Birth Defects, *Epidemiology*, 1995, 6(1) : 6-7
178. NURMINEN T et al. Agricultural Work during Pregnancy and Selected Structural Malformations in Finland, *Epidemiology*, 1995, 6 : 23-30
179. LORENTE C et al. Maternal occupational risk factors for oral clefts, *Scand J Work Environ Health Perspect*, 2000, 26(2) : 136-145
180. CORDIER S et al. Maternal occupational exposure and congenital malformations, *Scand J Work Environ Health*, 1992, 18 : 11-17
181. SEVER LE. Looking for Causes of Neural Tube Defects : Where Does the Environment Fit In ? *Environ Health Perspect*, 1995,103(Suppl 6) : 165-171
182. SHAW et al. Maternal Occupational and Hobby Chemical Exposures as Risk Factors for Neural Tube Defects, *Epidemiology*, 1999, 10 : 124-129
183. LANDRIGAN PJ et al. Assessing the Effects of Endocrine Disruptors in the National Children's Study, *Environ Health Perspect*, 2003, 111 : 1678-1682
184. COLT JS and BLAIR A. Parental Occupational Exposures and Risk of Childhood Cancer, *Environ Health Perspect*, 1998, 106(Suppl 3) : 909-925
184. COLT JS and BLAIR A. Parental Occupational Exposures and Risk of Childhood Cancer, *Environ Health Perspect*, 1998, 106(Suppl 3) : 909-925
185. ZAHM SR and WARD MH. Pesticides and Childhood Cancer, *Environ Health Perspect*, 1998, 106(Suppl 3) : 893-908
186. LOWENGART RA et al. Childhood Leukemia and Parents' Occupational and Home Exposures, *J of the National Cancer Institute*, 1987, 79 : 39-46
187. BUCKLEY JD et al. Occupational Exposures of Parents of Children with Acute Nonlymphocytic Leukemia : A Report from the Childrens Cancer Study Group, *Cancer Research*, 1989, 49 : 4030-4037
188. LEISS JK and SAVITZ DA. Home Pesticide Use and Childhood Cancer : A Case-Control Study, *Am J of Public Health*, 1995, 85(2) : 249-252
- 189 a MEINERT R et al. Childhood leukemia and exposure to pesticides : result of a case-control study in northern Germany, *Eur. J Cancer*, 1996, 32 A : 1943-1948
- 189 b. MEINERT R et al. Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Exposure to Pesticides : Result of a Register-based Case-Control Study in Germany, *Am J of Epidemiol*, 2000, 151 : 639-646
190. KRISTENSEN P et al. Cancer in offspring of parents engaged in agricultural activities in Norway : incidence and risk factors in the farm environment, *Int J of Cancer*, 1996, 65 : 39-50
191. INFANTE -RIVARD C et al. Risk of Childhood Leukemia Associated with Exposure to Pesticides and with Gene Polymorphisms, *Epidemiology*, 1999, 10 : 481-487
192. ZAHM SH. Childhood Leukemia and Pesticides, *Epidemiology*, 1999, 10(5) : 473-475
193. FEYTING MA et al. Paternal Occupational Exposures and Childhood Cancer, *Environ Health Perspect*, 2001, 109 : 193-196
194. MA X et al. Critical Windows of Exposure to Household Pesticides and Risk of Childhood Leukemia, *Environ Health Perspect*, 2002, 110 : 955-960
195. REYNOLDS P et al. Childhood Cancer and Agricultural Pesticide Use : An Ecologic Study in California, *Environ Health Perspect*, 2002, 110 : 319-324
196. DAVIS JR. Family Pesticide Use and Childhood Brain Cancer, *Archives of Environ Contam and Toxicol*, 1993, 24 : 87-92
197. CORDIER S et al. Incidence and risk factors for childhood brain tumors in the Ile de France, *Int J of Cancer*, 1994, 59 : 776-782
198. POGODA JM and PRESTON-MARTIN S. Household Pesticides and Risk of Pediatric Brain Tumors, *Environ Health Perspect*, 1997, 105 :1214-1220
199. Van WIJNGAARDEN E et al. Parental Occupational Exposure to Pesticides and Childhood

- Brain Cancer, Am J of Epidemiol, 2003, 157 : 989-997
200. DANIELS JL et al. Residential Pesticide Exposure and Neuroblastoma, Epidemiology, 2001, 12 : 20-27
201. OLSHAN AF et al. Risk factors for Wilm's tumor, Cancer, 1993, 72 : 939-944
202. SHARPE CR et al. Parental Exposures to Pesticides and Risk of Wilms' Tumor in Brazil, Am J of Epidemiol, 1995, 141 : 210-217
203. HOLLY EA et al. Ewing's Bone Sarcoma, Paternal Occupational Exposure, and Others Factors, Am J of Epidemiol, 1992, 135 : 122-129
204. VALERY PC et al. Farm exposures, parental occupation, and risk of Ewing's sarcoma in Australia : a national case-control study, Cancer, Causes and Control, 2002, 13 : 263-270
205. BUCKLEY JD et al. Pesticide Exposures in Children with Non-Hodgkin Lymphoma, Cancer, 2000, 89 : 2315-2321
206. DANIELS JL et al. Pesticides and Childhood Cancers, Environ Health Perspect, 1997, 105(10) : 1068-1077
207. THOMAS RD. Age-specific Carcinogenesis : Environmental Exposure and Susceptibility, Environ Health Perspect, 1995, 103(Suppl 6) : 45-48
208. LANDRIGAN PJ et al. Pesticides and Inner-City Children : Exposures, Risks, and Prevention, Environ Health Perspect, 1999, 207(Suppl 3) : 431-437
209. COHEN EA et al. Children's Exposure Assessment : A Review of Factors Influencing Children's Exposure, and the Data Available to Characterize and Assess That Exposure, Environ Health Perspect, 2000, 108(6) : 475 : 486
210. HILL RH et al. Pesticide Residues in Urine of Adults Living in the United States : Reference Range Concentrations, Environmental Research, 1995, 71 : 99-108
211. LOEWENHERZ C et al. Biological Monitoring of Organophosphorus Pesticide Exposure among Children of Agricultural Workers in Central Washington State, Environ Health Perspect, 1997, 105(12) : 1344-1353 <http://ehpnet1.niehs.nih.gov>
212. BOUDREAULT D et al. L'épandage d'insecticides dans les vergers en Montérégie, Bulletin d'information en santé environnementale (BISE), Comié de santé environnementale du Québec, 1997, 8(4) : 1-4
213. KOCH D et al. Temporal Association of Children's Pesticide Exposure and Agricultural Spraying : Report of a Longitudinal Biological Study, Environ Health Perspect, 2002, 110 : 829-833  
<http://ehpnet1.niehs.nih.gov/2002/110p829-833/koch/abstract.html>
214. a FENSKE RA et al. Biologically Based Pesticide Dose Estimates for Children in an Agricultural Community, Environ Health Perspect, 2000, 108 : 515-520  
<http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2000/108p515-520/fenske/abstract.html>
214. b FENSKE RA et al. Children's Exposure to Chlorpyrifos and Parathion in an Agricultural Community, Environ Health Perspect, 2002 : 110 : 549-553  
<http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2002/110p549-553/fenske/abstract.html>
214. c FENSKE RA et al. Pre-school children's dietary exposure to organophosphates, Epidemiology, 2002, 12 : 21-28
215. CURL CL et al. Take-home exposure to organophosphates among agricultural workers and their children, Environ Health Perspect, 2002, 110(12) : A 787-792  
<http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2002/110pA787-792/curl/abstract.html>
216. LU C et al. Biological Monitoring of Organophosphorus Pesticide Exposure among Preschool Children in the Seattle Metropolitan Area, Environ Health Perspect, 2001, 109(3) : 299-303  
<http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2001/109p299-303/lu/abstract.html>
217. ADGATE JL et al. Measurement of Children's Exposure to Pesticides : Analysis of Urinary Metabolite Levels in a Probability-Based Sample, Environ Health Perspect, 2001, 109 : 583-590  
<http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2001/109p583-590/adgate/abstract.html>
218. APREA C et al. Biologic Monitoring of Exposure to Organophosphorus Pesticides in 195



- Italian Children, Environ Health Perspect, 2000, 108(6) : 521-525  
[http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2000/108p521-525\\_aprea/abstract.html](http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2000/108p521-525_aprea/abstract.html)
219. HEUDORF U and ANGERER J. Metabolites of Pyrethroid Insecticides in Urine Specimens : Current Exposure in an Urban Population in Germany, Environ Health Perspect, 2001, 109(3) : 213-217 [http://ehpnet1.niehs.nih.gov/2001/109p213-217\\_heudorf/abstract.html](http://ehpnet1.niehs.nih.gov/2001/109p213-217_heudorf/abstract.html)
220. WHYATT RM and BARR DB. Measurement of Organophosphate Metabolites in Postpartum Meconium as a Potential Biomarker of Prenatal Exposure : A Validation Study, Environ Health Perspect, 2001, 109(4) : 417-420
- 221 a WHYATT RM et al. Contemporary-Use Pesticides in Personal Air Samples during Pregnancy and Blood Samples at Delivery among Urban Minority Mothers and Newborns, Environ Health Perspect, 2003, 111 : 749-756 doi:10.1289/ehp.5768 via <http://dx.doi.org/>
- 221 b WHYATT RM et al. Residential Exposure to Pesticides during Pregnancy among a Cohort of Urban Minority Women, Environ Health Perspect, 2002, 110(5) : 507-514  
[http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2002/110p507-514\\_whyatt/abstract.html](http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2002/110p507-514_whyatt/abstract.html)
222. GUILLETTE EA et al. An Anthropological Approach to the Evaluation of Preschool Children Exposed to Pesticides in Mexico, Environ Health Perspect, 1998, 106 : 347-353
223. WALLACE LA. Comparison of Risks from Outdoor and Indoor Exposure to Toxic Chemicals, Environ Health Perspect, 1991, 95 : 7-13
224. WHITMORE RW et al. Non-Occupational Exposures to Pesticides for Residents of Two US Cities, Archives of Environ Contam and Toxicol, 1994, 26 :47-59
225. LEWIS RG et al. Evaluation of Methods for Monitoring the Potential Exposure of Small Children to Pesticides in the Residential Environment, Archives of Environ Contam and Toxicol, 1994, 26 : 37-46
226. ROBERTS JW and CAMANN DE. Pilot Study of a Cotton Glove Press Test for Assessing Exposure to Pesticides in House Dust, Bull Environ Contam Toxicol, 1989, 43 : 717-724
227. BERTEAU PE and MENGLE DC. An assessment of the hazard from pesticide absorption from indoor surface, Toxicol Letters, 1986, 31
228. FENSKE RA et al. Potential Exposure and Health Risks of Infants following Indoor Residential Pesticide Applications, Am J Public Health, 1990, 80 : 689-693
229. SIMCOX NJ et al. Pesticides in Household Dust and Soil : Exposure Pathways for Children of Agricultural Families, Environ Health Perspect, 1995, 103 : 1126-1134
230. GURUNATHAN S et al. Accumulation of Chlorpyrifos on Residential Surfaces and Toys Accessible to Children, Environ Health Perspect, 1998, 106(1) : 9-16  
[http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/1998/106p9-16\\_gurunathan/abstract.html](http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/1998/106p9-16_gurunathan/abstract.html)
- 231 a. NISHIOKA MG et al. Distribution of 2,4-D in Air and on Surfaces Inside Residences after Lawn Applications : Comparing Exposure Estimates from Various Media for Young Children, Environ Health Perspect, 2001, 109 : 1185-1191  
[http://ehpnet.niehs.nih.gov/docs/2001/109p1185-1191\\_nishioka/abstract.html](http://ehpnet.niehs.nih.gov/docs/2001/109p1185-1191_nishioka/abstract.html)
- 231 b. NISHIOKA MG et al. Measuring transport of lawn-applied herbicide acids from turf to home : correlation of dislodgeable 2,4-D turf residues with carpet dust and carpet surface residues, Environ Sci Technol, 1996, 30 : 3313-3320
232. LEE S et al. Community Exposures to Airborne Agricultural Pesticides in California : Ranking of Inhalation Risks, Environ Health Perspect, 2002, 110 : 1175-1184  
[http://ehpnet.niehs.nih.gov/docs/2002/110p1175-1184\\_lee/abstract.html](http://ehpnet.niehs.nih.gov/docs/2002/110p1175-1184_lee/abstract.html)
233. GREISER E et al. Nähe zu einer Sondermülldeponie und andere risiko-faktoren für die entstehung von leukämien, malignen lymphomen und multiplen myelomen, Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS), 1995, Bremen, 213 pp.
234. FRIEDRICH E et al. Pyrethroide im Hausstaub der deutschen Wohnbevölkerung-Ergebnisse zweier bundesweiter Querschnittstudien, Gesundheitswesen, 1998, 60 : 95-101
235. BEARD J et al. Health Impacts of Pesticide Exposure in a Cohort of Outdoor Workers, Environ Health Perspect, 2002, 111 : 724-730

236. HEACOCK H et al. Childhood Cancer in the Offspring of Male Sawmill Workers Occupationally Exposed to Chlorophenate Fungicides, *Environ Health Perspect*, 2000, 108(6) : 499-503
237. ALEXANDER FE et al. Transplacental Chemical Exposure and Risk of Infant Leukemia with MLL Gene Fusion, *Cancer Research*, 2001, 61 : 1242-1246
238. BARR DB et al. Concentrations of Dialkyl Phosphate Metabolites of Organophosphorus Pesticides in the U.S. Population, *Environ Health Perspect*, 2004, 112 : 186-200  
doi :10.1289/ehp.6503 via <http://dx.doi.org/>
- 239.a SCHÜZ J et al. Risk Factors for Pediatric Tumors of the Central Nervous System : Results From a German Population-Based Case-Control Study, *Medical and Pediatric Oncology*, 2001, 36 : 274-282
239. b SCHÜZ J et al. High birth weight and other risk factors for Wilms tumour : results of a population-based case-control study, *Eur J Pediatr*, 2001, 106 : 333-338
240. BLATTER BM et al. Maternal occupational exposure during pregnancy and the risk of *spina bifida*, *Occup Environ Medicine*, 1996, 53 : 80-86
241. WESSELS D et al. Use of Biomarkers to Indicate Exposure of Children to Organophosphate Pesticides : Implications for a Longitudinal Study of Children's Environmental Health, *Environ Health Perspect*, 2003, 111 : 1939-1946  
doi:10.1289/ehp.6179 via <http://dx.doi.org/>
242. MOSES M. Cancer in Children and Exposure to Pesticides, 2000, Pesticides Education Center, San Francisco, P.O. Box 225279
243. XIANG J et al. A geographic information assessment of birth weight and crop production patterns around mother's residence, *Environ Research*, 2000, Section A : 160-167
244. BÉLÉPOMME D. Ces maladies créées par l'homme. Comment la dégradation de l'environnement met en péril notre santé, Ed. Albin MICHEL 378 pp.
245. HOLLY EA et al. Farm and Animal Exposures and Pediatric Brain Tumors : Results from the United States West Coast Childhood Brain Tumor Study, *Cancer, Epidemiology, Biomarkers, Prevention*, 1998, 7 : 797-802
246. DE ROOS AJ et al. Parental occupation and the risk of neuroblastoma in offspring : a case-control study, *Am J Epidemiology*, 1998, 147(Suppl 11), S 86 : 341
247. FEAR NT et al. Childhood cancer and paternal employment in agriculture : the role of pesticides, *Bt. J. of Cancer*, 1998, 77(5) : 825-829
248. HUM L et al. The relationship between parental occupation and bone cancer risk in offspring, *Inter J of Epidemiology*, 1998, 27 : 766-771
249. BRADMAN A et al. Measurement of Pesticides and Other Toxicants in Amniotic Fluid as a Potential Biomarker of Prenatal Exposure : A Validation Study, *Environ Health Perspect*, 2003, 111 : 1779-1782 doi:10.1289/ehp.6259 available via <http://dx.doi.org/>
250. OLSHAN AF et al. Neuroblastoma and parental occupation, *Cancer Causes and Control*, 1999, 10 : 539-549
251. KERR MA et al. Parental occupational exposures and risk of neuroblastoma : a case-control study (United States), *Cancer Causes and Control*, 2000, 11 : 635-643
252. BUCKLEY JD et al. Epidemiology of Osteosarcoma and Ewing's Sarcoma in Childhood, American Cancer Society, 1998, 83 : 1440-1448
253. CLAVEL J et al. Incidence of childhood leukaemia and non -Hodgkin's lymphoma in France : National Registry of Childhood Leukemia and Lymphoma, 1990-1999
254. KAATSCH P et al. German case control study on childhood leukaemia - Basic considerations, methodology and summary of the results, *Klin Pädiatr*, 1998, 210 : 185-191
255. CALABRESSE EJ et al. Soil Ingestion : A Concern for Acute Toxicity in Children, *Environ Health Perspect*, 1997, 105 : 1354-1358
256. AL BITAR F. Hazardous Chemicals in Belgian House Dust, Greenpeace, Bruxelles, mars 2004

257. PEDERSEN A and HARTMANN J. The Walt Disney Company is always concerned with quality and safety, Greenpeace, Bruxelles, avril 2004
258. BARBIER G et FARRACHI A. La société cancérigène. Lutte-t-on vraiment contre le cancer ? Ed. de la Martinière, 2004, 190 pp