

Université de Montréal

**Exposition aux pesticides et risque de diabète de type 2 :
une étude au nord du Bénin (Afrique de l'Ouest)**

par

Colette Sylvie AZANDJEME

Département de Nutrition

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.) en Nutrition

Juillet 2014

Université de Montréal

Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée:

Exposition aux pesticides et risque de diabète de type 2 :
une étude au nord du Bénin (Afrique de l'Ouest)

Présentée par :

Colette Sylvie AZANDJEME,

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Irene Strychar, professeure titulaire,
Université de Montréal, Présidente-rapporteur
et Représentante du doyen de la Faculté des études supérieures et post-doctorales

Helene Delisle, professeure titulaire,
Université de Montréal, Directrice de recherche

Michèle Bouchard, professeure titulaire,
Université de Montréal, Co-directrice de recherche

Dominique Garrel, professeur titulaire,
Université de Montréal, Membre du jury

Marc Lucotte, professeur titulaire,
Université du Québec à Montréal, Examineur externe

Préface

Cette thèse porte sur l'association entre l'exposition aux pesticides, exprimée par les concentrations sériques, et la probabilité d'obésité ou de diabète. La thèse a été initiée face au constat que la prévalence du diabète, telle que rapportée par l'enquête STEP en 2008 au Bénin et par les études nationales antérieures, est plus élevée dans le département du Borgou qu'ailleurs dans le pays. La forte utilisation des pesticides a été soupçonnée au regard de l'évidence scientifique croissante. En effet, le département du Borgou et son voisin de l'Alibori constituent ceux qui produisent les plus grandes quantités de coton dans le pays. De plus, le Borgou regroupe trois zones agro-écologiques avec la production vivrière plus importante du pays. Plusieurs familles de pesticides y sont utilisées, or nous nous sommes focalisés uniquement sur les organochlorés qui ne sont plus officiellement utilisés au Bénin bien qu'une utilisation frauduleuse ne puisse être exclue. Les autres de familles de pesticides (organophosphorés, pyréthrinoides, carbamates) feront l'objet d'études ultérieures. Les organochlorés ont été priorisés en raison de leur persistance et leur potentiel toxique élevé. De ce fait, nos résultats sont donc relatifs aux pesticides organochlorés utilisés dans le passé, particulièrement dans la lutte contre les vecteurs de maladies, et non pas les autres de familles de pesticides utilisés actuellement au Bénin. La thèse visait donc à évaluer s'il y avait une association entre ces pesticides organochlorés et la probabilité d'obésité ou de diabète. Cependant, aucun lien de causalité ne peut être établi à partir de cette seule étude du fait notamment du caractère transversal de l'étude. De plus, bien qu'il y ait une association positive entre la fréquence de consommation de certains aliments et les teneurs sériques pesticides, ceci n'implique pas non plus une relation de causalité. Afin d'accroître l'évidence qu'il pourrait y avoir une relation de cause à effet entre l'exposition aux pesticides et la

probabilité d'obésité ou de diabète, il est d'abord nécessaire de montrer qu'il y a une constance d'associations de relations dose-réponse et de gradients dose-réponse dans un ensemble d'études, en plus de vérifier que les facteurs de confusion potentiels ont été contrôlés dans ces études. Des études prospectives ultérieures permettront d'approfondir ces relations.

Par ailleurs, il est certainement plus juste d'étudier l'effet de tous les polluants auxquels les humains sont exposés au lieu de celui d'un seul groupe du fait des interactions potentielles que ces différents groupes de polluants exercent les uns sur les autres. Toutefois, ceci n'est pas rationnellement faisable, l'utilisation de biomarqueurs dans les études ultérieures permettra de mieux cerner les polluants qui contribuent le plus à l'augmentation de la prévalence du diabète dans le Borgou.

Il est important de mentionner que bien qu'il existe une association entre l'exposition aux pesticides et la probabilité d'obésité ou de diabète, le mode de vie obésogène caractérisé par l'inactivité physique et une alimentation hypercalorique et non équilibrée où les apports énergétiques excèdent les besoins, et la consommation nocive d'alcool et de tabac, demeurent les principaux facteurs de risque de ces maladies métaboliques.

Les résultats obtenus dans le Borgou auraient aussi pu être comparés à ceux des autres départements comme prévus antérieurement, notamment ceux qui ne cultivent pas le coton, afin de déterminer si l'exposition plus intense aux pesticides au Borgou est le facteur contributif qui expliquerait la différence de prévalence du diabète observée dans ce département, mais ceci n'a pu être réalisé par souci de rationalité.

Au terme de cette étude, les recommandations qui puissent être formulées sont principalement :

1. la prudence quant à l'utilisation des pesticides car des effets à long terme, nocifs pour la santé sont probables,
2. la réduction de l'exposition par l'adoption des règles sécuritaires lors de la manipulation des pesticides afin de réduire la contamination de l'environnement et des humains,
3. l'utilisation adéquate des pesticides en ciblant la réduction des pratiques inadéquates qui amplifient la contamination tant de l'environnement que des humains,
4. le respect rigoureux de la réglementation existante et l'application de sanction en cas d'entrave aux interdictions,
5. le contrôle rigoureux de l'importation des pesticides dans le pays,
6. l'exploration par les décideurs d'alternatives plus sécuritaires de prévention des maladies vectorielles et de protection des cultures tout en visant à la fois l'optimisation des rendements et la protection des humains et leur environnement des effets néfastes des produits chimiques
7. la réduction des apports énergétiques visant la réduction du poids ainsi que l'augmentation de la dépense énergétique par l'activité physique constituent les principales stratégies reconnues pour leur efficacité dans la prévention du diabète. De plus, une alimentation équilibrée ainsi que l'activité physique contribue à améliorer le métabolisme et prévenir le diabète.

J'invite donc le lecteur de cette thèse à tenir compte de cette mise en garde pour une meilleure compréhension de l'œuvre et l'utilisation adéquate des observations qui y sont rapportées.

Résumé

Introduction : La présente étude explore pour la première fois en Afrique, l'association entre l'exposition aux pesticides organochlorés (POC) et le risque de diabète de type 2. L'étude se déroule dans la région du Borgou, au nord du Bénin, où l'utilisation intense de pesticides pour la culture du coton coïncide avec une prévalence élevée du diabète par rapport aux autres régions du pays.

Objectifs: 1) Décrire le niveau d'exposition de la population des diabétiques et non diabétiques du Borgou par le taux sérique de certains pesticides organochlorés ; 2) Explorer la relation entre le risque de diabète de type 2 et les concentrations sériques des POC; 3) Examiner l'association entre l'obésité globale, le pourcentage de masse grasse et l'obésité abdominale avec les concentrations sériques des POC; 4) Explorer la contribution de certaines sources d'exposition alimentaire et non-alimentaire aux concentrations sériques des POC.

Méthodes : Il s'agit d'une étude cas-témoin qui concerne 258 adultes de 18 à 65 ans identifiés par deux valeurs glycémiques capillaire et veineuse au seuil de 7 mmol/l pour les diabétiques et 5,6mmol/l pour les témoins non diabétiques. Les 129 témoins ont été appariés aux 129 cas selon les critères suivants : l'ethnie, l'âge \pm 5ans, le sexe et la localité de résidence. Les informations personnelles et celles portant sur les modes d'exposition ont été recueillies par questionnaire. Les concentrations sériques des POC ont été obtenues par chromatographie gazeuse couplée d'une spectrométrie de masse. L'obésité globale est déterminée par l'IMC \geq 30 kg/m². L'obésité abdominale est obtenue par le tour de taille selon les critères consensuels d'Alberti et al. pour la définition du syndrome métabolique. Le pourcentage de masse corporelle a été mesuré par bio-impédance électrique et été considéré comme élevé au seuil de 33% chez les femmes et 25% chez les hommes.

Résultats: En comparant les 3^{ème} et premier terciles des concentrations de *p,p'*-DDE et *p,p'*-DDT, les sujets du 3^e tercile étaient deux à trois fois plus susceptibles de présenter du diabète que ceux du 1^{er} tercile. La probabilité d'obésité abdominale ou de l'obésité générale (en contrôlant pour le statut diabétique) était accrue de trois à cinq fois dans le dernier tercile pour trois des quatre POC qui étaient détectables soit *p,p'*-DDT, β -HCH et *trans*-Nonachlore. Les facteurs socioéconomiques associés aux POC sériques sont le niveau d'éducation élevé, un meilleur revenu et la résidence en milieu urbain. Les sources d'exposition non alimentaire significativement associées aux concentrations sériques de POC étaient l'exposition professionnelle mixte (primaire et secondaire) aux pesticides et la consommation de tabac local. L'achat en opposition à l'autoproduction de plusieurs groupes de denrées alimentaire était associé à de plus fortes teneurs de POC. La fréquence de consommation hebdomadaire du poisson, des légumes, du fromage, de l'igname séchée ainsi que du mil, de l'huile de palme et de certaines légumineuses comme le soya, le néré, le niébé et le voandzou était significativement associées aux POC sériques.

Conclusion : L'étude a mis en évidence la relation entre le niveau sérique de pesticides organochlorés d'une part, du diabète ou de l'obésité d'autre part. Les concentrations de POC observées au Borgou sont assez élevées et méritent d'être suivies et comparées à celles d'autres régions du pays. Les facteurs contribuant à ces teneurs élevées sont le niveau d'éducation élevé, un meilleur revenu, la résidence en milieu urbain, l'achat et la fréquence de consommation de plusieurs aliments. La contribution du mélange des polluants auxquels les habitants de cette région sont exposés à la prévalence croissante du diabète mérite d'être examinée, notamment les pesticides utilisés actuellement dans la région pour les productions de rente et autres polluants persistants. Ces résultats contribuent à accroître les connaissances

sur les facteurs de risque émergents pour le diabète que sont des polluants environnementaux comme les pesticides. Les implications pour la santé publique sont importantes tant pour la prévention des maladies chroniques que pour la sensibilisation des autorités politiques du pays pour une politique agricole et sanitaire adéquate visant la réduction de l'exposition aux pesticides.

Mots-clés : Pesticides organochlorés, Diabète de type 2, Obésité, Bénin, Afrique.

Summary

Background: The present study examines for the first time in sub-Saharan Africa, the association between exposure to organochlorine pesticides (OCPs) and the risk of type 2 diabetes. The study took place in the Borgou area in the northern part of Benin, where the intensive use of pesticides for cotton production coincides with a high prevalence of diabetes compared to other areas of the country.

Objectives: 1) To describe in a sample of subjects with diabetes and in non-diabetic control subjects of Borgou serum levels of some OCPs; 2) To assess the relationship between the risk of type 2 diabetes and serum concentrations of OCPs; 3) To examine the association between overall obesity, the percentage of body fat and abdominal obesity with serum concentrations of OCPs; 4) To explore the contribution of some potential sources of exposure to serum concentrations of OCPs.

Methods: This is a case-control study of 258 adults aged 18 to 65 years, identified on the basis of a diabetes prevalence study. Subjects were detected by capillary and venous fasting blood glucose at the threshold of 7mmol /l for diabetic subjects and 5.6mmol / l for the controls. The 129 controls were matched with 129 cases for ethnic group, age \pm 5 years, sex and residence location. Personal data and information on potential sources of pesticide exposure were collected by questionnaire. Serum OCPs were determined by gas chromatography coupled with mass spectrometry. Overall obesity was determined by a BMI \geq 30kg/m². Abdominal obesity was defined according to waist circumference using the Alberti

et al. consensual criteria for metabolic syndrome. The percentage of body fat was measured by bioelectrical impedance and was higher at the threshold of 33% in women and 25% in men.

Results: Comparing the third and first tertiles of *p,p'*-DDE and *p,p'*-DDT serum concentrations, we observed a two to threefold higher odds ratio for diabetes. The likelihood of abdominal obesity or general obesity was three to five times higher in the upper compared to lower tertile for three of the four detected OCPs, that is: *p,p'*-DDT, β -HCH and *trans*-Nonachlor. The socioeconomic factors associated with serum OCPs are high level of education, high income and residence in urban area. The non-food sources of exposure were mixed occupational exposure (primary and secondary) and consumption of local tobacco. The food sources of exposure were purchased foods that are greater source of exposure to pesticide than self-production. The frequency of weekly consumption of fish, vegetables, cheese, dried yam as well as millet, oil palm and some legumes such as soybeans, locust bean, cowpea and Bambara groundnut was significantly associated with serum concentrations of OCPs.

Conclusion: The study highlighted the relationship between the serum level of organochlorine pesticides on the one hand, diabetes or obesity on the other. Levels of OCPs observed in Borgou are high enough and need to be monitored and compared to others areas in the country. Factors associated with high levels of OCP in Borgou are high levels of education, high income, residence in urban area, purchase and consumption frequency of several foods. The contribution of the mixture of pollutants, to the increasing prevalence of diabetes in Borgou need to be examined, especially pesticides used currently for commercial productions in agriculture and other persistent pollutants. These results contribute to increase the knowledge on emerging risk factors for diabetes that are environmental pollutants such as

pesticides. The implications for public health are important in terms of chronic diseases prevention and sensitization of national policies makers, for proper agricultural and health policy aimed at reducing exposure to pesticides.

Keywords: Organochlorines pesticides, Type2 diabetes, Obesity, Benin, Africa.

Table des matières

CHAPITRE I : INTRODUCTION	1
CHAPITRE II : ÉTAT DES CONNAISSANCES	7
2.1. Généralités sur les pesticides	8
2.1.1. Caractéristiques générales des pesticides.....	8
2.1.2. Classification des pesticides	10
2.1.3. Les pesticides organochlorés	11
2.1.4. Le DDT et ses métabolites	13
2.1.4.1. Les cyclodiènes organochlorés	14
2.1.4.2. Les hexachlorohexanes	14
2.1.5. Normes et réglementation.....	15
2.1.6. Modes d'exposition de l'homme aux pesticides.....	15
2.1.6.1. Exposition professionnelle.....	16
2.1.6.2. Exposition non professionnelle.....	17
2.1.7. Effets des pesticides sur la santé.....	18
2.1.8. Pesticides et nutrition.....	20
2.1 Article1: Growing burden of diabetes in sub – Saharan Africa: contribution of pesticides?.....	22
2.2.1. Contribution de l'auteur	22
2.2.2. Texte de l'article	23
CHAPITRE III : OBJECTIFS ET HYPOTHESES	37
3.1 Objectifs.....	38
3.2 Hypothèses de recherche et justification.....	39
3.3 Modèle conceptuel	42
CHAPITRE IV : MÉTHODOLOGIE.....	44
4.1 Cadre de l'étude	45
4.1.1 Situation géographique et démographique.....	45
4.1.2 Situation agro-économique et alimentaire	45
4.1.3 Situation sanitaire.....	47

4.1.4	Situation nutritionnelle.....	48
4.1.5	Gestion des pesticides au Bénin.....	49
4.1.5.1	Cadre réglementaire.....	49
4.1.5.2	Cadre institutionnel.....	50
4.1.5.3	Pesticides utilisés et gestion.....	51
4.2	Méthodes d'étude.....	54
4.2.1	Population et échantillon d'étude.....	54
4.2.1.1	Population source.....	54
4.2.1.2	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	54
4.2.1.3	Taille de l'échantillon.....	55
4.2.1.4	Définition des cas et sélection des sujets.....	56
4.2.2	Variables et mesures.....	59
4.2.2.1	Les variables principales.....	60
4.2.2.2	Les variables d'exposition.....	61
4.2.2.3	Autres variables indépendantes.....	64
4.2.2.4	Variables de contrôle.....	66
4.2.2.5	Les variables d'appariement.....	68
4.2.3	Déroulement de la collecte de données.....	69
4.2.3.1	Préparation de l'enquête.....	69
4.2.3.2	Recueil des informations.....	72
4.2.3.3	Prélèvements sanguins et activités de laboratoires.....	73
4.2.3.4	Autres activités.....	74
4.2.4	Saisie et analyse des données.....	75
4.2.4.1	Saisie et contrôle de la qualité des données.....	75
4.2.4.2	Analyse des données.....	75
4.2.5	Considérations éthiques.....	78
V.	RÉSULTATS.....	81
5.1.	Article 2: High serum organochlorine pesticide concentrations in diabetic subjects of a cotton producing area of the Benin Republic.....	82
5.1.1	Contribution de l'auteur.....	82

5.1.2	Texte de l'article	83
5.2.	Article3: Serum concentrations of organochlorine pesticides associated with diabetes and obesity in Northern Benin (West Africa).....	124
5.2.1.	Contribution de l'auteur	124
5.2.2.	Texte de l'article	125
VI.	RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES.....	158
6.1.	Concentrations des pesticides pour l'ensemble des sujets de l'échantillon.....	159
6.2.	Niveaux sériques des pesticides organochlorés chez les sujets non-diabétiques.....	162
6.3.	Relations entre les indicateurs d'obésité et les niveaux sériques de POC	166
6.3.1.	Les indicateurs d'obésité et les niveaux sériques de POC dans l'ensemble de l'échantillon	166
6.3.2.	Résultats complémentaires sur les indicateurs d'obésité et les niveaux sériques de POC chez les non-diabétiques	171
6.4.	Sources d'exposition et niveaux sériques de POC.....	175
6.4.1.	Sources d'exposition non alimentaires aux pesticides.....	175
6.4.1.1.	Sources d'exposition non alimentaires	175
6.4.1.2.	Utilisations professionnelles des pesticides	179
6.4.1.3.	Utilisations des pesticides chez les sujets diabétiques et les témoins.....	181
6.4.1.4.	Relation entre sources d'exposition non alimentaire et concentrations sériques de pesticides.....	183
6.4.2.	Sources d'exposition alimentaire et niveaux sériques de POC.....	185
6.4.2.1.	Description des sources d'exposition alimentaire.....	185
6.4.2.2.	Fréquence de consommation alimentaire et niveaux sériques de POC	193
6.4.2.3.	Modes d'approvisionnement et niveaux sériques de POC	195
VII.	DISCUSSION GÉNÉRALE	203
7.1.	Synthèse des principaux résultats de l'étude	204
7.2.	Le niveau élevé des métabolites du DDT chez les diabétiques et les non-diabétiques du Borgou.....	207
7.3.	Les facteurs associés aux concentrations sériques de pesticides organochlorés.....	209
7.3.1.	Mode de vie et facteurs socioéconomiques	209

7.3.2. Indicateurs d'obésité et concentration de POC.....	213
7.3.3. Sources d'exposition et concentrations sériques de pesticides.....	216
7.4. Concentrations sériques de pesticides et diabète de type 2.....	222
7.5. L'obésité : conséquence ou facteur de risque lié à l'exposition aux pesticides?.....	227
7.6. Limites de l'étude	229
VIII. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	236
Conclusion	237
Perspectives.....	239
ANNEXES.....	i

Liste des tableaux

Tableau 1: Liste des variables.....	59
Tableau 2: Synthèse des analyses statistiques faites.....	76
Tableau 3: Concentrations non ajustées des pesticides organochlorés pour l'ensemble des sujets de l'échantillon du Borgou	160
Tableau 4: Concentrations sériques des POC ajustées aux lipides totaux pour l'ensemble des sujets de l'échantillon du Borgou	161
Tableau 5: Concentrations sériques des POC ajustées aux lipides totaux chez les non-diabétiques du Borgou	162
Tableau 6: Relation entre les concentrations de pesticides organochlorés et les indicateurs d'obésité (Régression logistique).....	168
Tableau 7: Relation entre les concentrations de pesticides organochlorés et les indicateurs d'obésité chez les non diabétiques (Régression logistique).....	172
Tableau 8: Sources d'exposition non alimentaire aux pesticides en fonction du statut de diabète et selon le milieu de vie.....	178
Tableau 9: Proportion de sujets utilisant les pesticides pour des activités professionnelles .	180
Tableau 10: Proportion de diabétiques ou non-diabétiques utilisant les pesticides pour les utilisations professionnelles ou à domicile	182
Tableau 11: Association entre sources d'exposition non alimentaire et concentrations sériques de pesticides en terciles.....	184
Tableau 12: Caractéristiques des aliments sélectionnés	186
Tableau 13: Consommation, mode d'approvisionnement et fréquence de consommation d'aliments potentiellement contaminés.....	191
Tableau 14: Corrélations de Spearman entre fréquence de consommation des aliments et concentrations de pesticides.....	194
Tableau 15: Modes d'approvisionnement des aliments et concentrations de pesticides.....	196
Tableau 16: Synthèse des aliments selon la source d'exposition et l'association aux concentrations de POC.....	201

Liste des annexes

Annexe N°1 : Carte du Bénin et site de l'étude.....	ii
Annexe N°2 : les textes réglementant la gestion des pesticides au Bénin.....	v
Annexe N°3 : Protocole de prélèvement.....	v
Annexe N°4 : Performance de la méthode d'analyse pour la détection des POC dans le sérum.....	vii
Annexe N°5 : Conseils généraux pour la prévention des maladies chroniques liées à la nutrition.....	viii
Annexe N°6 : Note d'information, formulaire de consentement éclairé et questionnaire.....	ix
Annexe N°7 : Tableaux supplémentaires.....	xxix
Annexe N°8 : Autorisations éthiques.....	xxxix
Annexes N° 9 : Abrégés présentés à des conférences scientifiques.....	xliv

Liste des tableaux des articles

Article 1

Table 1: Blood Concentrations of DDT and its Metabolites in African and Non-African Countries.....	28
Table 2: Blood Concentrations of other Organochlorine Pesticides in African and Non-African Countries.....	28
Table 3: Concentrations of DDT and its Metabolites in Breast Milk in African Countries.....	29
Table 4: Concentrations of other Organochlorine Pesticides in Breast Milk in African Countries.....	29

Article 2

Table 1: Characteristics of Borgou diabetic subjects.....	111
Table 2: Adjusted serum concentrations of organochlorine pesticides in Borgou study subjects.....	113
Table 3: Linear regression of socio-economic or personal factors on organochlorine pesticides levels.....	116
Table 4: Serum concentrations of organochlorine pesticides in Borgou diabetic subjects compared with findings in other countries.....	117

Article 3

Table 1: Diabetes status (diabetic cases and non-diabetic controls) and risk factors.....	148
Table 2: Lipid-adjusted serum concentrations of organochlorine pesticides in Borgou diabetic cases and non-diabetic controls.....	150
Table 3: Organochlorine pesticide concentrations according to personal factors.....	151
Table 4: Associations between organochlorine pesticides concentrations and diabetes, as assessed by multivariate logistic regression.....	153
Table 5: Associations between organochlorine pesticide concentrations and obesity indicators, as assessed by multivariate logistic regression	155

Liste des figures

Figure 1: Structure chimique de quelques organochlorés	12
Figure 2: Modèle conceptuel de la relation entre l'exposition aux pesticides et le diabète de type 2 au nord du Bénin	43
Figure 3: Contribution des pesticides au fardeau du diabète en Afrique: mécanismes possibles	226

Liste des figures des articles

Article 1

Fig. (1). Contributing factors to the burden of diabetes in SSA.....	26
---	----

Article 3

Figure 1: Sampling method.....	156
---------------------------------------	-----

Liste des sigles et abréviations

PNLMNT : Programme National de Lutte contre les Maladies Non Transmissibles

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

DDE : Dichlorodiphényldichloroéthylène

DDD : Dichlorodiphényldichloroéthane

HCH : Hexachlorohexane

NCDs : Non Communicable Diseases

POC : Pesticides organochlorés

OCP : Organochlorine Pesticides

POP : Polluants organiques persistants

DL50 : Dose létale 50

EPI : Équipement de protection individuelle

BMI : body mass index

IMC : indice de masse corporelle

FFM : Fat-free-mass

EDTA : acide éthylène diamine tétraacétique acide éthylène diamine tétraacétique

INSPQ : Institut national de santé publique du Québec

OBEPAP : Organisation Benoise pour la Promotion de l'Agriculture Biologique

STEP: Approche STEP-Wise de l'OMS pour la surveillance des maladies chroniques

CNAC: Comité national d'accréditation et de contrôle

OMS: Organisation mondiale de la santé

LOD: Limit of detection

MAEP: Ministère de l'agriculture de l'élevage et de la pêche

Je dédie cette thèse :

*A L'Éternel DIEU, Le Créateur de Tout
l'Univers pour la grâce qui m'a été offerte de
pourvoir réaliser ce travail en Son honneur.*

*A mes feus parents Édith et Émile,
ma tante Joséphine, mes petites-filles Nérah
et Neila et tous ceux qui par leur sincère
amour me donnent sans cesse la force de
continuer à aller de l'avant.*

Remerciements

Ce travail est le couronnement de la contribution des personnes physiques et morales ci-après auxquelles j'exprime ma profonde gratitude.

Au Professeur Hélène Delisle, je n'ai pas trouvé de mot plus fort qu'un immense **MERCI** pour votre encadrement de qualité, votre rigueur et votre disponibilité permanente. Je suis très honorée d'avoir été votre étudiante et je garderai haut le flambeau des valeurs scientifiques que vous m'avez transmises. Vous pouvez être fier d'avoir fait du beau travail.

Au Professeur Michèle Bouchard : Toute ma **GRATITUDE** pour votre impressionnant investissement dans ce travail. Vous restez pour moi un grand exemple d'humilité et de compétence. Je suis honorée d'avoir fait ce parcours avec vous.

Aux Professeurs François Djrolo, Dismand Houinato : Merci d'avoir cru en moi et pour la codirection de cette thèse.

Aux Professeurs Benjamin Fayomi, Victoire Agueh et Michel Makoutode : Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir donné l'opportunité de croître.

Au Professeur Pierre Ayotte : Merci pour votre grande contribution à la qualité de ce travail

A l'Agence canadienne de développement international (ACDI), au réseau de recherche en santé environnementale (RRSE), à l'Institut de recherche en santé publique de l'université de Montréal (IRSPUM) et au Département de nutrition, je témoigne toute ma gratitude pour le financement de mes études, de la recherche et de la diffusion des résultats.

A tous les enseignants et personnel du Département de nutrition, en particulier la directrice **Professeur Irene Strychar**, je formule mon immense gratitude pour tout l'accompagnement.

A tous ceux qui ont contribué à collecter les données et en assurer la qualité, je dis merci de tout cœur: Drs Corine Houehanou et Judith Segnon, Dr Judith

Gbenoudon, M. Urbain Amegbedji, la population du Borgou, le personnel de santé et tous les enquêteurs.

A mes sœurs et frères Alain, Joelle et Enok, Guy, Yvonne, Annick, Marcel et Rita : Merci pour votre soutien permanent.

A mes sœurs-amies Judith, Francine et Célestine : Merci pour votre soutien indéfectible.

A toute ma famille, tantes, oncles, cousins, cousines, neveux et nièces : merci pour votre soutien de tout temps.

A vous qui me comblez de votre amour inconditionnel, Nadège, Adèle, Joyce, Confiance, Jaurès, Grâce, Paolo, Alex, Cyr, Otsem et Orilyn: Toute ma gratitude.

A mes collègues de Transnut et du département de Nutrition, Charles Sossa, Bélinda Elisha, Stella Videgla, Estelle Simo, Stéphanie Auguste, Koffi Alouki, Asma El-Mabchour et Eric Kouam : Merci pour votre soutien et votre disponibilité durant ce cursus.

A tous ceux qui de près ou de loin m'ont soutenu par leurs prières et leurs meilleures pensées, ainsi que ceux qui, à travers les embûches qu'ils ont posées sur mon parcours, m'ont poussé à donner le meilleur de moi-même et aller au-delà de mes limites : je témoigne ma profonde gratitude.

Aux membres du jury : Merci d'avoir bien voulu évaluer ce travail.

CHAPITRE I : INTRODUCTION

Le diabète de type 2 constitue de nos jours un réel enjeu de santé publique à l'échelle mondiale [1] car son évolution prend une allure épidémique qui n'épargne pas les pays en développement notamment ceux de l'Afrique au sud du Sahara (ASS) [2, 3]. La prévalence du diabète en ASS est estimée en 2011 à 4,5% et le taux d'accroissement d'ici 2035 est prévu pour être de 109 %, le taux le plus élevé du monde [2, 4-6]. Ce continent est aussi celui où le nombre de sous-diagnostiqués de diabète est le plus élevé du monde [7]. La même tendance s'observe en 2013 selon les nouvelles données publiées par la Fédération internationale du diabète [8].

Le diabète constitue un défi particulier pour les pays africains qui font face au double fardeau épidémiologique que constituent la persistance des maladies infectieuses et l'émergence des maladies chroniques. De même, ils doivent à la fois juguler les problèmes de santé liés à la malnutrition que ceux qui sont associés à la surnutrition. La surcharge alimentaire ou surnutrition est à la base des maladies chroniques comme le diabète, l'obésité, certains cancers et les maladies cardiovasculaires. Ce défi est d'autant plus crucial pour les pays africains que les ressources humaines, matérielles et techniques nécessaires pour une prise en charge adéquate et la prévention du diabète sont presque inexistantes. De plus le coût du traitement du diabète est très élevé et constitue un important frein à la prise en charge appropriée de la maladie. Malheureusement ce coût élevé repose presque entièrement sur l'individu qui peine déjà à subvenir à ses besoins vitaux [9-12]. Dans ces conditions, le recours aux soins est le plus tardif possible avec comme conséquence une forte prévalence de complications graves [13, 14]. De plus, le diabète vient aggraver la pauvreté des pays africains en affectant les jeunes adultes en pleine force de l'âge qui du fait de la maladie et des limitations qu'elle induit, verront réduire leur capacité à contribuer à la productivité du pays [15, 16]. Dans ces

conditions de faible accès global aux soins et de pauvreté, une large exploration des facteurs de risque du diabète s'avère cruciale afin d'orienter les interventions requises pour ralentir la progression de la maladie.

Plusieurs facteurs de risque sont décrits dans la littérature et permettent de comprendre l'étiologie multifactorielle du diabète. Ces facteurs comprennent l'âge, l'obésité et ses déterminants inhérents au mode de vie (diète hypercalorique, sédentarité, tabagisme), les prédispositions génétiques (appartenance à un groupe ethnique, diabète familial, malformations et modifications génétiques) et ceux secondaires à un état pathologique ou à une cause iatrogène [17-21]. Si l'âge et les facteurs génétiques ne peuvent être modifiés, les facteurs associés au mode de vie sont modifiables. De plus, le faible poids de naissance et la macrosomie résultant de conditions non optimales au cours de la vie intra-utérine sont d'autres facteurs de risque modifiables, aggravés par l'abondance nutritionnelle plus tard dans la vie et qui pourraient être modifiés par des interventions ciblant les femmes en âge de procréer et les enfants [22].

Des facteurs émergents tels que le stress, les altérations immunologiques, la déficience en certains micronutriments, le microbiote intestinal et les polluants chimiques sont actuellement indexés dans la pathogénèse du diabète [23]. En effet, la littérature abonde actuellement d'études explorant la contribution de divers polluants chimiques à la pathogénèse des maladies chroniques. Ainsi, les polychlorobiphényles (PCB), les dioxines, les retardateurs de flamme et les pesticides organochlorés sont les produits chimiques les plus étroitement associés au développement du diabète [24, 25]. Les pesticides organochlorés (POC) ont été largement utilisés par le passé et bien que leur usage agricole soit actuellement interdit dans le monde entier, les pays tropicaux sont pourtant autorisés à les utiliser dans la lutte contre la malaria.

Malgré cela, le Bénin, dans sa politique sanitaire a retiré les POC comme le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) des produits accrédités pour la lutte anti-vectorielle. Et pourtant ces pesticides continuent d'être frauduleusement utilisés dans le pays à l'instar de des autres pays voisins comme le Nigéria à cause de la faiblesse des frontières à contrôler l'importation des pesticides. La présence de ces POC dans l'environnement (sols, eaux, air ambiant) et le long de la chaîne alimentaire continue de se faire ressentir au fil des ans du fait de leur longue rémanence. De plus la gestion inefficace des déchets de même que les utilisations inappropriées et le faible respect des règles de sécurité vont contribuer à accroître la charge de la contamination des humains ainsi que celle de la flore et de la faune qui l'entourent.

L'effet nocif des pesticides dans l'étiologie du diabète a été démontré par un nombre croissant d'études épidémiologiques et par des essais de laboratoire sur les animaux. De plus, les comorbidités liées au diabète notamment l'obésité, le syndrome métabolique et les maladies cardiovasculaires ont été aussi associées à l'exposition aux pesticides notamment les organochlorés [23, 24, 26-28].

En Afrique, aucune étude à notre connaissance n'a exploré la relation entre le diabète et l'exposition aux pesticides, bien que plusieurs recherches se soient intéressées à la concentration de pesticides dans les fluides humains et dans l'environnement. La présente étude s'est donné pour but non seulement de mesurer la teneur sérique en pesticides organochlorés dans une région africaine mais aussi d'explorer la relation entre l'exposition aux pesticides organochlorés et le diabète de type 2. L'étude s'est déroulée au Bénin, un pays de l'Afrique de l'Ouest, plus précisément dans une région qui utilise abondamment les pesticides pour la culture du coton et où la prévalence du diabète est la plus forte que celle des

autres régions du pays. En effet la prévalence du diabète dans la région du Borgou est de 4,6% pour une moyenne nationale de 2,6% [29] or cette région est la 2^{ème} plus grande productrice de coton du pays [30-32].

Cette étude portant sur l'exploration des relations entre l'exposition aux pesticides et le risque de diabète de type 2 et ses comorbidités, contribuera à approfondir les connaissances sur les facteurs environnementaux de risque du diabète. En tant qu'une première de ce genre en Afrique, l'étude attirera l'attention des chercheurs sur la problématique des effets chroniques des pesticides sur la santé humaine. Les résultats serviront au plaidoyer auprès des décideurs en vue de les orienter vers des choix plus efficaces et l'identification d'alternatives judicieuses en vue d'atténuer l'effet de ces produits chimiques.

La présente thèse illustre bien la transdisciplinarité de la nutrition qui interagit ici avec la santé environnementale, l'endocrinologie, l'épidémiologie. L'ouvrage s'articule autour de huit sections. Après le chapitre d'introduction, le chapitre suivant présentera l'état des connaissances. Dans cette section, nous aborderons dans un premier temps les informations générales sur les pesticides. Ensuite l'épidémiologie du diabète en Afrique, le niveau d'exposition de l'environnement et des humains aux pesticides puis la littérature sur la relation entre le diabète et les pesticides sont présentés à travers un article de revue de littérature. Cet article signale le manque de données probantes en Afrique et au Bénin en particulier, sur l'exposition chronique aux POC et les conséquences à long terme, notamment l'augmentation de la prévalence des maladies cardiométaboliques. Le chapitre 3 est consacré aux hypothèses et objectifs en plus du modèle conceptuel de l'étude. La description du cadre de l'étude et celle des différentes méthodes de recherche utilisées font l'objet du chapitre 4 avant que les résultats ne soient exposés au chapitre 5 par le biais de deux articles. Ces articles viennent

combler ce gap soulevé par le premier article. Le second article présente les niveaux sériques des divers POC et les facteurs qui influencent ces taux, alors le troisième article explore la relation entre les teneurs de POC et le diabète ou l'obésité. Les résultats complémentaires sont reportés dans le chapitre 6 et portent principalement sur les sources d'exposition alimentaires et non alimentaire. Les niveaux sériques des POC chez les non-diabétiques y sont aussi présentés. La discussion générale est présentée au chapitre 7 qui précèdera la conclusion et les perspectives. Les outils de collecte de données, les autorisations et tous autres documents importants relatifs à l'étude sont présentés dans la rubrique des annexes.

CHAPITRE II : ÉTAT DES CONNAISSANCES

2.1. Généralités sur les pesticides

2.1.1. Caractéristiques générales des pesticides

Le terme « pesticide » est une appellation générique pour toutes les substances ou molécules et les produits ou formulations destinés à éliminer les organismes nuisibles, qu'ils soient utilisés dans le secteur agricole ou pour d'autres applications comme la santé publique, l'hygiène publique ou domestique, la santé vétérinaire et les surfaces non-agricoles (routes, aéroports, voies ferrées, réseaux électriques).

Les pesticides sont des produits naturels organiques ou inorganiques ou des produits chimiques de synthèse qui exercent une action de prévention, de dissuasion, de destruction ou d'inactivation sur les organismes nuisibles. Selon l'Organisation Mondiale de la santé (OMS), l'expression « pesticide » désigne toute substance ou un mélange de substances ou encore des micro-organismes, qui sont destinés à repousser, détruire ou combattre les ravageurs, y compris les vecteurs de maladies humaines ou animales, les espèces indésirables de végétaux ou d'animaux causant des dommages ou se montrant autrement nuisibles durant la production, la transformation, le stockage, le transport ou la commercialisation des denrées alimentaires, des produits agricoles, du bois et des produits ligneux ou des aliments pour animaux ; ou qui peuvent être administrés aux animaux pour combattre des insectes, des arachnidés ou d'autres endo- ou ectoparasites. Ce terme couvre aussi les substances destinées à être utilisées comme régulateurs de croissance pour les insectes ou les végétaux, comme défoliants ou comme dessiccants, les agents servant à pratiquer la mise à fruit, un éclaircissage des fruits ou à éviter leur chute prématurée; ainsi que les produits appliqués sur les cultures avant ou après la récolte pour que les denrées ne se détériorent pas pendant le stockage ou le transport. Il couvre

également les agents synergistes et phytoprotecteurs associés à certains pesticides, lorsqu'ils sont nécessaires aux bonnes performances de ces pesticides [33].

Les pesticides sont aussi utilisés à l'intérieur ou autour des habitations et prennent la dénomination de pesticides domestiques ou biocides. Ces produits que l'on retrouve généralement en vente libre incluent les serpentins fumigènes, les pulvérisateurs d'aérosols, les répulsifs contre les insectes à usage individuel, les poisons à rats, les pulvérisateurs de laque et les appâts anti-blattes, les produits contre les puces et les tiques et les colliers pour animaux domestiques traités avec un insecticide. Les pesticides utilisés en santé publique sont ceux intervenant dans la lutte contre les ravageurs, insectes, parasites, poux et ayant une importance pour la santé publique. Cette catégorie de pesticides inclut les pesticides destinés à la lutte anti-vectorielle comme la malaria.

Les pesticides se présentent sous forme d'émulsion, liquide, comprimé, suspension, poudre ou microgranulé soluble dans l'eau. Les formulations commerciales peuvent contenir une substance active ou un mélange de plusieurs substances actives de différentes classes de pesticides. Les métabolites qui sont les produits de dégradation sont bien souvent plus dangereux que la substance mère [34, 35].

Les pesticides sont présents dans presque tous les milieux de l'environnement y compris les eaux de surface, les eaux souterraines, l'air ambiant, la poussière, le sol, le brouillard, la pluie, et la glace. Les résidus de pesticides se retrouvent bien souvent dans plus de 70% des fruits et légumes, plus de 60% des échantillons de blé et de 99% de lait; ils sont également présents dans les organes de presque tous les adultes et des enfants, notamment aux États-Unis [36].

Plus de 2452 substances actives [37] et 150 000 formulations commerciales sont répertoriés dans le monde [38-40]. Cette grande variété de pesticides disponibles de nos jours rend leur classification complexe.

2.1.2. Classification des pesticides

On distingue plusieurs groupes de pesticides selon qu'ils sont classés en fonction de la cible à contrôler, du groupe chimique, de degré de toxicité, du mécanisme biologique ou de la méthode d'application. Selon les cibles à contrôler, on identifie quatre grandes familles de pesticides de synthèse à savoir les insecticides, les herbicides, les fongicides, les rodenticides et le groupe des pesticides spéciaux. Dans la famille des insecticides, on distingue les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates et les pyréthrinoïdes [41, 42]. Les organochlorés sont les plus persistants et constituent l'objet de cette thèse. Les organophosphorés sont extrêmement dangereux mais beaucoup moins persistants que les organochlorés. Ils se dégradent plus rapidement dans l'organisme et sont excrétés dans les urines [43-45]. Les carbamates ont en général une faible rémanence sauf quelques exceptions : bendiocarbe, propoxur, dioxicarbe [43]. Les pyréthrinoïdes sont très faiblement toxiques et ont une très faible rémanence. Les plus utilisés sont : cyfluthrine, cyperméthrine, lambacyalothrine, deltaméthrine, perméthrine [43]. Ce groupe de pesticides est actuellement le plus utilisé pour pallier les effets toxiques des autres groupes. Les insecticides inorganiques ou biologiques sont obtenus à partir d'extraits végétaux comme le pyrèthre, la roténone, la nicotine, le piment, le café ou le neem,

Sur la base de la dose létale médiane orale ou cutanée (DL50) des pesticides ou en fonction de leur degré de toxicité aiguë ou leur dangerosité, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe les pesticides en sept groupes: Extrêmement dangereux (Ia) - Modérément dangereux (Ib) - Faiblement dangereux (II) - Peu dangereux (III) - Ne semble pas dangereux en cas d'usage normal (U) - Fumigants non classés (FM) - Utilisation obsolète comme pesticide, non classé (O) [46].

2.1.3. Les pesticides organochlorés

Les pesticides organochlorés (POC) sont des substances chimiques dont les molécules renferment au moins une liaison carbone-chlore. Les organochlorés sont très stables, solubles dans les lipides et se dégradent très lentement. Ils peuvent donc persister pendant très longtemps dans le sol, les tissus végétaux et animaux et dans les graisses où ils s'accumulent. Leur demi-vie peut atteindre 30 ans. Cette bioaccumulation s'accompagne d'une biomagnification au fur et à mesure que l'on progresse dans la chaîne alimentaire jusqu'aux mammifères puis aux humains [43]. Ces caractéristiques ont conféré aux organochlorés, la qualification de polluants organiques persistants ou POPs. D'autres molécules qui possèdent des propriétés similaires telles que les dibenzo-p-dioxines (dioxines), les polychlorobiphényles (PCB) et les dibenzo-p-furanes (furanes) sont aussi appelés des POPs [34, 35].

Les POC sont absorbés par la peau, les voies respiratoires ou digestives. L'importance de l'absorption par une de ces voies dépend des composants du produit. L'absorption par voie intestinale est influencée par la composition du repas en gras et en fibres [47-50]. Plusieurs voies sont utilisées par l'organisme pour métaboliser les pesticides notamment la voie du cytochrome P450, celle de la conjugaison du glutathion, celle de la desalkylation ; la finalité de tous ces mécanismes complexes est la détoxification de l'organisme. L'excrétion se

fait par les selles, l'urine, le lait et très peu par les phanères (cheveux). Ainsi le métabolisme des pesticides mobilise tous les organes nobles que sont le foie, le rein et le cerveau. Lorsque le foie n'arrive pas à les biotransformer et du fait de leur liposolubilité, ils vont se stocker notamment dans le tissu adipeux, le cerveau et les autres tissus ayant une forte teneur en gras. Le stockage des POC dans les tissus adipeux est plus ou moins important en fonction du type de POC, sa structure moléculaire et sa capacité à se fixer sur les récepteurs tissulaires adipeux ou maigres et son taux de métabolisme et d'excrétion. Par ailleurs, la présence d'autres pesticides influence l'absorption soit en l'augmentant ou en le réduisant; il en est de même pour l'effet lorsque plusieurs pesticides sont en mélange pendant l'exposition ou dans l'organisme [51].

Les organochlorés sont subdivisés en trois groupes : le groupe des dérivés chlorés de l'éthane, le groupe des cyclodiènes, le groupe des hexachlorohexanes. La structure chimique d'un pesticide de chacun des trois groupes est présentée à la figure 1.

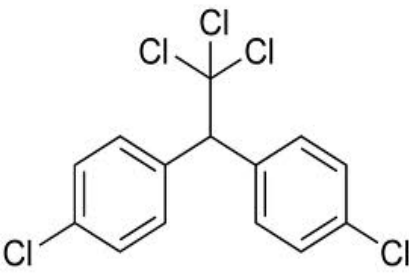
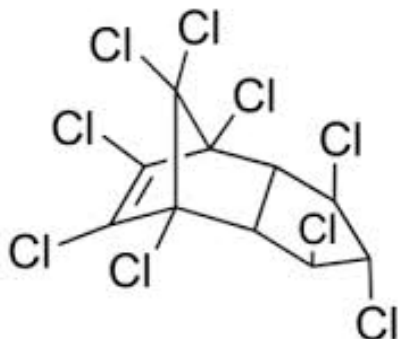
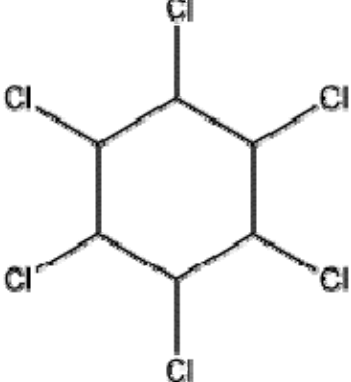
DDT (Dérivés chlorés de l'éthane)	<i>trans</i> -Nonachlore (cyclodiènes)	Hexachlorohexane
		

Figure 1: Structure chimique de quelques organochlorés

2.1.4. Le DDT et ses métabolites

Le groupe des dérivés chlorés de l'éthane est constitué du dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) et ses métabolites, le Perthane, le Métoxychlore et le Dicofol.

Le DDT dont la formule moléculaire est $C_{14}H_9Cl_5$, se présente sous sa forme pure comme une poudre cristalline blanche inodore synthétisée pour la première fois par Zeidler en 1874 mais dont les propriétés insecticides ont été découvertes en 1939 par Paul Müller. Il a été utilisé dès lors pour le contrôle des maladies vectorielles, dans l'agriculture et le traitement du bétail. De façon générale, le DDT est composé de *p,p'*-DDT (77,1%), *o,o'*-DDT (14,9%), Dichlorodiphényldichloroéthane ou *p,p'*-DDD (0,3%), *o,o'*-DDD (0,1%), *p,p'*-DDE (4,0%) et *o,o'*-DDE (0,1%) et de 3,5% de composé non identifiables. Le DDT est absorbé de façon prédominante par voie digestive et est stocké principalement dans les tissus adipeux même s'il se retrouve aussi dans le foie, le rein, le sang, le cœur et le système nerveux central. De grandes quantités peuvent ainsi être stockées dans le tissu adipeux au fil du temps. Ce stockage est plus important chez la femme car chez l'homme la biotransformation est plus rapide. De plus la race noire est plus susceptible à stocker le DDT en raison du faible taux de glucose-6-phosphate déshydrogénase spécifique à cette race. Dans l'organisme, le DDT se métabolise en *p,p'*-DDE (Dichlorodiphényldichloroéthylène) qui est son métabolite le plus persistant. Ainsi, le stockage du *p,p'*-DDE s'accroît avec le temps dans les tissus adipeux par bioaccumulation et aussi par biomagnification à travers les transformations au long de la chaîne alimentaire. Le DDT s'excrète principalement par la bile et les selles. Une petite quantité peut s'excréter dans les urines. Le lait maternel est une importante voie d'excrétion chez les femmes [51].

2.1.4.1. Les cyclodiènes organochlorés

Dans ce groupe, on distingue le chlordane et ses métabolites (α - chlordane, γ -chlordane, cis-nonachlore, trans-Nonachlore), l'heptachlore, l'aldrine, la dieldrine, l'endrine, la chlordécone, le perchlordécone, le diénochlorure et l'endosulfan avec ses 2 isomères α et β .

Parmi les métabolites du chlordane, le trans-Nonachlore est celui qui s'accumule le plus. L'endosulfan a été décrit pour la première fois en 1956. C'est une molécule très toxique qui s'excrète rapidement dans les urines et le lait maternel. Environ 20% de ses métabolites sont lipophiles et l'isomère α apparaît être le plus persistant [51].

2.1.4.2. Les hexachlorohexanes

L'hexachlorohexane (HCH) dont la formule moléculaire est $C_6H_6Cl_6$, se présente sous forme de huit isomères dont le principal est connu sous le nom de Lindane (γ -HCH). Il a été synthétisé en 1825 par Michael Faraday et a été largement utilisé dans l'agriculture et aussi dans la lutte contre la malaria. L'isomère β -HCH se stocke plus rapidement et plus longtemps que les autres. Leur métabolisme utilise des voies diverses rendant compliquée la compréhension du mécanisme de leur détoxification. L'isomère γ -HCH est plus efficacement excrété par les urines que le β -HCH [51].

Il est important de noter que la plupart des POPs sont interdits de commercialisation depuis la convention de Stockholm [52] et la liste ne cesse de s'allonger. La "dirty dozen" éliminée en 2001 est constituée des molécules suivantes : aldrine, endrine, chlordane, dieldrine, heptachlore, hexachlorocyclohexane (HCH), mirex, toxaphène, DDT (Dichlorodiéthyl-tétrachloroéthane), les PCB (polychlorobiphényles), les dioxines comme les polychlorodibenzo-para-dioxines (PCDD), les polychlorodibenzofurane (PCDF) et certains

PCB de type dioxine. A cette liste se sont ajoutés en 2009 le lindane, la chlordécone et l'endosulfan [53].

2.1.5. Normes et réglementation

Pour assurer la sécurité ou la santé des humains, des normes et une réglementation ont été mises en place. Certains indicateurs constituent des seuils de concentrations de pesticides auxquelles les humains peuvent être exposés. La Dose Journalière Acceptable (DJA), la Limite Maximale de Résidus (LMR) pour les aliments ou la concentration maximale admissible (CMA) déterminent le seuil d'exposition selon les types de pesticides ou d'aliments. Ces normes sont fixées dans le Codex Alimentarius sous la supervision du Programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUE), l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO) et l'OMS. Le respect de ces normes est assuré par les pays et divers organismes [40, 54]. Malheureusement les règlements ne sont pas toujours respectés par les producteurs qui veulent accroître leur rendement en dépit de tout.

2.1.6. Modes d'exposition de l'homme aux pesticides

La contamination aux pesticides peut s'observer dans l'exercice d'une profession (exposition professionnelle) ou dans la vie courante (exposition non professionnelle). L'alimentation est la principale source d'exposition dans la population générale.

2.1.6.1. Exposition professionnelle

L'exposition est professionnelle pour les personnes qui manipulent des pesticides au cours de la préparation, l'application et le nettoyage du matériel de traitement. L'exposition professionnelle concerne les professions telles que les agriculteurs, les horticulteurs, les jardiniers, les forestiers, les applicateurs d'insecticides en milieux résidentiels ou publics, les imprégnateurs de moustiquaires [55]. La manipulation et l'utilisation des pesticides exigent des utilisateurs, le respect des mesures de sécurité que sont les conditions d'utilisation et le port d'équipement de protection individuelle (EPI) approprié tels que gants, bottes, casque, masque, combinaison protectrice et lunettes. Chez les agriculteurs et les applicateurs de pesticides, les mesures de protection sont très codifiées nécessitant le port de matériel de protection. Les femmes enceintes et les personnes de moins de 18 ans sont exclues de ces activités. Les comportements qui contribuent à l'exposition sont le port d'EPI usagé ou contaminé pendant une durée prolongée, l'absence d'EPI, l'utilisation de technique inappropriée d'application, le non-respect de la durée du délai de retour sur les lieux contaminés. Le non-respect des règles d'hygiène telles que le lavage des mains avant le repas, le port de la main à la bouche lors des opérations pour se ronger les ongles, boire ou consommer un repas, fumer, priser ou chiquer du tabac contribuent aussi à l'exposition. L'entreposage non sécuritaire des pesticides, matériels et emballages vides, et l'utilisation des contenants à des fins domestiques augmentent aussi le risque de contamination.

Le risque d'exposition des professionnels est plus élevé lors de la phase de rinçage des appareils que pendant le mélange et l'application [56]. Malgré le port d'EPI, une faible dose de pesticide persiste sur la peau des utilisateurs après l'application de pesticides [56]. La

contamination se fait surtout par voie cutané-muqueuse notamment par la main [55, 56]; elle serait plus faible par les voies aérienne et orale [55, 57].

Par ailleurs, il importe de distinguer une exposition secondaire chez les proches des professionnels. Cette exposition se produit lorsque le professionnel rapporte son matériel de protection à domicile et n'observe pas les règles d'hygiène corporelle suffisantes avant de prendre contact avec les membres de sa famille. Ce risque est plus élevé si le stockage et la manipulation des pesticides se font à proximité du domicile [58].

2.1.6.2. Exposition non professionnelle

Ces modes de contamination concernent la population générale y compris professionnelle.

Les aliments constituent une source fréquente de contamination. Ils contiennent en général de très faibles concentrations en pesticides à condition que les limites maximales réglementaires (LMR) soient respectées. En général les concentrations sont élevées dans les feuilles, les fleurs, les fruits, les plantes oléagineuses, les grains entiers avec son, les grains germés, le beurre, les graisses, le lait en fonction de la teneur en gras, les viandes et les poissons, l'huile pressée à froid [59]. Les concentrations sont plus faibles par exemple dans les tubercules épluchés ou les fruits dont l'écorce doit être enlevée avant la consommation. Les techniques de cuisson et d'apprêt des aliments contribuent à réduire, maintenir ou élever leur teneur en pesticides. Ainsi la cuisson à la vapeur, le grillage, le fumage et la cuisson sur charbon ou au bois vont maintenir à un niveau élevé la concentration en POPs des aliments consommés alors que le lavage abondant, le blutage ou la mouture des grains, l'épluchage des fruits ou légumes, le blanchiment et la cuisson à température élevée et le raffinage des huiles sont autant de

techniques qui vont contribuer à la réduire [54, 59]. Par ailleurs, des pratiques telles que la pêche aux pesticides, la conservation des céréales et légumineuses avec des pesticides peuvent aussi contribuer à une plus grande contamination. L'eau de boisson ou celle qui entre en contact avec la peau sont aussi une source potentielle de contamination notamment les eaux de surface. Enfin, la consommation de tabac est aussi une source potentielle d'exposition surtout si le tabac est cultivé dans un environnement exposé aux pesticides [60].

2.1.7. Effets des pesticides sur la santé

Les effets des pesticides sur la santé humaine sont aigus ou chroniques en fonction de la dose interne absorbée et accumulée. Les effets sont souvent aigus, provoqués par des contaminations massives, souvent accidentelles, chez les professionnels [42]. Ces effets aigus sont spécifiques pour chaque classe de pesticides utilisés. Ils portent sur le système nerveux central et/ou périphérique par inhibition des cholinestérases pour les organophosphorés et les carbamates ou par blocage du canal sodique pour les pyréthriinoïdes de synthèse et les organochlorés [34, 42]. En dehors des manifestations aiguës (irritation, manifestations cholinergiques graves digestives, neurologiques, respiratoires, cardiovasculaires et musculaires pouvant amener à la mort) [42, 61], des effets chroniques surtout sont décrits pour les POPs. Ces manifestations sont certains cancers (pancréas, cerveau, leucémies) [62], des affections respiratoires chroniques, des affections neurologiques (baisse de mémoire, dépression, troubles neuro-comportementaux, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer) et des troubles de la reproduction et du développement embryonnaire tels que l'hypofertilité, les malformations fœtales, le faible poids de naissance, les fausses couches, les avortements spontanés et les morts fœtales [61-67]. De même, les maladies chroniques telles que

l'hypertension [68], les maladies cardiovasculaires [66, 68, 69] et le diabète ont été soupçonnées d'être associées aux pesticides. Ces effets sont expliqués par le rôle de perturbateur endocrinien de certains pesticides ou de leur potentiel cancérigène [70-75]. Pourtant la corrélation directe entre ces effets chroniques et les pesticides restent à démontrer notamment pour les populations noires africaines. En effet ces maladies suspectées sont multifactorielles; les facteurs génétiques, du mode de vie, de l'alimentation et des infections virales voire bactériennes doivent être contrôlés pour s'assurer de la contribution indépendante des pesticides dans ces maladies chroniques.

Par ailleurs, les matières actives de pesticides peuvent interagir les unes avec les autres lorsqu'elles sont mises ensemble et ceci avant ou après l'absorption. Les interactions possibles sont l'additivité, la synergie, la potentialisation, l'agonisme et l'antagoniste.

L'effet des produits mis ensemble peut être additif du type $2+3=5$ ou supra-additif (synergie ou potentialisation). La synergie s'observe lorsque l'effet de l'un ou l'autre des pesticides s'accroît avec un risque de toxicité plus grande (effet de type $3+2=8$). Les pesticides peuvent aussi interagir avec d'autres substances non toxiques (catalyseur) mais dont la présence augmente l'effet du pesticide : la potentialisation (effet de type $3+0=7$). L'effet toxique de deux produits peut être moindre que les effets toxiques des produits individuels (infra-additif). L'on peut aussi observer des effets de type infra-additif du genre antagonisme avec réduction ou annulation des effets.

2.1.8. Pesticides et nutrition

Les interactions entre les pesticides et la nutrition ont été plus décrites en relation avec l'effet carcinogène des pesticides. Il est démontré dans la littérature que la plus importante voie de contamination aux pesticides est la voie digestive impliquant les aliments comme principale source de contamination. La qualité de la surface intestinale et de son étendue influencent l'absorption des pesticides de même que la qualité de la flore intestinale et la présence des acides et enzymes gastriques [36]. La composition de l'aliment ou du bol alimentaire est déterminant sur l'importance de l'absorption interne du pesticide. En effet, une réduction de la consommation de matières grasses pourrait favoriser la régression de certains cancers en relation avec les pesticides. La quantité et la composition du gras influencent le métabolisme du pesticide [76]. En effet, certains aliments à l'instar des lipides perturbent le fonctionnement du cytochrome P450 intervenant dans le métabolisme des pesticides et autres xénobiotiques. La forte présence de lipides dans l'alimentation perturbe le métabolisme et l'élimination rendant plus toxiques ces produits à l'organisme [77-80].

Par ailleurs, certains nutriments interviennent dans le métabolisme et le transport des pesticides. Ainsi, les pesticides se lient aux protéines plasmatiques notamment aux lipoprotéines et ceci en fonction de leurs affinités. Toutefois, l'association et la dissociation de ce lien se fait rapidement, maintenant un équilibre entre les concentrations de pesticides libres et de pesticides liés aux protéines plasmatiques [36]. De plus, une carence en protéines, accroît la susceptibilité à l'intoxication aux pesticides [81].

Le stockage dans les tissus adipeux réduit la toxicité du pesticide pour l'organisme. Toutefois, la capacité du tissu adipeux est dépassée, notamment suite au processus de privation

(starvation), les pesticides notamment le DDT sont mobilisés et s'excrètent rapidement afin de prévenir l'intoxication de l'organisme. Par contre, du fait que le DDT s'élimine lentement, il produit plus d'effets toxiques qu'on aurait observés par exemple avec la dieldrine. Le même processus s'observe en cas de perte importante de poids induisant une mobilisation de grandes quantités de pesticides qui aggravent leurs effets dans l'organisme [82, 83].

2.1 Article1: Growing burden of diabetes in sub – Saharan Africa: contribution of pesticides?

Cette section portant sur l'épidémiologie du diabète et l'association entre le diabète et l'exposition aux pesticides en Afrique se présente sous la forme d'un article de revue de littérature qui s'intitule : **Growing burden of diabetes in sub- Saharan Africa: contribution of pesticides?**

L'article est publié dans la revue " Current Diabetes Review " Novembre 2013. DOI: 10.2174/15733998113099990078. Il met en relief d'une part l'épidémiologie du diabète et les facteurs qui contribuent à alourdir son ampleur. D'autre part, il passe en revue le niveau d'exposition des pays africains aux pesticides organochlorés en rapportant les concentrations observées dans les milieux naturels et dans les fluides humains (sérum, lait maternel). Puis la probabilité d'une relation entre ce niveau d'exposition et le risque accru de diabète dans ce continent est discutée au regard des divers facteurs mis en exergue.

2.2.1. Contribution de l'auteur

La contribution de l'auteur à la publication de ce manuscrit est la suivante:

- la conception et l'élaboration de la méthodologie de revue ;
- l'identification des bases de données adéquates ;
- la sélection et l'analyse des articles pertinents à inclure dans la revue ;

→ la rédaction du manuscrit, sa révision et la réponse aux commentaires des réviseurs de concert avec la directrice et la co-directrice de recherche de même que les autres auteurs.

2.2.2. Texte de l'article

Growing Burden of Diabetes in Sub-Saharan Africa: Contribution of Pesticides ?

Colette Sylvie Azandjeme^{1,2}, Michèle Bouchard³, Benjamin Fayomi⁴, Francois Djrolo⁴, Dismand Houinato^{4,5} and Hélène Delisle^{1*}

¹TRANSNUT, WHO Collaborating Centre on Nutrition Changes and Development, Department of Nutrition, Faculty of Medicine, University of Montreal, PO Box 6128, Downtown Station, Montreal (Qc) Canada H3C 3J7; ²Regional Institute for Public Health, University of Abomey-Calavi, 01 BP 918 Cotonou, Benin, Canada; ³Department of Environmental and Occupational Health, Chair in Toxicological Risk Assessment, University of Montréal, PO Box 6128, Downtown Station, Montreal (Qc) Canada H3C 3J7; ⁴Faculty of Health Sciences, University of Abomey-Calavi, 01 BP 188 Cotonou, Bénin, Canada; ⁵Benin Republic National Program of Non Communicable Diseases, Canada

Abstract: The diabetes burden is growing in Sub-Saharan Africa (SSA). The low overall access to health care has been documented to contribute to the high diabetes-related mortality. Due to economic, demographic, epidemiological and nutrition transitions in SSA, the growing prevalence of diabetes appears to be related to obesogenic lifestyles and the intergenerational impact of malnutrition in women of childbearing age. Both overnutrition and undernutrition have been associated with the development of diabetes and other chronic diseases. Africans are also suspected of being genetically predisposed to diabetes. According to existing data in developed countries, exposure to pesticides, particularly organochlorines and metabolites, is associated with a higher risk of developing type 2 diabetes and its comorbidities. In African countries, pesticide exposure levels often appear much higher than in developed countries. Furthermore, undernutrition, which is still highly prevalent in SSA, could increase susceptibility to the adverse effects of organic pollutants. Therefore, the growing and inadequate use of pesticides may well represent an additional risk factor for diabetes in SSA. Additionally, high exposure to pesticides in African infants *in utero* and during the perinatal period may increase the intergenerational risk of developing diabetes in SSA.

Keywords: Pesticides, africa, diabetes, developmental origins, nutrition.

INTRODUCTION

Diabetes is a public health problem in Sub-Saharan Africa (SSA); the prevalence is growing and mortality is high. In most cases, the disease is diagnosed late and often at the stage of crippling complications. The diabetes burden in SSA occurs in a context of poverty where access to health care is limited [1]. Diabetes is also an economic burden for SSA [2]. According to the International Diabetes Federation (IDF) projections, SSA is the region where diabetes prevalence will have the greatest increase by 2030 [1-3]. In SSA, diabetes is implicated in the double nutritional burden issue, with concurrent nutrition-related non-communicable diseases (NCDs) and malnutrition in the same populations. However, limited attention has been given so far to NCDs such as diabetes, cardiovascular disease and cancers. The meagre health resources are rather focused on malnutrition and communicable diseases such as malaria, tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus / Acquired Immunodeficiency Syndrome (HIV/AIDS) [4]. Hopefully, a shift of health priorities will result from the impetus given by the High Level Meet-

ing of the United Nations for the prevention and control of NCDs [5].

In SSA, there is a trend for an increasing use of pesticides in agriculture and in other fields, for instance to fight against malaria. Low level of education, greed and corruption that often affect low-income countries, coupled with little concern for health, lead to suboptimal management and inadequate use of pesticides. Therefore, populations and their environment are at high risk of contamination [6, 7]. Current data support an association between exposure to certain environmental pollutants and diabetes. Could the high levels of pesticides exposure contribute to the ever increasing prevalence of diabetes in African populations? The aim of this review is to examine various factors that might influence the burden of diabetes in SSA and highlight the potential contribution of pesticides.

GENERAL METHODOLOGY FOR THIS REVIEW

In this review, we expose the features of diabetes prevalence and its contributing factors in SSA. We also examine the level of exposure to pesticides of African populations on the basis of available data. A summary of the existing evidence for the association between pesticide exposure and diabetes is then summarized to assess the potential contribution of pesticides to the rapid progression of diabetes in SSA.

*Address correspondence to this author at the TRANSNUT, WHO Collaborating Centre on Nutrition Changes and Development, Department of Nutrition, Faculty of Medicine, University of Montreal, PO Box 6128, Downtown Station, Montreal (Qc) Canada H3C 3J7; Tel: 1 514 343-6111 Extension 25219; Fax: +1 514 343-7395; E-mail: helene.delisle@umontreal.ca

Databases such as Pubmed, Medline, Embase, Cab abstract, Cinhal, Toxline and 'Banque de Données en Santé Publique' (BDSP) were explored. Relevant publications cited by other authors were found using Web of Science. Additional information was sought on the official websites of governments, scientific associations and regulatory bodies. The main keywords used were: diabetes, pesticides, Africa*. The words organochlorin*, organophosphor*, pyrethrin*, carbamat*, Pollutants and POPs (Persistent organic pollutants) were also used as substitutes for "pesticides". Similarly, "health" and "disease" also replaced "diabetes".

Relevant documents of the last 20 years were given priority but less recent papers were also used as appropriate. Article selection focused on diabetes and the factors that explain its increasing prevalence. The retained articles focused on pesticide levels in biological tissues and environment, and health effects. Publications on the relationship between pesticide exposure and diabetes were exploited.

EPIDEMIOLOGY OF DIABETES IN SSA

In SSA, the three classical types of diabetes are observed: type I diabetes, type II diabetes and gestational diabetes [8, 9]. In addition, intermediate forms between type I and type II have been described such as type 1B diabetes [10-20], malnutrition related diabetes and fibro-calculeous pancreatic diabetes [12, 21-25]. These atypical forms of diabetes observed specifically in SSA are not formally recognized due to lack of evidence to clarify their pathogenesis. They are therefore not taken into account in official classifications of the World Health Organisation (WHO) and the International Federation of Diabetes (IDF) although recent studies confirm their presence in SSA [16].

The estimated prevalence of diabetes among African adults aged 20 to 79 years increased from nearly null to the epidemic stage within a generation [26]. Epidemiological data on diabetes in SSA are few and inconsistent due to the variability in data collection methodology and definition criteria. The existing prevalence data come primarily from STEPwise (STEPS) surveys as recommended by WHO for chronic diseases monitoring [27, 28], hospital studies [29, 30] and a few population based studies [31-33]. From 3% over the last ten years, the prevalence of type II diabetes rose to 4.5% in 2011 and will reach 4.9% by 2030 according to the IDF [1, 34, 35]. The prevalence varies from 1 to 12% depending on the country [36]. Although the observed prevalence in SSA is low compared to other continents, the growth rate of 90% by 2030 is the highest in world. Type I diabetes and gestational diabetes also increase rapidly but the increase is lower than in developed countries [1]. The prevalence rates of type I diabetes and gestational diabetes were respectively estimated at 4-12 for 100 000 and 0-9% in 2011 [36]. According to IFD 5th atlas, 36.1 thousands of African children under 14 years old were affected with type 1 diabetes and 5.9 thousands were detected every year. These prevalence figures could be underestimated due to lack of detection and high mortality associated with poor access to treatment, particularly for type 1 diabetes [37-40].

The burden of diabetes in SSA is also characterized by the high rate of complications, as these are generally the mode of detection of the disease. Indeed, SSA has the

highest estimated proportion of undiagnosed diabetes (78%) while the overall worldwide rate is estimated at 50% [1-3]. Microvascular complications are the most common. Retinopathy affects 15-55% of patients and kidney complications 5-28% in the first year of diagnosis. Peripheral neuropathy accounts for approximately 10-36% of complications [26, 41-43]. In SSA, 6.1% of deaths are attributable to diabetes and two-thirds of affected subjects die of cardiovascular complications [1, 44]. The high complication and death rates of diabetes are due to late diagnosis and poor access to healthcare, but the determining factors of the rapid increase in the prevalence of the diseases need to be better understood. Ketoacidosis is the most frequent complication observed in Type 1 diabetes [39].

FACTORS ASSOCIATED WITH INCREASED PREVALENCE OF DIABETES IN SSA

Transitional Context and Intergenerational Impact of 'Dysnutrition'

In SSA, economic transition and increasing urbanization lead to a demographic transition characterized by aging of the population due to improved life expectancy. This translates into a widening of the upper part of the age pyramid. It is estimated that SSA's urban population will have increased by 98% in 2050 [45]. This rise in the urban population will contribute to the increase in the number of persons living with diabetes in the order of two-fifths [26]. Indeed, changes from traditional to urban lifestyles and eating patterns foster obesity and the development of diabetes as a consequence. Living in an urban area has been shown to be conducive to the adoption of an obesogenic lifestyle characterized by a high caloric diet rich in sugar and fat as well as by sedentary behaviors [46]. Thus, economic, demographic and nutrition transitions appear to usher the emergence of new epidemiological paradigms such as obesity, diabetes and cardiovascular disease [46-48]. While diabetes is usually more prevalent in urban areas [32], an increasing trend is also observed in rural areas [49]. Diabetes has been documented to occur more frequently in individuals of lower than higher socioeconomic status, but this varies according to the context. At least in developed countries, it has been reported that food choices of the poor and food insecure are oriented primarily towards energy-dense foods but low in micronutrients [50-52]. This adaptation strategy might contribute to explain the obesity of poverty paradox [53-55]. Hence, obesity is a threat at both ends of the socioeconomic spectrum. This pattern may explain the observed increase in obesity in SSA [56-59], while underweight also prevails. Hence both forms of 'dysnutrition' [60], that is, undernutrition and overnutrition, coexist.

While it is generally stated that 80% of persons with diabetes are obese, less than half the individuals with diabetes in SSA are obese [30]. Obesity is far more common in women than men [44, 58]. This can be explained by the fact that in several African cultures, overweight and obesity are regarded as socially desirable. A beauty feature in women, overweight is a sign of wealth in their spouses [61-63]. Meanwhile, 27-51% of women of childbearing age in SSA are undernourished and 21% of newborns have a low birth weight [64]. According to the established theory on the de-

velopmental origins of chronic diseases, children with low birth weight are more likely to develop chronic diseases later in life when exposed to an obesogenic environment [65-71].

Type 1 diabetes seems to be more prevalent in girls and is usually associated with undernutrition or low socioeconomic status as reported in several countries [15, 40, 72]. Type 1 diabetes is also consistently associated with environmental factors that interact with gene susceptibility [15].

Diabetes and Infections in SSA

Some infectious diseases such as tuberculosis and HIV are suspected to contribute to the development of diabetes. Current data show that tuberculosis is associated with diabetes [73, 74] and increases the risk of metabolic syndrome and cardiovascular diseases [75-77]. However, the relationship between the two diseases seems to be bidirectional [78]. Additionally, some drugs such as Isoniazid used in the treatment of tuberculosis could lead to hyperglycemia [75]. Antiretroviral drugs for HIV such as Zidovudine and Stavudine are also associated with an increased risk of developing diabetes by promoting dyslipidemia and insulin resistance [77-79]. Since tuberculosis and HIV infections are highly prevalent in SSA and since medicines are becoming more accessible, these diseases may be involved in the increasing prevalence of diabetes. This was suggested in a recent study showing a concomitant increase in the prevalence of diabetes, tuberculosis and HIV [80].

In summary, diabetes in SSA has been associated with factors related to demographic and nutrition transitions, with the intergenerational effect of undernutrition, as well as with some infectious diseases, particularly in genetically predisposed individuals. Data on Africans are scarce [81], but several studies in African-Americans have revealed a genetic predisposition to diabetes among people of African descent [82]. The weakness of African healthcare systems for the screening and prevention of diabetes is another factor. Environmental pollutants such as pesticides could also be an additional factor related to the burden of diabetes in SSA, as summarized by (Fig. 1).

EXPOSURE TO PESTICIDES AND DIABETES IN SSA

Factors that contribute to pesticide exposure in African populations are reviewed first. We then discuss the potential contribution of pesticides to diabetes risk, particularly in SSA.

Level of Exposure to Pesticides in SSA

Pesticide Utilization

Economic challenges, the need to reduce postharvest food losses, and the fight against human disease vectors foster the increasing use of pesticides in SSA. Pesticides represent one group of chemical pollutants within the larger family of environmental pollutants. According to the nomenclature used in this review, the major groups of pesticides are insecticides, herbicides, fungicides, rodenticides [83]. A subgroup of insecticides, that of organochlorines, organophosphates, carbamates and pyrethroids, is in general of more concern because they are documented as being the most harmful. Other chemical pollutants have also been associated with the development of diabetes, such as polychlorinated biphenyls (PCBs) and dioxins, but the present review focuses on pesticides as these are an issue in SSA.

Existing data provided by governmental agencies show that the amounts of pesticides used in SSA for crop protection and public health purposes have increased considerably over the years [7], although the amounts of pesticides officially available in SSA seem to be low (3% of world consumption) compared to other continents [84]. Persistent pesticides such as organochlorines are usually intended for cotton production for export. Pyrethroids are used for production and preservation of certain foods and also for public health purposes. Unfortunately, it is not uncommon to observe that dangerous pesticides are used in food production, processing and preservation. Numerous pesticides are also used by individuals for domestic purposes, and these are not registered in national reports.

Inadequate Management and Practices

Pesticides are often used inappropriately, with increased risk of human exposure. Persistent and harmful pesticides

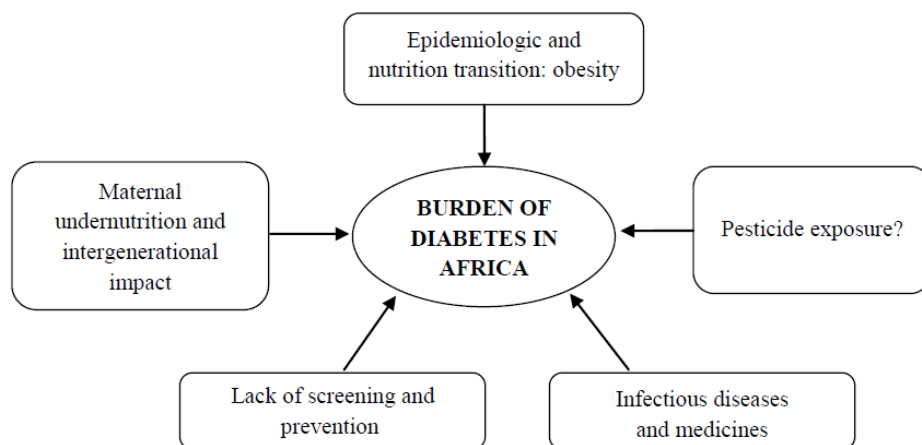


Fig. (1). Contributing factors to the burden of diabetes in SSA.

such as DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane) are still being imported in SSA and might contribute to increased release in the environment and exposure of individuals [6, 7]. Even if they are excluded from the official lists of authorized chemicals in many countries in line with Stockholm and Rotterdam conventions [85-87], some of these harmful pesticides are still available on the informal market. Pesticides are sold in local shops, often near food products and restaurants, with high risk of contamination [88, 89]. Unfortunately, very little information is available on the nature of active ingredients, on the instructions to users and on the toxicity of pesticides imported fraudulently. Furthermore, since 2006, WHO has authorized DDT utilization in SSA to control malaria, despite its high persistence, because this chemical is still considered safe when sprayed into human and animal habitats according to guidelines [90]. However, these pesticides once sprayed on the walls are inhaled and absorbed by the exposed individuals even if the doses are extremely low.

Similarly, long-lasting bed nets that release pyrethroids slowly and gradually expose African people for many years to such pesticides. It is now suspected that long term exposure to low doses of these pesticides may contribute to their bioaccumulation in the human body and contribute to various chronic diseases including diabetes [91, 92].

Large amounts of obsolete pesticides are not destroyed and are often stored in inappropriate places. Containers are damaged over time and pesticides migrate into the environment, as observed in Ethiopia, Benin and elsewhere [93, 94]. Fortunately, a strategy for the destruction of obsolete stocks is underway in these countries. Empty pesticide containers and contaminated materials are often discarded in the environment or reutilized for various household needs [94]. The inadequate management of pesticide wastes is a common source of contamination of the environment as observed in Tanzania [95], and it is often responsible for fatal acute poisoning [96, 97]. Several cases of acute poisoning reported in African countries have been attributed to organochlorine or organophosphate pesticides, including more recently Endosulfan, which is now banned [96-98]. Protective equipments for pesticide users are not often available [94] and the instructions for individual and collective protection given to farmers are not followed for a variety of reasons [99, 100]. Despite the efforts of several institutions to provide coaching and training, the majority of pesticide users are still not well trained. Even when trained, due to the low levels of education, farmers may not be able to read or understand pictograms and instructions on containers [94, 100]. The inadequate protection was reflected in the high concentrations of pesticides on the pesticide users' skin, in a Gambian study [101]. Other inappropriate uses of pesticides have been observed, such as the utilization of pesticides in preparation of baits for fishing and hunting [95], overdosage during spraying, the cultivation of crops near pesticide-treated cotton fields and pesticide use for the preservation of food crops. These practices fueled by the pursuit of profit and poor education lead to significant contamination of the environment and individuals [102, 103].

Pesticide Levels in the Environment and Biological Fluids

High levels of the most persistent pesticides were detected in water, soil, air, plants, fish and other animals in

SSA countries [104-110]. Persistent organochlorine pesticides (POCs) were also found in dairy products and various other foods [95, 99, 111-116]. The concentrations of POCs found in food and drinking water were often higher than regulated maximum residue levels (MRLs) [110, 117], although the levels of organophosphates and pyrethroids found in food samples in Cameroon and Nigeria were reportedly lower than the prescribed limits [118, 119]. The wide variation may be ascribed to different analytical methods which could vary from spectrophotometric assays to chromatographic techniques.

Available human biomonitoring data are quite limited. Blood levels of various pesticides among exposed farmers were shown to be beyond acceptable limits [120-123]. Pesticide levels found in breast milk of African women farmers in Ghana, Kenya and South Africa exceeded the tolerable daily limit for infants [120, 124-128]. High concentrations of organochlorine pesticides may well have adverse effects on infant growth and development, thereby contributing to chronic diseases in adulthood [128]. Furthermore, African children usually accompany their parents in fields treated with pesticides and frequently work in these fields [94]. In a Kenyan study, children aged 0-14 years were found to be the first victims of acute poisoning, representing 40% of cases of pesticide poisoning identified in a hospital.

Available data on concentrations of organochlorine pesticides in human blood and other body fluids in SSA and non African countries are summarized in (Tables 1 to 4). The data show that pesticide concentrations in Africans were similar or higher than those observed in developed countries. For example, in a comparative study, pesticide concentrations in Tanzania were nine times higher than in Belgium [129]. Similarly, in Gambia, Ghana, Côte d'Ivoire and Tunisia, pesticide concentrations were approximately the same or higher than those in developed countries [130-134]. This high exposure in SSA may partly explain the occurrence of some cancers, reproductive disorders, respiratory diseases and metabolic disturbances leading to cardiovascular diseases. It thus appears relevant to ask the question whether pesticide exposure plays a role in the development of diabetes in SSA.

Pesticide Exposure and Risk of Diabetes

Scientific evidence on the relationship between diabetes and exposure to persistent organic pollutants including pesticides is now increasingly available [141-143]. Data linking diabetes and pesticide exposure primarily refer to type II diabetes. The relationship between persistent organic pollutants and diabetes was first suspected half a century ago [144]. This was further evidenced when symptoms were observed in veterans of the Vietnam War exposed to the defoliant herbicide known as 'Orange Agent'. Subsequent studies reported that one metabolite of that herbicide, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD), caused deleterious effects including diabetes. Available studies on the effects of organochlorine pesticide exposure showed a consistent association with diabetes [145-150]. A similar risk was found associated with other types of pesticides. For professional users, the risk of diabetes was twice as high when they were exposed to DDT [151]. The risk increased respectively by

Table 1. Blood Concentrations of DDT and its Metabolites in African and Non-African Countries.

Countries, Years	Authors (Reference)	N	p,p'-DDE	p,p'-DDD	p,p'-DDT	ΣDDTs
Ghana, 2001	N'tow [106]	20	380 ± 120	NA	NA	NA
Ghana, 2008	N'tow [120]	115	7.1 ± 1.2	<LOQ	0.5 ± 0.1	9.1 ± 1.3
Gambia, 2002	Manirakiza [130]	100	M: 4020 ± 3960 F: 3520 ± 2720	M: 560 ± 700 F: 160 ± 160	M: 1160 ± 840 F: 900 ± 920	M: 7920 ± 5240 F: 5920 ± 2640
Tanzania, 2006	Weiss [129]	46	M: 18.63 ± 12.1 ^a F: 12.77 ± 9.7	NA	NA	NA
Tunisia, 2010	Ennaceur [132]	82	1.69 ± 10.7 ^b	0.42 ± 9.9	0.91 ± 11.9	4.33 ± 13.2
Tunisia, 2007	Ennaceur [131]	113	168.8 ± 158	19.9 ± 14.4	24.3 ± 18.8	213.1 ± 160
Belgium, 2006	Weiss [129]	42	M: 2.15 ± 0.19 ^a F: 1.15 ± 0.9	NA	NA	NA
Sweden, 2007	Rignell-Hydbom [135]	543	C: 240 (93-970)* T: 140 (49-500)	NA	NA	NA
Sweden, 2009	Rignell-Hydbom [136]	742	C: 4.11 ± 4.46 ^b T: 3.76 ± 3.55	NA	NA	NA
USA, 2007	Cox [137]	1303	9 (1.98-228.2)**	NA	3.22(2-71.9)	NA
Finland, 2011	Airaiksen [138]	1988	610 ± 12	NA	NA	NA
Corea, 2010	Son [139]	80	C: 652.3 ± 646.7 T: 376.0 ± 290.7	C: 6.6 ± 3.6 T: 5.7 ± 3.7	C: 34.2 ± 21.3 T: 23.8 ± 12.1	NA
Belgium, 2011	Dirinck [140]	144	205 (30.2-1073.2)**	NA	NA	NA

Mean values ± % relative standard deviation are expressed in ng/g of total serum lipid weight; ^aNon adjusted values in µg/kg on this row; ^bNon adjusted values in µg/L on this row; * Median (95th CI); **Median (Range); M = Male and F = Female; C = Cases and T = Controls; NA: Not available; LOQ: limit of quantification.

Table 2. Blood Concentrations of other Organochlorine Pesticides in African and Non-African Countries.

Countries, Year	Authors (Reference)	N	βHCH	HCB	Aldrin	Dieldrin	Endrin	Hepta-chlore	ΣEndosulfan	Trans-nonachlore
Ghana, 2001	N'tow [106]	20	NA	30 ± 10	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gambia, 2002	Manirakiza [130]	100	M: 220 ± 340 F: 240 ± 440	M: 540 ± 620 F: 260 ± 300	M: 320 ± 240 F: 260 ± 260	M: 440 ± 640 F: 80 ± 100	M: 1740 ± 2300 F: 260 ± 180	M: 360 ± 300 F: 220 ± 240	M: 2471 ± 1307 F: 872 ± 749	NA
Tanzania, 2006	Weiss [129]	46	NA	NA	NA	0.5 ± 0.07 ^a	NA	NA	NA	NA
Ghana, 2008	N'tow [120]	115	0.2 ± 0.1	5.3 ± 1.9	NA	127 ± 27.2	NA	NA	NA	NA
Tunisia, 2010	Ennaceur [132]	82	0.30 ± 19.6 ^b	0.42 ± 15.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Tunisia, 2007	Ennaceur [131]	87	26.4 ± 34.7	49.1 ± 29.6	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Belgium, 2006	Weiss [129]	42	NA	NA	NA	0.02 ± 0.01 ^a	NA	NA	NA	NA
USA, 2007	Cox [137]	1303	1.70 (1-13.68)*	1.34(1-3.92)	NA	1.50(1-9)	NA	NA	NA	1.52(1-17.6)

Table 2. Contd.....

Countries, Year	Authors (Reference)	N	β HCH	HCB	Aldrin	Dieldrin	Endrin	Heptachlore	Σ Endosulfan	Trans-nonachlore
Sweden, 2009	Rignell-Hydbom [136]	742	C: 240 (93-970)* T: 140 (40-500)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Korea, 2010	Son [139]	80	C: 57.9 \pm 24.5 T: 44.0 \pm 28.3	C: 24.2 \pm 13.0 T: 18.3 \pm 9.5	NA	NA	NA	C: 11.2 \pm 6.4 T: 7.9 \pm 7.1	NA	C: 31.3 \pm 28.1 T: 20.2 \pm 17.4
Finland, 2011	Airaiksen [138]	1988	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	32 \pm 0.40
Belgium, 2011	Dirinck [140]	144	19 (2-200)**	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Mean values \pm % relative standard deviations are expressed in ng/g of total serum lipid weight. Values on the same row are expressed in: ^a μ g/kg, ^b μ g/L; M = Male and F = Female. Values on the same row are: *mean (95th CI), **median (25th -75th); C= case, T = Control

Table 3. Concentrations of DDT and its Metabolites in Breast Milk in African Countries.

Countries, Year	Authors (Reference)	N	p,p'-DDE	p,p'-DDD	p,p'-DDT	Σ DDTs
Kenya, 1998	Kinyamu [127]	216	306 \pm 41	29 \pm 10	152 \pm 26	473 \pm 59
Ghana, 2001	N'tow [106]	20	490 \pm 230	NA	NA	NA
Zimbabwe, 2002	Chikuni [125]	116	735.6-13784.4*	2.4-156.8	268.4-2636	1303.6 - 16838.6
Tunisia, 2007	Ennaceur [131]	87	2421 \pm 1370	279 \pm 1510	1015 \pm 1570	3863 \pm 1200
Ghana, 2008	N'tow [120]	115	44.8 \pm 4.2	8.0 \pm 1.0	31.4 \pm 4.5	78.3 \pm 7.0
South Africa, 2008	Okonkwo [124]	30	1.13-850*	LOD - 480	LOD - 730	NA
Ivory Coast, 2009	Alle [133]	40	NA	NA	NA	61(LOD-68.4)**
Tunisia, 2010	Hassine [134]	36	508,7 \pm 570.1	218.1 \pm 363.5	437.2 \pm 519,9	1163.9 \pm 1005

Values are expressed in ng/g of breast milk lipid weight, as mean \pm % relative standard deviation; Values on the same row are expressed as: *Range; ** Mean (95th CI); * Range of region's means. LOD: Limit of Detection.

Table 4. Concentrations of other Organochlorine Pesticides in Breast Milk in African Countries.

Countries Year	Authors (Reference)	N	β HCH	Lindane	Σ HCH	HCB	Dieldrine	Heptachlore Epoxide	Endosulfan
Kenya, 1998	Kinyamu [127]	216	83 \pm 26	18 \pm 5	NA	NA	19 \pm 3	NA	NA
Ghana, 2001	N'tow [106]	20	NA	NA	NA	40 \pm 20	NA	NA	NA
Zimbabwe, 2002	Chikuni [125]	28	45.7-952*	5.1-514	6.6-1887	NA	NA	NA	NA
Tunisia, 2007	Ennaceur [131]	87	50 \pm 2210	NA	67 \pm 2090	260 \pm 1710	59 \pm 1920	NA	NA
Ghana, 2008	N'tow [120]	115	14 \pm 2.3	NA	46.4 \pm 5.5	4.9 \pm 0.3	112.8 \pm 24.8	NA	NA
Ivory Coast, 2009	Alle [133]	40	NA	5 (LOD-68)*	19 (LOD-24.6)	NA	43 (LOD-20.4)	6 (LOD-11.4)	2 (LOD-4.4)
Tunisia, 2010	Hassine [134]	36	39,7 \pm 43	36,5 \pm 32	76,2 \pm 62,28	286,8 \pm 272,6	9,1 \pm 13,9	NA	NA

Values are expressed in ng/g of lipid weight, as mean \pm %RSD relative standard deviation. Values on the same row are expressed as: *Mean (Range); * Range of region's means; LOD: Limit of Detection.

51%, 63% and 94% for aldrin, chlordane and heptachlor when exposed for 100 days or longer [152]. In subjects who consumed contaminated fish in polluted rivers, the risk of diabetes increased by 2.37 times or more [153, 154]. In the general population, studies conducted in Sweden, Korea, USA and other countries showed that the risk of diabetes was also strongly associated with exposure to organochlorine pesticides [138, 139, 143, 155-157]. Moreover, quite low levels of exposure were found to be associated with diabetes [139, 157-159]. In subjects who did not develop diabetes, exposure to organochlorine pesticides was associated with metabolic disturbances such as overall or abdominal obesity, dyslipidemia, insulin resistance and the metabolic syndrome, which are well known risk factor for type II diabetes. These metabolic effects were also observed in subjects who developed diabetes [91, 140, 156-158, 160-164]. Such metabolic dysfunctions may not only lead to diabetes but also to hypertension and cardiovascular diseases [165, 166].

Although the mechanisms linking pesticide exposure to diabetes are not fully elucidated, it is known that organochlorine pesticides, at low doses, act as endocrine disruptors over time [139, 157, 167]. Persistent organochlorine pesticides and their metabolites accumulate in adipose tissue and are gradually released into the bloodstream where they mimic or block cellular receptors and hormones. They reduce insulin sensitivity by mimicking estrogen receptors present in insulin-sensitive tissues and β cells of the pancreas [168]. In addition, most individuals are generally exposed simultaneously to various pesticides. This multiple exposure may increase the risk of developing diabetes because the effects of these pesticides may be additive or synergistic, and sometimes conflicting. These findings were confirmed by *in vitro* and animal studies showing that pesticides were related to disturbances in carbohydrate and lipid metabolism [169, 170-171]. The pesticides alter adipocyte differentiation, the functioning of mitochondria and Langherhans β cells, inducing insulin resistance [160, 172, 173]. Although the causal mechanism is not yet identified, there are several lines of evidence for a relationship between pesticide exposure, particularly organochlorines, and diabetes. Few studies have focused on organophosphates, carbamates and herbicides, and available data show inconsistent associations with diabetes [152, 160].

A recent review has confirmed the strong positive association of pesticides, particularly organochlorines pesticides, with diabetes although more experimental data are needed to establish the causality [174]. For pyrethroids, data are also scanty but frequent and regular exposure to low doses of these pesticides seems to induce abnormal glucose tolerance [175]. Organophosphates are also associated with glucose intolerance and insulin resistance [174, 176]. For rodenticides, some studies showed an association between exposure to Vacor and type I diabetes [177-182]. Very little data currently exist on fungicides [183]. Even if they are scarce, organic pollutants are consistently linked to type I diabetes through exacerbating autoimmunity [141, 184-186].

In summary, exposure to pesticides such as organochlorines may increase the risk of diabetes. Although there are no published studies on the relationship between diabetes and pesticides in SSA, there is every reason to believe that this

association observed elsewhere also holds in SSA where inappropriate use of pesticides has been widely documented.

DOES EXPOSURE TO PESTICIDES CONTRIBUTE TO THE INCREASED RISK OF DIABETES IN SSA?

The particularly rapid progression of diabetes in SSA when compared to other regions of the world could plausibly be associated with greater exposure to pesticides and other persistent organic pollutants (see Tables 1 to 6), in addition to other known risk factors such as nutrition and demographic transitions, malnutrition in early life, obesity and genetic predisposition. More importantly, all these factors predisposing to an increased risk of diabetes may have an intergenerational impact through epigenetic phenomena and birth defects [187].

Contamination of mothers during pregnancy entails children's exposure to pesticides and their metabolites very early in life through the placenta [188]. Moreover, children's exposure may continue through breastfeeding, complementary feeding and interaction with the environment. This early exposure during perinatal and infant periods may increase the risk of obesity [189] and early diabetes [141].

On the one hand, the nutrition transition, which entails a shift from traditional diets to a more westernized diet, is an important contributor to chronic disease development. On the other hand, fetal programming resulting from maternal malnutrition as well as early childhood malnutrition in combination with the effect of pesticide exposure [188] may contribute to early onset of diabetes and the rapid progression of the disease in SSA [189, 190]. The effect of chemical pollutant exposure during the prenatal and perinatal periods has been found to be detrimental to the offspring of exposed mothers [191-193]. Exposition to chemical pollutants early in life is considered as a risk factor for obesity [187, 194] and for diabetes through their abnormal programming effects as endocrine disruptors [195-197]. During pregnancy, pesticides interfere with pregnancy hormones and increase the risk of gestational diabetes. Indeed, several studies have shown that women exposed to pesticides or other pollutants tend to develop gestational diabetes and their offspring to develop early obesity and diabetes [194, 195, 198, 199]. Children are also considered more vulnerable to pesticides than adults because there are still in the growing process [182]. They are at greater risk of exposure of their digestive tract than adults through contaminated food and various objects in their environment that they put in their mouth. They are also more likely to be exposed to pesticides in play grounds [200]. In addition, it is currently hypothesized that exposure early in life to neurotoxicant pesticides such as organophosphates could later contribute to subconscious preference for high fat diets that promote obesity and diabetes [201]. In short, the evidence for the contribution of pesticides to the developmental origins of chronic diseases such as diabetes is increasing due to the detrimental effects of these endocrine disruptors on the development and functioning of the organs during prenatal and perinatal life [195]. Under the unfavorable nutritional and environmental conditions commonly observed in SSA, it can be contented that the risk is higher than that reported in developed countries. An increasing burden of diabetes in SSA could be the result

of adverse developmental effects of pollutants, combined with those of malnutrition, as suggested by Heindel and al [175].

It is possible that the use of pesticides in SSA could be associated with lower micronutrient content or bioavailability in food, thereby contributing to malnutrition which may itself increase the vulnerability to pollutants [189]. Although controversial, several authors argue that food derived from organic agriculture contain higher amounts of some micronutrients such as vitamin C, iron, magnesium, phosphorus, polyphenols such as flavonol, and carotenoids such as lycopene, than foods derived from conventional agriculture with the use of pesticides [202]. While it has not yet been proven that organic foods have positive effects on health, foods from conventional agriculture contain secondary pesticide metabolites that may delay growth or else reduce the bioavailability of micronutrients [203]. Some authors contend that variations in food levels of certain antioxidants and minerals are ascribable to differences in methods of fertilization, protection and conservation [202, 204-206].

The African genotype appears prone to diabetes [207-209]. Additionally, gene variants that modulate insulin action (but not insulin secretion) are affected by obesity and hence type 2 diabetes susceptibility is increased [208, 209]. This risk may be exacerbated by pesticides and other environmental pollutants [210]. Exposure to pesticides during the perinatal period may exacerbate epigenetic changes that cause metabolic disturbances (obesity and insulin resistance), which might in turn lead to diabetes later in life [182, 211]. While these factors exist in other countries, they are not as critical as in SSA. Developing countries such as India and China roughly had a similar burden of diabetes as SSA [212, 213]. However, despite major prevention and management of diabetes in these countries, the progression of diabetes barely slowed because of the strong genetic predisposition, levels of pesticide exposure and susceptibility to these environmental insults [214].

CONCLUSION

In addition to transitional factors inducing obesogenic lifestyles, we must now consider malnutrition and exposure to environmental pollutants as factors that might impact on future generations' health and increase the burden of diabetes in SSA. The protection of mothers and children should be a key strategy to halt the progression of diabetes in this continent. The promotion of sustainable food production systems in a healthier environment may contribute to a lower risk for developing diabetes. The use of biological pesticides should be given more emphasis. The reduction of maternal and child malnutrition as well as the promotion of healthy lifestyles could also foster a better future for next generations. More research is needed in SSA on the environmental risk factors for chronic disease. In order to contribute to generating evidence, an original study was recently launched in West Africa to explore the relationship between exposure to organochlorine pesticides and the risk of type II diabetes.

CONFLICT OF INTEREST

The authors confirm that this article content has no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

Funding provided by the Canadian International Development Agency (CIDA)

ACS, MB and HD have contributed to the design, performance, analysis, and writing of the work. The other authors have contributed by editing the work.

ABBREVIATIONS

AIDS	=	Acquired Immunodeficiency Syndrome
BDSF	=	Banque de données de Santé Publique
DDT	=	Dichlorodiphenyltrichloroethane
IDF	=	International Diabetes Federation
HIV	=	Human Immunodeficiency Virus
MRL	=	Maximum Residue Limit
NCDs	=	Non communicable Diseases
ng/g	=	nanogram per gram
POCs	=	Pesticides Organochlorine
POPs	=	Persistent organic Pollutants
SSA	=	Sub-saharan Africa
STEPS	=	STEPwise approach to surveillance
TCDD	=	Tétrachlorodibenzo-p-dioxine
USA	=	United State of America
WHO	=	World Health Organisation

REFERENCES

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 5th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2011 [cited 21 May 2012]. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
- [2] Kirigia JM, Sambo HB, Sambo LG, Barry SP. Economic burden of diabetes mellitus in the WHO African region. *BMC Int Health Hum Rights* 2009; 9(6): 1-12.
- [3] Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94(3): 311-21.
- [4] Global status report on noncommunicable diseases 2010. World Health Organization 2011 [cited 25 May 2012]. Available from: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/fr/index.htm
- [5] Political declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases. United Nations. 2011 [cited 15 June 2012]. Available from: http://www.who.int/nmh/events/un_ncd_summit2011/en/index.html.
- [6] Williamson S. The dependency syndrome: pesticide use by African smallholders: a report for PAN UK's pesticides poverty and livelihoods project. Pesticide Action Network UK (PAN UK): London, U.K.: 2003.
- [7] Williamson S. Pesticide provision in liberalised Africa: out of control? *Agricultural Research and Extension Network* 2003. 15 July 2012, 126: Available from: http://www.odi.org.uk/work/projects/agren/papers/agrenpaper_126.pdf.
- [8] IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels. 2005 [cited 25 May 2012]. Available from: <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>.
- [9] Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006 [cited 15 November 2011]. Available from: <http://www.who.int/diabetes/publications/en/>

- [10] Joffe BI, Seftel HC. Diabetes mellitus in the black communities of southern Africa. *J Intern Med* 1994; 235(2): 137-142.
- [11] Joffe BI, Panz VR, Wing JR, Raal FJ, Seftel HC. Pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the black population of southern Africa. *Lancet* 1992; 340(8817): 460-462.
- [12] Papoz L, Delcourt C, Ponton Sanchez A, *et al.* Clinical classification of diabetes in tropical west Africa. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 39(3): 219-227.
- [13] Sobngwi E, Mauvais Jarvis F, Vexiau P, Mbanya JC, Gautier JF. Diabetes in Africans. Part 1: epidemiology and clinical specificities. *Diabetes Metab* 2001; 27(6): 628-634.
- [14] Sobngwi E, Choukem SP, Agbalika F, *et al.* Ketosis-prone type 2 diabetes mellitus and human herpesvirus 8 infection in sub-saharan africans. *JAMA* 2008; 299(23): 2770-6.
- [15] Osei K, Schuster DP, Amoah AG, Owusu SK. Diabetes in Africa. Pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus in sub-Saharan Africa: implications for transitional populations. *J Cardiovasc Risk* 2003; 10(2): 85-96.
- [16] Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, *et al.* Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-Saharan African origin: clinical pathophysiology and natural history of beta-cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes* 2004; 53(3): 645-653.
- [17] Choukem SP, Sobngwi E, Fetita LS, *et al.* Multitissue insulin resistance despite near-normoglycemic remission in Africans with ketosis-prone diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(12): 2332-2337.
- [18] Sobngwi E, Mauvais Jarvis F, Vexiau P, Mbanya JC, Gautier JF. Diabetes in Africans. Part 2: Ketosis-prone atypical diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2002; 28(1): 5-12.
- [19] Gill GV, Mbanya JC, Ramaiya KL, Tesfaye S. A sub-Saharan African perspective of diabetes. *Diabetologia* 2009; 52(1): 8-16.
- [20] Kalk WJ, Joffe BI, Sumner AE. The waist circumference of risk in black South african men is lower than in men of European ancestry. *Metab Syndr Relat Disord* 2011; 9(6): 491-495.
- [21] Ntyonga pono PM, Mistoul I, Mikala-Moutsinga H, Ndong-Nguema JB, Lawson-Nzanga N, Mabamba C. La pancréatite chronique calcifiante une cause majeure de diabète chez l'homme gabonais. *Médecine d'Afrique Noire* 1996; 43(3):144-147.
- [22] Djrolo F, Houngbe H, Avode G, *et al.* Le diabète lie a la malnutrition (diabète tropical) A propos d'un cas observé en Médecine Interne à Cotonou. *Médecine d'Afrique Noire* 1998; 45(8/9):538-542.
- [23] Ranivontsoarivony M, Noronavalona A, Raharison N, Rajaona HR. Le manioc est-il un facteur diabétogène ? A propos d'un cas de diabète sucré chez un gros mangeur de manioc cru. *Bull Soc Pathol Exot* 2001; 94(4): 312-314.
- [24] Alemu S, Dessie A, Seid E, *et al.* Insulin-requiring diabetes in rural Ethiopia: should we reopen the case for malnutrition-related diabetes. *Diabetologia* 2009; 52(9): 1842-1845.
- [25] Raherison R, Rakotomalala P, Rabarijaona L. Un cas de diabète sucré lié à la malnutrition (vu dans le service d'endocrinologie du CHU Joseph Raseta Befelatanana d'Antananarivo). *e-Santé Revue électronique en sciences de la santé*. 25 May 2010, 1: Available from: <http://www.revue-esante.info/document.php?id=575>.
- [26] Mbanya JC, Motala AA, Sobngwi E, Assah FK, Enoru ST. Diabetes in sub-Saharan Africa. *Lancet* 2010; 375(9733): 2254-2266.
- [27] Houinato D, Segnon-Agueh J, Djrolo F, Djigbenoude O. Rapport final de l'enquête STEPS au Bénin. Programme National de Lutte contre les Maladies Non Transmissibles et Organisation Mondiale de la santé [cited 04 October 2010]: Available from: http://www.who.int/chp/steps/2008_STEPS_Report_Benin.pdf.
- [28] Muyer MT, Muls E, Mapatano MA, *et al.* Estimating prevalence of diabetes in a Congolese town was feasible. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(2): 172-181.
- [29] Monteiro B, Gninafon M, Amoussou KJ. Contribution à l'étude épidémiologique du diabète sucré de l'adulte au centre national hospitalier et universitaire de Cotonou (C.N.H.U) - Bénin. *Médecine d'Afrique noire* 1991; 38(4): 263-269.
- [30] Oga AS, Tebi A, Aka J, *et al.* Diabetes in Ivory Coast: special epidemiological features. *Med Trop* 2006; 66(3): 241-246.
- [31] Djrolo F. P105 Prévalence du diabète sucré dans une population urbaine en milieu africain à Cotonou – Bénin. *Diabetes Metab*. 2009; 35, Supplement 1(0): A53.
- [32] Balde NM, Diallo I, Balde MD, *et al.* Diabetes and impaired fasting glucose in rural and urban populations in Futa Jallon (Guinea): prevalence and associated risk factors. *Diabetes Metab* 2007; 33(2): 114-120.
- [33] Christensen DL, Friis H, Mwaniki DL, *et al.* Prevalence of glucose intolerance and associated risk factors in rural and urban populations of different ethnic groups in Kenya. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84(3): 303-310.
- [34] Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87(1): 4-14.
- [35] Sicree RS, J., Zimmet, P. Baker. The Global Burden: Diabetes and Impaired Glucose Tolerance. IDF Diabetes Atlas fourth edition 2010 [cited 04 October 2010]: Available from: http://www.idf.org/sites/default/files/The_Global_Burden.pdf.
- [36] Hall V, Thomsen RW, Henriksen O, Lohse N. Diabetes in Sub Saharan Africa 1999-2011: epidemiology and public health implications. A systematic review. *BMC Public Health* 2011; 11: 564.
- [37] Gill GV, Huddle KR, Rolfe M. Mortality and outcome of insulin-dependent diabetes in Soweto, South Africa. *Diabet Med* 1995; 12(6): 546-550.
- [38] Gill GV, Huddle KR, Monkoe G. Long-term (20 years) outcome and mortality of Type 1 diabetic patients in Soweto, South Africa. *Diabet Med* 2005; 22(12): 1642-1646.
- [39] Majaliwa ES, Munubhi E, Ramaiya K, *et al.* Survey on acute and chronic complications in children and adolescents with type 1 diabetes at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania. *Diabetes Care* 2007; 30(9): 2187-2192.
- [40] Majaliwa ES, Elusiyun BE, Adesiyun OO, *et al.* Type 1 diabetes mellitus in the African population: epidemiology and management challenges. *Acta Biomed* 2008; 79(3): 255-259.
- [41] Sobngwi E, Ndour-Mbaye M, Boateng KA, *et al.* Type 2 diabetes control and complications in specialised diabetes care centres of six sub-Saharan African countries: the Diabcare Africa study. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 95(1): 30-36.
- [42] Mbanya JC, Sobngwi E. Diabetes in Africa. Diabetes microvascular and macrovascular disease in Africa. *J Cardiovasc Risk* 2003; 10(2): 97-102.
- [43] Kengne AP, Amoah AG, Mbanya JC. Cardiovascular complications of diabetes mellitus in sub-Saharan Africa. *Circulation* 2005; 112(23): 3592-3601.
- [44] Danquah I, Bedu-Addo G, Terpe KJ, *et al.* Diabetes mellitus type 2 in urban Ghana: characteristics and associated factors. *BMC Public Health* 2012; 12(1): 210.
- [45] United Nations. World Urbanization Prospects, the 2011 Revision: Highlights. New York: United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division; 2012 [cited 14 July 2012]; 1-50]. Available from: <http://esa.un.org/unpd/wup/Documentation/highlights.htm>.
- [46] Delisle H, Ntandou-Bouzitou G, Agueh V, Sodjinou R, Fayomi B. Urbanisation, nutrition transition and cardiometabolic risk: the Benin study. *Br J Nutr* 2012; 107(10): 1534-1544.
- [47] Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev* 2012; 70(1): 3-21.
- [48] Popkin BM. Understanding the nutrition transition. *Urban Health Newsl* 1996; 30: 3-19.
- [49] Napoli N, Mottini G, Arigliani M, *et al.* Unexpectedly high rates of obesity and dysglycemia among villagers in Cameroon. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26(1): 10-2.
- [50] Mendoza JA, Drewnowski A, Cheadle A, Christakis DA. Dietary energy density is associated with selected predictors of obesity in U.S. Children. *J Nutr* 2006; 136(5): 1318-1322.
- [51] Aggarwal A, Monsivais P, Cook AJ, Drewnowski A. Does diet cost mediate the relation between socioeconomic position and diet quality? *Eur J Clin Nutr* 2011; 65(9): 1059-1066.
- [52] Martin SS. From Poverty to Obesity: Exploration of the Food Choice Constraint Model and the Impact of an Energy-Dense Food Tax. *Am Econ* 2005; 49(2): 78-86.
- [53] Martin-Prevel Y, Maire B, Deupeulch F. Nutrition, urbanisation et pauvreté en Afrique sub-saharienne. *Med Trop (Mars)* 2000; 60: 179-91.
- [54] Deleuze G, Fayomi B, Delisle H. Child malnutrition and maternal overweight in same households in poor urban areas of Benin. *Sante* 2005; 15(4): 263-270.
- [55] Sodjinou R, Agueh V, Fayomi B, Delisle H. Dietary patterns of urban adults in Benin: relationship with overall diet quality and

- socio-demographic characteristics. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63(2): 222-228.
- [56] Sodjimou R, Agueh V, Fayomi B, Delisle H. Obesity and cardiometabolic risk factors in urban adults of Benin: relationship with socio-economic status, urbanisation, and lifestyle patterns. *BMC Public Health* 2008; 8: 84.
- [57] Sossa C, Delisle H, Agueh V, Makoutode M, Fayomi B. Four-Year Trends in Cardiometabolic Risk Factors according to Baseline Abdominal Obesity Status in West-African Adults. *The Benin Study*. *J Obes* 740854. doi: 10.1155/2012/740854. Epub 2012 Feb 12.
- [58] Zeba AN, Delisle HF, Renier G, Savadogo B, Baya B. The double burden of malnutrition and cardiometabolic risk widens the gender and socio-economic health gap: a study among adults in Burkina Faso (West Africa). *Public Health Nutr* 2012; 15(12): 2210-2219.
- [59] Ntandou G, Delisle H, Agueh V, Fayomi B. Abdominal obesity explains the positive rural-urban gradient in the prevalence of the metabolic syndrome in Benin, West Africa. *Nutr Res* 2009; 29(3): 180-189.
- [60] Delisle H, Receveur O. Malnutrition in developing countries. *CMAJ* 2007; 176(1): 65.
- [61] Mvo Z, Dick J, Steyn K. Perceptions of overweight African women about acceptable body size of women and children. *Curatiosis* 1999; 22(2): 27-31.
- [62] Holdsworth M, Gartner A, Landais E, Maire B, Delpuech F. Perceptions of healthy and desirable body size in urban Senegalese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(12): 1561-1568.
- [63] Puoane T, Tsotsekile L, Steyn N. Perceptions about body image and sizes among Black African girls living in Cape Town. *Ethn Dis* 2010; 20(1): 29-34.
- [64] Blössner M, De Onis M. Malnutrition: quantifying the health impact at national and local levels. *World Health Organization (WHO Environmental Burden of Disease Series N°12)*: Geneva 2005.
- [65] Barker DJ. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl* 2004; 93(446): 26-33.
- [66] Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am J Hum Biol* 2007; 19(1): 1-19.
- [67] Gluckman PD, Hanson MA. Developmental plasticity and human disease: research directions. *J Intern Med* 2007; 261(5): 461-471.
- [68] Gluckman PD, Hanson MA, Low FM. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2011; 93(1): 12-18.
- [69] Gluckman PD, Hanson MA, Pinal C. The developmental origins of adult disease. *Matern Child Nutr* 2005; 1(3): 130-141.
- [70] Gluckman PD, Hanson MA, Mitchell MD. Developmental origins of health and disease: reducing the burden of chronic disease in the next generation. *Genome Med* 2010; 2(2): 14.
- [71] Delisle H. Foetal programming of nutrition-related chronic diseases. *Sante* 2002; 12(1): 56-63.
- [72] Motala AA, Omar MA, Pirie FJ. Diabetes in Africa. *Epidemiology of type 1 and type 2 diabetes in Africa*. *J Cardiovasc Risk* 2003; 10(2): 77-83.
- [73] Touré NO, Dia Kane Y, Diatta A, et al. Tuberculose et diabète. *Rev Mal Respir* 2007; 24 (7): 869-875.
- [74] Balde NM, Camara A, Camara LM, Diallo MM, Kake A, Bah Sow OY. Associated tuberculosis and diabetes in Conakry, Guinea: prevalence and clinical characteristics. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(9): 1036-1040.
- [75] Sidibe AT, Dembele M, Diarra AS, et al. Tuberculose pulmonaire chez le sujet diabétique en médecine interne de l'hôpital du point G, Bamako – mali. *Mali Médical* 2005; 1&2: 45-47.
- [76] Young F, Critchley JA, Johnstone LK, Unwin NC. A review of comorbidity between infectious and chronic disease in Sub Saharan Africa: TB and diabetes mellitus, HIV and metabolic syndrome, and the impact of globalization. *Global Health* 2009; 5(9): 1-9.
- [77] Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* 2008; 5(7): 1091-10101.
- [78] Jeon CY, Harries AD, Baker MA, et al. Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review. *Trop Med Int Health* 2010; 15(11): 1300-1314.
- [79] Van VM, Schellekens O, Reiss P, Hamers R, Rinke de Wit T. Diabetes and HIV/AIDS in sub-Saharan Africa: the need for sustainable healthcare systems. *Diabetes Voice* 2008; 52(3).
- [80] Goldhaber-Fiebert JD, Jeon CY, Cohen T, Murray MB. Diabetes mellitus and tuberculosis in countries with high tuberculosis burdens: individual risks and social determinants. *Int J Epidemiol* 2011; 40(2): 417-428.
- [81] Hult M, Tornhammar P, Ueda P, et al. Hypertension, diabetes and overweight: looming legacies of the Biafran famine. *PLoS ONE* [2962634] 22 October 2010; Available from: <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0013582>.
- [82] Cheng CY, Reich D, Haiman CA, et al. African ancestry and its correlation to type 2 diabetes in African Americans: a genetic admixture analysis in three U.S. population cohorts. *PLoS ONE* [3306373] 13 February 2013; Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jobs/2013/396416/>.
- [83] World Health Organization. The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2009. Geneva [cited 27 December 2010]; Available from: http://www.who.int/ipcs/publications/pesticides_hazard/en/.
- [84] Zhang W, Jiang F, Ou J. Global pesticide consumption and pollution: with China as a focus. *Proceedings of the International Academy of Ecology and Environmental Sciences* 2011; 1(2): 125-144.
- [85] Programme des Nation-Unies pour l'Environnement. Convention de Rotterdam sur la procédure de consentement préalable en connaissance de cause applicable à certains produits chimiques et pesticides dangereux qui font l'objet d'un commerce international. [cited 09 January 2011]; Available from: <http://www.admin.ch/ch/f/ff/2000/5655.pdf>.
- [86] United Nations Environment Programme. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POPs) : text and annexes. Geneva, Switzerland [cited 24 July 2013]. Available from: http://www.pops.int/documents/convtext/convtext_en.pdf.
- [87] Ministère de l'Environnement et de la Protection de la nature. Plan national de mise en oeuvre de la convention de Stockholm: polluants organiques persistants. Bénin [cited 02 May 2011]; Available from: http://chm.pops.int/Portals/0/docs/from_old_website/documents/implementation/nips/submissions/PNM-BENIN%20VERSION-FINALE.pdf.
- [88] Wandiga SO. Use and distribution of organochlorine pesticides. The future in Africa. *Pure Appl Chem* 2001; 73(7): 1147-55.
- [89] Thiam A, Sagna MB. Monitoring des pesticides au niveau des communautés à la base: Rapport régional Afrique. *Pesticide Action Network Africa* 2009. [cited 05 August 2012] Available from: http://pan-afrique.org/index2.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=29&Itemid=85.
- [90] The use of DDT in malaria vector control: WHO Position Statement. *World Health Organization-Global Malaria Programme* 2011 [cited 03 August 2013]; Available from: http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/WHO_HTM_GMP_2011_eng.pdf.
- [91] Lee D-H, Steffes MW, Sjodin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs DR, Jr. Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. *PLoS ONE* [PMC3027626] 26 January 2011; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3027626/pdf/pone.0015977.pdf>.
- [92] Lee DH, Jacobs, D. R. Jr., Porta, M. Could low-level background exposure to persistent organic pollutants contribute to the social burden of type 2 diabetes? *J Epidemiol Community Health* 2006; 60(12): 1006-1008.
- [93] Haylamicheal ID, Dalvie MA. Disposal of obsolete pesticides, the case of Ethiopia. *Environment International* 2009; 35(3): 667-673.
- [94] Hinson AV, Dedjan H, Fayomi BE. Biomarkers, clinical and behavioural indicators of pesticide exposure at community level. *Afr Newslett on Occup Health and Safety* 2007; 17: 14-16.
- [95] Ngowi AV, Mbise TJ, Ijani AS, London L, Ajayi OC. Pesticides use by smallholder farmers in vegetable production in Northern Tanzania. *Crop Prot* 2007; 26(11): 1617-1624.
- [96] Pesticide Action Network United Kingdom. Living with poison – pesticides in West African cotton growing. *Pesticides News*. 3 May 2011, 74; Available from: <http://www.pan-uk.org/pestnews/Contents/pn74.html>.
- [97] Watts M. Time to act on endosulfan. *Pesticide News* 2008; 81: 1-3.
- [98] Rosendahl I, Laabs V, Atcha-Ahowe C, James B, Amelung W. Insecticide dissipation from soil and plant surfaces in tropical horticulture of southern Benin, West Africa. *J Environ Monit* 2009; 11(6): 1157-1164.

- [99] Matthews G, Wiles T, Baleguel P. A survey of pesticide application in Cameroon. *Crop Protection* 2003; 22(5): 707-14.
- [100] Maumbe BM, Swinton SM. Hidden health costs of pesticide use in Zimbabwe's smallholder cotton growers. *Social Science & Medicine* 2003; 57(9): 1559-1571.
- [101] Kuye RA, Donham KJ, Marquez SP, *et al.* Pesticide handling and exposures among cotton farmers in the gambia. *J Agromedicine* 2007; 12(3): 57-69.
- [102] Akogbeto MC, Djouaka R, Noukpo H. Use of agricultural insecticides in Benin. *Bull Soc Pathol Exot* 2005; 98(5): 400-405.
- [103] Akogbeto MC, Djouaka RF, Kinde-Gazard DA. Screening of pesticide residues in soil and water samples from agricultural settings. *Malar J* 2006; 5: 22.
- [104] Manirakiza P, Akinbamijo O, Covaci A, Pitonzo R, Schepens P. Assessment of organochlorine pesticide residues in West African city farms: Banjul and Dakar case study. *Arch Environ Contam Toxicol* 2003; 44(2): 171-179.
- [105] Manirakiza P, Covaci A, Nizigiyimana L, Ntakimazi G, Schepens P. Persistent chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls in selected fish species from Lake Tanganyika, Burundi, Africa. *Environ Pollut* 2002; 117(3): 447-455.
- [106] Ntow WJ. Organochlorine pesticides in water, sediment, crops, and human fluids in a farming community in Ghana. *Arch Environ Contam Toxicol* 2001; 40(4): 557-563.
- [107] Asante KA, Ntow W. J. Status of Environmental Contamination in Ghana, the Perspective of a Research Scientist Interdisciplinary Studies on Environmental Chemistry-Environmental Research in Asia 2009; 2: 253-260.
- [108] Pazou EY, Boko M, Van Gestel CA, *et al.* Organochlorine and organophosphorus pesticide residues in the Oueme River catchment in the Republic of Benin. *Environ Int* 2006; 32(5): 616-623.
- [109] van Wyk E, Bouwman H, van der Bank H, Verdoorn GH, Hofmann D. Persistent organochlorine pesticides detected in blood and tissue samples of vultures from different localities in South Africa. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2001; 129(3): 243-264.
- [110] Ize-Iyamu OK, Asia IO, Egwakhide PA. Concentrations of residues from organochlorine pesticide in water and fish from some rivers in Edo State Nigeria. *International Journal of Physical Sciences* 2007; 2(9): 237-241.
- [111] Pazou EY, Laleye P, Boko M, *et al.* Contamination of fish by organochlorine pesticide residues in the Oueme River catchment in the Republic of Benin. *Environ Int* 2006; 32(5): 594-599.
- [112] Okoumassoun LE, Brochu C, Deblois C, *et al.* Vitellogenin in tilapia male fishes exposed to organochlorine pesticides in Oueme River in Republic of Benin. *Sci Total Environ* 2002; 299(1-3): 163-172.
- [113] Assogba-Komlan F, Anihouvi P, Achigan E, *et al.* Pratiques culturales et teneur en éléments anti nutritionnels (nitrates et pesticides) du Solanum macrocarpum au sud du Bénin. *African Journal of Food, Agriculture, Nutrition and Development*. 03 April 2011; 7(4): Available from: http://www.ajfand.net/Issue15/PDFs/3%20Assogba-IPGR2_3.pdf.
- [114] Darko G, Acquaaah SO. Levels of organochlorine pesticides residues in dairy products in Kumasi, Ghana. *Chemosphere* 2008; 71(2): 294-298.
- [115] Kahunyo JM, Frosliè A, Maitai CK. Organochlorine pesticide residues in chicken eggs: a survey. *J Toxicol Environ Health* 1988; 24(4): 543-550.
- [116] Kahunyo JM, Maitai CK, Frosliè A. Organochlorine pesticide residues in chicken fat: a survey. *Poult Sci* 1986; 65(6): 1084-9.
- [117] Mawussi G, Sanda K, Merlina G, Pinelli E. Assessment of average exposure to organochlorine pesticides in southern Togo from water, maize (*Zea mays*) and cowpea (*Vigna unguiculata*). *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2009; 26(3): 348-354.
- [118] Gimou MM, Charrondière UR, Leblanc JC, Pouillot R. Dietary exposure to pesticide residues in Yaounde: the Cameroonian total diet study. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2008; 25(4): 458-471.
- [119] Adeyeye A, Osibanjo O. Residues of organochlorine pesticides in fruits, vegetables and tubers from Nigerian markets. *Sci Total Environ* 1999; 231(2-3): 227-233.
- [120] Ntow WJ, Tagoe LM, Drechsel P, Kelderman P, Gijzen HJ, Nyarko E. Accumulation of persistent organochlorine contaminants in milk and serum of farmers from Ghana. *Environ Res* 2008; 106(1): 17-26.
- [121] Guardino X, Serra C, Obiols J, *et al.* Determination of DDT and related compounds in blood samples from agricultural workers. *J Chromatogr A* 1996; 719(1): 141-147.
- [122] Dalvie MA, Africa A, Solomons A, London L, Brouwer D, Kromhout H. Pesticide exposure and blood endosulfan levels after first season spray amongst farm workers in the Western Cape, South Africa. *J Environ Sci Health B* 2009; 44(3): 271-277.
- [123] Kanja LW, Skaare JU, Ojwang SB, Maitai CK. A comparison of organochlorine pesticide residues in maternal adipose tissue, maternal blood, cord blood, and human milk from mother/infant pairs. *Arch Environ Contam Toxicol* 1992; 22(1): 21-24.
- [124] Okonkwo JO, Mutshatshi TN, Botha B, Agyei N. DDT, DDE and DDD in human milk from South Africa. *Bul Environ Contam Toxicol* 2008; 81(4): 348-354.
- [125] Chikuni O, Nhachi CF, Polder A, Bergan S, Nafstad I, Skaare JU. Effects of DDT on paracetamol half-life in highly exposed mothers in Zimbabwe. *Toxicol Lett* 2002; 134(1-3): 147-53.
- [126] Kanja L, Skare JU, Nafstad I, Maitai CK, Lokken P. Organochlorine pesticides in human milk from different areas of Kenya 1983-1985. *J Toxicol Environ Health* 1986; 19(4): 449-464.
- [127] Kinyamu JK, Kanja LW, Skaare JU, Maitai TE. Levels of Organochlorine Pesticides Residues in Milk of Urban Mothers in Kenya. *Bul Environ Contam Toxicol* 1998; 60(5): 732-738.
- [128] Bezek S, Ujhazy E, Mach M, Navarova J, Dubovicky M. Developmental origin of chronic diseases: toxicological implication. *Interdiscip Toxicol* 2008; 1(1): 29-31.
- [129] Weiss J, Bauer O, Blüthgen A, *et al.* Distribution of persistent organochlorine contaminants in infertile patients from Tanzania and Germany. *J Assist Reprod Genet* 2006; 23(9): 393-9.
- [130] Manirakiza P, Akimbanujo O, Covaci A, *et al.* Persistent chlorinated pesticides in fish and cattle fat and their implications for human serum concentrations from the Sene-Gambian region. *J Environ Monit* 2002; 4(4): 609-617.
- [131] Ennaceur S, Gandoura N, Driss MR. Organochlorine pesticide residues in human milk of mothers living in northern Tunisia. *Bul Environ Contam Toxicol* 2007; 78(5): 325-329.
- [132] Ennaceur S, Driss MR. Serum organochlorine pesticide and polychlorinated biphenyl levels measured in delivering women from different locations in Tunisia. *Int J Environ Anal Chem* 2010; 90(10): 821-828.
- [133] Alle A, Dembelle A, Yao B, Ado G. Distribution of Organochlorine Pesticides in Human Breast Milk and Adipose Tissue from Two Locations in Côte d'Ivoire. *AJAS* 2009; 2: 456-463.
- [134] Hassine SB, Ameer WB, Gandoura N, Driss MR. Determination of chlorinated pesticides, polychlorinated biphenyls, and polybrominated diphenyl ethers in human milk from Bizerte (Tunisia) in 2010. *Chemosphere* 2012; 89(4): 369-377.
- [135] Rignell-Hydbom A, Rylander L, Hagmar L. Exposure to persistent organochlorine pollutants and type 2 diabetes mellitus. *Hum Exp Toxicol* 2007; 26(5): 447-452.
- [136] Rignell-Hydbom A, Lidfeldt J, Kiviranta H, *et al.* Exposure to p,p'-DDE: a risk factor for type 2 diabetes. *PLoS ONE [PMC2759028]* 19 October 2009; Available from: <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0007503>.
- [137] Cox S, Niskar AS, Narayan KM, Marcus M. Prevalence of self-reported diabetes and exposure to organochlorine pesticides among Mexican Americans: Hispanic health and nutrition examination survey, 1982-1984. *Environ Health Perspect* 2007; 115(12): 1747-1752.
- [138] Airaksinen R, Rantakokko P, Eriksson JG, Blomstedt P, Kajantie E, Kiviranta H. Association between type 2 diabetes and exposure to persistent organic pollutants. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 1972-1979.
- [139] Son HK, Kim SA, Kang JH, *et al.* Strong associations between low-dose organochlorine pesticides and type 2 diabetes in Korea. *Environ Int* 2010; 36(5): 410-414.
- [140] Dirinck E, Jorens PG, Covaci A, *et al.* Obesity and persistent organic pollutants: possible obesogenic effect of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls. *Obesity* 2011; 19(4): 709-714.
- [141] Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR, Gallo MA. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a national

- toxicology program workshop review. *Environ Health Perspect* 2012; 120(6): 779-789.
- [142] Cicolella A, Nalbone, G., Laot-Cabon, S. Évaluation du lien entre environnement chimique, obesite et diabete (Projet ECOD). France [cited 23 August 2012]: Available from: http://reseau-environnement-sante.fr/wp-content/uploads/2012/03/Rapport_ECOD_VF1.pdf.
- [143] Porta M, Lee, D-H. Review of the science linking chemical exposures to the human risk of obesity and diabetes. United Kingdom [cited 21 June 2012]: Available from: http://www.chemtrust.org.uk/Obesity_and_Diabetes_publications.php.
- [144] Rausch F, Ladwig W. [Clinical course of a rescued case of E 605 poisoning; development of diabetes mellitus]. *Arztl Wochensh* 1954; 9(44): 1053-1057.
- [145] Henriksen GL, Ketchum NS, Michalek JE, Swaby JA. Serum dioxin and diabetes mellitus in veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology* 1997; 8(3): 252-258.
- [146] Kang HK, Dalager NA, Needham LL, et al. Health status of Army Chemical Corps Vietnam veterans who sprayed defoliant in Vietnam. *Am J Ind Med* 2006; 49(11): 875-884.
- [147] Kim JS, Lim HS, Cho SI, Cheong HK, Lim MK. Impact of Agent Orange exposure among Korean Vietnam veterans. *Ind Health* 2003; 41(3): 149-157.
- [148] Longnecker MP, Michalek JE. Serum dioxin level in relation to diabetes mellitus among Air Force veterans with background levels of exposure. *Epidemiology* 2000; 11(1): 44-48.
- [149] Steenland K, Calvert G, Ketchum N, Michalek J. Dioxin and diabetes mellitus: an analysis of the combined NIOSH and Ranch Hand data. *Occup Environ Med* 2001; 58(10): 641-648.
- [150] The Department of Veterans Affairs. Disease associated with exposure to certain herbicide agents: type 2 diabetes. Final rule. *Fed Regist* 2001; 66(89): 23166-263169.
- [151] Beard J, Sladden T, Morgan G, Berry G, Brooks L, McMichael A. Health impacts of pesticide exposure in a cohort of outdoor workers. *Environ Health Perspect* 2003; 111(5): 724-730. [Environmental health perspectives].
- [152] Montgomery MP, Kamel F, Saldana TM, Alavanja MC, Sandler DP. Incident diabetes and pesticide exposure among licensed pesticide applicators: Agricultural Health Study, 1993-2003. *Am J Epidemiol* 2008; 167(10): 1235-1246.
- [153] Turyk M, Anderson H, Knobeloch L, Imm P, Persky V. Organochlorine exposure and incidence of diabetes in a cohort of Great Lakes sport fish consumers. *Environ Health Perspect* 2009; 117(7): 1076-82.
- [154] Rylander L, Rignell-Hydbom A, Hagmar L. A cross-sectional study of the association between persistent organochlorine pollutants and diabetes. *Environ Health* 2005; 4: 28.
- [155] Lee DH, Lee I-K, Song K, et al. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2006; 29(7): 1638-1644.
- [156] Lee D, Lee I, Jin S, Steffes M, Jacobs DR, Jr. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and insulin resistance among nondiabetic adults: results from the national health and nutrition examination survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2007; 30(3): 622-628.
- [157] Lee DH, Steffes MW, Sjodin A, et al. Low Dose of Some Persistent Organic Pollutants Predicts Type 2 Diabetes: A Nested Case-Control Study. *Environ Health Perspect* 2010; 118(9): 1235-1242.
- [158] Lim S, Cho YM, Park KS, Lee HK. Persistent organic pollutants, mitochondrial dysfunction, and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1201: 166-176.
- [159] Lim JS, Son HK, Park SK, Jacobs DR, Jr., Lee DH. Inverse associations between long-term weight change and serum concentrations of persistent organic pollutants. *Int J Obes (Lond)* 2010; 35(5): 744-747.
- [160] Lim S, Ahn SY, Song IC, et al. Chronic exposure to the herbicide, atrazine, causes mitochondrial dysfunction and insulin resistance. *PLoS ONE* [Internet]. 13 April 2009; 4(4). Available from: <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0005186>.
- [161] Park SK, Son HK, Lee SK, et al. Relationship between serum concentrations of organochlorine pesticides and metabolic syndrome among non-diabetic adults. *J Prev Med Public Health* 2010; 43(1): 1-8.
- [162] Lee D-H, Lind L, Jacobs DR, Jr., Salihovic S, Bavel Bv, Lind PM. Associations of persistent organic pollutants with abdominal obesity in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Environ Int* 2012; 40: 170-178.
- [163] Lee DH. Persistent organic pollutants and obesity-related metabolic dysfunction: focusing on type 2 diabetes. *Epidemiology & Health* 2012; 34: 1-3.
- [164] Uemura H, Arisawa K, Hiyoshi M, et al. Prevalence of metabolic syndrome associated with body burden levels of dioxin and related compounds among Japan's general population. *Environ Health Perspect* 2009; 117(4): 568-573.
- [165] Ha MH, Lee, D. H., Jacobs, D. R. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and self-reported cardiovascular disease prevalence: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Environ Health Perspect* 2007; 115(8): 1204-1209.
- [166] Ha MH, Lee DH, Son HK, Park SK, Jacobs DR, Jr. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and prevalence of newly diagnosed hypertension: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *J Hum Hypertens* 2009; 23(4): 274-86.
- [167] Kortenkamp A, Martin O, Faust M, Evans R, McKinlay R, Orton F, et al. State of the art assessment of endocrine disrupters. European Commission [cited 23 August 2012]: Available from: http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/documents/studies_en.htm.
- [168] Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(6): 346-353.
- [169] Latini G, Marcovecchio ML, Del Vecchio A, Gallo F, Bertino E, Chiarelli F. Influence of environment on insulin sensitivity. *Environ Int* 2009; 35(6): 987-993.
- [170] Karami Mohajeri S, Abdollahi M. Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: a systematic review. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30(9): 1119-40.
- [171] Ukropec J, Radikova Z, Huckova M, et al. High prevalence of prediabetes and diabetes in a population exposed to high levels of an organochlorine cocktail. *Diabetologia* 2010; 53(5): 899-906.
- [172] Ruzzin J, Petersen R, Meugnier E, et al. Persistent organic pollutant exposure leads to insulin resistance syndrome. *Environ Health Perspect* 2010; 118(4): 465-471.
- [173] Sargis RM, Johnson DN, Choudhury RA, Brady MJ. Environmental endocrine disruptors promote adipogenesis in the 3T3-L1 cell line through glucocorticoid receptor activation. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18(7): 1283-1288.
- [174] Taylor KW, Novak RF, Anderson HA, et al. Evaluation of the Association between Persistent Organic Pollutants (POPs) and Diabetes in Epidemiological Studies: A National Toxicology Program Workshop Review. *Environ Health Perspect* 2013; 121(7): 774-783.
- [175] Wang J, Zhu Y, Cai X, Yu J, Yang X, Cheng J. Abnormal glucose regulation in pyrethroid pesticide factory workers. *Chemosphere* 2011; 82(7): 1080-1082.
- [176] Slotkin TA. Does early-life exposure to organophosphate insecticides lead to prediabetes and obesity? *Reprod Toxicol* 2011; 31(3): 297-301.
- [177] Miller LV, Stokes JD, Silpipat C. Diabetes mellitus and autonomic dysfunction after vacor rodenticide ingestion. *Diabetes Care* 1978; 1(2): 73-76.
- [178] Peters KS, Tong TG, Kutz K, Benowitz NL. Diabetes mellitus and orthostatic hypotension resulting from ingestion of Vacor rat poison: endocrine and autonomic function studies. *West J Med* 1981; 134(1): 65-68.
- [179] Ferner RE. Drug-induced diabetes. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1992; 6(4): 849-866.
- [180] Kim JM, Lee TH, Lee MC, et al. Endoneurial microangiopathy of sural nerve in experimental vacor-induced diabetes. *Ultrastruct Pathol* 2002; 26(6): 393-401.
- [181] Gallanosa AG, Spyker DA, Curnow RT. Diabetes mellitus associated with autonomic and peripheral neuropathy after Vacor rodenticide poisoning: a review. *Clin Toxicol* 1981; 18(4): 441-449.

- [182] Karam JH, Lewitt PA, Young CW, *et al.* Insulinopenic diabetes after rodenticide (Vacor) ingestion: a unique model of acquired diabetes in man. *Diabetes* 1980; 29(12): 971-978.
- [183] Kjaerstad MB, Taxvig C, Nellemann C, Vinggaard AM, Andersen HR. Endocrine disrupting effects in vitro of conazole antifungals used as pesticides and pharmaceuticals. *Reprod Toxicol* 2010; 30(4): 573-582.
- [184] Howard SG, Lee DH. What is the role of human contamination by environmental chemicals in the development of type 1 diabetes. *J Epidemiol Community Health* 2012; 66(6): 479-81.
- [185] Forlenza GP, Rewers M. The epidemic of type 1 diabetes: what is it telling us. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18(4): 248-251.
- [186] Myers MA, Mackay IR, Zimmet PZ. Toxic type 1 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4(3): 225-31.
- [187] Snijder CA, Roelleveld N, Te Velde E, *et al.* Occupational exposure to chemicals and fetal growth: the Generation R Study. *Hum Reprod* 2012; 27(3): 910-920.
- [188] La Merrill M, Birnbaum LS. Childhood obesity and environmental chemicals. *Mt Sinai J Med* 2011; 78(1): 22-48.
- [189] Gladen BC, Ragan NB, Rogan WJ. Pubertal growth and development and prenatal and lactational exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene. *J Pediatr* 2000; 136(4): 490-496.
- [190] Neel BA, Sargis RM. The paradox of progress: Environmental disruption of metabolism and the diabetes epidemic. *Diabetes* 2011; 60(7): 1838-1848.
- [191] Zidenberg-Cherr S, Neyman MR, Fechner K, *et al.* Nutrition may influence toxicant susceptibility of children and elderl. *Calif Agric* 2000; 54(5): 19-25.
- [192] Saldana TM, Basso O, Hoppin JA, *et al.* Pesticide exposure and self-reported gestational diabetes mellitus in the Agricultural Health Study. *Diabetes Care* 2007; 30(3): 529-534.
- [193] Saldana TM, Basso O, Hoppin JA, *et al.* Pesticide Use And Gestational Diabetes Mellitus Among Wives Of Farmers In The Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2006; 163(11 Suppl): S77.
- [194] Janesick A, Blumberg, B. Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2011; 93(1): 34-50.
- [195] Verhulst SL, Nelen V, Hond ED, *et al.* Intrauterine exposure to environmental pollutants and body mass index during the first 3 years of life. *Environ Health Perspect* 2009; 117(1): 122-126.
- [196] Newbold RR, Padilla-Banks E, Snyder RJ, Jefferson WN. Perinatal exposure to environmental estrogens and the development of obesity. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51(7): 912-917.
- [197] Newbold RR. Developmental exposure to endocrine-disrupting chemicals programs for reproductive tract alterations and obesity later in life. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(S6): 1939S-42S.
- [198] Newbold RR. Impact of environmental endocrine disrupting chemicals on the development of obesity. *Hormones (Athens)* 2010; 9(3): 206-217.
- [199] Spencer SJ. Early life programming of obesity: the impact of the perinatal environment on the development of obesity and metabolic dysfunction in the offspring. *Curr Diabetes Rev* 2012; 8(1): 55-68.
- [200] Howard SG, Heindel JJ, Thayer KA, Porta M. Environmental pollutants and beta cell function: Relevance for type 1 and gestational diabetes. *Diabetologia* 2011; 54(12): 3168-3169.
- [201] Reigart JR, Roberts JR. Pesticide in children. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48(5): 1185-1198.
- [202] Heindel JJ, vom Saal FS. Role of nutrition and environmental endocrine disrupting chemicals during the perinatal period on the aetiology of obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 304(1-2): 90-96.
- [203] Gyorene KG, Varga A, Lugasi A. A comparison of chemical composition and nutritional value of organically and conventionally grown plant derived foods. *Orv Hetil* 2006; 147(43): 2081-2090.
- [204] Worthington V. Effect of agricultural methods on nutritional quality: a comparison of organic with conventional crops. *Altern Ther Health Med* 1998; 4(1): 58-69.
- [205] Dangour AD, Dodhia SK, Hayter A, Allen E, Lock K, Uauy R. Nutritional quality of organic foods: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009; 90(3): 680-685.
- [206] Boum D, Prescott J. A comparison of the nutritional value, sensory qualities, and food safety of organically and conventionally produced foods. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2002; 42(1): 1-34.
- [207] McCormack S, Grant SF. Genetics of obesity and type 2 diabetes in African Americans. *J Obes* 2013; 2013: 396416.
- [208] Cauchi S, Nead KT, Choquet H, *et al.* The genetic susceptibility to type 2 diabetes may be modulated by obesity status: implications for association studies. *BMC Med Genet* 2008; 9: 45.
- [209] Choquet H, Meyre D. Genetics of Obesity: What have we Learned? *Curr Genomics* 2011; 12(3): 169-179.
- [210] Dangour AD, Lock K, Hayter A, Aikenhead A, Allen E, Uauy R. Nutrition-related health effects of organic foods: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(1): 203-210.
- [211] Kim KY, Kim DS, Lee SK, *et al.* Association of low-dose exposure to persistent organic pollutants with global DNA hypomethylation in healthy Koreans. *Environ Health Perspect* 2010; 118(3): 370-374.
- [212] Rezz R, Momagui B, Benahmed M, *et al.* Malathion exposure modulates hypothalamic gene expression and induces dyslipidemia in Wistar rats. *Food Chem Toxicol* 2010; 48(6): 1473-1477.
- [213] Qu W, Suri RP, Bi X, Sheng G, Fu J. Exposure of young mothers and newborns to organochlorine pesticides (OCPs) in Guangzhou, China. *Sci Total Environ* 2010; 408(16): 3133-3138.
- [214] Ramachandran A. Epidemiology of diabetes in India--three decades of research. *J Assoc Physicians India* 2005; 53: 34-38.

CHAPITRE III : OBJECTIFS ET HYPOTHESES

3.1 Objectifs

Objectif général : Étudier la relation qui existe entre le degré d'exposition aux pesticides organochlorés et le risque de diabète de type 2 dans le Borgou.

Objectifs spécifiques

1. Décrire le niveau d'exposition des diabétiques et non diabétiques du Borgou par les taux sériques des pesticides organochlorés (POC) suivants : *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDE, α , β et γ -Hexachlorohexane (HCH), *trans*-Nonachlore, α , et γ -Chlordane, Heptachlore, Aldrine, Endrine, Dieldrine, endosulfan I et II
2. Explorer la contribution de certaines sources d'exposition potentielles aux concentrations de POC tels que : l'exposition professionnelle, la consommation d'eau de boisson, de tabac et d'aliments potentiellement contaminés ainsi que la résidence à proximité des champs traités aux pesticides.
3. Explorer la relation entre le risque de diabète de type 2 et les concentrations sériques de pesticides organochlorés
4. Examiner l'association entre l'obésité globale, le pourcentage de masse grasse et l'obésité abdominale avec les niveaux sériques de POC

3.2 Hypothèses de recherche et justification

3.2.1 Première hypothèse

Les concentrations sériques de pesticides organochlorés sont généralement élevées chez les résidents du département du Borgou et sont en relation avec certaines sources d'exposition comme l'exposition professionnelle primaire, l'exposition professionnelle secondaire, l'exposition à domicile, la consommation d'aliments et d'eau de boisson contaminés, la consommation de tabac produit localement et la résidence à proximité de champs traités aux pesticides.

Justification de l'hypothèse

Nous avons postulé que les concentrations sériques de toute personne résidant dans le département du Borgou au Bénin depuis au moins 10 ans seraient généralement élevées. Cette hypothèse repose sur la forte contamination de l'environnement et des aliments dans cette région. Cette forte contamination s'est confirmée par les concentrations élevées de plusieurs pesticides observés dans divers milieux naturels, aliments et cours d'eau. Plusieurs facteurs sous-tendent cette hypothèse. Dans les pays voisins du Bénin, les concentrations sanguines de pesticides retrouvées chez les populations qui cultivent le coton sont généralement plus élevées que celles observées ailleurs dans le même pays. Du fait de la grande disponibilité en pesticides dans les régions cotonnières, l'utilisation abusive et inadéquate est très fréquente. Ainsi, nonobstant le danger qu'ils constituent, les pesticides destinés à la culture du coton

sont aussi utilisés pour d'autres fins : culture de denrées alimentaires (céréales, légumes, légumineuses, fruits) et de tabac, enrobage des appâts de pêche et de chasse, imprégnation des tubercules, enrobage des céréales et des légumineuses pour la conservation. Les pratiques de surdosage sont aussi fréquentes en vue d'assurer un meilleur rendement. De plus, la gestion des déchets issus de l'utilisation des pesticides est peu efficace. Il n'existe pas de structure formelle ou d'organisation structurée de ramassage et de destruction sécuritaire des déchets de pesticides. Les emballages sont en général enfouis dans le sol, les contenants jetés dans la nature ou sur les tas d'ordure [84]. Les contenants sont aussi souvent utilisés comme réserve d'eau de boisson ou récipient pour les aliments. Par ailleurs, les résidences sont parfois à proximité des espaces traités et lors période de travaux agricoles intenses, il n'est pas rare de voir toute la famille résider dans une cabane à proximité du champ. De plus les pesticides sont souvent stockés dans les maisons par 87% des agriculteurs, facilitant une exposition des membres du ménage [85]. La résultante de toutes ces mauvaises pratiques est l'ampleur des intoxications aiguës observées fréquemment dans ce département. Au vu de ces arguments, nous présumons que les teneurs sanguines en pesticides des populations résidant dans cette région du Borgou sont donc élevées à l'instar des teneurs observées dans les populations similaires des pays voisins.

3.2.2 Deuxième hypothèse

Le risque de diabète de type 2 est accru en fonction de l'augmentation des concentrations sériques de pesticides organochlorés

Justification de l'hypothèse

Dans cette hypothèse, nous postulons que le risque de diabète s'accroît avec l'augmentation des teneurs en pesticides. Ainsi la concentration sérique serait plus élevée chez les diabétiques que les non diabétiques. Cette hypothèse se base sur les données de la littérature et la relation dose-réponse observée entre les pesticides organochlorés et le diabète [86]. Ainsi, nous présumons que dans les terciles supérieurs de concentration de pesticides, le risque de diabète sera plus élevé. Nous nous attendons aussi à ce que les teneurs en pesticides soient plus fortes en fonction du degré d'obésité ou du surpoids, du pourcentage de masse grasse et de l'obésité abdominale en raison de l'effet obésogène des pesticides. Aussi, l'obésité favorise le stockage des pesticides en raison de l'importance du tissu adipeux. Nous avons émis une sous-hypothèse que les dyslipidémies et le pourcentage de masse grasse auraient un effet de modulation sur la relation entre l'exposition aux pesticides et le diabète de type 2 et que la résistance à l'insuline seraient aussi associée aux concentrations de pesticides en jouant un rôle d'intermédiaire dans la relation. Cette hypothèse ne sera pas vérifiée dans cette thèse, elle fera l'objet de publications ultérieures.

3.3 Modèle conceptuel

Le modèle conceptuel de cette étude (figure 1) expose les relations entre les variables telles que nos hypothèses et nos objectifs le présupposent. L'exposition professionnelle primaire ou secondaire, l'exposition à domicile, la consommation d'aliments, d'eau de boisson ou de tabac contaminés et la résidence à proximité d'espace contaminé sont les sources d'exposition, déterminants des teneurs sériques de pesticides que nous explorerons. Ces déterminants sont ceux généralement décrits dans la littérature et particulièrement dans les études africaines et béninoises. Nous rechercherons, tel qu'illustré, l'association entre les teneurs en pesticides et les variables de composition corporelle comme l'obésité globale, l'obésité abdominale, le pourcentage élevé de masse grasse. Pour bien apprécier l'effet des pesticides dans le développement du diabète, nous ajusterons nos analyses pour toutes les variables potentielles de confusion qui sont les facteurs de risque connus du diabète : obésité globale ou abdominale, histoire familiale de diabète ou histoire personnelle de diabète gestationnel, consommation d'alcool et de tabac puis le statut socioéconomique. L'effet de l'âge, du genre, de l'ethnie et du lieu de résidence sur le diabète est déjà contrôlé par l'appariement. Notons que l'effet de l'alimentation et de l'activité physique a été pris en compte dans ce modèle à travers la composition corporelle notamment l'obésité.

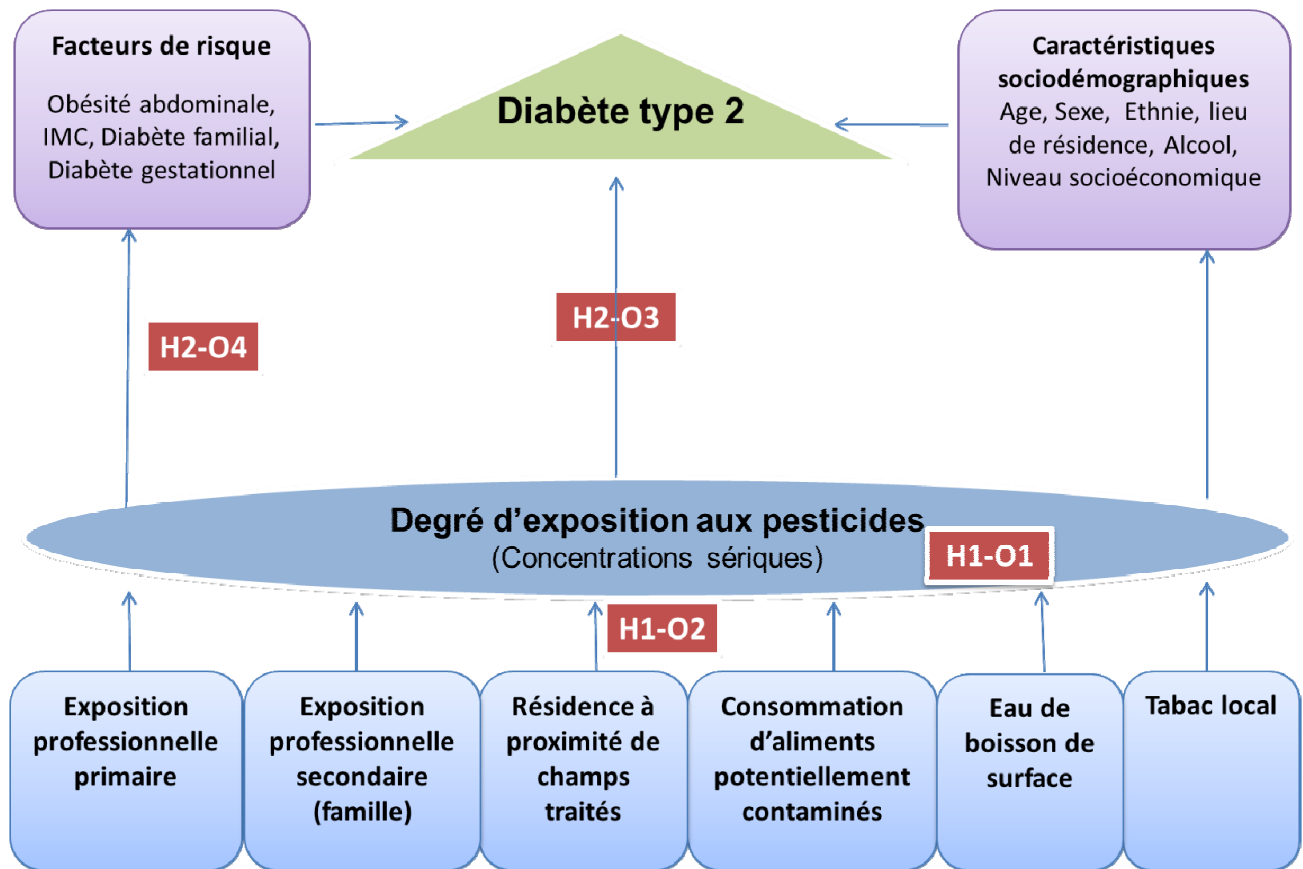


Figure 2: Modèle conceptuel de la relation entre l'exposition aux pesticides et le diabète de type 2 au nord du Bénin

CHAPITRE IV : MÉTHODOLOGIE

4.1 Cadre de l'étude

4.1.1 Situation géographique et démographique

L'étude se déroule en République du Bénin, situé en Afrique de l'ouest et principalement dans le département du Borgou (voir carte en annexe N°1). Le Borgou, un des douze départements du Bénin est limité au nord par le département de l'Alibori dont il est récemment séparé par la nouvelle subdivision administrative de 2008 mais avec lequel il conserve la même autorité de tutelle qu'est la préfecture du Borgou et de l'Alibori. À l'ouest, il est limité par les départements de l'Atacora et de la Donga, au sud par le département des Collines et à l'est par la république fédéral du Nigéria. Il s'étend sur 25856 km² dont 54 % de terres arables et couvre 23% de la superficie totale du territoire national. Le département du Borgou se subdivise en 8 communes, 43 arrondissements et 310 villages. Parakou, une des 8 communes, est la métropole qui compte plus de 200000 habitants. La population du Borgou est dénombrée en 2011 à 969,896 habitants mais cette population est passée à 1 202 095 habitants selon le 4^{ème} recensement général de la population et de l'habitat (RGPH3) de 2013 publié récemment par l'institut national des statistiques et de l'analyse économique (INSAE) avec une densité de plus de 38 habitants/ km² et un sexe ratio de 99,6 hommes pour 100 femmes [87, 88].

4.1.2 Situation agro-économique et alimentaire

L'économie du Borgou est essentiellement agricole et cette région est considérée comme le grenier du Bénin où l'activité agricole occupe plus de 67% de la population avec une large part aux cultures vivrières comme les céréales (sorgho, maïs, mil, riz), les tubercules (igname,

manioc), les légumineuses et oléagineux (niébé, arachide, acajou). L'agriculture de rente porte essentiellement sur le coton, l'arachide et les noix d'anacarde qui alimentent certains établissements industriels. Le Bénin est l'un des trois grands producteurs de coton de l'Afrique de l'Ouest après le Burkina et le Mali. Au Bénin, le Borgou est le 2^{ème} producteur de coton dans le pays après l'Alibori.

Le département du Borgou s'étend sur trois des huit zones agro-écologiques du pays, offrant des conditions géologiques et pédologiques qui favorisent une importante production agropastorale. Il s'agit de la zone cotonnière du nord Bénin, la zone vivrière du sud Borgou et la zone cotonnière du centre. Ces trois zones constituent la "ceinture cotonnière". La zone cotonnière du nord Benin est celle qui produit le plus de coton dans le pays. A cheval sur le département de l'Alibori, elle couvre en partie les communes de Kalale, Sinende et Bembereke. Le coton représente au moins 38% des productions de la région, suivi du maïs (27%), du sorgho (25%), de l'arachide ou niébé (11%) de l'igname (6%) et du riz. La zone vivrière du sud Borgou couvre les communes de N'Dali, Nikki, Pèrèrè, Sinende, Bembereke. Le système de production dans cette zone est basé sur l'igname, le coton, le maïs et l'anacarde. La zone cotonnière du centre du Bénin couvre les communes de Parakou et Tchaourou et le système de production est basé sur les céréales, les tubercules et les légumineuses produits deux fois au cours de l'année [89]

Outre l'agriculture, l'élevage du bétail (bovin, ovin et caprin) constitue la 2^{ème} activité du département. En effet le Borgou à lui seul produit 61% des bovins du pays. Cette importante production animale explique une plus grande consommation de viande à l'instar des autres régions du nord comparativement aux régions du sud du pays. Si dans le Borgou, la

production des fruits notamment la mangue est très importante, celle des légumes frais est beaucoup plus faible et la pêche y est moins développée. L'ensemble de ces activités alimente un important réseau de marchés traditionnels dont les plus dynamiques sont ceux de Parakou et Nikki et un réseau de distribution vers les autres régions du pays, sollicitant fortement le secteur du transport. Le commerce occupe alors 28% de la population.

4.1.3 Situation sanitaire

Selon l'annuaire des statistiques sanitaires, on observe des taux de mortalité maternelle et infantile encore élevés qui focalisent toute l'attention du système de santé. Il en est de même pour les maladies infectieuses comme le paludisme, la tuberculose, le VIH-Sida. Les maladies chroniques occupent peu de place dans les programmes de santé même si leur prévalence s'accroît et si leur prise en charge tant curative que préventive laisse encore à désirer. Récemment, en 2011 le personnel de santé a reçu une brève formation sur la prise en charge des maladies non transmissibles (WHO-PEN) notamment l'hypertension artérielle et le diabète selon le protocole de l'OMS.

Concernant les maladies chroniques, une série d'enquêtes tant au niveau national que régional révèlent une rapide progression du diabète et de ses facteurs de risque. Selon les enquêtes STEP/OMS, la prévalence du diabète s'est accrue au Bénin de 1,1% à 2,6% entre 2001 et 2007, soit une augmentation de 136%. Parmi les 12 départements du Bénin, le Borgou a présenté au cours de cette période, les taux de prévalence les plus élevés de diabète dans le pays [29, 90]. En effet, la prévalence du diabète y est passée de 1,8% en 2001 à 4,6% en 2008. Face à cette tendance, le ministère de la santé a diligenté en 2011 une étude dans cette région

qui a révélé que les prévalences du diabète (8,1%), de l'obésité globale (5,6%) et de l'obésité abdominale (35%) y étaient particulièrement élevées et la prévalence du pré-diabète est passée de 4,6% en 2008 à 12,3% en 2011. Par ailleurs, la prévalence de l'hypertension artérielle s'est accrue entre 2008 et 2011 de 23,4% à 29,3% (données non encore publiées). De plus en 2008, la proportion de sujets ne consommant pas 5 portions de fruits et légumes par jour est de 74,1% et ceux ne pratiquant pas d'activité physique modérée d'au moins 30 mn par jour est de 95,2%. Par ailleurs, le Borgou est le 3^{ème} département du pays où la consommation du tabac fumé (10,8%) et non fumé (21,4%) est élevé pour des moyennes nationales respectivement de 8,7% et 9,2%. La consommation nocive d'alcool est faible soit 2,8% contre 6,1% au niveau national [29].

4.1.4 Situation nutritionnelle

La situation nutritionnelle au Bénin est caractérisée par une prévalence croissante de la malnutrition des enfants de moins de cinq ans et des femmes en âge de procréer. Selon l'analyse globale de la vulnérabilité, de la sécurité alimentaire et de la nutrition (AGVSAN), 12% de la population est en insécurité alimentaire, 13,2% sont à risque d'insécurité alimentaire. Chez les enfants de 6 à 59 mois, 37% souffrent de retard de croissance dont 12,2% de retard de croissance sévère. La prévalence de la malnutrition aiguë globale est de 4,7% et celle de la malnutrition aiguë sévère est de 0,7% [91]. Dans le département du Borgou, la prévalence de la malnutrition chronique avoisine 35%.

Les carences en micronutriments y sévissent aussi notamment le fer, la vitamine A et le Zinc [92]. Cet état de malnutrition coexiste avec la hausse de l'obésité surtout chez les femmes. Le double fardeau de la malnutrition constitue donc un réel défi pour les populations béninoises

en pleine transition nutritionnelle [93]. Selon les données de l'EDS 2006, la prévalence de l'obésité est de 9% chez les enfants de moins de 5 ans et le double fardeau de la malnutrition s'observe plus dans les ménages pauvres où la malnutrition (10,5%) coexiste avec le surpoids (9,8%) [94].

Très peu de données existent sur la situation nutritionnelle des adultes. Chez les femmes en âge de procréer, la prévalence de la maigreur était de 9,8% en 2009 alors que celle du surpoids est de 19%. Selon l'enquête STEPs réalisée en 2008, la prévalence de l'obésité est 9,4% et celle de l'obésité abdominale de 35,3% avec une prédominance chez les femmes par rapport aux hommes [29]. La proportion de sujets qui consommaient moins de 5 portions de fruits et légume est très élevée (78,05%) avec une prédominance dans le milieu urbain par rapport au milieu rural. Au Borgou la prévalence de l'obésité était de 8% et celle de la consommation suffisante de fruits et légumes y est tout aussi faible 25,9%. Notons que certaines catégories d'aliments notamment les fruits et légumes, les légumineuses, les poissons et les cossettes d'igname sont fortement contaminés au pesticides [95-98].

4.1.5 Gestion des pesticides au Bénin

4.1.5.1 Cadre réglementaire

L'acquisition et l'utilisation des pesticides au Bénin sont réglementés depuis 1991 par une série de textes nationaux et internationaux présentés à l'annexe N°3 [99, 100].

4.1.5.2 Cadre institutionnel

La gestion des pesticides repose principalement sur trois institutions nationales que sont : le Ministère de l'Agriculture de l'Elevage et de la Pêche (MAEP), le Ministère de l'Environnement et de la Protection de la Nature et le Ministère de la Santé. Ces institutions régissent l'approvisionnement, la distribution et l'utilisation des pesticides dans le pays. L'homologation des pesticides au Bénin est assurée par le Comité National d'Agrément et de Contrôle (CNAC), créé par décret N° 85-240 du 14 Juin 1985 et fonctionnel depuis 1994. Le Centre Béninois de Normalisation et de Gestion de la Qualité (CEBENOR) assure la qualité des produits alors que l'Institut National des Recherches Agricoles du Bénin (INRAB) fait les tests de contrôle de qualité et de toxicité. Les laboratoires de l'université d'Abomey-Calavi assurent l'analyse du sol, des aliments et de divers substances, la Direction de l'Alimentation et de la Nutrition Appliquée (DANA) se concentre plus sur les aliments pendant que le laboratoire d'Analyse de la Qualité Chimique et Bactériologique de l'eau (Direction Générale de l'eau) s'occupe de la qualité de l'eau. Le Laboratoire National de Contrôle de Qualité (LNCQ) du ministère de la santé s'investit aussi dans les tests chimiques de contrôle de qualité [99].

Plusieurs institutions internationales interviennent dans la réglementation de la gestion des pesticides notamment le Fond des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et le Programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUE).

Par ailleurs, des structures tant internationales que nationales maintiennent la veille sur l'utilisation raisonnable des pesticides et l'identification des effets sur la santé et l'environnement. On peut citer Pesticide Action Network (PAN-Africa), le service de Protection des Végétaux (SPV), le Groupe Protection des Végétaux, l'Organisation Béninoise pour la Promotion de l'Agriculture biologique (OBEPAB) et l'Institut International d'Agriculture Tropicale (IITA).

4.1.5.3 Pesticides utilisés et gestion

En 2004, 116 formulations commerciales de pesticides bénéficiaient d'une homologation délivrée par le MAEP sur avis du CNAC, dont près de 70 % sont des insecticides autorisés sur les cotonniers. En 2012, on dénombre 70 formulations commerciales autorisées par la CNAC. Cette large variété de pesticides est utilisée dans la région du nord en particulier pour la culture de produits de rente comme le coton [31, 32, 101].

Les organochlorés comme le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), la dieldrine, l'heptachlore, l'endosulfan ont été utilisés pendant plusieurs années, pour l'agriculture, la lutte contre les pestes (par exemple, l'invasion de sauteriaux) et la lutte contre les vecteurs de maladies transmissibles [31, 102]. Actuellement ces produits sont interdits du fait de leur forte rémanence mais force est de constater qu'ils sont encore présents dans le pays, importés illégalement. Malgré que le DDT soit autorisé par l'OMS dans la lutte antipaludique, le Bénin l'a écarté de ses stratégies de lutte antiparasitaire. L'endosulfan a été utilisé jusqu'à son interdiction en 2010.

La politique actuelle de gestion des pesticides autorise l'utilisation des pyréthrinoides, des organophosphorés, des carbamates, des herbicides, des acaricides aphicides et de nouvelles classe de pesticides dans l'agriculture alors que le système de santé fait recours aux pyréthrinoides et carbamates pour l'imprégnation des moustiquaires et la pulvérisation intradomiciliaire [103, 104]. Les pesticides sont aussi utilisés pour les fruits (ananas), les légumineuses (niébé et arachide), le maïs, le riz et les produits de maraîchage [31]. D'autres groupes de pesticides de nocivité et de rémanence variables sont aussi utilisés pour diverses cibles notamment la conservation des denrées à stocker.

L'approvisionnement et la gestion des pesticides pour le coton sont modulées par les institutions gouvernementales, les associations professionnelles et les entreprises privées tant nationales qu'internationales. Les informations sur le système d'approvisionnement des pesticides utilisés outre la production du coton sont quasi inexistantes. Le système de distribution implique les structures privées et les groupements villageois qui stockent souvent les pesticides dans des magasins construits en général au sein des complexes d'habitations, et parfois dans les maisons [84, 85].

Malgré la rigueur des textes réglementaires, d'importantes quantités de pesticides périmés ou interdits sont restés longtemps conservés dans un état défectueux dans des magasins ou places publiques [105]. Plus de 409 tonnes de pesticides périmés dont la dieldrine, l'endrine, l'heptachlore, le DDT et l'hexachlorohexane sont encore présents dans le pays, exposés aux intempéries et aux "déstockeurs" clandestins [106]. L'utilisation souvent inappropriée de ces pesticides par une population en majorité analphabète et la gestion inefficace des emballages [31, 102], constituent une source fréquente d'exposition et d'intoxications aiguës mortelles [53, 107, 108]. D'autres pratiques inadéquates sont aussi observées comme le faible respect

des règles générales de sécurité en matière d'utilisation des pesticides, la faible utilisation de matériel de protection, l'utilisation des contenants pour des besoins domestiques et le nettoyage des contenants près des sources d'eau [85]. Par ailleurs, dans plusieurs villages du Borgou, à Tchaourou, Nikki et Bembereke, les pesticides sont aussi utilisés pour les produits de la pêche tel qu'observé par l'OBEPAP [84, 109].

Au regard de tout ce qui précède, il est évident que d'importants efforts sont faits au Bénin pour réguler la gestion des pesticides mais l'utilisation reste encore anarchique, favorisée par le secteur informel, la pauvreté et le faible niveau d'éducation. En conséquence, les aliments et les milieux naturels sont fortement contaminés par les pesticides comme en démontrent les études locales [95, 96, 98, 103, 110-112].

4.2 Méthodes d'étude

Devis : Ce projet est une étude analytique explicative dont le devis est de type cas-témoin utilisant la stratégie d'expérimentation invoquée.

4.2.1 Population et échantillon d'étude

4.2.1.1 Population source

La population source est constituée d'adultes résidant dans le département du Borgou, en particulier les 4741 personnes ayant participé à l'étude de prévalence qui s'est déroulée dans la même région peu avant notre étude. L'échantillonnage de ces sujets est en grappe et le processus est détaillé dans l'article 2 présenté dans la section des résultats.

Les sujets hyperglycémiques identifiés par cette étude de prévalence et l'ensemble des diabétiques ayant eu recours aux centres de santé et hôpitaux publics du département ont été la population ciblée pour sélectionner les diabétiques de notre étude. Les témoins ont été sélectionnés parmi tous les sujets à glycémie normale notamment ceux de l'étude de prévalence. Les normes glycémiques sont définies dans la section de définition des cas.

4.2.1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

La population ciblée par cette étude est constituée d'adultes de 18 à 65 ans et résidant dans le département du Borgou depuis au moins 10 ans.

Les femmes enceintes et les personnes incapables de répondre aux questions et de donner un consentement du fait d'un handicap physique ou mental sont exclues de l'échantillon. Il en est

de même pour les personnes dont le traitement du diabète se fait exclusivement à l'insuline. Ce critère nous permet d'exclure les sujets ayant un diabète type I, un diabète fibrocalculeux, un diabète de type 2 décompensé ou un diabète de type IB tel que souvent rencontré chez les Africains [113].

4.2.1.3 Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon calculée pour un risque d'erreur de 5% et une puissance de 80% était de 125 sujets pour chaque groupe. Cette taille permettait de détecter une différence de moyennes des deux groupes à comparer de 0,43ng/g de lipides. L'écart type des concentrations sériques de *p,p'*-DDE observée dans la population ghanéenne soit 1,20 ng/g de lipides a été la variance de référence utilisée pour estimer la taille de l'échantillon de la présente étude [114].

Du fait de la faible proportion de diabétiques dépistés par l'étude de prévalence et confirmés par la nôtre, la taille de l'échantillon a été revue à minimum de 99 sujets pour chaque groupe en considérant un risque d'erreur de 5% et une puissance de 80%. Cette taille permet de détecter une différence de 0,43 ng/g de lipides et plus entre les moyennes de concentration de pesticides chez les cas et les témoins. L'effet sur le diabète en terme de différence des concentrations de pesticides que l'on est capable de détecter entre les deux groupes avec 99 sujets par groupe est estimé par le "d" de Cohen, soit une valeur $d=0,40$ correspondant à un effet intermédiaire entre un effet petit ($d=0,2$) et un effet moyen ($d=0,5$). En considérant un taux de perdus de vue de 10%, le nombre de sujets a été estimé à 125 par groupe.

4.2.1.4 Définition des cas et sélection des sujets

Le cas de diabète confirmé est le sujet qui a présenté dans l'étude de prévalence une glycémie capillaire à jeun supérieure à 7mmol/l et une glycémie veineuse à jeun de confirmation au même seuil. Le statut de diabétique ou non a été défini selon les critères consensuels de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de la Fédération Internationale du Diabète (IDF) [115]. Puisque les glycémies capillaires ont été faites chez des sujets à jeun, il n'a pas été nécessaire d'appliquer un facteur de conversion de 1,1 aux valeurs de la glycémie capillaire mesurées sur sang total en vue de les transformer en glycémie plasmatique tel que suggéré dans la littérature [116].

Ainsi sur 426 sujets ayant une glycémie capillaire ≥ 7 mmol/L, seuls 65 ont pu être confirmés diabétiques par la présente étude. Comme la taille attendue de notre échantillon n'a pu être atteinte, il a fallu accroître le nombre de diabétiques en respectant la configuration de la répartition géographique des diabétiques identifiés par l'étude de prévalence. Ainsi 64 diabétiques ont été sélectionnés de façon aléatoire à l'aide du logiciel SPSS à partir de la liste des diabétiques recensés dans les registres des centres de santé et hôpitaux.

Plusieurs facteurs expliquent le faible nombre de sujets confirmés comme diabétiques parmi les 426 sujets hyperglycémiques dépistés :

- La moitié des bandelettes a été conservée pendant un an. Or les conditions de conservation ne sont pas optimales (humidité, chaleur)
- Bien que nous l'avons exigé et vérifié par question avant de tester la glycémie capillaire, nous ne pouvons pas être certains que tous les sujets étaient vraiment à jeun.

- Le seuil de 7mmol/l a été appliqué pour sélectionner les sujets hyperglycémiques en considérant que la glycémie capillaire a été faite à jeun. Le seuil de 11,1mmol/l prévu pour la glycémie capillaire aléatoire aurait pu être utilisé pour détecter les "vrais" hyperglycémiques.
- La qualité des tests utilisés par le laboratoire pourrait aussi être mise en cause mais des contrôles de qualité ont été faits en comparant les résultats fournis par ce laboratoire avec ceux de trois autres laboratoires sans qu'aucune différence significative n'ait été observée.
- La possibilité de la défaillance de la chaîne de froid a été évoquée mais le maintien de la chaîne de froid a été assurée dans toute la mesure du possible et supervisée par moi-même.
- Il est aussi possible que certains prélèvements aient subi une micro-hémolyse lors du transport à cause des nids de poules observés sur les sentiers menant dans les villages éloignés. Toutefois ces prélèvements où l'hémolyse est visible n'ont pas été analysés.

Le témoin correspond à un sujet qui peut être apparié à un diabétique et dont la glycémie capillaire à jeun faite lors de l'étude de prévalence et la glycémie veineuse à jeun de confirmation sont inférieures à 5,6 mmol/L. Les critères d'appariement sont : la localité de résidence (village ou quartier de ville), le groupe ethnique, le sexe et l'âge \pm 5 ans.

L'identification des témoins a été faite prioritairement à l'aide de la base des données de l'étude de prévalence. Deux à trois témoins potentiels ont été identifiés pour chaque cas dans cette base de données selon les critères d'appariement. Lorsque plusieurs témoins se valent,

celui ayant la plus faible valeur de glycémie capillaire est privilégié. Si plusieurs sujets ont la même faible valeur, alors le témoin idéal est choisi par un tirage aléatoire simple parmi eux.

Si aucun témoin potentiel n'a pu être retrouvé dans la base de données de prévalence, alors un recours est fait à la population générale dans le village de résidence du diabétique à appairer.

Pour ce faire, trois sujets répondant aux critères d'appariement sont identifiés dans le village par un sondage de porte à porte à partir du centre du village en choisissant une direction au hasard à l'aide d'une bouteille vide. La sélection s'arrête dès que les 3 sujets sont identifiés. A ces sujets, une glycémie capillaire à jeun est faite le lendemain à jeun. Le sujet ayant la plus faible glycémie capillaire $<5,6$ mmol/l a été prélevé le jour d'après pour une glycémie veineuse à jeun. Ce sujet est retenu comme témoin si sa glycémie veineuse à jeun est $<5,6$ mmol/l. Si ce n'est le cas, un autre sujet parmi ceux identifiés est prélevé jusqu'à ce que le témoin idéal soit trouvé. Un nombre total de 15 témoins a été ainsi sélectionné.

Au terme de ce processus de sélection rapporté dans la figure 1 de l'article 2, les données ont été collectées auprès de 129 diabétiques et 129 non-diabétiques. Les résultats de dosage des pesticides n'ont été valides que pour 234 sujets dont 118 diabétiques et 116 non diabétiques. L'article 2 a porté sur les 118 sujets diabétiques et les données descriptives des 116 non diabétiques ont été rapportées dans les résultats complémentaires. En tenant compte des critères d'appariement, seulement 106 paires de sujets ont été retenus pour l'article 3 et le reste des résultats complémentaires.

4.2.2 Variables et mesures

Les variables mesurées sont inscrites dans le tableau 1.

Tableau 1: Liste des variables

Variable dépendante	Variables indépendantes	Variables de contrôle	Variables d'appariement
Statut diabétique	Concentration sériques de pesticides		
Concentration sériques de pesticides	-Exposition professionnelle primaire -Exposition professionnelle secondaire -Exposition professionnelle mixte -Exposition à domicile -Résidence à proximité d'un champ traité aux pesticides -Consommation d'aliments potentiellement contaminés -Consommation d'eau de surface pour la boisson -Consommation de tabac local	- Histoire familiale de diabète -Diabète gestationnel -Niveau d'éducation -Profession -Niveau de revenu -Consommation d'alcool	-Âge -Genre -Ethnie -Lieu de résidence
	-Obésité -Obésité abdominale -Pourcentage de masse grasse		

4.2.2.1 Les variables principales

Le statut diabétique

Le statut diabétique est la principale variable dépendante. La glycémie plasmatique a permis de confirmer le statut de « diabétique » ou « non-diabétique ». Les prélèvements sont faits par un personnel qualifié et formé à cet effet par le chercheur. Sur des sujets à jeun depuis au moins 12h, rencontrés à leur domicile ou dans un lieu de rassemblement (centre de santé de préférence), le sang recueilli dans un tube à fluorure d'oxalate est immédiatement étiqueté et conservé dans une glacière contenant des accumulateurs de froid. Ce prélèvement a été acheminé vers le centre de santé de commune le plus proche et qui dispose d'une centrifugeuse fonctionnelle et d'une source d'électricité en journée. Dans ce centre, les échantillons ont été centrifugés et aliquotés avant d'être convoyés vers un premier lieu de stockage dans la grande ville du département (Parakou) pour être congelés à -20°C. Les échantillons ont été ensuite envoyés vers le laboratoire de l'Institut des Sciences Biomédicales Appliquées (ISBA) de Cotonou. La glycémie y a été déterminée par un même biologiste à l'aide de la méthode enzymatique qu'est celle du glucose oxydase.

Les concentrations sériques de pesticides

Le sang prélevé dans des tubes à EDTA a été traité comme précédemment décrit et conservé à une température de -20°C avant d'être transporté avec de la carboglace par avion vers le laboratoire de l'INSPQ à Québec au Canada. Le prélèvement a été conforme au protocole de l'Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ) présenté à l'annexe N°3. Les concentrations sériques des POC ont été mesurées par

chromatographie gazeuse et spectrométrie de masse en tandem après une micro extraction en phase solide au laboratoire de l'INSPQ. La description détaillée de la méthode de dosage a été faite dans l'article 2 du présent document. Les pesticides et métabolites recherchés sont : aldrine, dieldrine, endrine, endosulfan I (alpha), endosulfan II (beta), α -chlordane, γ -chlordane, α -Hexachlorohexane α -HCH), β -HCH, γ -HCH, *p,p'*-diéthyldichloroéthane (*p,p'*-DDE), *p,p'*-diéthyldichloroéthylène (*p,p'*-DDT), cis-nonachlore and trans-nonachlore. Les informations relatives à la performance de la méthode d'analyse pour la détection des POC dans le sérum sont présentées dans un tableau à l'annexe N°4.

Les concentrations sériques des POC ont été utilisées comme variable indépendante pour prédire le diabète ainsi que les co-morbidités ciblées par l'étude. Ces concentrations ont aussi été utilisées comme variable dépendante dans la recherche des sources d'exposition contribuant à ces taux sériques de pesticides.

4.2.2.2 Les variables d'exposition

Les variables ci-après sont les sources d'exposition explorées et qui ont été considérées comme des variables indépendantes.

Exposition professionnelle primaire

Cette variable est dichotomique et se base sur les professions à risque identifiés dans la littérature. Les professions ciblées sont les producteurs de coton, produits vivriers ou fruits, gestionnaires de champs de coton, pulvérisateurs d'insecticides, horticulteurs, jardiniers, vendeurs ou gestionnaires d'insecticides.

Exposition professionnelle secondaire

Cette variable dichotomique concerne les membres de la famille du professionnel et qui sont secondairement exposés aux pesticides du fait qu'ils résident au même domicile que le sujet.

Exposition professionnelle mixte

Cette variable dichotomique a été obtenue lorsque le sujet déclare que lui-même et une autre personne du ménage utilisent les pesticides dans le cadre de leur travail.

Exposition à domicile

Cette variable est dichotomique et explore l'utilisation à domicile de produits contenant des pesticides.

Résidence à proximité de champs traités aux pesticides

Cette variable est relative à la distance séparant le domicile des champs traités dans un rayon minimal de 200 mètres en termes de temps de marche requis pour se rendre du domicile au champ. La variable est opérationnalisée de la façon suivante : <10minutes; 10-30 minutes; >30 minutes.

Consommation d'aliments potentiellement contaminés

Dans cette section, nous nous limitons à l'exploration de la relation entre certains aliments potentiellement contaminés et les concentrations de pesticides. Les aliments considérés comme ayant un potentiel de contamination élevé sont ceux qui sont traités

aux pesticides lors de la culture ou de la conservation et ceux dont les modes de préparation et de consommation maintiennent élevée la teneur en pesticides de l'aliment. Le choix des aliments a été le plus exhaustif possible en tenant compte des habitudes alimentaires spécifiques au nord du Bénin [117, 118]. Nous avons aussi tenu compte de la composition en gras ainsi que du mode de transformation et d'apprêt des aliments qui influencent leurs concentrations en organochlorés [54, 59]. Ces aliments appartiennent à neuf sous-groupes d'aliments à savoir les céréales, les légumineuses, les tubercules, les matières grasses, les sources de protéines animales, les légumes, les fruits, les noix et oléagineux et les produits laitiers. Les céréales et légumineuses sont l'objet d'une grande utilisation de pesticides et les grains sont conservés après leurs récoltes avec des pesticides. Il en est de même pour les tubercules qui sont enrobés de pesticides réservés à la culture du coton avant leur séchage (cossettes), afin de les préserver des insectes. Par ailleurs, le lait et les produits laitiers, les viandes et poissons de même que les huiles, les graisses et les oléagineux retiennent les pesticides lipophiles comme les organochlorés. Certains fruits et légumes ont aussi été choisis selon les teneurs de résidus en pesticides qui y sont retrouvés selon la littérature. Le mode d'approvisionnement a été catégorisé en trois groupes : "achat ou don", production familiale avec pesticides et production familiale sans pesticides. La production avec ou sans pesticide a été regroupée en "autoproduction".

La fréquence hebdomadaire de consommation de ces aliments au cours de la semaine précédant l'enquête a été recueillie à l'aide d'un questionnaire, soit le nombre de fois par jour multiplié par le nombre de jours où il est consommé.

Utilisation d'eau potentiellement contaminée

Les sources d'eau de surface (fleuve, rivières, lacs, marigots, eau de ruissellement, eau de pluie, puits) sont considérées comme potentiellement plus contaminées contrairement aux eaux souterraines (forage, eau de canalisation). Cette variable est dichotomique exprimant la source d'eau de boisson comme étant une eau de surface ou non.

Consommation de tabac local contaminé

La consommation actuelle ou antérieure du tabac produit localement a été appréciée de façon dichotomique.

4.2.2.3 Autres variables indépendantes

Ces variables ont été aussi utilisées comme variables indépendantes en fonction des analyses à faire.

Histoire familiale de diabète ou histoire personnelle de diabète gestationnel

Ces deux variables sont dichotomiques et obtenues par questionnaire.

Obésité abdominale

Elle a été appréciée par le tour de taille qui est mesuré à l'aide d'un ruban souple, gradué, non extensible muni d'un estimateur de la tension appliquée pendant la mesure (*Gulick measuring tape*©). La mesure est faite à mi-distance de la limite inférieure de la cage thoracique et de la crête iliaque, avec une précision de 0,1 cm.

Un seuil de tour de taille de 94cm pour l'homme et de 80cm pour la femme a été utilisé conformément aux critères de définition du syndrome métabolique, pour détecter l'obésité abdominale [119]. Les critères déterminés par l'étude de Motala en Afrique du sud [120] et le ratio tour de taille sur hauteur [121, 122] ont été aussi utilisés comme indicateurs d'obésité abdominale. Ces seuils ont été retenus dans un contexte où il n'existe pas de seuil spécifique pour les populations africaines.

L'indice de masse corporelle (IMC)

L'IMC est calculé par le quotient poids (Kg) / taille² (m²). Le poids est mesuré chez tous les sujets à jeun et portant un minimum de vêtements, à l'aide d'une balance mécanique SECA® d'une capacité maximale de 150Kg avec une précision de 0,5 Kg. La taille est mesurée chez tous les sujets en position verticale, sans chaussure et regardant droit devant eux, avec une toise portable pour une précision de 0,1cm [123]. Le seuil d'IMC \geq 30 Kg/m² définit l'obésité générale.

Le pourcentage de masse grasse

Il est mesuré par impédance bioélectrique (BIA) sur le sujet à jeun depuis au moins 12 heures et allongé avec un minimum de vêtements et sevré de l'alcool au cours des 48 dernières heures. Le sujet a reçu un verre d'eau à boire quinze minutes avant la mesure afin de lui assurer un état d'hydratation acceptable. Cet appareil mesure la résistance et la réactance. Les quatre électrodes à cathode de l'appareil sont placées aux poignets et aux chevilles du sujet.

Malgré que cette méthode semble sous-estimer la masse grasse chez les obèses et la surestimer chez les sujets maigres [124], elle est assez sensible et spécifique [125] et reste une très bonne méthode de mesure du gras corporel par rapport à la méthode de référence, le Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) [126-128]. Les formules de Sun et al conçues pour les noirs américains dans les études du NHANES ont été utilisées pour calculer la masse maigre (FFM en kg), avec le poids en kg, la taille en cm et la résistance en Ohms (Ω) [129, 130]. La masse grasse est déduite du poids total par soustraction de la masse maigre. Les formules sont :

Pour les hommes : $FFM = -10,68 + 0,65 \text{ taille}^2/\text{résistance} + 0,26\text{poids} + 0,02\text{résistance}$

Pour les femmes : $FFM = -9,53 + 0,69 \text{ taille}^2/\text{résistance} + 0,17\text{poids} + 0,02\text{résistance}$.

Le pourcentage de masse grasse est le quotient de masse grasse sur le poids total. Un seuil de 33% pour les femmes et 25% pour les hommes définit un pourcentage de masse grasse élevé selon Jackson et al [131].

4.2.2.4 Variables de contrôle

Le niveau socioéconomique

Le niveau socioéconomique est un indice composite, obtenu en général à partir de plusieurs variables notamment le niveau d'éducation, la profession et le revenu. En vue réduire les biais potentiels liés à l'élaboration de ce score, nous avons jugé plus fiable d'étudier séparément ces trois composantes. Ces informations ont été obtenues à l'aide d'un questionnaire.

Le niveau d'éducation a été réparti en trois groupes : sans scolarité – alphabétisé ou niveau primaire – collège ou université.

Les différentes professions ont été regroupées en trois groupes : agriculteurs – travailleurs manuels – travailleurs de bureau. Le groupe des travailleurs manuels comprend tous les corps de métiers manuels et les commerçants. Les travailleurs de bureau incluent toutes les professions associées à un travail administratif ou intellectuel.

L'indice de bien-être ou de confort L'indice de bien-être ou de confort

Du fait qu'il soit difficile dans les pays en développement d'évaluer le revenu, surtout des populations rurales qui vivent de l'agriculture de subsistance et des activités du secteur informel, un proxy du revenu est calculé et exprime le niveau de bien-être économique.

L'indice de bien-être est calculé sur la base des biens mobiliers et immobiliers du ménage, les moyens de déplacement, le bétail, la source d'eau, d'énergie pour l'éclairage et la cuisine, le matériel de communication et les caractéristiques des matériaux de construction de la maison (toit, mur et sol) [132-134]. Les variables ont été pondérées selon leur importance relative en tant que marqueur d'opulence. Par exemple, la variable "moyens de déplacement" a été opérationnalisée en "voiture"= 4, moto=2, bicyclette=1 et "pas de moyen de transport=0". La variable "toit" exprimant le matériel de construction du toit est opérationnalisée en "dalle" =3, "tôle ou tuile"=2 et "paille, bambou et autres"=1. Un score total de bien-être a été obtenu pour chaque sujet. Les scores de bien-être ont été répartis en terciles dans la plupart des analyses.

Consommation d'alcool

La consommation d'alcool est appréciée à l'aide des questions de l'enquête STEP-wise de l'OMS [29]. Bien que la quantité consommée par sujet ait été évaluée, elle n'a pas été utilisée lors des analyses. Seule la consommation ou non d'alcool a été utilisée comme variable potentielle de confusion.

Consommation de tabac

La consommation de tabac a été évaluée à l'aide des questions de l'enquête STEP-wise de l'OMS [29]. Cette variable dichotomique est plus globale et inclut la consommation du tabac quel que soit son lieu de production. La quantité de tabac consommée n'a pas été utilisée lors des analyses.

4.2.2.5 Les variables d'appariement

Les informations sur les variables d'appariement que sont l'âge, l'ethnie, le sexe et le lieu de résidence ont été obtenues par questionnaire.

4.2.3 Déroulement de la collecte de données

4.2.3.1 Préparation de l'enquête

Harmonisation de la méthodologie et coordination de la collecte de données

La collecte de données a été faite en collaboration avec l'unité de lutte contre les maladies chroniques du programme national de lutte contre les maladies non transmissibles (PNLMNT). Elle fait suite à l'étude de prévalence du diabète faite par ce programme dans la région. L'identification et la sélection des sujets de notre étude s'est faite concomitamment avec l'étude de prévalence afin de réduire les perdus de vue et maximiser le nombre de sujets diabétiques à recruter. Ainsi dès qu'un sujet a été dépisté comme ayant une hyperglycémie, notre équipe prenait le relais pour lui faire une glycémie veineuse afin de confirmer son statut et d'identifier les diabétiques à inclure dans notre échantillon. Par ailleurs, le PNLMNT devait aussi recueillir des données sur les déterminants du diabète dans le Borgou. Afin de ne pas envahir la même population avec plusieurs enquêtes qui recensent presque les mêmes informations, il a fallu harmoniser la méthodologie de la collecte de données et compléter notre questionnaire avec les questions particulières au projet du PNLMNT. Ainsi, de juillet à septembre 2011, plusieurs séances de travail ont été faites avec des médecins épidémiologistes du PNLMNT et les superviseurs de terrain qui sont les deux codirecteurs au Bénin afin de s'harmoniser sur l'organisation pratique de l'enquête, la procédure de collecte des données et les orientations thérapeutiques à proposer aux sujets diabétiques détectés ainsi que ceux présentant toutes autres affections chroniques.

Par ailleurs, des séances de travail avec le laboratoire de Biochimie de l'Institut des Sciences Biomédicales Appliquées (ISBA) ont permis de préparer les processus de collecte et d'acheminement des échantillons sanguins de même que les conditions de conservation de la chaîne de froid. Un biologiste a été désigné pour faire des dosages de l'ISBA afin de préserver la qualité des résultats du biais potentiel lié au changement de manipulateur.

Visites préliminaires

Deux visites préliminaires de préparation ont été réalisées dans le département du Borgou du 4 au 9 puis du 18 au 23 septembre 2011, en vue de recenser les enquêteurs potentiels, obtenir l'adhésion des autorités sanitaires et politiques pour l'étude. La rencontre avec le directeur départemental de la santé du Borgou, a permis d'obtenir son adhésion à l'étude. Ce dernier a donc envoyé un courrier à l'ensemble des médecins-chefs des centres de santé et les coordonnateurs de zone sanitaires du département pour recueillir leur appui. Cet appui a permis que les centres de santé et leurs personnels soient rendus disponibles pour le recrutement des sujets, le traitement et la conservation des échantillons puis l'hébergement des enquêteurs. De même les véhicules de certains coordonnateurs de zone sanitaires ont été mis à contribution pour faciliter le transport des enquêteurs. L'appui des autorités administratives et politiques du département nous a permis de recueillir de précieuses informations sur l'historique de l'utilisation des pesticides dans la région, les modalités d'approvisionnement et de gestion, les quantités utilisées et les divers acteurs impliqués dans l'utilisation des pesticides. Les dispositions pratiques ont été prises afin

de sécuriser le traitement et la conservation des échantillons dans un contexte où les milieux ruraux ne disposent pas en permanence de source d'énergie électrique.

Identification et formation des enquêteurs

Seize enquêteurs ont été identifiés parmi ceux qui ont conduit l'étude de prévalence. Huit binômes d'enquêteurs comportant un interne de médecine et un étudiant en fin de cycle de licence d'épidémiologie ont été ainsi constitués. Au moins un membre du binôme comprend et parle couramment une des langues locales du Borgou soit le "dendi", le "bariba" ou le "peulh". Ces enquêteurs ont été formés du 24 au 25 novembre 2011. La formation a été animée par la doctorante et a porté sur le contexte de l'étude, le recueil du consentement éclairé, l'administration du questionnaire et les mesures physiques ainsi que les habiletés et qualités d'un bon enquêteur. La deuxième phase de la formation a permis aux enquêteurs de pratiquer la prise des mesures en vue de les standardiser. Les mesures ont été prises par tous les enquêteurs à 3 reprises et ont permis de s'assurer que la précision des mesures était de 0,1 à 0,2 cm pour la taille et le tour de taille, de 0,5-0,10mmHG pour la pression artérielle et 0,1-0,2g pour le poids. De plus l'administration du questionnaire en chaque langue locale a fait l'objet de "jeux de rôle". Un enquêteur faisait l'interview dans une langue locale pendant que deux autres locuteurs de ces langues s'assuraient de la qualité de la traduction. L'exercice était repris jusqu'à ce que le taux de concordance de la traduction entre l'interviewer et les deux contrôleurs soit de 95%. Un pré-test d'une demi-journée a été fait dans un quartier non sélectionné pour

l'étude. Ce pré-test a permis d'ajuster le questionnaire selon les difficultés recensées et de corriger les erreurs liées à la prise de mesures.

Identification des sujets et contacts téléphoniques

Dès que leur statut est confirmé, un contact téléphonique est établi avec les sujets afin de les informer de leur sélection pour la présente étude et solliciter leur consentement oral à y participer. Lorsque le consentement est obtenu, un rendez-vous est pris dans 48 heures au plus tôt pour le recueil du consentement écrit et l'administration du questionnaire. Les conditions de mesures sont expliquées au sujet au cours de cet appel téléphonique. Un autre appel téléphonique fait la veille du rendez-vous, rappelle au sujet les conditions de participation et vérifie si elles sont respectées.

4.2.3.2 Recueil des informations

Le recueil des informations a eu lieu du 02 au 30 décembre 2011. L'interview est conduite auprès des personnes éligibles à leur domicile ou au centre de santé le plus proche où elles ont été conviées. Le remplissage du questionnaire et la prise des mesures sont faites sous la supervision de la doctorante. Les échantillons sanguins sont prélevés en premier, étiquetés et rangés dans une glacière contenant des accumulateurs de froid. Après ces prélèvements, un verre d'eau est offert au sujet afin de s'assurer d'une bonne hydratation favorable à la mesure de la composition corporelle. Quinze minutes plus tard, la composition corporelle est mesurée par l'impédance bioélectrique en position couchée

allongée sur le dos, aux quatre membres. Les autres mesures anthropométriques (poids, taille, tour de taille) sont ensuite prises.

4.2.3.3 Prélèvements sanguins et activités de laboratoires

Cinq techniciens de laboratoire, 8 étudiants en médecine et une infirmière ont été recrutés et briefés le 04 octobre puis le 21 novembre 2011 en vue d'assurer les prélèvements et l'aliquotage des échantillons. Une première vague de prélèvements sanguins a été réalisée du 05 au 27 octobre 2011 et une deuxième vague du 22 au 25 novembre 2011 afin de confirmer les hyperglycémies capillaires détectées. A la fin de chaque matinée de prélèvement, les échantillons prélevés ont été acheminés vers les centres de santé identifiés pour y être centrifugés et aliquotés et conservés en attendant leur transport vers Parakou la capitale pour être stockés à -20°C dans un congélateur de la banque de sang du CHD Borgou.

Les prélèvements par lots de 50 à 100 échantillons ont été acheminés au fur et à mesure au laboratoire de l'ISBA de Cotonou pour l'analyse de la glycémie veineuse plasmatique avec un strict respect de la chaîne de froid. Les dosages sont faits immédiatement dès leur arrivée l'ISBA à Cotonou par la même technicienne de laboratoire.

Bien qu'il s'agisse d'un laboratoire de référence en recherche biomédicale dans le pays, le faible taux de confirmation des diabétiques identifiés par l'étude de prévalence a été une importante source de préoccupation sur la qualité des résultats. Trois sortes d'interventions ont permis de valider les résultats fournis par ce laboratoire. En premier, le laboratoire a repris le dosage de 30 sujets sélectionnés au hasard par nous. Les échantillons de ces 30 sujets ont aussi été dosés avec la même méthode par deux autres

laboratoires de références (Toxi-labo et clinique "Mahouna"). Ensuite, quatre sujets ont fait l'objet à la fois d'une glycémie capillaire et d'une glycémie veineuse dans le laboratoire de l'ISBA. L'ensemble des échantillons analysés par ce laboratoire ont été repris par le laboratoire de l'hôpital de référence du pays (CNHU-HKM). Toutes ces tentatives ont certifié la qualité des résultats fournis par le laboratoire de l'ISBA où la mesure de la glycémie a été faite pour l'ensemble des échantillons.

Les dosages pour l'insulinémie et les fractions lipidiques ont été réalisés ultérieurement. Les échantillons destinés au dosage des pesticides ont été conservés dans les mêmes conditions avant d'être acheminés à l'INSPQ à Québec par DHL après une autorisation de Santé Canada pour les formalités douanières

4.2.3.4 Autres activités

Au cours du recueil des données dans les villages, les informations sur les pesticides et leurs utilisations dans les localités ont été aussi recueillies auprès des personnes ressources telles que les agents de l'État chargés de la surveillance des produits phytosanitaires, le personnel de santé, les pharmaciens, les chefs de villages et les personnes âgées. Les champs de coton ont été visités afin d'apprécier leur proximité avec les domiciles. Les magasins de stockage des pesticides frauduleux saisis par les agents de l'état ont été visités. De même, la visite de quelques boutiques de vente clandestine a permis de se rendre compte de la réalité du secteur informel d'approvisionnement et de mieux apprécier les classes de pesticides qui y sont vendus.

4.2.4 Saisie et analyse des données

4.2.4.1 Saisie et contrôle de la qualité des données

Une vérification quotidienne des questionnaires complétés a aidé à s'assurer de la qualité des informations recueillies. Les données ont été saisies au fur et à mesure qu'elles étaient collectées sous notre supervision à l'aide du logiciel SPSS version 17.0. Une double saisie des données a été effectuée pour 30% des sujets choisis au hasard. Le taux de concordance entre les deux bases de données est de 98,7%.

4.2.4.2 Analyse des données

La normalité de la distribution des variables a été faite à l'aide du test de Kolmogorov. Les valeurs log-transformées ont été utilisées pour l'ensemble des résultats même si la normalité des variables de concentration de pesticides ne s'est pas rétablie après la transformation logarithmique. Des analyses bivariées et multivariées ont permis de répondre aux objectifs fixés par l'étude. Le tableau 2 présente la synthèse des analyses statistiques faites.

Tableau 2: Synthèse des analyses statistiques faites

Objectif 1 : Décrire par les taux sériques, le degré d'exposition aux pesticides
Les moyennes et écart-types, minimum, maximum et percentiles des concentrations sériques brutes de chaque pesticide dosé puis celles ajustées aux lipides sériques totaux ont été décrites. Les concentrations sont aussi décrites selon le statut de diabète ou non et en fonction des facteurs individuels, (âge, sexe) et socioéconomiques des sujets (niveau d'éducation, profession, indice de bien-être, milieu de résidence).
Objectif 2 : Explorer la relation entre l'exposition aux pesticides et le diabète de type 2
<ul style="list-style-type: none">• Les tests de Mann-U-Withney ou Kruskal-Wallis ont permis de comparer les moyennes géométriques des concentrations sériques pour chaque pesticide détecté entre les deux groupes (cas et témoins).• Pour apprécier la force du lien, des régressions logistiques ont été faites avec le statut de diabète comme variable dépendante et les concentrations de chaque pesticide en terciles comme variable indépendante en ajustant pour les variables de contrôle qui sont : l'histoire familiale de diabète, l'obésité abdominale (ou générale ou masse grasse élevée) et l'indice de bien-être (ou éducation ou profession). Le troisième et le second terciles ont été comparés au premier.

Objectif 3 : Examiner l'association entre l'obésité abdominale, l'obésité globale, le pourcentage de masse grasse élevée avec les niveaux sériques de pesticides (valeurs log-transformées)

- Le test de Mann-U-Whitney ou Kruskal-Wallis a permis de tester le lien entre les concentrations de pesticides et chacun des indicateurs d'obésité.
- Puis des régressions logistiques ont été faites en considérant les concentrations de chaque pesticide comme variable indépendante et chaque indicateur d'obésité comme variable dépendante afin d'apprécier la force des liens. Ces régressions ont été faites tant dans l'ensemble de l'échantillon que chez les non- diabétiques en particulier.

Objectif 4 : Explorer la relation entre les niveaux sériques de pesticides (valeurs log-transformées) et quelques sources d'exposition

Pour chacun des pesticides détectés, les concentrations sériques ont été utilisées en variable continue.

- Des tests de Mann-Withney ont été réalisés entre les concentrations sériques et les sources d'exposition non alimentaire que sont : l'exposition primaire, l'exposition secondaire, l'exposition mixte, l'exposition à domicile, l'eau de boisson, le tabac local et la proximité des champs traités aux pesticides pour chaque groupe, cas et témoins.
- Des tests de Mann-U-Whitney ont permis de tester la relation entre la consommation ou le mode d'approvisionnement de chacun des 36 aliments potentiellement contaminés identifiés avec les concentrations sériques de

pesticides.

- Les coefficients de corrélation ont été déterminés par le test de corrélation de rang de Spearman entre la fréquence de consommation des aliments potentiellement contaminés identifiés et les concentrations de pesticides.

4.2.5 Considérations éthiques

Le projet a été évalué par le comité d'éthique de l'Université de Montréal (CERFM) et le Comité National Provisoire d'éthique de la Recherche en Santé du Bénin (CNPERS).

L'approbation éthique du CERFM a été obtenue le 18 août 2011 et le certificat d'éthique a été émis le 25 octobre 2011 après que certaines questions qui nécessitaient l'avis du Comité National Provisoire d'Éthique pour la Recherche en Santé (CNPERS) du Bénin aient été résolues. Le protocole de recherche a fait l'objet d'une présentation orale le 18 août 2011 aux membres du CNPERS au siège de l'institution à Cotonou-Bénin. Des réponses orales puis écrites ont été apportées à leurs diverses inquiétudes. L'approbation du CNPERS a été obtenue le 20 septembre 2011 suivie de l'approbation du ministère de la santé le 15 novembre 2011. Ces autorisations sont présentées à l'annexe N°.

Un consentement éclairé et signé a été requis auprès des sujets après un temps de réflexion de leur convenance suite à la lecture de la note d'information (Annexe N°6). Les sujets confirmés comme diabétiques ont été orientés vers le centre de santé de leur commune ou les hôpitaux de zone ou le centre de diabète sis à l'hôpital départemental. Une première dotation d'antidiabétique oral approprié à leur cas pour un traitement d'un mois leur a été offerte. Ils devront montrer ces médicaments au médecin avant tout usage. Un appel téléphonique a été adressé aux sujets hyperglycémiques détectés par la

glycémie capillaire mais non confirmés par la glycémie veineuse afin qu'ils fassent suivre leur statut glycémique par leur médecin. Les hypertendus identifiés ont aussi été référés à un médecin. Les conseils de routine pour un mode de vie saine (alimentation riche en fibre, fruits et légumes, moins de sel et de gras, 30mn d'activité physique modéré chaque jour, moins d'alcool et de tabac) ont été prodigués à l'ensemble des sujets de même que le contrôle de la glycémie au moins une fois tous les ans. En lieu et place d'un dédommagement financier, une collation d'un montant total de 1000F CFA (2,40 \$CAN) a été remise aux sujets de l'étude pour compenser l'hypoglycémie potentielle induite par le jeune de 12 heures avant les prélèvements sanguins.

La confidentialité de toutes les informations recueillies au cours de l'étude a été assurée par une codification des échantillons de laboratoire et lors des analyses statistiques. Les données recueillies sont utilisées uniquement pour l'étude. Ces données seront conservées pour des fins de vérification au laboratoire Transnut au Canada pour une durée maximale de sept ans dans une armoire fermée à clé. Au bout de cette période, ces données seront détruites par un broyeur. La publication des résultats se fait dans le respect strict de la confidentialité des sujets.

Avant de congédier le sujet, un rappel des conseils généraux sur l'alimentation saine et l'activité physique leur sont donnés selon les recommandations de l'OMS et inspiré de la fiche des dix conseils généraux pour la prévention des maladies chroniques liées à la nutrition élaborée dans le cadre du projet Double fardeau nutritionnel (DFN) a été utilisée comme référence (Annexe N°5). Les sujets reçoivent enfin une collation faite d'un sandwich et d'une bouteille d'eau minérale. Des médicaments étaient aussi offerts soit de la Metformine et à défaut du Glibenclamide pour les diabétiques et de l'Artésunate ou de

l'Ibuprofène pour les non-diabétiques au besoin. Ces médicaments ont été fournis par le PNLMNT. Le don de ces médicaments a été un important facteur facilitant l'acceptation de l'étude par la population qui avait de la réticence envers les prélèvements sanguins.

V. RÉSULTATS

Les résultats sont présentés sous forme d'articles dont le premier est accepté et le second est soumis.

5.1. Article 2: High serum organochlorine pesticide concentrations in diabetic subjects of a cotton producing area of the Benin Republic

Ce manuscrit a été publié par la revue "Environment International" Volume 69, Pages 1-8
DOI: 10.1016/j.envint.2014.04.002.

Cet article porte uniquement sur les diabétiques car la présentation des résultats concernant les diabétiques et les non-diabétiques dans le même article rendait confus l'information et les réviseurs nous ont suggéré de ne présenter que les résultats portant sur les diabétiques.

5.1.1 Contribution de l'auteur

La contribution de l'auteur à la publication de ce manuscrit est la suivante:

- la conception et l'élaboration du protocole de recherche ;
- l'organisation de la collecte des données, la formation des assistants de recherche ;
- la supervision du recueil des informations, la saisie et l'analyse des données ;

- la supervision de la collecte des échantillons sanguins, la préparation des aliquotes, le maintien de la chaîne de froid et l'acheminement vers les laboratoires pour les dosages subséquents ;
- La rédaction du manuscrit, sa révision et la réponse aux commentaires des réviseurs de concert avec la directrice et la co-directrice de recherche de même que les autres co-auteurs.

5.1.2 Texte de l'article



Contents lists available at ScienceDirect

Environment International

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envint

High serum organochlorine pesticide concentrations in diabetics of a cotton producing area of the Benin Republic (West Africa)



Colette S. Azandjeme^{a,b}, Hélène Delisle^{a,*}, Benjamin Fayomi^c, Pierre Ayotte^{d,e}, Francois Djrolo^{c,f}, Dismand Houinato^{c,g}, Michèle Bouchard^h

^a TRANSNUT, WHO Collaborating Centre on Nutrition Changes and Development, Department of Nutrition, Lillian-Stewart Building, Faculty of Medicine, University of Montreal, PO Box 6128, Downtown Station, Montreal (QC), Canada H3C 3J7

^b Regional Institute for Public Health, University of Abomey-Calavi, 01 BP 918 Cotonou, Benin

^c Faculty of Health Sciences, University of Abomey-Calavi, 01 BP 188 Cotonou, Benin

^d Toxicology Laboratory, National Public Health Institute of Quebec, Quebec (QC), Canada G1V 5B3

^e Population Health and Optimal Health Practices Research Unit, CHU de Québec Research Centre, Québec (QC), Canada G1V 2M2

^f National University Hospital CNHU-HKM, Center of Diabetes Care, Benin

^g Benin Republic National Program of Non Communicable Diseases, Benin

^h Department of Environmental and Occupational Health, Toxicological Risk Assessment and Management, University of Montreal, PO Box 6128, Downtown Station, Montreal (QC), Canada H3C 3J7

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 August 2013

Accepted 2 April 2014

Available online xxxx

Keywords:

Organochlorine

Pesticides

Serum

Diabetes

Africa

ABSTRACT

The Borgou region of northern Benin is a major cotton producing area and consistently uses higher amounts of pesticides than other areas of the country. Organochlorine pesticides (OCPs), poorly handled, have been widely used and are still illegally present. We therefore hypothesized that serum OCP levels would be high in Borgou. As part of a case–control study on diabetes status and pesticide exposure, we measured the distribution of serum concentrations of 14 OCPs by gas chromatography with mass spectrometry. A sample of 118 diabetic subjects was selected using a four-stage cluster sampling with 54.2% of men and 45.8% of women; 43% lived in urban areas, 14.4% were obese and 39.8% had high economic status. The four detected OCPs were *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDE, β -HCH and *trans*-nonachlor with respective geometric means (geometric standard deviation) of 497.1 (4.5), 20.6 (7.9), 2.9 (3.4), and 2.0 (2.3) ng/g of total serum lipids. OCP levels were significantly higher in obese, wealthier and more educated subjects and in those living in urban areas as compared to the other groups, particularly for *p,p'*-DDE, *p,p'*-DDT and β -HCH. Levels of DDT and DDE were higher than reported in other countries where DDT is no longer permitted. The low DDT/DDE ratio of 0.05 suggests past human exposure through food contamination. There is thus a need to reinforce governmental regulations for a more responsible use of pesticides in the country, in order to reduce health risks associated with persistent organic pollutants.

  2014 Published by Elsevier Ltd.

1. Introduction

The use of pesticides in developing countries is continuously increasing where urbanization and intensive agriculture are growing (United Nations, 2012). Although most organochlorine pesticides (OCPs) have been banned by the Stockholm Convention (United Nations Environment Programme, 2001), some are still used in developing countries for various reasons including disease control, malaria in particular (World Health Organization, 2011).

In the Republic of Benin, OCPs have been used for disease control in public health and for crop protection in agriculture. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) has been used since 1960. Dieldrin, endrin, aldrin, heptachlor and other OCPs were used around 1980 until they were banned in the country in 2004. Endosulfan was used until 2010 in cotton production (Watts, 2008). Although prohibited, OCPs have been illegally sold or stored in adverse conditions for the environment and for population health (Williamson, 2003). Additionally, as in several other African countries, inadequate management of pesticides and their wastes, low use of individual and collective protective equipments and inappropriate uses are common (Ahouangninou, 2011; Dalvie et al., 2009; Ngowi et al., 2007). Consequently, pesticides accumulate in the environment and along the trophic chain in the country and there have been reports of environmental concentrations above tolerable limits (Adam et al., 2010; Assogba-Komlan et al., 2007; Okoumassoun et al., 2002; Pazou et al., 2006a, 2006b; Rosendahl et al., 2009).

Abbreviations: OCPs, Organochlorine pesticides; μ g/L, micrograms per liter; ng/L, nanograms per liter.

* Corresponding author. Tel.: +1 514 343 6111x25219.

E-mail addresses: colsyaz@yahoo.fr, colette.sylvie.azandjeme@umontreal.ca (C.S. Azandjeme), helene.delisle@umontreal.ca (H. Delisle), bfayomi2@yahoo.fr (B. Fayomi), pierre.ayotte@inspq.qc.ca (P. Ayotte), michele.bouchard@umontreal.ca (M. Bouchard).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2014.04.002>
0160-4120/  2014 Published by Elsevier Ltd.

High serum organochlorine pesticide concentrations in diabetic subjects of a cotton producing area of the Benin Republic (West Africa)

Colette S. Azandjeme ^{a,b}, Hélène Delisle ^{a*}, Benjamin Fayomi ^c, Pierre Ayotte^{d,e},
Francois Djrolo ^{c,f}, Dismand Houinato ^{c,g}, Michèle Bouchard ^h

^a TRANSNUT, WHO Collaborating Centre on Nutrition Changes and Development, Department of Nutrition, Lilian-Stewart Building, Faculty of Medicine, University of Montreal, PO Box 6128, Downtown Station, Montreal (Qc) Canada H3C 3J7.

^b Regional Institute for Public Health, University of Abomey-Calavi, 01 BP 918 Cotonou, Benin.

^c Faculty of Health Sciences, University of Abomey-Calavi, 01 BP 188 Cotonou, Bénin.

^d Toxicology Laboratory, National Public Health Institute of Quebec, Quebec (Qc) Canada G1V 5B3.

^e Population Health and Optimal Health Practices Research Unit, CHU de Québec Research Centre, Québec (Qc) Canada G1V 2M2.

^f National University Hospital CNHU- HKM, Center of Diabetes care; Benin.

^g Benin Republic National Program of Non Communicable Diseases.

^h Department of Environmental and Occupational Health, Chair in Toxicological Risk Assessment and Management, University of Montreal, PO Box 6128, Downtown Station, Montreal (Qc) Canada H3C 3J7.

Abstract

The Borgou region of Northern Benin is a major cotton producing area and consistently uses higher amounts of pesticides than other areas of the country. Organochlorine pesticides (OCPs), poorly handled, have been widely used and are still illegally present. We therefore hypothesized that serum OCP levels would be high in Borgou. As part of a case-control study on diabetes status and pesticide exposure, we measured the distribution of serum concentrations of 14 OCPs by gas chromatography with mass spectrometry. A sample of 118 diabetic subjects was selected using a four-stage cluster sampling with 54.2% of men and 45.8% of women; 43% lived in urban areas, 14.4% were obese and 39.8% had high economic status. The four detected OCPs were *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDE, β -HCH and *trans*-nonachlor with respective geometric means (geometric standard deviation) of 497.1 (4.5), 20.6 (7.9), 2.9 (3.4), and 2.0 (2.3) ng/g of total serum lipids. OCP levels were significantly higher in obese, wealthier and more educated subjects and in those living in urban areas as compared to the other groups, particularly for *p,p'*-DDE, *p,p'*-DDT and β -HCH. Levels of DDT and DDE were higher than reported in other countries where DDT is no longer permitted. The low DDT/DDE ratio of 0.05 suggests past human exposure through food contamination. There is thus a need to reinforce governmental regulations for a more responsible use of pesticides in the country, in order to reduce health risks associated with persistent organic pollutants.

Keywords: Organochlorine – Pesticides – Serum – Diabetes – Africa

Highlights

- Serum *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDE, β -HCH and *trans*-Nonachlor were detected in Borgou diabetics.
- Levels of *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDE were high although DDT is no longer used in Benin
- Wealth, education, urbanisation and obesity contributed to higher pesticides levels.

Abbreviations

OCPs: Organochlorine pesticides

$\mu\text{g/L}$: micrograms per liter

ng/L : nanograms per liter

Introduction

Use of pesticides in developing countries is continuously increasing where urbanization and intensive agriculture are growing (United Nations 2012). Although most organochlorine pesticides (OCPs) have been banned by the Stockholm Convention (United Nations Environment Programme 2001), some are still used in developing countries for various reasons including disease control, malaria in particular (World Health Organization 2011).

In the Republic of Benin, OCPs have been used for disease control in public health and for crop protection in agriculture. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) has been used since 1960. Dieldrin, endrin, aldrin, heptachlor and other OCPs were used around 1980 until they were banned in the country in 2004. Endosulfan was used until 2010 in cotton production (Watts 2008). Although prohibited, OCPs have been illegally sold or stored in adverse conditions for the environment and for population health (Williamson 2003). Additionally, as in several other African countries, inadequate management of pesticides and their wastes, low use of individual and collective protective equipments and inappropriate uses are common (Ahouangninou 2011; Dalvie et al. 2009; Ngowi et al. 2007). Consequently, pesticides accumulate in the environment and along the trophic chain in the country and there have been reports of environmental concentrations above tolerable limits (Adam et al. 2010; Assogba-Komlan et al. 2007; Okoumassoun et al. 2002; Pazou et al. 2006a; Pazou et al. 2006b; Rosendahl et al. 2009).

There is increasing evidence supporting that exposure to persistent organic pollutants such as OCPs could be involved in the occurrence of several non-communicable diseases including diabetes (Ha et al. 2009; Ha 2007; Hong et al. 2012; Howard et al. 2011; Howard and Lee 2012; Lee 2012; Lee et al. 2006a; Lee et al. 2006b; Lee et al. 2010; Lee 2010; Porta 2006a; Porta 2006b; Porta and Lee 2009; Son et al. 2010; Taylor et al. 2013; Thayer et al. 2012). In this context, measuring serum concentrations of some OCPs in the general population of the Borgou area appeared relevant in order to assess the level of environmental risk incurred by the population. The Borgou, one of the 12 Departments of Benin, is the second highest pesticide user in the country for cotton production. It is also the Department with the highest diabetes prevalence of 4.6% compared with the national average of 2.6% (Houinato et al. 2007).

This paper reports on the distribution of serum concentrations of OCPs in diabetics of this population, as assessed in an epidemiological case-control study on pesticide exposure and type 2 diabetes. Levels of OCPs in this study were compared with reported levels in other African and non-African countries. The associations between socio-economic factors (education, occupation, and wealth index, Body Mass Index (BMI), demographics (gender and age) and residence area (urban, rural or semi-rural) and exposure biomarker levels were documented.

1. Materials and methods

1.1. Site of the study

The study took place in the Borgou area, one of the 12 departments of Benin Republic. Located in the North-East of the country, Borgou is divided in eight municipalities (Parakou, N'dali, Tchaourou, Nikki, Kalale, Perere, Sinende, Bembereke). In these municipalities, we count 43 districts and 310 villages. Borgou covers an area of 25,856 km² (23% of the country) including 13,962 km² of arable land, 54% of the total area of the Department. Borgou has 969,896 inhabitants with 20% living in the main town of Parakou. From the economic point of view, this area is characterized by agriculture along with cattle breeding and trade. The Borgou Department is regarded as the breadbasket of the country. It is also the second largest producer of cotton. Large amounts of pesticides are used for cotton production and also for food crops such as legumes and cereals. OCPs were used in the past for pest control in agriculture and for malaria control. Currently prohibited, there are still stocked in worst conditions in certain parts of the Department.

1.2. Population and study design

Subjects were identified from the database of a diabetes prevalence survey in the Borgou Department, in the northern part of Benin. The survey included 4,740 adults selected using a four-stage cluster sampling. In the first stage, 22 districts of the eight

municipalities of Borgou were randomly selected without replacement. The second step consisted of randomly selecting half of the villages in each district. The third stage involved the random selection of compounds to visit in each village. From the center of the village, direction was chosen randomly. Each third compound was selected in the given direction after randomly selecting the first compound. Lastly, half of households living in the same compounds were randomly selected and all eligible adults in the selected households were interviewed. This study was conducted in 80 villages of 24 districts located in eight municipalities. Data collection for the prevalence study was conducted on October 3-18, 2011 and the present survey was carried out from October 5 to December 30 of the same year. The current study focused on adults aged 18 - 65 years who had been living in the Borgou area for at least ten years. Sample size was calculated by taking the standard deviation (SD) of DDT mean serum concentration (SD=1.20 ng/g total lipids) in cotton farmers of Ghana, a neighboring country. For an expected mean difference of 0.43 ng/g of total lipids between subjects with and without diabetes, estimated sample size was 125 subjects per group at significance level of 0.05 and power of 80%. In the prevalence survey, capillary blood glucose was tested after a 12-hour fast. For our study, we measured venous blood glucose among subjects screened for hyperglycemia in the survey in order to identify those with diabetes (fasting glycemia ≥ 7 mmol/l). Venous glucose test was done 48-72 hours after the capillary glucose test. A total of 65 subjects with diabetes were thereby identified out of the 125 required subjects. The additional subjects with diabetes were recruited in health centers of the eight municipalities where the 65 initial subjects were previously detected using a ratio of 1:1. Using health center records, 64 persons with diabetes were randomly selected using SPSS

software for random digits. Of the 129 subjects enrolled in the study, 118 subjects had enough sampled serum for analysis of OCP concentrations and were therefore included in the present report. OCP levels were also measured in the 129 control subjects paired with the diabetics by age, gender, ethnicity and residence location. Data were also available for 116 control-subjects but these are not presented in this paper since this sub-population was not representative of the whole population of non-diabetic subjects in the area.

This study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of the University of Montreal (Canada) and by the Ministry of Health of Benin. The informed consent of subjects was obtained for the conduct of the study and anonymous publication of results.

1.3. Laboratory methods

1.3.1. Glucose determination

Capillary blood glucose was measured using "One Touch Ultra" glucometers with a drop of blood from a finger-tip. Plasma was collected for glucose analysis 24 to 72 hours later, after a 12- hour overnight fast. The blood samples were collected in tubes containing fluoride oxalate and immediately stored in a cooler with frozen icepacks for 3-5 hours before being brought to the nearest laboratory for centrifugation and separation of plasma. Plasma was frozen at -20 °C before being brought to the Biochemistry Laboratory of the Institute of Applied Biomedical Sciences (ISBA) in Cotonou, Benin, for the determination of glucose using the glucose oxidase enzymatic method.

1.3.2. Determination of OC pesticide concentrations

For the analysis of OCPs, serum samples were collected in EDTA tubes according to the protocol provided by the Toxicology Laboratory of the National Public Health Institute of Quebec (INSPQ) in Canada. After centrifugation, serum samples were stored at -20° C in Benin before being shipped on dry ice by air cargo to the INSPQ laboratory (Quebec City).

The E-458 method was used to analyze the following compounds: aldrin, dieldrin, endrin, endosulfan I (alpha), endosulfan II (beta), α -chlordane, γ -chlordane, α -hexachlorocyclohexane (α -HCH), β -HCH, γ -HCH, *cis*-nonachlor, *trans*-nonachlor, *p,p'*-dichlorodiphenyldichloroethylene (*p,p'*-DDE) and *p,p'*-DDT, (all from Ultra Scientific, RI, USA).

Serum samples (2 mL) were spiked with labelled internal standards (hexachlorobenzene-¹³C₆, α -HCH-¹³C₆, oxychlordane-¹³C₆, *trans*-nonachlor-¹³C₁₀, *p,p'*-DDE-¹³C₁₂, dieldrin-¹³C₁₂, endrin-¹³C₁₂, endosulfan I-¹³C₉; all from Cambridge Isotope Laboratories (CIL), MA, USA) and proteins were denatured with 2 mL of reagent alcohol. Organohalogenated compounds were extracted from the aqueous matrix by liquid-liquid extraction with 8 mL of hexane. The extracts were evaporated to dryness before they were dissolved in 0.5 mL of hexane. These extracts were cleaned up on deactivated 0.5% florisil columns. The elution was performed in two steps: the first fraction was eluted

with a mixture of dichloromethane:hexane (9 mL; 25:75) and contained all compounds except endrin, dieldrin, endosulfan I and endosulfan II, which were eluted in the second fraction. The second fraction was eluted with a mixture of acetone: dichloromethane (4 mL; 2:98). The solvents of these 2 fractions were evaporated to dryness and taken up in 20 μ L of hexane for the first fraction and 20 μ L of acetonitrile for the second fraction. The samples were analyzed for OCPs in two injections: the first fraction was analyzed on an Agilent 6890 Network gas chromatograph (GC) coupled to an Agilent 5973 Network mass spectrometer (MS) (Agilent Technologies; Mississauga, Ontario, Canada), and the second fraction on an Agilent 7890A gas chromatograph (GC) coupled to an Agilent 5975C mass spectrometer (MS) (Agilent Technologies). Both GCs were fitted with an Agilent 60 m DB-XXL column (0.25 mm i.d., 0.25 μ m film thickness) to the MS. The temperature gradient for the first fraction was as follows: 2 min at 100 $^{\circ}$ C followed by an increase to 200 $^{\circ}$ C at a rate of 20 $^{\circ}$ C/min, increase to 245 $^{\circ}$ C at a rate of 1.5 $^{\circ}$ C/min, hold 10 minutes, increase to 280 $^{\circ}$ C at a rate of 20 $^{\circ}$ C/min, hold 5 minutes and finally an increase to 330 $^{\circ}$ C at a rate of 30 $^{\circ}$ C/min, hold 15 minutes. The constant flow rate was 0.8 mL/minute and the total run time was 70.42 minutes. The temperature gradient for the second fraction was as follows: 1 min at 100 $^{\circ}$ C followed by an increase to 255 $^{\circ}$ C at a rate of 25 $^{\circ}$ C/min, increase to 265 $^{\circ}$ C at a rate of 1.5 $^{\circ}$ C/min, hold 5.5 minutes and finally an increase to 330 $^{\circ}$ C at a rate of 50 $^{\circ}$ C/min, hold 12 minutes. The constant flow rate was 0.8 mL/minute and the total run time was 32.67 minutes. The carrier gas was helium and the injections were 3 μ L in pulsed splitless mode. The mass spectrometers were operated in selected ion monitoring (SIM), using negative chemical ionization (NCI) with methane (99.97 %) as the reagent gas. Analyte concentrations were evaluated by considering the

ratio of the analyte area on the internal standard area and by considering the % recovery of labelled internal standards.

Limits of detection (LODs) were determined by first estimating concentrations of analytes yielding a signal to noise ratio of 3. A serum sample spiked with analytes in concentrations ranging from 4 to 10 times the estimated LODs was analyzed in 10 replicates. The calculated LOD was the value equivalent to 3-fold the standard deviation of those 10 replicates. The intra-day precision (repeatability) ranged from 3.3 to 8.3 % and the inter-day precision (reproducibility) was between 3.9 and 11 % depending on the analyzed OCPs (see Supplement 1). The method recovery was between 57 and 84 % for the different OCP compounds.

Reference materials from Arctic Monitoring and Assessment Program (AMAP) (W-12-05; AMAP Ring Test for Persistent Organic Pollutants; Toxicology Laboratory, INSPQ) and certified reference material in human serum (SRM-1958; National Institute of Standards & Technology -NIST, Gaithersburg, MD, USA) were used for internal quality control. The overall quality and accuracy of the analyses were monitored by regular participation in inter-laboratory programs: German External Quality Assessment Scheme (G-EQUAS) and AMAP Ring Test. INSPQ toxicology laboratory is accredited under ISO/CEI 17025.

Levels of total cholesterol, free cholesterol, triglycerides and phospholipids were measured in the serum samples by a colorimetric enzymatic method (in g/L) at the

‘Centre Hospitalier de l’Université Laval’ (CHUL), a subcontractor of INSPQ. INSPQ material was used for quality control according to between- lab control protocols. Total lipid levels were calculated using the following formula (Akins et al. 1989; Patterson et al. 1991): Total serum lipids = $1.677 * (\text{Total Cholesterol} - \text{Free Cholesterol}) + \text{Free Cholesterol} + \text{Triglycerides} + \text{Phospholipids}$. Lipid-adjusted OCP concentrations (ng/g lipids) were obtained by dividing each OCP serum concentration ($\mu\text{g/L}$) by total serum lipid contents ($\mu\text{g/g}$) multiplied by 1000. A value of half the LOD was assigned to undetectable OCP concentrations, prior to adjustment.

1.4. Demographic and socio-economic features

Subjects were categorized in four age-groups: <30, 30-39.9, 40-54.9 and 55 years or above. Gender was considered as male or female. Socio-economic status was determined based on a wealth index as the reflection of economic status, education level and occupation (Liberatos et al. 1988). Three levels were identified for education: no formal schooling, functional literacy or primary school level, and high school or university. Subjects’ main occupations were divided into farmers, manual workers and office workers. A wealth index was computed based on household assets, source of energy for light and cooking, size of the household and home employees. Assets included land plots, housing and its features, furniture and appliances, transportation vehicle, communication equipment, size of livestock or farm (Higgs 2002; Kobiane 2004; Shavers 2007). Variables were weighted according to their relative importance as markers of affluence. For example, scores attributed to ownership of a bicycle, a motorcycle and a car were

respectively 1, 2, 4, and otherwise the score was 0. The total wealth index was split into tertiles for data analyses.

We collapsed the eight districts into urban, semi-urban and rural areas according to their degree of urbanization as defined by government services based on demographic, administrative and economic characteristics (Thomas and Djaouga 2008). The only urban area was the town of Parakou and represented 44.9% of the whole sample. The semi-urban area was comprised of N'Dali, Tchaourou, Bembereke and Nikki districts and included 48.3% of the study subjects. Districts of Kalalé, Perere and Sinende were considered rural and represented 6.8% of sample.

1.5. Anthropometric data

Weight was measured in fasting subjects with minimal clothing. Seca® scale for 150 kg was used in standing position with 0.5 kg of measurement error. Height was measured without shoes. Measurement was done with 0.5 cm of error. Body mass index was computed with the following formula: $BMI = \text{Weight (kg)} / \text{Height (m)}^2$.

Subjects' BMI was as underweight (<18.5), normal (18.5-24.9), overweight (25-29.9) and obese (≥ 30).

1.6. Comparison of OCP concentrations in Borgou with other countries

Pesticide levels in Borgou were compared with data from other African or non-African countries. Some data were available in sub-Saharan Africa for the general population or specific groups; however, there is no published data concerning serum levels of pesticides in diabetic individuals. Selected surveys for comparison were those reporting serum OCP concentrations adjusted for total lipids. All data available in African countries from year 2000 were taken into account (Ben Hassine et al. 2013b; Channa et al. 2012a; Linderholm et al. 2010; Manirakiza et al. 2002; Ntow 2001). Non-adjusted data were not considered in tables. For non-African countries, few were chosen (France, Belgium, Finland, Sweden, Korea, Canada and USA) according to data availability (Airaksinen et al. 2011; Department of Health and Human Services 2009; Dirinck et al. 2011; Fréry et al. 2011; Health Canada 2010; Rignell-Hydbom 2007; Son et al. 2010).

1.7. Statistical analyses

Kolmogorov test was used to check normality of the distribution of OCP concentrations in serum. Serum concentrations of aldrin and α -chlordane were normally distributed. Despite log transformation, data distribution was not normalized in the case of the other 12 OCPs, although approaching log-normality. Geometric means of log transformed data, medians, ranges and percentiles were used to describe serum OCPs. Bivariate analysis of the relationship between OCP concentrations and various factors (education, occupation,

economic status [wealth index], gender, age, residence area and BMI) were conducted for the four detected pesticides using the Chi square test, Student-t test or ANOVA with Bonferroni post-test for normally or log-normally distributed variables. Nonparametric tests such as the Mann-Whitney or Kruskal-Wallis were used otherwise. Multivariate linear regression analyses were also conducted to assess relation between OCP levels (log-transformed) and personal or socioeconomic factors: BMI, Wealth index, residence area and education level. Adjustments for suitable confounders were performed. Associations were considered significant at p-values less than 0.05. The relation between OCP concentrations and diabetes status is not reported in this paper.

2. Results

2.1. Characteristics of the subjects

The sample of diabetic subjects included 54.2% men and 45.8% women. The mean age was 50.3 ± 11.3 years and the majority of subjects were in the range of 55-65 years (44.9%). Almost half of the subjects (45.8%) had no schooling (Table 1). Office workers were less numerous (28.0%) while farmers and manual workers were in the same proportion. Out of the total sample, half of the subjects lived in semi-urban areas and 43.2% in urban areas. According to BMI, 5.9% of the subjects were underweight, 42.4% in the normal range, 37.3% were overweight and 14.4% were obese. In the upper tertile of the wealth index, 53.2% had high levels of education, 66% lived in urban areas, 48.9% worked in offices and only 10.6% were farmers. Among obese subjects, 64.7% were in the upper wealth index tertile.

2.2. Organochlorine serum concentrations

Out of the 14 analyzed OCPs, ten had concentration values mostly below the LOD. This was not the case for four OCPs: *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDE, β -HCH and *trans*-nonachlor. Percent detection was 95.8%, 85.6%, 53.8% and 48.3%, respectively, for the latter OCPs. Serum OCP values adjusted for total serum lipids are presented in Table 2. Mean

concentrations were particularly high for *p,p'*-DDE and *p,p'*-DDT compared to the other OCPs.

2.3. Organochlorine pesticide concentrations according to demographic and socio-economic features

Table 2 also shows that, according to bivariate analyses, there were no significant differences in OCP concentrations according to age or gender. However, the area of residence had an impact on OCP levels and it was observed that levels of the four pesticides were higher in urban areas than in semi-urban and rural areas. In pairwise comparisons, a significant difference between urban and semi-urban areas was observed for *p,p'*-DDE ($p=0.013$) and *p,p'*-DDT ($p=0.003$), while a difference was detected between urban and rural areas for *trans*-nonachlor ($p=0.014$) and β -HCH ($p=0.021$). Table 2 also shows that OCP concentrations were higher in people with more education, in particular when comparing *p,p'*-DDE and *p,p'*-DDT levels in subjects with high-school or university education with those with no formal or primary level education ($p=0.034$ and 0.014 , respectively). There was no difference in OCP levels according to the occupation of subjects. A significant and positive association was observed between *p, p'*-DDE, *p, p'*-DDT and β -HCH levels and wealth index, when comparing the upper tertile of wealth index with the first tertile ($p = 0.034, 0.005$ and 0.002 , respectively). Concerning BMI, obese people had higher levels of *p,p'*-DDT ($p = 0.013$) and β -HCH ($p=0.029$) than underweight subjects.

We performed linear regression analysis to determine main predictors of each identified pesticide concentration. As shown in table 3, the wealth index predicted β -HCH concentration independently of age and gender ($\beta=0.27$; $p=0.004$) as well as BMI ($\beta=0.20$; $p=0.030$). However this relationship was not independent of the residence area. Similar results were found for BMI as predictor. Moreover, no significant relationship was found when considered BMI categories (results not shown). A univariate analysis, showed that residence area highly predicted each lipid-adjusted levels of p,p' -DDT ($\beta=-0.26$; $p=0.004$), p, p' -DDE ($\beta=-0.28$; $p=0.002$), β -HCH ($\beta=-0.20$; $p=0.028$) and *trans*-nonachlor ($\beta=-0.22$; $p=0.016$). Education level predicted lipid-adjusted levels of p,p' -DDT ($\beta=0.19$; $p=0.032$) and p, p' -DDE ($\beta=0.21$; $p=0.019$) but not β -HCH and *trans*-nonachlor. Although the estimates of variability were very low, BMI and wealth index are consistently associated with levels of β -HCH (Table 3).

2.4. Comparison of OCP levels in Borgou area and in other countries

Table 4 shows that mean lipid-adjusted concentrations of p,p' -DDT and p,p' -DDE in Borgou diabetics were higher than those reported for diabetics in case-control studies in Finland, Korea and Swedish. DDT compounds were higher in the current study than in some African countries including in Ghana and Tunisia, where DDT is no longer permitted. However, concentrations of p,p' -DDE and p,p' -DDT were much higher in South-Africa, Gambia and Guinea where these pesticides are still used for malaria control. Compared with developed countries, our study revealed higher p,p' -DDT and p,p' -DDE values than those reported in the United States, Canada, France and Belgium

populations. On the other hand, levels of β -HCH and *trans*-nonachlor were lower than those observed in all comparison countries.

3. Discussion

3.1. Levels of OCPs and sources of contamination

In our study, the four detected pesticides were present in high concentrations, in particular *p,p'*-DDT and its metabolite *p,p'*-DDE. The 10 other OCPs tested were not detected given their shorter half-life and their elimination from the environment since these are no longer used. DDT compound levels were higher than those observed in some African and non-African countries. However, comparison of current data with other studies requires cautious interpretation because study designs and methods vary with regard to sample size, types of populations and exposure, assay methods and data analysis. Some studies collected data in the general population while other assessed specific populations according to their particular degree of exposure to pesticides. Inadequate use including overdosage, uses for fishing or hunting, uses of cotton pesticides for food crop cultivations and uses of containers for household needs could contribute to these high levels in our study subjects.

The *p,p'*-DDE metabolite of DDT was predominant among study subjects, suggesting a wide use of DDT and a long-term accumulation in Borgou people. A low ratio of *p,p'*-DDT/ *p,p'*-DDE (0.05 in our study) is indicative of that past contamination, as observed in Ghana (Ntow et al. 2008). It is also possible that DDT was still being used after its prohibition in Benin in 2004 through fraudulent import of unlicensed pesticides. Unsafe

storage of obsolete pesticides may be another contributing factor to OCP contamination. Pesticides, perhaps including prohibited ones, are available from retailers in the country and neighboring countries, which concurs to their use for fishing and food preservation (Hotton et al. 2011; Ntow et al. 2008). Acute pesticide intoxications and even deaths have been reported following consumption of staples stored with pesticides.

Owing to their persistence in human tissues and in the environment, contamination through the food chain likely continues to be the main source of exposure to these OCPs. Indeed, in Benin, DDT and other OCPs were detected recently in soils, river, fish, vegetables, cereals and beans at concentrations exceeding maximum acceptable limits as defined by the Food and Agriculture Organization and other organizations (Assogba-Komlan et al. 2007; Okoumassoun et al. 2002; Pazou et al. 2006a; Pazou et al. 2006b).

Several other factors have to be considered in the interpretation of serum OCP concentrations at the individual level. Knowing that serum concentrations reflect adipose tissue levels, pesticide bioaccumulation in adipose tissues could be influenced by lifestyle, including physical activity and diet, weight loss and functional status of the colon (Imbeault et al. 2002; Lim et al. 2010). From a public health standpoint, the observed levels in the Borgou area are indicative of high exposure to DDT.

3.2. Pesticide levels and individual factors

We found no gender difference in OCP levels, which differs from results of the Ghana or Gambia studies where concentrations were higher in men than in women. Therefore, it

cannot be argued that these pesticide levels are gender-dependent (Ntow et al. 2008). No significant difference was found for age although all the four OCP levels tended to be higher in the upper age-groups. This is consistent with a past contamination that is well expressed by the low DDE/DDT ratio.

3.3. Pesticide levels with socioeconomic status and obesity

In our study, wealthier people had higher serum concentrations of *p,p'*-DDE, *p,p'*-DDE and β -HCH. Moreover, β -HCH lipid-adjusted levels were significantly predicted by the wealth index independently of BMI but not residence area. Published research on socioeconomic status and pesticides is scarce and findings results are not consistent. Borrell et al. found no relationship between DDE levels and income among a population of pregnant women (Borrell et al. 2004) in the US while Porta et al. 2008 reported higher DDE levels among those classified on the lower occupational social classes (Porta et al. 2008). In addition, according to Porta et al. 2010 social and educational level did not show clear relationship with pesticides levels. In the context of Benin, our results could be explained by the fact that wealthier people often reside in the urban areas characterized by high environmental pollution through various sources such as: ambient air, industrial foods, building materials, furniture, plastics, cosmetics and perfumes. Indeed, we found that those in the urban areas demonstrated higher pesticides level than people living in rural areas. Moreover, residence area was a strong predictor of OCPs levels. Higher levels of serum OCPs in urban compared with rural areas have also been observed elsewhere (Channa et al. 2012a; Channa et al. 2012b).

We found that obese subjects presented higher levels of *p,p'*-DDT and β -HCH than other individuals. This was also observed in Finland and US studies (Dirinck et al. 2011; Lee 2012). In low income countries such as Benin, the nutritional transition affecting those living in the urban areas has been associated with an increased obesogenic lifestyle, characterized by a physical inactivity and energy-dense diets (Aggarwal et al. 2011; Delisle et al. 2012; Sodjinou et al. 2009). The usually positive rural-urban gradient in fat intake could influence bioaccumulation of OCPs in adipose tissues. Additionally, exposure to multiple pollutants associated with city life, through air pollution, diverse food supply, industrial foods, building materials, furniture, plastics, cosmetics and perfumes must be taken into account since their effects may be synergistic on adipogenesis alteration and bioavailability of circulating pesticides in blood (Lubrano et al. 2013; Peters et al. 2011). The endocrine disruption induced by OCPs, with exacerbation of appetite, alteration of adipogenesis and energy balance (Ershow 2009; Janesick and Blumberg 2011; Pelletier et al. 2003), should also be taken into account when attempting to understand the association between higher socioeconomic status, lifestyle, obesity and diabetes.

Relation between diabetes, obesity and pesticide concentrations will be examined in more depth in other publications.

3.4. Study limitations

This study design does not allow extrapolating the findings to the entire population of Borgou but only to diabetics of this department. The study focused on diabetes and hence

levels of OCPs found in this study can overestimate the real level in the whole population. Trophic chain is the main way by which humans can be contaminated with these pesticides especially in this study population since OCPs are no longer used; sources of exposure are being examined in the study population. Further analysis will examine thoroughly the association between diabetes and those OCPs.

Area labeling according to extent of urbanization should be considered with caution. In a developing country context, the definition of an urban area is relative, as it takes into account the population, but also the availability of some facilities and services that are not available in other areas of the country. These facilities cannot always differentiate an urban city from a rural one (Thomas and Djaouga 2008). Some areas described as ‘urban’, for instance, would not qualify as cities in other settings, as roads and other infrastructures are almost non-existent.

4. **Conclusion**

OCP contamination as revealed by high serum concentrations among subjects with diabetes should be regarded as a serious health concern in the study area and other similar areas of the country since many chronic diseases are currently associated with persistent pollutant exposure, even at low doses. Some OCPs are no longer used in Benin, but their levels in human serum remain high. It will be useful in the future, to measure serum levels of other pesticide groups such as pyrethroids, carbamates, organophosphates and newer categories as these are currently used in liberal amounts.

The set-up of a program for biomonitoring of exposure to environmental pollutants is compelling. Policies to minimize pesticide use should be seriously considered. Meanwhile, education focusing on better practices may help to reduce health risks associated with pesticide and other organic pollutant exposure.

Acknowledgements

The study was funded by the Canadian International Development Agency (CIDA). Additional funding for serum pesticide measurements was provided by the *Réseau de recherche en santé environnementale (RRSE)* from the *Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRSQ)*. The authors also express their gratitude to the participants in the Borgou study. They recognize the contribution of the Benin Republic National Program of Non Communicable Diseases for data collection. They also acknowledge the contribution of the Toxicology Laboratory of INSPQ for pesticide analysis and Pr Ambaliou Sanni Biochemistry's laboratory. We appreciate the contribution of Éric Gaudreau, the INSPQ Chemist who provided the pesticide dosage method.

Conflicts of interest statement

The authors declare there are no conflicts of interest.

Table 1: Characteristics of Borgou diabetic subjects

Variables	N=118	%	% of subjects according to BMI category				p-value	% of subjects according to Wealth index tertile			
			Underweight	Normal	Overweight	Obese		Low	Medium	High	p-value
Age (years)											
18-29	9	7.6	0.0	14.0	2.3	5.9	0.189	5.9	2.7	12.8	0.141
30-39	11	9.3	14.3	4.0	15.9	5.9		2.9	16.2	8.5	
40-54	45	38.1	28.6	30.0	45.5	47.1		38.2	29.7	44.7	
55-65	53	44.9	57.1	52.0	36.4	41.2		52.9	51.4	34.0	
Gender											
Male	64	54.2	57.1	58.0	52.3	47.1	0.866	41.2	59.5	59.6	0.194
Female	54	45.8	42.9	42.0	47.7	52.9		58.8	40.5	40.4	
Education											
No schooling	54	45.8	57.1	52.0	40.9	35.3	0.207	73.5	45.9	25.5	<0.001*
Literacy and primary school	25	21.2	42.9	14.0	20.5	35.3		17.6	24.3	21.3	
High school and University	39	33.1	0.0	34.0	38.6	29.4		8.8	29.7	53.2	
Occupation											
Farmers	43	34.6	42.9	46.0	31.8	17.6	0.349	58.8	48.6	10.6	<0.001*
Manual workers	42	35.6	42.9	26.0	38.6	52.9		35.3	29.7	40.4	
Office workers	33	28.0	14.3	28.0	29.5	29.4		5.9	21.6	48.9	

Variables	N=118	%	% of subjects according to BMI category				p-value	% of subjects according to Wealth index tertile			p-value
			Underweight	Normal	Overweight	Obese		Low	Medium	High	
Wealth Index											
Low	34	28.8	71.4	24.0	31.8	17.6	0.037*				
Medium	37	31.4	28.6	32.0	36.4	17.6					
High	47	39.8	0.0	44.0	31.8	64.7					
Residence location											
Urban	51	43.2	42.9	38.0	38.6	70.6	0.154	17.6	37.8	66.0	<0.001*
Semi-urban	59	50.0	57.1	50.0	56.8	29.4		73.5	56.8	27.7	
Rural	8	6.8	0.0	12.0	4.5	0.0		8.8	5.4	6.4	
BMI											
Underweight	7	5.9						14.7	5.4	0.0	<0.001*
Normal	50	42.4						35.4	43.2	46.8	
Overweight	44	37.3						41.2	43.2	29.8	
Obese	17	14.4						8.8	8.1	23.4	

* p < 0.05 with Chi-square test.

Table 2**Adjusted serum concentrations of organochlorine pesticides in Borgou study subjects**

	Lipid-adjusted serum concentrations (ng/g total serum lipids)			
	<i>p,p'</i> -DDE	<i>p,p'</i> -DDT	β -HCH	<i>trans</i> -Nonachlor
All participants				
GM (CI 95%)	607.2 (453.0-813.9)	32.0 (22.8-45.0)	3.9 (3.0-5.0)	2.3 (2.0-2.8)
Median (25 th -75 th)	746.2 (269.8-1823.5)	43.1 (18.8-108.7)	3.3 (1.1-11.7)	1.8 (1.1-4.2)
Range	2.2, - 8360	0.3 - 1086	0.6 - 190.2	0.6 - 80.5
95 th percentile	4598.3	495.3	42.9	12.4
Age (years)				
18-29	253.4 (26.7-2400.5)	23.0 (2.6-198.3)	2.3 (0.8-6.1)	1.7 (0.9-3.2)
30-39	244.4 (48.4-1233.0)	12.6 (2.2-69.5)	3.5 (1.1-11.0)	1.9 (1.0-3.6)
40-54	622.9 (407.5-952.2)	34.9 (21.1-57.7)	3.6 (2.5-5.2)	2.2 (1.7-2.8)
55-65	832.5 (609.5-1137.2)	38.2 (24.2-60.4)	4.6 (3.2-6.8)	2.7 (2.0-3.5)
Gender				
Male	797.7 (562.5-1131.1)	31.0 (19.3-49.9)	4.3 (3.0-6.2)	2.7 (2.1-3.5)
Female	439.5 (270.1-715.0)	33.2 (20.1-54.8)	3.4 (2.4-4.8)	1.9 (1.5-2.4)
Residence Area				
Urban	1022.3 (738.4-1415.4) ^{*a}	55.9 (34.8-89.8) ^{*a}	4.8 (3.4-6.8) ^{*a}	2.8 (2.2-3.6) ^{*a}
Semi-urban	428.3 (270.9-677.1) ^b	22.1 (13.2-36.8) ^b	3.7 (2.6-5.4)	2.1 (1.6-2.7)
Rural	87.9 (50.2-1650.6)	14.3 (4.7-43.4) ^c	1.3 (0.6-2.8) ^b	1.3 (0.9-1.9) ^b

	Lipid-adjusted serum concentrations (ng/g total serum lipids)			
	<i>p,p'</i> -DDE	<i>p,p'</i> -DDT	β -HCH	<i>trans</i> -Nonachlor
Education				
No schooling	450.1 (285.7-709.2)* ^a	24.4 (14.9-40.0)* ^a	3.0 (2.1-4.3)	1.9 (1.5-2.4)
Literacy and primary school	530.1 (280.8-1000.2)	22.5 (10.6-47.8)	5.2 (3.2-8.5)	2.8 (1.8-4.2)
High school and University	1002.8 (620.9-1619.7) ^b	58.4 (31.9-106.9) ^b	4.6 (2.8-7.5)	2.7 (2.0-3.7)
Occupation				
Farmers	528.5 (321.8-867.9)	23.1 (13.8-38.8)	3.5 (2.4-5.2)	2.1 (1.6-2.9)
Manual workers	532.9 (319.0-890.3)	31.0 (17.3-55.7)	4.1 (2.7-6.1)	2.6 (1.9-3.4)
Office workers	859.2 (497.0-1485.5)	50.9 (24.9-104.2)	4.1 (2.4-7.1)	2.3 (1.7-3.2)
Wealth Index				
Low	463.3 (332.5-645.6)* ^a	19.7 (11.9-32.4)* ^a	2.1 (1.4-3.1)* ^a	2.0 (1.4-2.9)
Medium	619.0 (350.8-1092.4)	33.0 (17.3-63.0)	4.1 (2.6-6.4)	2.2 (1.6-3.0)
High	727.4 (418.0-1265.8) ^b	44.5 (24.5-80.8) ^b	5.8 (3.9-8.6) ^b	2.7 (2.1-3.5)
BMI				
Underweight	374.6 (231.6-605.8)	11.3 (2.6-48.2)* ^a	1.4 (0.8-2.6)* ^a	1.3 (0.9-1.8)
Normal Range	675.9 (424.8-1075.2)	38.5 (23.6-62.8)	4.1 (2.8-6.1)	2.3 (1.8-3.1)
Overweight	539.1 (311.9-932.1)	24.8 (13.5-45.6)	3.4 (2.3-5.1)	2.5 (1.8-3.3)
Obese	735.8 (378.4-1430.6)	55.1 (20.9-145.2) ^b	6.8 (3.6-12.6) ^b	2.6 (1.7-3.9)

Values are expressed as geometric mean GM (95% CI)

For the other 10 OCPs, most concentration values were below the LOD in $\mu\text{g/L}$ and were therefore not reported as ng/g total serum lipids

* $p < 0.05$ for mean comparison with Kruskal-Wallis test

Geometric means with different superscript letters (a, b, c) were significantly different in Bonferroni multiple comparison test ($p < 0.05$) when upper groups were compared with the first, otherwise means were not statistically different.

Table 3

Linear regression of socio-economic or personal factors on organochlorine pesticides levels

	Lipid-adjusted serum concentrations (ng/g total serum lipids)							
	<i>p,p'</i> -DDE		<i>p,p'</i> -DDT		β-HCH		<i>trans</i> -Nonachlor	
	β	p-value	β	p-value	B	p-value	β	p-value
Residence Area¹	-0.28	0.002*	-0.26	0.004*	-0.20	0.028*	-0.22	0.016*
Education¹	0.21	0.019*	0.19	0.032*	0.14	0.123	0.17	0.06
Wealth index²	0.03	0.741	0.04	0.665	0.20	0.030*	0.12	0.211
Wealth index³	0.07	0.441	0.11	0.250	0.27	0.004*	0.14	0.130
Wealth index⁴	-0.04	0.705	0.01	0.910	0.19	0.060	0.05	0.585
BMI¹	0.02	0.809	0.09	0.314	0.19	0.036*	0.08	0.38
BMI³	0.04	0.584	0.09	0.324	0.21	0.024*	0.10	0.238
BMI⁴	-0.001	0.994	0.050	0.582	0.18	0.052	0.07	0.428

*p < 0.05 at multivariate linear regression

¹ Values are reported with no adjustment

²adjusted model for BMI

³Adjusted model for age and gender

⁴Adjusted model for age and gender, BMI and Residence Area

Table 4**Serum concentrations of organochlorine pesticides in Borgou diabetic subjects compared with findings in other countries**

Country (Year)	Lipid-adjusted concentrations of organochlorine pesticides (ng/g total serum lipids)			
	<i>p.p'</i> -DDE	<i>p.p'</i> -DDT	β -HCH	<i>trans</i> -Nonachlor
Current study^a (2011)				
AM \pm SD	1338.8 \pm 1536.8	99.6 \pm 170.3	10.0 \pm 20.4	4.1 \pm 8.2
GM (95% CI)	607.2 (453.0-813.9)**	32.0 (22.8-45.0)	3.9 (3.0-5.0)	2.3 (2.0-2.8)
Ghana (Ntow 2001)	380 \pm 120			
Tunisia (Ben Hassine et al. 2013a)	168.8 \pm 158	24.3 \pm 18.8	26.3 \pm 34.7	
Guinea-Bissau ^b (Linderholm et al. 2010)	1400*	210	38	
Gambia ^b (Manirakiza et al. 2002)	M: 4020 \pm 3960 F: 3250 \pm 2720	M:1160 \pm 840 F:900 \pm 920	M:220 \pm 340 F: 240 \pm 440	
South Africa ^b (Channa et al. 2012a)				
Malaria area	3840 (3008-4902)**	2194 (1706-2823)		
Low risk	191 (116-315)**	38 (22-65)		
Non-malaria	29 (25-33)**	7 (6-7)		
Belgium (Dirinck et al. 2011)	205 (30.2-1073.2)***		19 (2-200)	

Country (Year)	Lipid-adjusted concentrations of organochlorine pesticides (ng/g total serum lipids)			
	<i>p,p'</i> -DDE	<i>p,p'</i> -DDT	β -HCH	<i>trans</i> -Nonachlor
US, NHANES IV (CDC-Department of Health and Human Services 2009)	238 (195-292)**	19.5 (15-27.5) τ	56.5 (43.7-69.4) τ	14.7 (13.1-16.5)**
France (Fréry et al. 2011)	120 (100-140)**	4 (3-5)	30 (28-38)	NA
Canada (Health Canada 2010)	152 (127.0 -182)**	15.9 (<LOD-25.8) τ	6.39 (4.8-8.6)**	5.98 (5.3-6.8)**
Finland ^a (Airaksinen et al. 2011)	710 \pm 28			34 \pm 1.1
Sweden ^a (Rignell-Hydbom 2007)	340 (93-970) τ			
South Korea ^a (Son et al. 2010)	652.3 \pm 646.7	34.2 \pm 21.3	57.9 \pm 24.5	31.3 \pm 28.1

Note: Arithmetic means \pm standard deviations are presented as reported by authors unless indicated otherwise without any consideration about diabetes.

^a Data concern diabetic subjects only.

^b African country where DDT is still used for malaria control.

**GM (95% CI).

***Median (minimum-maximum).

τ 95th percentile (95% CI).

* Mean.

GM: geometric mean.

AM: arithmetic mean.

CI: confidence interval

References

- Adam, S., Edoth, P.A., Totin, H., Koumolou, L., Amoussou, E., Aklikokou, K., Boko, M. Pesticides et métaux lourds dans l'eau de boisson, les sols et les sédiments de la ceinture cotonnière de Gogounou, Kandi et Banikoara (Bénin). *International Journal of Biological and Chemical Science*. 2010; 4 (4):1170-1179. Available from: <http://www.ajol.info/index.php/ijbcs/issue/view/7884>.
- Aggarwal, A., Monsivais, P., Cook, A.J., Drewnowski, A. Does diet cost mediate the relation between socioeconomic position and diet quality? *Eur J Clin Nutr*. 2011; 65 (9):1059-1066.
- Ahouangninou, C. Évaluation des risques sanitaires et environnementaux des pratiques phytosanitaires des producteurs maraîchers dans la commune rurale de Tori-Bossito (Sud-Bénin). *Cahiers Agricultures*. 2011; 20 (3):216-222.
- Airaksinen, R., Rantakokko, P., Eriksson, J.G., Blomstedt, P., Kajantie, E., Kiviranta, H. Association between type 2 diabetes and exposure to persistent organic pollutants. *Diabetes Care*. 2011; 34 (9):1972-1979.
- Akins, J.R., Waldrep, K., Bernert, J.T.J. The estimation of total serum lipids by a completely enzymatic 'summation' method. *Clin Chim Acta*. 1989; 184 (3):219-226.
- Assogba-Komlan, F., Anihouvi, P., Achigan, E., Sikirou, R., Boko, A., Adje, C., Ahle, V., Vodouhe, R., Assa, A. Pratiques culturales et teneur en éléments anti nutritionnels (nitrates et pesticides) du *Solanum macrocarpum* au sud du Bénin. *African Journal of Food, Agriculture, Nutrition and Development*. 2007; 7 (4):1-21. Available from: <http://www.ajfand.net/Volume7/No4/Assogba-IPGRI2-3.pdf>.
- Ben Hassine, S., Hammami, B., Ben Ameer, W., Megdiche, Y., Barhoumi, B., Abidi, R., Driss, M. Concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human serum and their relation with age, gender, and BMI for the general population of Bizerte, Tunisia. *Environ Sci Pollut Res*. 2013; 1-11.
- Borrell, L.N., Factor-Litvak, P., Wolff, M.S., Susser, E., Matte, T.D. Effect of socioeconomic status on exposures to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) among pregnant African-American women. *Arch Environ Health*. 2004; 59 (5):250-255.
- CDC-Department of Health and Human Services. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Centers for Disease Control and Prevention, 2009.
- Channa, K., Rollin, H.B., Nost, T.H., Odland, J.O., Sandanger, T.M. Prenatal exposure to DDT in malaria endemic region following indoor residual spraying and in non-malaria coastal regions of South Africa. *Sci Total Environ*. 2012a; 429 183-190.
- Channa, K.R., Rollin, H.B., Wilson, K.S., Nost, T.H., Odland, J.O., Naik, I., Sandanger, T.M. Regional variation in pesticide concentrations in plasma of delivering women residing in rural Indian Ocean coastal regions of South Africa. *J Environ Monit*. 2012b; 14 (11):2952-2960.
- Dalvie, M.A., Africa, A., Solomons, A., London, L., Brouwer, D., Kromhout, H. Pesticide exposure and blood endosulfan levels after first season spray amongst farm workers in the Western Cape, South Africa. *J Environ Sci Health B*. 2009; 44 (3):271-277.
- Delisle, H., Ntandou-Bouzitou, G., Agueh, V., Sodjinou, R., Fayomi, B. Urbanisation, nutrition transition and cardiometabolic risk: the Benin study. *Br J Nutr*. 2012; 107 (10):1534-1544.

- Department of Health and Human Services. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Centers for Disease Control and Prevention, 2009.
- Dirinck, E., Jorens, P.G., Covaci, A., Geens, T., Roosens, L., Neels, H., Mertens, I., Gaal, L.V. Obesity and persistent organic pollutants: possible obesogenic effect of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls. *Obesity*. 2011; 19 (4):709-714.
- Ershow, A.G. Environmental influences on development of type 2 diabetes and obesity: challenges in personalizing prevention and management. *J Diabetes Sci Technol*. 2009; 3 (4):727-734.
- Fréry, N., Guldner, L., Saoudi, A., Garnier, R., Zeghnoun, A., Bidondo, M.L. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Institut de veille sanitaire, France 2011.
- Ha, M.H., Lee, D.H., Son, H.K., Park, S.K., Jacobs, D.R., Jr. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and prevalence of newly diagnosed hypertension: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *J Hum Hypertens*. 2009; 23 (4):274-286.
- Ha, M.H., Lee, D. H., Jacobs, D. R. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and self-reported cardiovascular disease prevalence: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Environ Health Perspect*. 2007; 115 (8):1204-1209.
- Health Canada. Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada, 2010.
- Higgs, N. Measuring socio-economic Status: A discussion and comparison of methods or letting the gini out of the bottle plus some thoughts on well-Being. SAMRA convention Research Surveys (Pty) Ltd. , Johannesburg. 2002.
- Hong, N.S., Kim, K.S., Lee, I.K., Lind, P.M., Lind, L., Jacobs, D.R., Lee, D.H. The association between obesity and mortality in the elderly differs by serum concentrations of persistent organic pollutants: a possible explanation for the obesity paradox. *Int J Obes (Lond)*. 2012; 36 (9):1170-1175.
- Hotton, A.J., Barminas, J.T., Osemeahon, S.A. Evaluation of Hexachlorocyclohexane isomers in the blood of agrochemicals retailers in Taraba, Nigeria *American Journal of Scientific and Industrial Research* 2011; 2 (2):116-121.
- Houinato, D., Segnon-Agueh, J., Djrolo, F., Djigbenoude, O. Rapport final de l'enquête STEPS au Bénin. Programme National de Lutte contre les Maladies Non Transmissibles et Organisation Mondiale de la santé, Cotonou 2007.
- Howard, S.G., Heindel, J.J., Thayer, K.A., Porta, M. Environmental pollutants and beta cell function: Relevance for type 1 and gestational diabetes. *Diabetologia*. 2011; 54 (12):3168-3169.
- Howard, S.G., Lee, D.H. What is the role of human contamination by environmental chemicals in the development of type 1 diabetes? *J Epidemiol Community Health*. 2012; 66 (6):479-481.
- Imbeault, P., Chevrier, J., Dewailly, E., Ayotte, P., Despres, J.P., Mauriege, P., Tremblay, A. Increase in plasma pollutant levels in response to weight loss is associated with the reduction of fasting insulin levels in men but not in women. *Metabolism*. 2002; 51 (4):482-486.

- Janesick, A., Blumberg, B. Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2011; 93 (1):34-50.
- Kobiane, J.-F. Habitat et biens d'équipement comme indicateurs de niveau de vie des ménages : bilan méthodologique et application à l'analyse de la relation pauvreté scolarisation. *African Population Studies* 2004; 19 (2SA):265-283. Available from: <http://www.bioline.org.br/abstract?id=ep04030&lang=fr>.
- Lee, D.H. Persistent organic pollutants and obesity-related metabolic dysfunction: focusing on type 2 diabetes. *Epidemiology & Health*. 2012; 34 1-3.
- Lee, D.H., Jacobs, D.R.J., Porta, M. Could low-level background exposure to persistent organic pollutants contribute to the social burden of type 2 diabetes? *J Epidemiol Community Health*. 2006a; 60 (12):1006-1008.
- Lee, D.H., Lee, I.-K., Song, K., Steffes, M., Toscano, W., Baker, B.A., Jacobs, D.R., Jr. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care*. 2006b; 29 (7):1638-1644.
- Lee, D.H., Steffes, M.W., Sjodin, A., Jones, R.S., Needham, L.L., Jacobs Jr, D.R. Low Dose of Some Persistent Organic Pollutants Predicts Type 2 Diabetes: A Nested Case-Control Study. *Environ Health Perspect*. 2010; 118 (9):1235-1242.
- Lee, H.K. Persistent organic pollutants and epidemic of diabetes and metabolic syndrome. *Journal of Diabetes Investigation*. 2010; 1 (4):121-122.
- Liberatos, P., Link, B.G., Kelsey, J.L. The measurement of social class in epidemiology. *Epidemiol Rev*. 1988; 10 87-121.
- Lim, J.S., Son, H.K., Park, S.K., Jacobs, D.R., Jr., Lee, D.H. Inverse associations between long-term weight change and serum concentrations of persistent organic pollutants. *Int J Obes (Lond)*. 2010; 35 (5):744-747.
- Linderholm, L., Biague, A., Mansson, F., Norrgren, H., Bergman, A., Jakobsson, K. Human exposure to persistent organic pollutants in West Africa--a temporal trend study from Guinea-Bissau. *Environ Int*. 2010; 36 (7):675-682.
- Lubrano, C., Genovesi, G., Specchia, P., Costantini, D., Mariani, S., Petrangeli, E., Lenzi, A., Gnassi, L. Obesity and metabolic comorbidities: environmental diseases? *Oxid Med Cell Longev*. 2013; 2013 (2013):9.
- Manirakiza, P., Akimbamijo, O., Covaci, A., Adediran, S.A., Cisse, I., Fall, S.T., Schepens, P. Persistent chlorinated pesticides in fish and cattle fat and their implications for human serum concentrations from the Sene-Gambian region. *J Environ Monit*. 2002; 4 (4):609-617.
- Ngowi, A.V., Mbise, T.J., Ijani, A.S., London, L., Ajayi, O.C. Pesticides use by smallholder farmers in vegetable production in Northern Tanzania. *Crop Prot*. 2007; 26 (11):1617-1624.
- Ntow, W.J. Organochlorine pesticides in water, sediment, crops, and human fluids in a farming community in Ghana. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2001; 40 (4):557-563.
- Ntow, W.J., Tagoe, L.M., Drechsel, P., Kelderman, P., Gijzen, H.J., Nyarko, E. Accumulation of persistent organochlorine contaminants in milk and serum of farmers from Ghana. *Environ Res*. 2008; 106 (1):17-26.
- Okoumassoun, L.E., Brochu, C., Deblois, C., Akponan, S., Marion, M., Averill-Bates, D., Denizeau, F. Vitellogenin in tilapia male fishes exposed to organochlorine pesticides in Oueme River in Republic of Benin. *Sci Total Environ*. 2002; 299 (1-3):163-172.

- Patterson, D.G.J., Isaacs, S.G., Alexander, L.R., Turner, W.E., Hampton, L., Bernert, J.T., Needham, L.L. Determination of specific polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in blood and adipose tissue by isotope dilution-high-resolution mass spectrometry. *IARC Sci Publ.* 1991; (108):299-342.
- Pazou, E.Y., Boko, M., van Gestel, C.A., Ahissou, H., Laleye, P., Akpona, S., van Hattum, B., Swart, K., van Straalen, N.M. Organochlorine and organophosphorous pesticide residues in the Oueme River catchment in the Republic of Benin. *Environ Int.* 2006a; 32 (5):616-623.
- Pazou, E.Y., Laleye, P., Boko, M., van Gestel, C.A., Ahissou, H., Akpona, S., van Hattum, B., Swart, K., van Straalen, N.M. Contamination of fish by organochlorine pesticide residues in the Oueme River catchment in the Republic of Benin. *Environ Int.* 2006b; 32 (5):594-599.
- Pelletier, C., Imbeault, P., Tremblay, A. Energy balance and pollution by organochlorines and polychlorinated biphenyls. *Obes Rev.* 2003; 4 (1):17-24.
- Peters, R., Beeltje, H., Houtzager, M. Industrial Contaminants and Pesticides in Food Products. in: Stoytcheva M., ed. *Pesticides in the Modern World - Risks and Benefits. Agricultural and Biological Sciences 2011.* Netherlands, 69-88.
- Porta, M. Persistent organic pollutants and the burden of diabetes. *Lancet.* 2006a; 368 (9535):558-559.
- Porta, M. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002 *Diabetes Care.* 2006b; 29 (11):2567.
- Porta, M., Bosch de Basea, M., Benavides, F.G., Lopez, T., Fernandez, E., Marco, E., Alguacil, J., Grimalt, J.O., Puigdomenech, E. Differences in serum concentrations of organochlorine compounds by occupational social class in pancreatic cancer. *Environ Res.* 2008; 108 (3):370-379. doi: 310.1016/j.envres.2008.1006.1010.
- Porta, M., Gasull, M., Puigdomenech, E., Gari, M., Bosch de Basea, M., Guillen, M. et al. Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Catalonia. *Environ Int.* 2010; 36(7): 655-64.
- Porta, M., Lee, D.-H. Review of the science linking chemical exposures to the human risk of obesity and diabetes. *Chemicals, Health and Environment Monitoring (CHEM) Trust, United Kingdom 2009.*
- Rignell-Hydbom, A., Rylander, L., Hagmar, L. Exposure to persistent organochlorine pollutants and type 2 diabetes mellitus. *Hum Exp Toxicol.* 2007; 26 (5):447-452.
- Rosendahl, I., Laabs, V., Atcha-Ahove, C., James, B., Amelung, W. Insecticide dissipation from soil and plant surfaces in tropical horticulture of southern Benin, West Africa. *J Environ Monit.* 2009; 11 (6):1157-1164.
- Shavers, V.L. Measurement of socioeconomic status in health disparities research. *J Natl Med Assoc.* 2007; 99 (9):1013-1023.
- Sodjinou, R., Agueh, V., Fayomi, B., Delisle, H. Dietary patterns of urban adults in Benin: relationship with overall diet quality and socio-demographic characteristics. *Eur J Clin Nutr.* 2009; 63 (2):222-228.
- Son, H.K., Kim, S.A., Kang, J.H., Chang, Y.S., Park, S.K., Lee, S.K., Jacobs, D.R., Jr., Lee, D.H. Strong associations between low-dose organochlorine pesticides and type 2 diabetes in Korea. *Environ Int.* 2010; 36 (5):410-414.

- Taylor, K.W., Novak, R.F., Anderson, H.A., Birnbaum, L.S., Blystone, C., Devito, M., Jacobs, D., Kohrle, J., Lee, D.H., Rylander, L., Rignell-Hydbom, A., Tornero-Velez, R., Turyk, M.E., Boyles, A.L., Thayer, K.A., Lind, L. Evaluation of the association between persistent organic pollutants (POPs) and diabetes in epidemiological studies: A national toxicology program workshop review. *Environ Health Perspect.* 2013; 121 (7):774-783.
- Thayer, K.A., Heindel, J.J., Bucher, J.R., Gallo, M.A. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a national toxicology program workshop review. *Environ Health Perspect.* 2012; 120 (6):779-789.
- Thomas, O., Djaouga, M. La question de l'urbanisation et de l'offre de service au Bénin en Afrique de l'Ouest. XLVe Colloque de l'Association de science régionale de langue française. 2008; 1-12. Available from: <http://asrdlf2008.uqar.ca/papiersenligne.html>.
- United Nations. World Urbanization Prospects, the 2011 Revision: Highlights., New York 2012:1-50.
- United Nations Environment Programme. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POPs) : text and annexes. 2001. Geneva, Switzerland:1-50.
- Watts, M. Time to act on endosulfan. *Pesticide News.* 2008; 81 1-3.
- Williamson, S. Pesticide provision in liberalised Africa: out of control? *Agricultural Research and Extension Network.* 2003; 126 1-15. Available from: http://www.odi.org.uk/work/projects/agren/papers/agrenpaper_126.pdf.
- World Health Organization. The use of DDT in malaria vector control: WHO Position Statement. Global Malaria Programme, 2011:1-9.

5.2. Article3: Serum concentrations of organochlorine pesticides associated with diabetes and obesity in Northern Benin (West Africa)

Ce article a été publié le 30 juin 2014 dans la revue "Journal of Environmental and Occupational Science".

5.2.1. Contribution de l'auteur

La contribution de l'auteur à la publication de ce manuscrit est la suivante:

- la conception et l'élaboration du protocole de recherche ;
- l'organisation de la collecte des données, la formation des assistants de recherche, la supervision du recueil des informations, la saisie et l'analyse des données ;
- la supervision de la collecte des échantillons sanguins, la préparation des aliquots, le maintien de la chaîne de froid et l'acheminement vers les laboratoires pour les dosages subséquents ;
- la rédaction du manuscrit, sa révision et la réponse aux commentaires des réviseurs de concert avec la directrice et la co-directrice de recherche de même que les autres co-auteurs.

5.2.2. Texte de l'article



GESDAV

Serum concentrations of organochlorine pesticides associated with diabetes and obesity in Northern Benin (West Africa)

Colette Sylvie Azandjeme^{1,2*}, Michèle Bouchard³, Francois Djrolo^{4,5}, Dismand Houinato^{4,6}, Hélène Delisle¹

¹Transnut, WHO Collaborating Centre on Nutrition Changes and Development, Department of Nutrition, Lillian-Stewart Building, Faculty of Medicine, University of Montreal, Downtown Station, Montreal (Qc) Canada H3C 3J7, ²Department of Health Promotion and Nutrition, Regional Institute for Public Health (IRSP), University of Abomey-Calavi, 01 BP 918 Cotonou, Benin, ³Department of Environmental and Occupational Health, Chair in Toxicological Risk Assessment and Management, University of Montreal, Roger-Gaudry Building, U424, Main Station, Montreal (Qc) Canada H3C 3J7, ⁴Department of Internal Medicine, Faculty of Health Sciences, University of Abomey-Calavi, 01 BP 188 Cotonou, Bénin, ⁵National University Hospital CNHU-HKM, Benin, ⁶Benin Republic National Program of Non Communicable Diseases, Bénin

ABSTRACT

Aim: Diabetes rising prevalence is of great concern in Africa because of its socio-economic impacts in a context of limited access to health care. The inappropriate use of pesticides may add to the burden of diabetes in Africa. This study was carried out in a cotton producing area of Benin in order to assess the relationship between the highest prevalence of diabetes observed in the country and organochlorine pesticide (OCP) exposure. **Methods:** This was a case–control study conducted in 2011. A sample of 106 subjects with diabetes and 106 non-diabetic controls were paired by age, gender, ethnicity, and residential area. Personal and socio-economic information, along with anthropometric measurements were collected. Blood samples were assayed for total lipids and 14 OCPs by gas-chromatography coupled with mass-spectrometry. Data were recorded for the four detectable OCPs: *p,p'*-dichlorodiphenyldichloroethylene (*p,p'*-DDE), *p,p'*-dichlorodiphenyltrichloroethane (*p,p'*-DDT), β -hexachlorocyclohexane (β -HCH), and trans-nonachlor. **Results:** Serum levels of all four detected OCPs were consistently higher in diabetic subjects as compared to non-diabetic controls. The odds ratio (OR) of diabetes was nearly three-fold higher when comparing the third tertile of *p,p'*-DDE and *p,p'*-DDT and β -HCH levels with the first tertile, without adjustment for potential confounders. The association remained significant for *p,p'*-DDT (OR = 2.59; 95% confidence interval (CI): 1.17-5.42) and *p,p'*-DDE (OR = 2.11; 95% CI: 1.01-4.54) after adjusting for a family history of diabetes, abdominal obesity, and wealth index or education. **Conclusion:** Our data showed that exposure to *p,p'*-DDT and *p,p'*-DDE was associated with an increased risk of diabetes. These findings have major public health implications.

KEYWORDS: Africa, obesity, organochlorine pesticides, type 2 diabetes

Address for correspondence:
Colette Sylvie Azandjeme,
TRANSNUT, WHO
Collaborating Centre on
Nutrition Changes and
Development, Department
of Nutrition, Lillian-Stewart
Building, Faculty of Medicine,
University of Montreal,
PO Box 6128, Downtown
Station, Montreal (Qc)
Canada H3C 3J7. Tel.: 1 514
343-6111 Extension 3714,
E-mail: colette.sylvie.
azandjeme@umontreal.ca

Received: April 11, 2014
Accepted: June 23, 2014
Published: ???

<http://www.scopemed.org/?mno=157402>

**Serum concentrations of organochlorine pesticides associated with diabetes
and obesity in Northern Benin (West Africa)**

ollette Sylvie Azandjeme^{1,2*}, Michèle Bouchard³, Francois Djrolo^{4,5}, Dismand Houinato^{4,6}
and Hélène Delisle¹

¹ TRANSNUT, WHO Collaborating Centre on Nutrition Changes and Development, Department of Nutrition, Lilian-Stewart Building, Faculty of Medicine, University of Montreal, PO Box 6128, Downtown Station, Montreal (Qc) Canada H3C 3J7.

² Regional Institute for Public Health (IRSP), University of Abomey-Calavi, 01 BP 918 Cotonou, Benin.

³ Department of Environmental and Occupational Health, Chair in Toxicological Risk Assessment and Management, University of Montreal, Roger-Gaudry Building, U424, PO Box 6128, Main Station, Montreal (Qc) Canada H3C 3J7.

⁴ Faculty of Health Sciences, University of Abomey-Calavi, 01 BP 188 Cotonou, Bénin.

⁵ National University Hospital CNHU- HKM, Benin.

⁶ Benin Republic National Program of Non Communicable Diseases.

Abstract

Aim: Diabetes rising prevalence is of great concern in Africa because of its socio-economic impacts in a context of limited access to health care. The inappropriate use of pesticides may add to the burden of diabetes in Africa. The present study was carried out in a cotton producing area of Benin in order to assess the relationship between the highest prevalence of diabetes observed in the country and organochlorine pesticide (OCP) exposure.

Methods: A case-control study was conducted in 2011. A sample of 106 subjects with diabetes and 106 non-diabetic controls were paired by age, gender, ethnicity and residential area. Personal and socioeconomic information, along with anthropometric measurements were collected. Blood samples were assayed for total lipids and 14 OCPs by gas-chromatography coupled with mass-spectrometry. Data were recorded for the four detectable OCPs: *p,p'*-dichlorodiphenyldichloroethylene (*p,p'*-DDE), *p,p'*-dichlorodiphenyltrichloroethane (*p,p'*-DDT), β -hexachlorocyclohexane (β -HCH), and *trans*-nonachlor.

Results: Serum levels of all four detected OCPs were consistently higher in diabetic subjects than in non-diabetic controls. The odds ratio of diabetes was nearly three-fold higher when comparing the third tertile of *p,p'*-DDE and *p,p'*-DDT and β -HCH levels with the first tertile, without adjustment for potential confounders. The association remained significant for *p,p'*-DDT (OR = 2.59; 95% CI: 1.17-5.42) and *p,p'*-DDE (OR = 2.11; 95% CI: 1.01-4.54) after adjusting for a family history of diabetes, abdominal obesity, and wealth index or education.

Conclusion: Our data showed that exposure to *p,p'*-DDT and *p,p'*-DDE was associated with an increased risk of diabetes. These findings have major public health implications.

Keywords: Organochlorine Pesticides, Type 2 diabetes, Obesity, Africa

Background

Non-communicable diseases such as type 2 diabetes are an important public health concern nowadays in both developed and developing countries [135]. The highest increasing trend in diabetes prevalence in the world (109%) is expected to occur in sub-Saharan African countries by 2035 [5, 6, 136]. Diabetes thus represents a challenge for African countries without sufficient health resources to deal with this chronic disease. The absence of community-based financial support for proper treatment is such that individuals seek health care treatment as late as possible, with ensuing complications and higher mortality rates. In these circumstances, identification and reduction of risk factors becomes important.

To address the multifactorial aspects of diabetes, research and intervention programs are intensively focusing on recognized risk factors, such as obesity and lifestyle determinants (diet, sedentary lifestyle), genetic predisposition, and physiopathological pathways. New risk determinants have been identified including stress, inflammation, micronutrient deficiencies, gut microbiota and environmental contaminants [23].

The contribution of environmental contaminants in the etiology of diabetes has been suspected for more than three decades [137]. A growing number of epidemiological and animal studies have shown associations between organic pollutant exposure and diabetes or its co-morbidities, such as obesity, metabolic syndrome and cardiovascular diseases [23, 28, 138-142]. The chemicals of concern include organochlorine pesticides (OCPs) in particular [24, 26, 27, 143-145].

In sub-Saharan Africa, the relationship between pesticide exposure and diabetes has not yet been explored. We recently reviewed that serum levels of some OCPs in the adult African populations were high and likely due to inadequate management of pesticides, inappropriate

use, high exposure during early life stage and individual susceptibility [146]. High levels of exposure to pollutants may indeed affect the offspring, exposing them to higher risks of chronic diseases, such as diabetes [147-149]. Therefore, pollutants such as pesticides could contribute to the burden of diabetes in Africa, in addition to genetic predisposition, early-life malnutrition, obesity, infectious diseases and their treatment, and factors associated with the epidemiologic, demographic and nutrition transition [146].

The current study on associations between OCP exposure and diabetes was initiated in Borgou district of Benin (West Africa) where a widespread and inappropriate use of pesticides coincides with a high prevalence of diabetes [29]. In this area, we observed that levels of DDT compounds in diabetics were higher than in other countries [150]. In the present paper, we further explored the odds of diabetes and obesity with increasing exposure to OCPs, while accounting for potential confounders.

Methods

The current case-control study was approved by ethical committees of University of Montreal and Benin National Ministry of Health. The study was conducted in Borgou, one of the 12 districts of Benin. It is divided into 8 municipalities, 43 districts and 310 villages. Borgou covers an area which represents 23% of the country. The agricultural area covers 54% of the total land of the district. With a total population of 969,896 inhabitants, the area is mainly characterized by agriculture (cotton and food crops) along with cattle breeding and trade [151]. Participants with diabetes were primarily selected from the database of a concurrent prevalence survey in 4,740 adults selected through a four-stage cluster sampling in the whole

Borgou district. Interviews and serum sample collections for the present study were carried out from October 5 to December 30, 2011.

Fasting capillary and venous glucose at a threshold of 7mmol/L was used to select an initial number of 65 diabetics from the prevalence survey database. An additional 64 diabetic subjects were chosen using random digit numbers generated with SPSS Software, version 18.0 (SPSS Inc., Chicago/USA, 2009). We used hospital records from the geographic areas of the diabetic subjects already enrolled in the prevalence survey to select these additional subjects. Paired control subjects (n = 129) were chosen *a priori* from the prevalence survey population when both capillary and venous glycemic values were lower than 5.6 mmol/L. Pairing criteria were age \pm 5 years, sex, ethnic group, and residence area. Figure 1 illustrates the sampling process. Capillary blood glucose was measured using "One Touch Ultra" glucometers (LifeScan, France). Venous glucose was determined using the glucose oxidase enzymatic method, at the Biochemistry Laboratory of the Institute of Applied Biomedical Sciences (ISBA) in Cotonou, Benin. Of the 258 subjects enrolled in the case-control study, 212 well-paired subjects had enough sampled serum for the determination of OCP concentrations and were therefore included in the present study.

Following shipment in dry ice, 14 OCPs were assayed at the Laboratory of Toxicology of the National Institute of Public Health of Quebec (INSPQ) by gas-chromatography coupled with mass-spectrometry. Compounds analyzed included the four detected pesticides: β -HCH, *trans*-nonachlor, *p,p'*-dichlorodiphenyldichloroethylene (*p,p'*-DDE) and *p,p'*-dichlorodiphenyltrichloroethane (*p,p'*-DDT). Sampling procedure, pesticide analytical methods and detection limits were described in a previous paper [150]. OCP concentrations were adjusted for total serum lipids computed with the following formula [152, 153]:

Total serum lipids = $1.677 \times ((\text{total cholesterol} - \text{free cholesterol}) + \text{free cholesterol} + \text{triglycerides} + \text{phospholipids})$. Lipid fractions (in g/L) were determined with a colorimetric enzymatic method at the Hospital Centre of Laval University (CHUL), Quebec City. Data are reported in the current paper for the four detected OCPs: *p,p'*-DDE, *p,p'*-DDT, β -HCH and *trans*-nonachlor.

Personal data

A face-to-face questionnaire was administered to all study participants to document socio-economic profile, a family history of diabetes, a history of gestational diabetes (women), and alcohol and tobacco consumption. Socio-economic data pertained to education level, occupation and wealth indicators. Education was described as: i) no formal schooling; ii) functional literacy or primary school level; iii) high school or university. Main occupation of the subjects was compiled into three categories: i) farmers, ii) manual workers and iii) office workers. Wealth index as an income proxy was assessed on the basis of household assets, source of energy for light and cooking, size of the household and home employees. Assets included land plots, housing features, furniture and appliances, transportation vehicle, communication equipment, and size of livestock or farm [132-134]. Assets were identified with questions requiring a yes or no answer, for instance: "Do you or any member in your household have a car?" The same question was used for the other assets: bicycle, TV, radio, cell phone, fridge, livestock and house staff. The characteristics of the house were assessed by research assistants specifying the material used for the walls, roof and floor. The source of energy for light and cooking as well as the source of water supply were also documented."

Wealth sub-variables were weighted according to their importance; for example, scores for ownership of a bicycle, a motorcycle and a car were respectively set to 1, 2 and 4; otherwise, the score was 0. The total wealth index was split into tertiles for data analyses.

Anthropometric data

Body weight was measured in the standing position using a SECA scale with a precision of 0.1 kg. Height was measured in the same position using a measuring board with a precision of 0.1 mm. Body mass index (BMI) was computed with the following formula: $BMI = \text{weight (kg)} / \text{height (m)}^2$. Waist circumference was measured with a tape mid-way between the iliac crest and last rib. Mean value of the two measurements was used in the analyses. Abdominal obesity was defined according to International Diabetes Federation's cut-offs: 94 cm for men and 80 cm for women [119].

Body composition was assessed with bioelectrical impedance using the weight (kg), the height (cm) and the resistance in Ohms (Ω). Lean body mass (LM) was obtained with the following formula [129, 130]:

LM for men = $-10.68 + 0.65 \text{ height}^2/\text{resistance} + 0.26 \text{ weight} + 0.02 \text{ resistance}$;

LM for women = $-9.53 + 0.69 \text{ height}^2/\text{resistance} + 0.17 \text{ weight} + 0.02 \text{ resistance}$.

Body fat mass was then obtained by subtracting LM from total body weight. The percentage of Body fat was considered high when above of 33% for women and 25% for men [131].

Statistical Analysis

Data analysis was performed using SPSS version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY/USA, 2012). Bivariate and multivariate analyses were performed to test associations between diabetes and risk factors or confounding variables (family history of diabetes, abdominal obesity, education, occupation, alcohol and tobacco consumption, and wealth index). Serum concentrations of the four OCPs were compared between diabetic cases and non-diabetic controls, which were already paired for age, gender, ethnic group and residence area. Bivariate analyses included the assessment of differences in OCP levels between these two groups using the Mann-Whitney test (OCP levels as continuous variables) and the Chi² test (OCP levels in tertiles). Associations between OCP levels and dichotomized personal factors, such as family history of diabetes, abdominal obesity (or overall obesity or high BFM), tobacco smoking and alcohol consumption, were also examined using the Mann-Whitney test while three and more category factors, such as the body weight status, wealth index, occupation and education level, were assessed with the Kruskal-Wallis test.

The associations between OCP levels and diabetes were also analyzed using multivariate logistic regression. The second and third tertiles of OCP concentrations were compared with the first tertile, after adjusting for family diabetes, abdominal obesity and socio-economic status. Occupation, education level and the wealth index as indicators of socio-economic status were added separately to the model because they were strongly correlated. Those potential confounders were the only variables associated with OCP levels in bivariate analysis and thus considered in the multivariate analysis (alcohol consumption and tobacco not related). Abdominal obesity was selected instead of % body fat or overall obesity because of its consistently significant association with pesticide levels in bivariate analysis. Additionally,

the three obesity indicators are highly correlated and abdominal obesity was associated with a higher risk of diabetes. Associations were considered significant for p-values < 0.05.

The relationship between serum OCPs (second and third tertile versus first tertile) and overall obesity, % body fat and abdominal obesity was also assessed by logistic regression, after adjusting for sex, diabetes status and wealth index (or education or occupation) The log-transformed values of OCP concentrations were used for all statistical analyses.

Results

Sample characteristics and factors associated with diabetes

Mean age of subjects (\pm standard deviation) was 50.2 ± 11.2 years, without any difference between cases and controls, which confirms proper case-control pairing for this variable. Subjects aged 40 to 60 years represented 57.5% of the whole sample. As shown in Table 1, diabetes was more prevalent in office workers than in the other two categories of occupation ($p = 0.007$). Overall and abdominal obesity was observed in 14.6% and 48.6% of the sample, respectively. Abdominal obesity and the family history of diabetes were both more frequent among diabetic cases than non-diabetic controls ($p < 0.001$). While there was no difference in overall obesity between cases and controls, there were significantly more overweight individuals in the diabetic group than in the control group. There was however no significant group difference in alcohol and tobacco consumption, in wealth status and in education level.

OCP levels and diabetes

Lipid-adjusted serum concentrations of OCPs are presented in Table 2. The levels of the four detected OCPs were consistently higher in diabetic than non-diabetic subjects. According to bivariate analyses (Table 3), wealthier people, those with a family history of diabetes, abdominal obesity and high % body fat consistently exhibited higher levels of all four OCPs. Overall obesity was associated with high levels of *p,p'*-DDT and *trans*-nonachlor. People with higher educational level had higher concentrations of *p,p'*-DDE and *trans*-nonachlor. *p,p'*-DDE and *p,p'*-DDT levels were also significantly higher in office workers and manual workers than in farmers.

According to multivariate logistic regression analyses, the odds ratio (OR) for diabetes increased with abdominal obesity (2.93; 95% CI: 1.57-5.48), after adjusting for wealth index and a family history of diabetes (data not shown). The OR for diabetes also increased seven-fold with the family history of diabetes (7.58; 95% CI: 3.19-18). The OR for diabetes was 3.29 (95% CI: 1.46-7.4) for highest occupational level (office worker) and remained significant after adjusting for the wealth index (OR = 2.5; 95% CI: 1.6-6.1). The OR for diabetes was 2.17 (95% CI: 1.07-4.4) for higher wealth index, but it was no longer significant after adjusting for occupation (OR = 1.76; 95% CI: 0.79-3.9).

The OR for diabetes was nearly three-fold higher when comparing the third tertile of OCP levels (*p,p'*-DDE, *p,p'*-DDT, and β -HCH) with the first tertile according to logistic regression without adjustment for potential confounders (Table 4). After adjusting for family diabetes, abdominal obesity and wealth index, the association remained significant for *p,p'*-DDE

(OR = 2.11; 95% CI: 1.01-4.54), and *p,p'*-DDT (OR = 2.59; 95% CI: 1.17-5.42). When education was used as an indicator of socioeconomic status in the model instead of wealth index, the OR were similar for *p,p'*-DDE (OR = 2.17; 95% CI: 1.01-4.65), and *p,p'*-DDT (OR = 2.52; 95% CI: 1.18-5.38). The relationship remained significant only for *p,p'*-DDT, when adjusting for occupation instead of wealth index (OR = 2.52; 95% CI: 1.15-5.39).

OCP levels and obesity

Higher *p,p'*-DDT, β -HCH and *trans*-nonachlor increased the odds of overall obesity and abdominal obesity, according to multivariate logistic regressions, after adjusting for diabetes, gender and wealth index (Table 5). The OR for high % body fat was increased only with higher *trans*-nonachlor levels. The same trends were observed when wealth index was replaced by education level or occupation (data not shown).

Discussion

Our data showed that levels of OCPs were higher in a representative sample of diabetic subjects than in controls, strongly suggesting that increasing environmental exposure to OCPs is associated with diabetes. Our results are consistent with findings of other case-control studies showing that higher serum OCPs may be a major risk factor for diabetes [154, 155]. As in our study, other cross-sectional studies have observed this relationship in particular for *p,p'*-DDE [86, 156] and *p,p'*-DDT [157-160]. Prospective studies also reported higher risk of diabetes associated with increasing biological levels of some OCPs. [155, 161-163]; one tertile-increment in serum *p,p'*-DDE levels more than doubled the risk of diabetes [164]. Our

findings also confirmed the suggested dose-response pattern of the association [86, 165]. In our study, the relationship remained significant especially for *p,p'*-DDT, after adjusting for a number of confounding variables. This was also the case in several other studies after adjusting for factors such as ethnicity, a family history of diabetes, obesity, economic status, age, gender, and residence area [86, 159, 166]. The consistency of the relationship for *p,p'*-DDT confirms the higher toxicity of this compound than its *p,p'*-DDE metabolite. In fact, *p,p'*-DDE is less harmful than *p,p'*-DDT but more persistent and thus more bioaccumulated leading to proportionally higher concentrations in the human body, as observed in the current study. Although associations were also observed in our study between β -HCH and diabetes prior to adjustment for confounders, it did not remain statistically significant after adjustment, as observed in Mexican people [160]. In the current study, *trans*-nonachlor was not associated with diabetes, which is in contrast with findings of some countries [86, 160, 167]. β -HCH and *trans*-nonachlor may have been less widely used in the past, which could explain the lower background level in serum and the poor association with diabetes. Moreover, the elimination of these pesticides in urine is faster than that of *p,p'*-DDT [51].

In our work, we did not adjust our regression analyses models for diet and physical activity, but we did for obesity indicators, which could be considered as a reflection of energy balance [168]. High % body fat or abdominal obesity appeared more closely associated with OCP levels than overall obesity, as reported in the US [169]. In contrast, overall obesity was only associated with levels of *p,p'*-DDT and β -HCH in our study, suggesting a more recent contamination at least for *p,p'*-DDT. The % body fat and abdominal obesity correlated well with serum OCPs in our study as in previous ones [170, 171]. Obesity could then partly

explain the relationship between diabetes and OCP exposure, even if there is a direct relationship between OCP levels and diabetes. We also found that higher OCP levels were reflected in a three-fold increase in ORs for all three obesity indicators assessed. BMI was strongly associated with internal level of p,p'-DDE in Flemish or American people and the association was even stronger among obese subjects [155, 165].

Diabetic subjects were those with the most favorable socio-economic status. Indeed, diabetic subjects were more likely than controls to be office workers, with a higher education level and wealth index. The same findings were reported in other African and non-African studies showing that a high socio-economic status was closely related to the development of diabetes or obesity [172-176]. Wealth and higher education level were strongly associated with the development of obesity in Benin as confirmed in a recent study [177]. In contrast, it was observed in a Ghanaian study that a lower socio-economic status was associated with increased risk of diabetes [178]. This can be ascribed to the higher energy density of the cheaper foods purchased by low-income people and the resulting higher rate of obesity observed among them, at least in higher income countries [179]. Obesity indicators (abdominal obesity, high body fat %) and a family history of diabetes were also more prevalent in diabetics than in control subjects, which confirms that these are strong determinants of diabetes [178, 180, 181].

The effects of OCPs on obesity and diabetes could result from different pathways [182-184]. The precise mechanism explaining a potential relationship between OCP pesticides and diabetes has not been clearly elucidated yet, but several mechanisms are suggested [24, 25]. Pesticides affect glucose homeostasis by altering various pathways including inflammations,

mitochondrial dysfunction with endoplasmic reticulum stress, endocrine disruption, genetic damage and epigenetic modifications [185, 186]. OCPs are known to accumulate in adipose tissues, thus possibly disrupting lipid metabolism, and elevating levels of triacylglycerol and fasting glucose. OCPs have also been documented to decrease metabolic activity of adipocytes, which may increase obesity and reduce insulin sensitivity, thus gradually enhancing the risk of diabetes [186]. The physiological or oxidative stress induced by pesticides through the accumulation of fatty acids is a threat for glucose and lipid homeostasis affecting the immune, neuroendocrine and autonomous nervous systems [142]. It has also been suggested that exposure to some pesticides can potentiate other risk factors of diabetes, such as obesity, by disturbing neural circuits that regulate feeding behavior or by altering differentiation of adipocytes [24, 187]. Metabolic dysfunctions, insulin resistance in particular, were strongly associated with OCP exposure in some studies in humans [183, 184, 188]. Animal studies further support the obesogenic role of pesticides and their involvement in the development of diabetes [189, 190].

Our study has limitations related to the fact that a causal relationship between OCP levels and diabetes could not be identified, but the design of the study helped to observe strong associations. Controls were adequately selected to avoid any bias.

Conclusion: In the Borgou area of Benin, we found for the first time a strong relationship between serum concentrations of OCPs and diabetes. *p,p'*-DDT was consistently associated with diabetes. Obesity may partly explain the relationship. Except for *p,p'*-DDE, OCP levels were associated with overall obesity, high percent body fat and abdominal obesity. The contribution of pesticide exposure to the development of obesity and diabetes, and the

potential modulation of this association by physical inactivity, unhealthy diet and income need to be further explored in order to assess whether lifestyle modification could reduce harmful effects of pesticides. As glucose tolerance and insulin resistance effects were described for organophosphates and pyrethroids [190-193], it would be relevant to extend future investigation to other categories of pesticides, which are now widely used in Africa.

Acknowledgements

The study was funded by the Canadian International Development Agency (CIDA). Additional funding for serum pesticide measurements was provided by the *Réseau de recherche en santé environnementale* (RRSE) funded by the *Fonds de Recherche en Santé du Québec* (FRSQ).

The authors also express their gratitude to the Benin Republic National Program of Non Communicable Diseases for data collection, to Laboratory of Toxicology of the National Institute of Public Health of Quebec (INSPQ) for pesticide analysis, to the Biochemistry Laboratory in Institute of Applied Biomedical Sciences (ISBA) in Benin for serum glucose determination, and to the study participants.

REFERENCES

1. United Nations General Assembly. Political declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases 2011. USA. http://www.who.int/nmh/events/un_ncd_summit2011/political_declaration_en.pdf [Access Date: 12-07-2012].
2. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94(3):311-21.
3. Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):150-60.
4. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 for the IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;103(2):137-49.
5. Lubrano C, Genovesi G, Specchia P, Costantini D, Mariani S, Petrangeli E, et al. Obesity and metabolic comorbidities: environmental diseases? *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013(2013):9.
6. Morgan DP, Lin LI, Saikaly HH. Morbidity and mortality in workers occupationally exposed to pesticides. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1980;9(3):349-82.
7. Beard J, Sladden T, Morgan G, Berry G, Brooks L, McMichael A. Health impacts of pesticide exposure in a cohort of outdoor workers. *Environ Health Perspect.* 2003;111(5):724-30.
8. Swaminathan K. Pesticides and human diabetes: a link worth exploring? *Diabet Med.* 2013;30(11):1268-71.
9. Ha MH, Lee, D. H., Jacobs, D. R. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and self-reported cardiovascular disease prevalence: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Environ Health Perspect.* 2007;115(8):1204-9.
10. Ha MH, Lee DH, Son HK, Park SK, Jacobs DR, Jr. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and prevalence of newly diagnosed hypertension: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *J Hum Hypertens.* 2009;23(4):274-86.
11. Lind L, Lind PM. Can persistent organic pollutants and plastic-associated chemicals cause cardiovascular disease? *J Intern Med.* 2012;271(6):537-53.
12. Mostafalou S, Abdollahi M. The Role of Environmental Pollution of Pesticides in Human Diabetes. *International Journal of Pharmacology.* 2012;8(2):139-40.
13. Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR, Gallo MA. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a national toxicology program workshop review. *Environ Health Perspect.* 2012;120(6):779-89.
14. Howard SG, Heindel JJ, Thayer KA, Porta M. Environmental pollutants and beta cell function: Relevance for type 1 and gestational diabetes. *Diabetologia.* 2011;54(12):3168-9.
15. Cicolella A, Nalbone, G., Laot-Cabon, S., Évaluation du lien entre environnement chimique, obesite et diabete (Projet ECOD) 2012. France. http://reseau-environnement-sante.fr/wp-content/uploads/2012/03/Rapport_ECOD_VF1.pdf [Access Date: 23.08.2012].

16. Everett CJ, Matheson EM. Pesticide Exposure and Diabetes. In: Editor-in-Chief: Jerome ON, editor. *Encyclopedia of Environmental Health*. Burlington: Elsevier; 2011. p. 407-11.
17. Donato F, Zani C. [Chronic exposure to organochlorine compounds and health effects in adults: diabetes and thyroid diseases]. *Ann Ig*. 2010;22(3):185-98.
18. Montgomery MP, Kamel F, Saldana TM, Alavanja MC, Sandler DP. Incident diabetes and pesticide exposure among licensed pesticide applicators: Agricultural Health Study, 1993-2003. *Am J Epidemiol*. 2008;167(10):1235-46.
19. Azandjeme CS, Bouchard M, Fayomi B, Djrolo F, Houinato D, Delisle H. Growing burden of diabetes in sub-saharan Africa: contribution of pesticides ? *Curr Diabetes Rev*. 2013;9(6):437-49.
20. Spencer SJ. Early life programming of obesity: the impact of the perinatal environment on the development of obesity and metabolic dysfunction in the offspring. *Curr Diabetes Rev*. 2012;8(1):55-68.
21. Reigart JR, Roberts JR. Pesticide in children. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48(5):1185-98.
22. La Merrill M, Birnbaum LS. Childhood obesity and environmental chemicals. *Mt Sinai J Med*. 2011;78(1):22-48.
23. Houinato D, Segnon-Agueh J, Djrolo F, Djigbenoude O. Rapport final de l'enquête STEPS au Benin 2007. Cotonou. http://www.who.int/chp/steps/2008_STEPS_Report_Benin.pdf [Acces Date: 04.01.2010].
24. Azandjeme CS, Delisle H, Fayomi B, Ayotte P, Djrolo F, Houinato D, et al. High serum organochlorine pesticide concentrations in a cotton producing area of Benin Republic (West Africa). *Environment International*. 2014;69 1-8.
25. Institut National de la Statistique et de l'Analyse Economique (INSAE). Cahier des villages et quartiers de ville Département du BORGOU Mai 2004. Cotonou-Bénin. <http://www.insae-bj.org/recensement-population.html> [Acces Date: 13.03.2014].
26. Patterson DGJ, Isaacs SG, Alexander LR, Turner WE, Hampton L, Bernert JT, et al. Determination of specific polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in blood and adipose tissue by isotope dilution-high-resolution mass spectrometry. *IARC Sci Publ*. 1991(108):299-342.
27. Akins JR, Waldrep K, Bernert JTJ. The estimation of total serum lipids by a completely enzymatic 'summation' method. *Clin Chim Acta*. 1989;184(3):219-26.
28. Higgs N. Measuring socio-economic Status: A discussion and comparison of methods or letting the gini out of the bottle plus some thoughts on well-Being. 2002. Johannesburg. http://www.researchsurveys.co.za/papers/samra/02_gini.htm [Acces Date: 04.07.2013].
29. Kobiane J-F. Habitat et biens d'équipement comme indicateurs de niveau de vie des ménages : bilan méthodologique et application à l'analyse de la relation pauvreté scolarisation. *African Population Studies* 2004;19(2SA):265-83.
30. Shavers VL. Measurement of socioeconomic status in health disparities research. *J Natl Med Assoc*. 2007;99(9):1013-23.
31. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.

32. Sun SS, Chumlea WC, Heymsfield SB, Lukaski HC, Schoeller D, Friedl K, et al. Development of bioelectrical impedance analysis prediction equations for body composition with the use of a multicomponent model for use in epidemiologic surveys. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(2):331-40.
33. Sunaga T, Ikehira H, Furukawa S, Tamura M, Yoshitome E, Obata T, et al. Development of a dielectric equivalent gel for better impedance matching for human skin. *Bioelectromagnetics.* 2003;24(3):214-7.
34. Jackson AS, Stanforth PR, Gagnon J, Rankinen T, Leon AS, Rao DC, et al. The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: The Heritage Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(6):789-96.
35. Son HK, Kim SA, Kang JH, Chang YS, Park SK, Lee SK, et al. Strong associations between low-dose organochlorine pesticides and type 2 diabetes in Korea. *Environ Int.* 2010;36(5):410-4.
36. Lee DH, Steffes MW, Sjodin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs Jr DR. Low Dose of Some Persistent Organic Pollutants Predicts Type 2 Diabetes: A Nested Case-Control Study. *Environ Health Perspect.* 2010;118(9):1235-42.
37. Lee DH, Lee I-K, Song K, Steffes M, Toscano W, Baker BA, et al. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care.* 2006;29(7):1638-44.
38. Codru N, Schymura MJ, Negoita S, Akwesasne Task Force on E, Rej R, Carpenter DO. Diabetes in relation to serum levels of polychlorinated biphenyls and chlorinated pesticides in adult Native Americans. *Environ Health Perspect.* 2007;115(10):1442-7.
39. Rignell-Hydbom A, Rylander L, Hagmar L. Exposure to persistent organochlorine pollutants and type 2 diabetes mellitus. *Hum Exp Toxicol.* 2007;26(5):447-52.
40. Rylander L, Rignell-Hydbom A, Hagmar L. A cross-sectional study of the association between persistent organochlorine pollutants and diabetes. *Environ Health.* 2005;4:28.
41. Everett CJ, Frithsen IL, Diaz VA, Koopman RJ, Simpson Jr WM, Mainous IAG. Association of a polychlorinated dibenzo-p-dioxin, a polychlorinated biphenyl, and DDT with diabetes in the 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Res.* 2007;103(3):413-8.
42. Cox S, Niskar AS, Narayan KM, Marcus M. Prevalence of self-reported diabetes and exposure to organochlorine pesticides among Mexican Americans: Hispanic health and nutrition examination survey, 1982-1984. *Environ Health Perspect.* 2007;115(12):1747-52.
43. Rignell-Hydbom A, Lidfeldt J, Kiviranta H, Rantakokko P, Samsioe G, Agardh C-D, et al. Exposure to p,p'-DDE: a risk factor for type 2 diabetes. *PLoS ONE.* 2009;4(10):e7503.
44. Turyk M, Anderson HA, Knobeloch L, Imm P, Persky VW. Prevalence of diabetes and body burdens of polychlorinated biphenyls, polybrominated diphenyl ethers, and p,p'-diphenyldichloroethene in Great Lakes sport fish consumers. *Chemosphere.* 2009;75(5):674-9.
45. Lee DH, Lind PM, Jacobs DR, Jr., Salihovic S, van Bavel B, Lind L. Polychlorinated Biphenyls and Organochlorine Pesticides in Plasma Predict Development of Type 2 Diabetes in the Elderly: The Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Diabetes Care.* 2011;34(8):1778-84.
46. Turyk M, Anderson H, Knobeloch L, Imm P, Persky V. Organochlorine exposure and incidence of diabetes in a cohort of Great Lakes sport fish consumers. *Environ Health Perspect.* 2009;117(7):1076-82.

47. Dhooge W, Den Hond E, Koppen G, Bruckers L, Nelen V, Van De Mierop E, et al. Internal exposure to pollutants and body size in Flemish adolescents and adults: associations and dose-response relationships. *Environ Int.* 2010;36(4):330-7.
48. Everett CJ, Matheson EM. Biomarkers of pesticide exposure and diabetes in the 1999-2004 national health and nutrition examination survey. *Environ Int.* 2010;36(4):398-401.
49. Airaksinen R, Rantakokko P, Eriksson JG, Blomstedt P, Kajantie E, Kiviranta H. Association between type 2 diabetes and exposure to persistent organic pollutants. *Diabetes Care.* 2011;34(9):1972-9.
50. Hayes JJW, Laws JRE, editors. *Handbook of pesticide toxicology: classes of pesticides*: Academic Press; 1991.
51. Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. Energy balance and obesity. *Circulation.* 2012;126(1):126-32.
52. Dirinck E, Jorens PG, Covaci A, Geens T, Roosens L, Neels H, et al. Obesity and persistent organic pollutants: possible obesogenic effect of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls. *Obesity.* 2011;19(4):709-14.
53. Roos V, Ronn M, Salihovic S, Lind L, van Bavel B, Kullberg J, et al. Circulating levels of persistent organic pollutants in relation to visceral and subcutaneous adipose tissue by abdominal MRI. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(2):413-8.
54. Yu GW, Laseter J, Mylander C. Persistent organic pollutants in serum and several different fat compartments in humans. *J Environ Public Health.* 2011;2011:1-8.
55. Lee TC, Glynn RJ, Pena JM, Paynter NP, Conen D, Ridker PM, et al. Socioeconomic status and incident type 2 diabetes mellitus: data from the Women's Health Study. *PLoS ONE.* 2011;6:e27670.
56. Krishnan S, Cozier YC, Rosenberg L, Palmer JR. Socioeconomic status and incidence of type 2 diabetes: results from the Black Women's Health Study. *Am J Epidemiol.* 2010;171(5):564-70.
57. Adedoyin RA, Afolabi A, Adegoke OO, Akintomide AO, Awotidebe TO. Relationship between socioeconomic status and metabolic syndrome among Nigerian adults. *Diabetes Metab Syndr.* 2013;7(2):91-4.
58. Ploubidis GB, Mathenge W, De Stavola B, Grundy E, Foster A, Kuper H. Socioeconomic position and later life prevalence of hypertension, diabetes and visual impairment in Nakuru, Kenya. *Int J Public Health.* 2013;58(1):133-41.
59. Balogun WO, Gureje O. Self-reported incident type 2 diabetes in the Ibadan study of ageing: relationship with urban residence and socioeconomic status. *Gerontology.* 2013;59(1):3-7.
60. Ait-Aissa S, Laskowski S, Laville N, Porcher JM, Brion F. Anti-androgenic activities of environmental pesticides in the MDA-kb2 reporter cell line. *Toxicol In Vitro.* 2010;24(7):1979-85.
61. Danquah I, Bedu-Addo G, Terpe KJ, Micah F, Amoako YA, Awuku YA, et al. Diabetes mellitus type 2 in urban Ghana: characteristics and associated factors. *BMC Public Health.* 2012;12:210.
62. Drewnowski A, Specter S. Poverty and obesity: the role of energy density and energy costs. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2004;79(1):6-16.
63. Sabir A, Ohwovoriole A, Isezuo S, Fasanmade O, Abubakar S, Iwuala S. Type 2 diabetes mellitus and its risk factors among the rural Fulanis of Northern Nigeria. *Ann Afr Med.* 2013;12(4):217-22.

64. Tekola-Ayele F, Adeyemo AA, Rotimi CN. Genetic epidemiology of type 2 diabetes and cardiovascular diseases in Africa. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;56(3):251-60
65. Lee D-H, Lind L, Jacobs DR, Jr., Salihovic S, Bavel Bv, Lind PM. Associations of persistent organic pollutants with abdominal obesity in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Environment International*. 2012;40:170-8.
66. Lee D-H, Steffes MW, Sjodin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs DR, Jr. Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. *PLoS ONE*. 2011;6(1):e15977.
67. Lee HK. Persistent organic pollutants and epidemic of diabetes and metabolic syndrome. *Journal of Diabetes Investigation*. 2010;1(4):121-2.
68. Taylor KW, Novak RF, Anderson HA, Birnbaum LS, Blystone C, Devito M, et al. Evaluation of the association between persistent organic pollutants (POPs) and diabetes in epidemiological studies: A national toxicology program workshop review. *Environ Health Perspect*. 2013;121(7):774-83.
69. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013;268(2):157-77.
70. Karami-Mohajeri S, Abdollahi M. Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: a systematic review. *Hum Exp Toxicol*. 2011;30(9):1119-40.
71. Ibrahim MM, Fjaere E, Lock EJ, Naville D, Amlund H, Meugnier E, et al. Chronic consumption of farmed salmon containing persistent organic pollutants causes insulin resistance and obesity in mice. *PLoS ONE*. 2011;6(9):e25170.
72. Bertoni AG, Clark JM, Feeney P, Yanovski SZ, Bantle J, Montgomery B, et al. Suboptimal control of glycemia, blood pressure, and LDL cholesterol in overweight adults with diabetes: the Look AHEAD Study. *J Diabetes Complications*. 2008;22(1):1-9.
73. Ruzzin J, Petersen R, Meugnier E, Madsen L, Lock EJ, Lillefosse H, et al. Persistent organic pollutant exposure leads to insulin resistance syndrome. *Environ Health Perspect*. 2010;118(4):465-71.
74. Ueyama J, Kamijima M, Asai K, Mochizuki A, Wang D, Kondo T, et al. Effect of the organophosphorus pesticide diazinon on glucose tolerance in type 2 diabetic rats. *Toxicol Lett*. 2008;182(1-3):42-7.
75. Rezg R, Mornagui B, El-Fazaa S, Gharbi N. Organophosphorus pesticides as food chain contaminants and type 2 diabetes: a review. *Trends in Food Science & Technology*. 2010;21(7):345-57.
76. Shobha TR, Prakash O. Glycosuria in organophosphate and carbamate poisoning. *J Assoc Physicians India*. 2000;48(12):1197-9.
77. Wang J, Zhu Y, Cai X, Yu J, Yang X, Cheng J. Abnormal glucose regulation in pyrethroid pesticide factory workers. *Chemosphere*. 2011;82(7):1080-2.

Table 1

Diabetes status (diabetic cases and non-diabetic controls) and risk factors

Variables	Proportion of subjects (%)			p-value
	All (N=212)	Cases (N=106)	Controls (N=106)	
Education				0.208
No schooling	50.6	45.3	56.6	
Literacy or primary	21.7	22.6	20.8	
College or university	27.4	32.1	22.6	
Occupation				0.007
Farmer	42.5	37.7	47.2	
Manual worker	38.7	34.9	42.5	
Office worker	18.9	27.4	10.4	
Wealth index				0.074
Low	27.4	22.6	32.1	
Medium	39.2	36.8	41.5	
High	33.5	40.6	26.4	
Body weight status				0.004
Underweight	8.5	5.7	11.3	
Normal weight	49.1	45.5	56.6	
Overweight	27.8	38.7	17.0	
Overall obesity ^a	14.6	14.2	15.1	
High % body fat	28.8	35.8	21.7	0.023
Abdominal obesity	48.6	61.3	35.8	<0.001
Diabetes in family	20.8	34.9	6.6	<0.001
Alcohol consumption	36.8	34.9	38.7	0.569
Tobacco consumption	20.8	16.0	25.5	0.090

Bold values are p-value<0.05 according to Chi-square test.

^aThere was no significant difference between cases and controls when obesity was compared with all other body weight categories combined.

Table 2**Lipid-adjusted serum concentrations of organochlorine pesticides in Borgou diabetic cases and non-diabetic controls**

Organochlorine pesticides ^a	Adjusted serum concentrations (ng/g total serum lipids)								
	Whole sample (n = 212)	Cases (n = 106)	Controls (n = 106)	Whole sample (n = 212)					
	Geometric Mean (95% CI)			Min	Max	25 th	50 th	75 th	95 th
<i>p,p'</i> -DDE	472.8 (385.8-579.5)	599.8 (437.9-821.7)	372.7 (288.9-480.8)	2.2	8360.6	203.2	511.4	1474.3	3798.6
<i>p,p'</i> -DDT	19.2 (14.5-25.4)	32.8 (23.0-46.8)	11.3 (7.4-17.1)	0.3	1074.0	11.1	32.0	74.2	30303
β-HCH	2.8 (2.3-3.3)	3.8 (3.0-4.9)	2.0 (1.6-2.5)	0.6	351.8	1.1	1.5	6.4	28.1
<i>trans</i> -Nonachlor	1.9 (1.7-2.2)	2.3 (1.9-2.7)	1.6 (1.4-1.9)	0.6	80.5	1.1	1.4	3.1	10.3

^aFor the other OCPs, most concentration values were below the LOD in µg/L and were therefore not reported as ng/g total serum lipids.

CI: Confidence interval.

Min: Minimum

Max: Maximum

Table 3

Organochlorine pesticide concentrations according to personal factors

Variables	Groups	Geometric mean of adjusted serum concentrations (ng/g total serum lipids)			
		<i>p-p'</i> -DDE	<i>p-p'</i> -DDT	β -HCH	<i>trans</i> -Nonachlor
Education	No schooling	374.9	16.5	2.4	1.7
	Literacy or primary	466.9	18.0	3.7	2.3
	College or university	736.1	27.0	3.2	2.4
	p-value ^a	0.007	0.251	0.096	0.004
Occupation	Farmer	375.5	13.6	2.5	1.8
	Manual worker	456.2	21.6	2.8	2.0
	Office worker	855.5	33.4	3.6	2.3
	p-value ^a	0.005	0.027	0.348	0.075
Wealth index	Low	404.3	15.9	2.4	1.8
	Medium	414.1	12.9	2.2	1.8
	High	627.7	35.9	4.3	2.4
	p-value ^a	0.029	0.002	0.003	0.010
Diabetes in family	Yes	873.9	36.7	5.3	2.7
	No	402.6	16.3	2.4	1.8
	p-value ^b	0.002	0.004	0.002	0.013
Alcohol	Yes	541.0	16.6	2.8	2.3
	No	437.2	21.0	2.8	1.8
	p-value ^b	0.187	0.477	0.794	0.060
Tobacco	Yes	439.4	13.3	2.0	1.7
	No	482.0	21.2	3.1	2.0
	p-value ^b	0.230	0.080	0.122	0.158

Table 3...continued

Variables	Groups	Geometric mean of adjusted serum concentrations (ng/g total serum lipids)			
		<i>p-p'</i> -DDE	<i>p-p'</i> -DDT	β -HCH	<i>trans</i> -Nonachlor
Body weight status	Underweight	369.2	6.3	1.8	1.4
	Normal weight	417.8	15.6	2.4	1.7
	Overweight	526.4	27.4	3.1	2.5
	Obesity	674.4	37.8	4.4	2.2
	p-value ^a	0.181	0.003	0.035	0.016
Overall obesity ^c	Yes	674.4	37.9	4.4	2.2
	No	444.9	17.1	2.6	1.9
	p-value ^b	0.223	0.014	0.012	0.094
High % body fat	Yes	700.9	34.4	3.8	2.4
	No	314.2	10.5	2.0	1.5
	p-value ^b	<0.001	<0.001	0.003	0.001
Abdominal obesity	Yes	603.5	29.4	3.5	2.4
	No	326.1	10.2	2.0	1.5
	p-value ^b	0.010	<0.001	<0.001	0.001

Bold values are p-value<0.05

^a Comparison of concentrations between groups using the Kruskal-Wallis test;

^b Comparison of concentrations between groups using the Mann-Withney test;

^c Comparison of overall obesity with other weight categories combined.

Table 4: Serum organochlorine pesticide concentrations and diabetes

OCPs	Tertile (T)	OR (CI) ^a	p-value*	Adjusted OR ^b (CI)	p-value*	Adjusted OR ^c (CI)	p-value*	Adjusted OR ^d (CI)	p-value*
<i>p,p'</i> -DDE	T1	1		1		1		1	
	T2	1.9 (0.9-3.8)	0.051	2.0 (0.9-4.1)	0.058	2.0 (0.9-4.2)	0.058	1.8 (0.8-3.8)	0.100
	T3	2.93 (1.4-5.8)	<0.002	2.1 (1.03-4.5)	0.041	2.1 (1.0-4.5)	0.048	1.9 (0.8-4.1)	0.093
<i>p,p'</i> -DDT	T1	1		1		1		1	
	T2	1.82 (0.9-3.5)	0.081	1.7 (0.8-3.6)	0.116	1.7 (0.8-3.7)	0.124	1.8 (0.8-3.8)	0.106
	T3	3.68 (1.8-7.3)	<0.001	2.5 (1.2-5.4)	0.016	2.5 (1.1-5.4)	0.018	2.5 (1.1-5.3)	0.020
β -HCH	T1	1		1		1		1	
	T2	0.81 (0.4-1.6)	0.559	0.6 (0.3-1.4)	0.294	0.6 (0.3-1.3)	0.283	0.6 (0.3-1.4)	0.330
	T3	2.90 (1.4-5.8)	0.002	1.8 (0.8-3.9)	0.099	1.8 (0.8-3.9)	0.112	1.8 (0.8-4.0)	0.102
<i>trans</i> - Nonachlor	T1	1		1		1		1	
	T2	0.6 (0.3-1.2)	0.201	0.5 (0.2-1.1)	0.080	0.5 (0.2-1.07)	0.076	0.4 (0.2-1.01)	0.055
	T3	1.7 (0.9-3.4)	0.093	1.07 (0.5-2.2)	0.843	1.04 (0.4-2.21)	0.902	1.01 (0.4-2.1)	0.987

* p-value according to logistic regression

^a Unadjusted odds ratio.^b Odds ratio adjusted for diabetes in family and abdominal obesity.

^cOdds ratio adjusted for diabetes in family, abdominal obesity and wealth index. Values are similar when wealth index was substituted by education level.

^dOdds ratio adjusted for diabetes in family, abdominal obesity and occupation.

OCP: Organochlorine pesticides

CI: Confident interval

Bold values are p-value<0.05.

Table 5: Serum organochlorine pesticide concentrations and obesity indicators

OCPs	Tertile (T)	Overall obesity		Abdominal Obesity		High % body fat	
		Adjusted OR ^a (CI)	p-value	Adjusted OR ^a (CI)	p-value	Adjusted OR ^a (CI)	p-value
<i>p,p'</i> -DDE	T1	1		1		1	
	T2	1.5 (0.5-4.5)	0.43	1.5 (0.7-3.3)	0.31	1.0 (0.4-2.3)	0.89
	T3	1.9 (0.7-5.2)	0.19	1.8 (0.8-4.1)	0.13	1.1 (0.5-2.5)	0.73
<i>p,p'</i> -DDT	T1	1		1		1	
	T2	1.3 (0.4-4.0)	0.541	1.5 (0.7-3.3)	0.32	1.7 (0.7-4.0)	0.18
	T3	3.1 (1.1-8.9)	0.037	2.4 (1.1 -5.3)	0.034	1.9 (0.8-4.4)	0.12
β -HCH	T1	1		1		1	
	T2	2.3 (0.7-7.2)	0.139	1.9 (0.9-4.4)	0.93	1.3 (0.5-2.9)	0.51
	T3	3.9 (1.2-11.5)	0.026	3.8 (1.5 -7.5)	0.003	1.6 (0.7-3.6)	0.23
<i>trans</i> -Nonachlor	T1	1		1		1	
	T2	1.4 (0.5-4.4)	0.48	1.3 (0.6-2.9)	0.51	1.3 (0.5-3.0)	0.49
	T3	3.0 (1.2-8.8)	0.043	4.9 (2.1-11.3)	<0.001	2.3 (1.01-5.1)	0.042

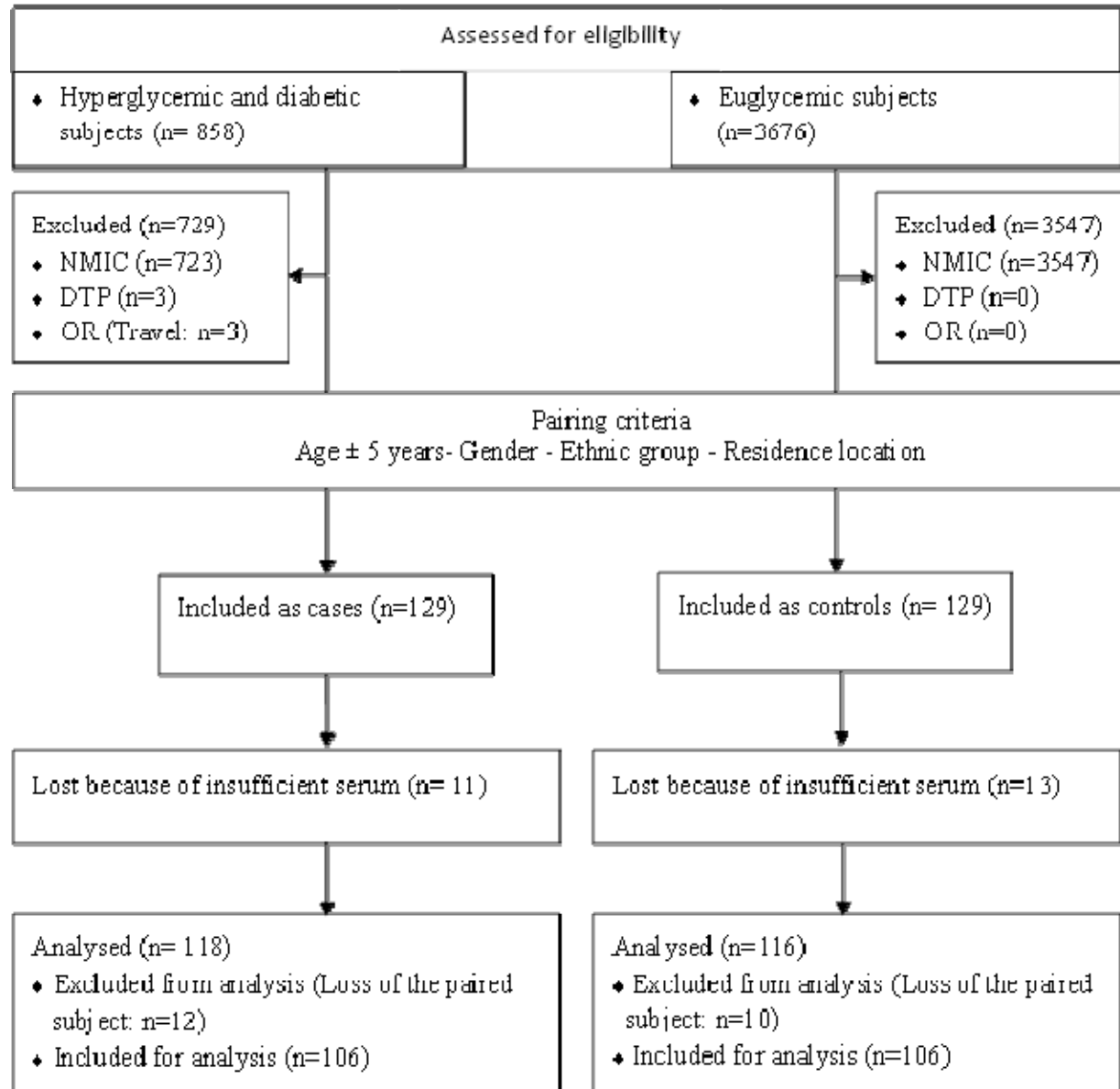
^aOdds ratio adjusted for diabetes, gender and wealth index status.

Bold values are p-value<0.05 at multivariate logistic regression

Figure captions

Figure 1: Sampling method

Fig 1: Sampling method



NMIC: Not meeting inclusion criteria; DTP: Declined to participate; OR: Other reasons

Adapted from: CONSORT statement diagram (<http://www.consort-statement.org/downloads>).

VI. RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES

Les résultats complémentaires concernent en une première partie, l'ensemble des sujets puis en deuxième partie les non-diabétiques dont les concentrations de POC seront décrites. Dans une troisième partie, les sources d'exposition alimentaires et non alimentaires seront mises en relation avec les concentrations sériques de pesticides.

6.1. Concentrations des pesticides pour l'ensemble des sujets de l'échantillon

Les concentrations sériques pour l'ensemble des sujets de l'échantillon sont présentées dans les tableaux 3 et 4 ci-après (N=234).

Tableau 3: Concentrations non ajustées des pesticides organochlorés pour l'ensemble des sujets de l'échantillon du Borgou

Pesticides Organochlorés	Concentrations non ajustées (µg/L)									
	N	Moy ± ET	MG	ET	Min	Max	25 ^e	50 ^e	75 ^e	95 ^e
Aldrin	233	NA	NA	NA	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
α-Chlordane	233	NA	NA	NA	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
α-Endosulfan	234	NA	NA	NA	<LOD	0,056	<LOD	<LOD	<LOD	0,006
α-HCH	233	NA	NA	NA	<LOD	0,019	<LOD	<LOD	<LOD	<0,01
β -Endosulfan	234	NA	NA	NA	<LOD	0,032	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
cis-Nonachlor	233	NA	NA	NA	<LOD	0,063	<LOD	<LOD	<LOD	0,008
Dieldrin	234	NA	NA	NA	<LOD	0,120	<LOD	<LOD	<LOD	0,027
Endrin	234	NA	NA	NA	<LOD	0,079	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
γ-Chlordane	233	NA	NA	NA	<LOD	0,007	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
γ-HCH	233	NA	NA	NA	<LOD	0,030	<LOD	<LOD	<LOD	0,010
<i>p,p'</i> -DDE	234	5,33±7,39	2,23	4,87	<LOD	53,0	0,92	2,65	7,05	20,25
<i>p,p'</i> -DDT	234	0,42±0,87	0,093	8,68	<LOD	6,30	0,06	0,15	0,37	1,50
β-HCH	233	0,040±0,14	0,013	3,60	<LOD	1,90	<LOD	<LOD	0,036	0,14
<i>trans</i> -Nonachlore	234	0,016±0,029	0,009	2,36	<LOD	0,29	<LOD	<LOD	0,016	0,050

ET: Écart-Type; Min: Minimum; Max: Maximum, MG: Moyenne Géométrique, Moy: Moyenne Arithmétique; NA: Non applicable; N : Effectif total

Tableau 4: Concentrations sériques des POC ajustées aux lipides totaux pour l'ensemble des sujets de l'échantillon du Borgou

Pesticides	Concentrations ajustées (ng/g lipides sériques totaux)										
	Organochlorés	% détection (>LOD)	N	MG	ET	Min	Max	25e	50e	75 e	95 e
Aldrin		0,0	233	2,2	1,3	1,1	4,8	1,9	2,2	2,7	3,5
alpha-Chlordane		0,0	233	1,1	1,3	0,5	2,4	0,9	1,1	1,34	1,7
alpha-Endosulfan		4,7	234	1,2	1,5	0,5	14,7	0,9	1,1	1,4	2,1
alpha-HCH		1,3	233	1,1	1,3	0,5	6,1	0,9	1,1	1,4	1,8
bêta-Endosulfan		2,1	234	1,2	1,4	0,5	10,3	0,9	1,1	1,4	1,8
cis-Nonachlor		15,4	233	0,7	1,6	0,4	17,5	0,5	0,6	0,7	1,7
Dieldrin		17,9	234	1,4	1,8	0,3	29,2	1,0	1,2	1,6	5,3
Endrin		1,7	234	3,4	1,4	1,6	25,5	2,8	3,3	4,1	5,4
gamma-Chlordane		1,3	233	0,6	1,3	0,4	2,2	0,5	0,6	0,7	0,9
gamma-HCH		7,3	233	1,2	1,5	0,5	10,4	0,9	1,1	1,4	2,4
<i>p.p'</i> -DDE		99,4	234	497,1	4,5	2,2	12045,5	214,0	521,6	1569,1	4041,7
<i>p.p'</i> -DDT		77,8	234	20,6	7,9	0,4	1086,9	12,0	32,8	75,7	347,1
β-HCH		41,9	233	2,9	3,4	0,6	351,8	1,2	1,6	7,1	30,1
<i>trans</i> -nonachlore		39,3	234	2,1	2,2	0,6	80,6	1,1	1,5	3,5	10,9

LOD: Limite de détection; ET: Écart-Type; Min: Minimum; Max: Maximum; N : Effectif total

6.2. Niveaux sériques des pesticides organochlorés chez les sujets non-diabétiques

Le tableau 5 présente la distribution des concentrations sériques telles qu'observées chez les non-diabétiques (N=116).

Tableau 5: Concentrations sériques des POC ajustées aux lipides totaux chez les non-diabétiques du Borgou

	Concentrations sériques ajustées aux lipides (ng/g lipides sériques totaux)			
	<i>p,p'</i> -DDE	<i>p,p'</i> -DDT	β -HCH	<i>trans</i> -Nonachlor
Ensemble des participants				
Moyenne géométrique (IC 95%)	405,4 (315,1-521,7)	13,1 (8,8-19,7)	2,1 (1,7-2,5)	1,7 (1,5-1,9)
Médiane (25 ^e -75 ^e)	418,2 (179,3-1188,9)	21,6 (0,7-60,9)	1,4 (1,1-2,8)	1,4 (1,1-2,3)
Min-Max	3,0 – 12045,4	0,4 – 1074,1	0,6 – 351,8	0,6 - 44,4
95 ^e percentile	2990,1	302,6	19,4	7,1
Age (années)				
18-29	197,9 (34,1-1146,9)	7,6 (0,9-66,1)	1,4 (0,7-2,9)	1,1 (0,8-1,4)
30-39	241,5 (80,2-727,3)	4,1 (1,1-14,2)	1,9 (1,1-3,7)	1,7 (1,3-2,5)
40-54	428,0 (290,0-632,2)	14,9 (7,9-27,9)	2,1 (1,6-2,8)	1,8 (1,5-2,2)
55-65	472,0 (330,2-674,7)	16,5 (8,8-31,0)	2,3 (1,6-3,2)	1,8 (1,4-2,2)
Genre				
Masculin	377,2 (274,6-518,2)	9,8 (5,8-16,4)	1,9 (1,5-2,4)	1,8 (1,5-2,2)
Féminin	444,4 (292,6-674,9)	19,2 (10,1-36,4)	2,4 (1,7-3,4)	1,5 (1,3-1,9)

Tableau 5 (Suite) : Concentrations sériques des POC ajustées aux lipides totaux chez les non-diabétiques du Borgou

	Concentrations sériques ajustées aux lipides (ng/g lipides sériques totaux)			
	<i>p,p'</i> -DDE	<i>p,p'</i> -DDT	β -HCH	<i>trans</i> -Nonachlor
Zone de Résidence				
Urbaine	557,7 (385,2-807,5)*	16,8 (9,1-30,7)	2,6 (1,9-3,7)	2.8 (2.2-3,6)*
Semi-urbaine	325,4 (223,3-474,2)	12,3 (6,8-22,3)	1,8 (1,4-2,3)	2.1 (1.6-2.7)
Rurale	207,8 (94,5-456,6)	4,1 (0,8-21,2)	1,5 (1,1-2,1)	1.3 (0.9-1.9)
Éducation				
Sans scolarisation	333,0 (239,3-463,4)	12,4 (7,1-21,7)	2.0 (1,6-2,5)	1,5 (1,3-1,7) ^{a*}
Alphabétisation ou primaire	470,0 (276,8-798,2)	17,5 (7,1-43,4)	2,5 (1,4-4,3)	2,9 (1,5-2,6) ^b
Collège et université	567,6 (308,6-1044,1)	11,4 (4,8-26,9)	2,1 (1,4-3,2)	2,1 (1,5-2,9)
Profession				
Agriculteurs	276,4 (193,5-395,0) ^{a*}	8,4 (4,4-15,8) ^{a*}	1,8 (1,3-2,4)	1,5 (1,3-1,8)*
Travailleurs manuels	480,4 (324,4-711,6)	20,1 (11,4-35,5) ^b	2,5 (1,8-3,3)	1,8 (1,5-2,1)
Employés de bureau	922,9 (455,8-1868,7) ^b	14,2 (3,4-59,6)	2,2 (1,2-4,2)	2,5 (1,3-4,5)

Tableau 5 (Suite et fin) : Concentrations sériques des POC ajustées aux lipides totaux chez les non-diabétiques du Borgou

	Concentrations sériques ajustées aux lipides (ng/g lipides sériques totaux)			
	<i>p,p'</i> -DDE	<i>p,p'</i> -DDT	β -HCH	<i>trans</i> -Nonachlor
Indice de bien-être				
Faible	344,5 (222,5-533,4)	8,7 (4,3-17,5)	1,9 (1,5-2,6)	1,5 (1,2-1,8)
Moyen	364,5 (245,1-542,2)	11,5 (5,8-22,7)	1,7 (1,3-2,2)	1,7 (1,4-2,2)
Élevé	577,1 (344,7-966,4)	26,9 (12,8-56,4)	3,1 (1,9-5,1)	2,0 (1,5-2,7)
IMC				
Maigre	294,5 (139,2-623,1)	4,1 (0,8-19,0)*	1,9 (1,1-3,3)	1,5 (1,0-2,2)
Normal	340,5 (235,2-492,7)	9,7 (5,7-16,6) ^a	1,8 (1,4-2,2)	1,5 (1,3-1,7)
Surpoids	619,0 (361,7-1059,5)	41,1 (19,6-86,2) ^b	3,2 (1,6-6,5)	2,4 (1,5-3,8)
Obèse	557,8 (309,1-1006,4)	21,3 (7,1-64,5)	2,5 (1,5-4,1)	1,9 (1,4-2,6)

Les valeurs sont exprimées en moyenne géométrique MG (95% IC); Min-Max : Minimum-Maximum

Pour les 10 autres POC, la plus part des valeurs de concentration sont en-deçà de la limite détectable en µg/L et ne sont donc pas transformés en ng/g des lipides sériques totaux.

* $p < 0.05$ pour la comparaison de moyenne avec le test de Kruskal-Wallis.

Les moyennes géométriques avec différents exposants (a, b, c) sont significativement différentes au test de multiple comparaison de Bonferroni test ($p < 0.05$) lorsque les groupes de niveau supérieur sont comparés au premier groupe. Dans le cas contraire, ces moyennes ne sont pas significativement différentes.

Concernant l'IMC, les sujets en surpoids avaient des concentrations de *p,p'*-DDT plus élevées que ceux de poids normal ($p=0,012$). Bien que les concentrations tendent à s'accroître du tercile inférieur vers les terciles supérieurs, il n'y a pas de différence significative observée entre les terciles de bien-être et les POC sériques. Il existe une association significative entre la profession et les concentrations des POC suivants : *p,p'*-DDE ($p=0,005$), *p,p'*-DDT ($p=0,029$) et *trans*-Nonachlor ($p=0,034$). Plus précisément, les teneurs sont plus élevées chez les employés de bureau que chez les agriculteurs pour le *p,p'*-DDE et plus élevées chez les travailleurs manuels que chez les agriculteurs dans le cas du *p,p'*-DDT. Pour le *trans*-Nonachlore, les employés de bureau ont des concentrations plus élevées que les agriculteurs mais cette différence est à la limite de la significativité ($p=0,059$).

Les sujets de niveau d'instruction primaire ou alphabétisés avaient des taux sériques supérieurs à ceux des non-scolarisés notamment pour le *trans*-Nonachlore ($p=0,012$). En ce qui concerne l'urbanisation, on observe que les concentrations tendent à s'accroître lorsque l'on passe du milieu rural vers le milieu urbain notamment pour le *p,p'*-DDE ($p=0,026$) et le *trans*-Nonachlore ($p=0,031$). L'âge et le genre n'influençaient pas significativement les concentrations sériques de pesticides.

6.3. Relations entre les indicateurs d'obésité et les niveaux sériques de POC

Sous cette rubrique, nous présentons les résultats concernant la relation entre les indicateurs d'obésité (obésité générale, obésité abdominale et pourcentage élevé de masse grasse corporelle) et les niveaux sériques de POC. Ces résultats sont présentés pour l'ensemble des sujets de l'échantillon puis pour les non-diabétiques seuls.

6.3.1. Les indicateurs d'obésité et les niveaux sériques de POC dans

l'ensemble de l'échantillon

En incluant l'ensemble de sujets (N=212) et en comparant le dernier tercile de chaque POC au premier, on observe une relation constante entre l'obésité abdominale et les concentrations de des quatre POC. On obtient un rapport de cotes (RC) de 2,2 (IC [95%] 1,03-4,8) pour le *p,p'*-DDE, RC=3,1 (IC [95%] 1.5 -6.7) pour le *p,p'*-DDT, RC=3,9 (IC [95%] 1,7 -8,6) pour le β -HCH et RC=5.4 (IC [95%] 2,4-12,6) pour le *trans*-Nonachlor. Ces rapports de cotes ont été obtenus en ajustant pour le statut de diabète, le genre et un des facteurs du niveau socioéconomique (profession, éducation ou indice de bien-être). Les POC sériques sont donc enclins à accroître la probabilité d'avoir l'obésité abdominale dans l'ensemble de l'échantillon. Toutefois, en dehors du *trans*-Nonachlore, aucun autre POC n'avait un rapport de cotes significatif avec l'obésité générale et le pourcentage de masse grasse corporelle élevé

quel que soit le facteur d'ajustement (tableau 6). Le *trans*-Nonachlore est ainsi constamment associé à un rapport de cote élevé d'obésité quel que soit l'indicateur d'obésité exploré.

Tableau 6: Relation entre les concentrations de pesticides organochlorés et les indicateurs d'obésité (Régression logistique)

POC	Tercile (T)	Obésité globale		Obésité abdominale		%Masse grasse élevé	
		OR Ajusté ^a (IC)	p-value	OR Ajusté ^a (IC)	p-value	OR Ajusté ^a (IC)	p-value
<i>p,p'</i> -DDE	T1	1		1		1	
	T2	1,4 (0,4-4,0)	0,546	1,5 (0,7-3,2)	0,253	0,9 (0,4-2,1)	0,893
	T3	1,8 (0,6-4,9)	0,266	2,2 (1,03-4,8)	0,041	1,1 (0,5-2,3)	0,835
<i>p,p'</i> -DDT	T1	1		1		1	
	T2	1,5 (0,5-4,9)	0,456	1,8 (0,9-3,9)	0,108	1,7 (0,7-3,9)	0,200
	T3	2,8 (0,9-8,1)	0,054	3,1 (1,5 -6,7)	0,003	2,0 (0,9-4,5)	0,083
β -HCH	T1	1		1		1	
	T2	2,2 (0,7-6,9)	0,170	2,1 (0,9-4,4)	0,062	1,4 (0,6-3,2)	0,360
	T3	2,8 (0,9-8,8)	0,069	3,9 (1,7 -8,6)	0,001	1,8 (0,8-4,1)	0,124
<i>trans</i> -Nonachlor	T1	1		1		1	
	T2	1,5 (0,5-4,7)	0,449	1,2 (0,6-2,6)	0,60	1,2 (0,5-2,8)	0,600
	T3	3,1 (1,06-9,1)	0,038	5,4 (2,4-12,6)	<0,001	2,3 (1,02-5,1)	0,043

^a Rapport de cotes ajusté pour le statut de diabète, le genre et le niveau d'éducation.

Tableau 6 (suite): Relation entre les concentrations de pesticides organochlorés et les indicateurs d'obésité (Régression logistique)

POC	Tercile (T)	Obésité globale		Obésité abdominale		%Masse grasse élevé	
		OR Ajusté ^a (IC)	p-value	OR Ajusté ^a (IC)	p-value	OR Ajusté ^a (IC)	p-value
<i>p,p'</i> -DDE	T1	1		1		1	
	T2	1,4 (0,4-4,0)	0,564	1,5 (0,7-3,2)	0,25	0,9 (0,4-2,1)	0,935
	T3	1,7 (0,6-4,6)	0,313	2,2 (1,04-4,8)	0,039	1,1 (0,5-2,4)	0,781
<i>p,p'</i> -DDT	T1	1		1		1	
	T2	1,2 (0,4-3,9)	0,732	1,8 (0,8-3,7)	0,124	1,7 (0,8-3,9)	0,186
	T3	2,6 (0,9-7,4)	0,075	3,1 (1,4-6,6)	0,004	2,0 (0,9-4,5)	0,091
β -HCH	T1	1		1		1	
	T2	2,1 (0,7-6,5)	0,218	2,0 (0,9-4,3)	0,072	1,3 (0,6-2,9)	0,511
	T3	3,1 (1,001-9,4)	0,050	3,9 (1,8-8,6)	0,001	1,8 (0,8-3,9)	0,146
<i>trans</i> -Nonachlor	T1	1		1		1	
	T2	1,4 (0,4-4,3)	0,568	1,2 (0,5-2,5)	0,64	1,2 (0,5-2,6)	0,720
	T3	3,0 (1,04-8,9)	0,041	5,6 (2,4-13,0)	<0,001	2,3 (1,02-5,0)	0,044

^aRapport de cotes ajusté pour le statut de diabète, le genre et la profession.

Tableau 6 (suite et fin): Relation entre les concentrations de pesticides organochlorés et les indicateurs d'obésité (Régression logistique)

POC	Tercile (T)	Obésité globale		Obésité abdominale		%Masse grasse élevé	
		RC ajusté ^a (IC)	p-value	RC ajusté ^a (IC)	p-value	RC ajusté ^a (IC)	p-value
<i>p,p'</i> -DDE	T1	1		1		1	
	T2	1,4 (0,4-4,0)	0,564	1,5 (0,7-3,2)	0,25	0,9 (0,4-2,1)	0,935
	T3	1,7 (0,6-4,6)	0,313	2,2 (1,04-4,8)	0,039	1,1 (0,5-2,4)	0,781
<i>p,p'</i> -DDT	T1	1		1		1	
	T2	1,2 (0,4-3,9)	0,732	1,8 (0,8-3,7)	0,124	1,7 (0,8-3,9)	0,186
	T3	2,6 (0,9-7,4)	0,075	3,1 (1,4-6,6)	0,004	2,0 (0,9-4,5)	0,091
β -HCH	T1	1		1		1	
	T2	2,1 (0,7-6,5)	0,218	2,0 (0,9-4,3)	0,072	1,3 (0,6-2,9)	0,511
	T3	3,1 (1,001-9,4)	0,050	3,9 (1,8-8,6)	0,001	1,8 (0,8-3,9)	0,146
<i>trans</i> -Nonachlor	T1	1		1		1	
	T2	1,4 (0,4-4,3)	0,568	1,2 (0,5-2,5)	0,64	1,2 (0,5-2,6)	0,720
	T3	3,0 (1,04-8,9)	0,041	5,6 (2,4-13,0)	<0,001	2,3 (1,02-5,0)	0,044

^a Rapport de cotes (RC) ajusté pour le statut de diabète, le genre et le niveau de bien-être économique.

6.3.2. Résultats complémentaires sur les indicateurs d'obésité et les niveaux sériques de POC chez les non-diabétiques

Dans le sous-échantillon des non-diabétiques (N=116), nous avons exploré la relation entre l'obésité et les concentrations sériques de POC en ajustant pour le genre, le niveau de bien-être (ou profession ou niveau d'éducation). L'obésité abdominale était associée de façon constante aux POC sériques sauf pour le β -HCH où la relation disparaissait lorsque l'on ajustait pour le niveau d'éducation ou la profession. Ainsi les POC sériques élevés sont associés à de trois à cinq fois plus de risque d'obésité chez les sujets n'ayant pas de diabète (tableau 7). Les POC sériques élevés semblent ainsi constituer un facteur de risque indépendant de l'obésité abdominale.

Tableau 7: Relation entre les concentrations de pesticides organochlorés et les indicateurs d'obésité chez les non diabétiques (Régression logistique)

POC	Tercile (T)	Obésité globale		Obésité abdominale		%Masse grasse élevée	
		RC ajusté ^a (IC)	p-value	RC ajusté ^a (IC)	p-value	RC ajusté ^a (IC)	p-value
<i>p,p'</i> -DDE	T1	1		1		1	
	T2	0,6 (0,1-3,0)	0,514	3,3 (0,9-11,4)	0,058	1,3 (0,4-4,3)	0,663
	T3	1,5 (0,4-5,7)	0,574	3,7 (1,1-12,1)	0,031	1,2 (0,4-3,6)	0,779
<i>p,p'</i> -DDT	T1	1		1		1	
	T2	0,9 (0,2-4,7)	0,969	3,4 (0,9-11,9)	0,055	2,4 (0,7-8,4)	0,166
	T3	1,2 (0,3-5,3)	0,781	5,0 (1,5-16,9)	0,009	1,8 (0,5-6,2)	0,376
β -HCH	T1	1		1		1	
	T2	1,4 (0,2-7,6)	0,715	1,3 (0,4-4,3)	0,640	0,6 (0,2-2,1)	0,388
	T3	2,5 (0,5-11,2)	0,238	3,1 (0,9-9,9)	0,051	1,7 (0,5-5,1)	0,378
<i>trans</i> -Nonachlor	T1	1		1		1	
	T2	1,1 (0,2-5,5)	0,914	1,4 (0,4-4,9)	0,527	0,8 (0,2-3,2)	0,811
	T3	2,0 (0,5-8,3)	0,328	3,9 (1,2-12,6)	0,018	2,3 (0,7-7,1)	0,150

^a Rapport de cotes (RC) ajusté pour le genre et le niveau de bien-être économique.

Tableau 7 (suite): Relation entre les concentrations de pesticides organochlorés et les indicateurs d'obésité chez les non diabétiques (Régression logistique)

POC	Tercile (T)	Obésité globale		Obésité abdominale		%Masse grasse élevée	
		RC ajusté ^b (IC)	p-value	RC ajusté ^b (IC)	p-value	RC ajusté ^b (IC)	p-value
<i>p,p'</i> -DDE	T1	1		1		1	
	T2	0,7 (0,1-3,2)	0,634	2,1 (0,7-6,4)	0,169	1,01 (0,3-3,2)	0,979
	T3	1,9 (0,5-6,9)	0,299	3,0 (1,03-9,0)	0,044	1,09 (0,4-3,3)	0,867
<i>p,p'</i> -DDT	T1	1		1		1	
	T2	1,4 (0,3-5,8)	0,666	3,7 (1,2-11,8)	0,026	2,7 (0,8-8,9)	0,100
	T3	1,7 (0,4-6,4)	0,454	5,1 (1,6-15,7)	0,005	1,9 (0,6-6,5)	0,291
β -HCH	T1	1		1		1	
	T2	0,9 (0,2-4,5)	0,884	0,8 (0,3-2,5)	0,754	0,3 (0,1-1,4)	0,143
	T3	2,8 (0,7-11,9)	0,150	2,6 (0,9-7,6)	0,077	1,3 (0,5-3,9)	0,596
<i>trans</i> -Nonachlor	T1	1		1		1	
	T2	1,2 (0,3-5,5)	0,794	1,3 (0,4-3,9)	0,661	0,7 (0,2-2,6)	0,635
	T3	2,5 (0,6-9,9)	0,181	3,4 (1,1-10,1)	0,028	2,0 (0,7-6,1)	0,196

^bRapport de cotes (RC) ajusté pour le genre et le niveau d'éducation.

Tableau 7 (suite et fin): Relation entre les concentrations de pesticides organochlorés et les indicateurs d'obésité chez les non-diabétiques (Régression logistique)

POC	Tercile (T)	Obésité globale		Obésité abdominale		%Masse grasse élevée	
		RC ajusté ^c (IC)	p-value	RC ajusté ^c (IC)	p-value	RC ajusté ^c (IC)	p-value
<i>p,p'</i> -DDE	T1	1		1		1	
	T2	0,6 (0,1-2,9)	0,549	2,2 (0,7-6,7)	0,149	1,1 (0,4-3,4)	0,878
	T3	1,6 (0,4-5,9)	0,455	3,2 (1,07-9,5)	0,037	1,2 (0,4-3,7)	0,759
<i>p,p'</i> -DDT	T1	1		1		1	
	T2	1,3 (0,3-5,9)	0,681	3,7 (1,2-11,8)	0,026	2, (0,8-9,2)	0,100
	T3	1,4 (0,45-5,5)	0,359	4,5 (1,5-14,1)	0,008	1,7 (0,5-5,9)	0,396
β -HCH	T1	1		1		1	
	T2	0,8 (0,2-4,3)	0,835	0,8 (0,3-2,3)	0,636	0,4 (0,1-1,3)	0,124
	T3	2,5 (0,6-10,7)	0,213	2,4 (0,8-7,1)	0,104	1,3 (0,4-3,9)	0,618
<i>trans</i> -Nonachlor	T1	1		1		1	
	T2	0,9 (0,2-4,2)	0,883	1,1 (0,4-3,5)	0,848	0,6 (0,2-2,4)	0,520
	T3	2,4 (0,6-9,6)	0,215	3,9 1,3-12,1)	0,015	2,5 (0,8-7,5)	0,104

^cRapport de cotes (RC) ajusté pour le genre et la profession.

6.4. Sources d'exposition et niveaux sériques de POC

Dans cette section, nous présentons les sources d'exposition aux pesticides ainsi que les utilisations professionnelles et domestiques des pesticides. Ensuite, nous explorons la relation entre ces sources d'exposition et les concentrations sériques de POC.

6.4.1. Sources d'exposition non alimentaires aux pesticides

6.4.1.1. Sources d'exposition non alimentaires

Les sources potentielles explorées d'exposition non alimentaire aux pesticides sont les suivantes :

- l'utilisation professionnelle de pesticides par le sujet, considérée comme une exposition professionnelle primaire;
- l'utilisation professionnelle par un membre du ménage du sujet de l'étude, considérée comme une exposition professionnelle secondaire;
- l'utilisation professionnelle à la fois par le sujet et un autre membre du ménage, considérée comme une exposition professionnelle primaire et secondaire ou exposition professionnelle mixte;
- l'utilisation de pesticides ou de produits contenant des pesticides à domicile. Il est important de préciser que les insecticides ou biocides utilisés à domicile contiennent souvent des organophosphorés ou des pyréthrinoïdes. Toutefois, ceux-ci peuvent interagir avec les organochlorés provenant d'autres sources d'exposition telles que les aliments et l'environnement. Certains produits comme les spirales anti-moustiques contenaient du DDT jusqu'à un passé récent avant d'être interdits;

- la proximité d'un champ de coton, soit une distance de marche de moins de 10 mn séparant le domicile du champ de coton. L'appréciation de cette source de contamination n'a pas tenu compte de champs portant d'autres types de culture que le coton et sujets à des traitements aux pesticides;
- la consommation de tabac produit localement. Nous supposons que le tabac produit localement serait une source plus importante d'exposition aux pesticides que le tabac conventionnel du fait de l'état contaminé des sols sur lesquels ils sont produits et aussi de la possibilité que les plants de tabac soient aussi traités aux pesticides;
- La consommation d'eau de boisson provenant d'une source dont la contamination est fortement probable telle que l'eau de rivière ou tout autre cours d'eau, ou encore, l'eau de pluie ou de puits. L'eau provenant de ces sources est considérée comme eau de surface à l'opposé des eaux profondes provenant de forages et canalisations d'adduction d'eau. Notons que la seule source d'eau de surface déclarée par les sujets dans la présente étude est le puits.

On constate que les sources d'exposition non alimentaires aux pesticides ne diffèrent pas chez les sujets selon leur statut de diabète. En dehors des utilisations de pesticides à domicile et de la consommation d'eau de surface, toutes les sources d'exposition aux pesticides sont fortement liées au milieu de résidence. On observe un gradient négatif rural-urbain relatif à l'exposition professionnelle tant primaire que secondaire ou double (primaire et secondaire). Il en est de même pour la proximité d'un champ de coton traité et pour la consommation de

tabac (tableau 8). Il y a ainsi plus de consommateurs de tabac, ordinaire comme local, dans les localités rurales qu'urbaines.

Tableau 8: Sources d'exposition non alimentaire aux pesticides en fonction du statut de diabète et selon le milieu de vie.

Variable		Total N=212	Diabétiques	Non- diabétiques	p-value	Rural	Semi- urbain	Urbain	p-value
Utilisation professionnelle primaire	Oui	24,5	25,5	23,6	0,750	56,3	31,6	12,2	<0,001*
	Non	75,5	74,5	76,4					
Utilisation professionnelle secondaire	Oui	27,4	24,5	30,2	0,256	56,3	33,7	16,3	0,005*
	Non	72,6	75,4	69,8					
Utilisation professionnelle primaire et secondaire	Oui	18,4	17,0	19,8	0,595	50,0	23,5	8,2	<0,001*
	Non	81,6	17,0	19,8					
Utilisation à domicile	Oui	32,1	30,2	34,0	0,556	37,5	34,7	28,6	0,584
	Non	67,9	69,8	66,0					
Proximité champ de coton	<10mn	13,7	16,0	11,3	0,291	37,5	16,3	7,1	0,006*
	10-30mn	4,7	2,8	6,6					
	>30mn	81,6	81,1	82,1					
Consommation de tabac local	Oui	16,5	13,2	19,8	0,195	37,5	19,4	10,2	0,014*
	Non	83,5	86,8	80,2					
Eau de boisson de surface	Oui	9,4	8,5	10,40	0,638	12,5	10,2	8,2	0,807
	Non	90,6	91,5	89,6					

* p<0,05 au test de chi carré

6.4.1.2. Utilisations professionnelles des pesticides

Le tableau 9 présente la proportion de sujets ayant déclaré qu'eux-mêmes ou une personne de leur ménage utilisaient des pesticides, dont la nature des pesticides n'a pu être précisée pour l'une ou l'autre des activités professionnelles citées.

On constate que la proportion des sujets utilisant les pesticides dans leur travail les consacrait le plus souvent à la culture des légumineuses (31,6%), des légumes (24,1%) et des fruits (16,5%), ainsi que pour la conservation de céréales (8,5%). Contrairement aux attentes dans cette région cotonnière, seulement 7,1% des sujets de notre échantillon déclaraient utiliser les pesticides pour la culture du coton. De même, seulement 9,9% des sujets ont déclaré qu'au moins une personne de leur ménage utilisait les pesticides pour la culture du coton. Ainsi donc, les aliments dont la culture fait l'objet d'une plus grande utilisation de pesticides sont les légumineuses, les légumes et les fruits alors que les céréales pouvaient être en plus contaminées lors de leur conservation.

Tableau 9: Proportion de sujets utilisant les pesticides pour des activités professionnelles

<i>Activités</i>	<i>Type de personne utilisant les pesticides (%)</i>		
	Sujet enquêté	Autre membre du ménage	Aucun
<i>professionnelles</i>			
Culture de coton	7,1	9,9	83,0
Culture de légumineuses	31,6	11,3	57,1
Culture de légumes	24,1	9,0	67,0
Culture de fruits	16,5	4,2	79,2
Culture de fleurs	0,9	0,5	98,6
Culture de gazon	0,9	0	99,1
Conservation céréales	8,5	2,8	88,7
Gestionnaire champs coton	2,4	2,8	94,8
Gestionnaire de stock de pesticide	0,5	1,4	98,1
Vendeurs de pesticides	2,4	0,9	96,7
Pulvérisateurs de pesticides	8,0	3,8	88,2
Imprégnateurs de moustiquaires	2,4	0,5	97,2

6.4.1.3. Utilisations des pesticides chez les sujets diabétiques et les témoins

Le tableau 10 présente les motifs pour lesquels les pesticides sont utilisés dans le cadre professionnel chez les diabétiques et les non-diabétiques. On constate qu'il n'y a aucune différence dans la proportion de cas et de témoins qui utilisent des pesticides à différentes fins sauf pour la culture des fruits qui fait plus l'objet d'utilisation de pesticides par les non-diabétiques que par les diabétiques.

Il n'y a pas non plus de différence entre cas et témoins dans l'utilisation de produits domestiques contenant des pesticides.

Tableau 10: Proportion de diabétiques ou non-diabétiques utilisant les pesticides pour les utilisations professionnelles ou à domicile

<i>Domaines</i>	<i>Diabétiques (%)</i>	<i>Non-diabétiques (%)</i>	<i>p-value</i>
Utilisation professionnelle			
Culture de coton	8,5	5,7	0,594
Culture de légumineuses	27,4	35,8	0,237
Culture de légumes	19,8	28,3	0,198
Culture de fruits	10,4	22,6	0,025*
Culture de fleurs	0,0	1,9	0,498
Culture de gazons	0,9	0,9	1,0
Conservation céréales	9,4	7,5	0,806
Gestionnaire champs coton	1,9	2,8	1,0
Gestionnaire stock	0,0	0,9	1,0
Vendeurs de pesticides	0,9	3,8	0,369
Pulvérisateurs de pesticides	7,5	8,5	1,0
Imprégnateurs de moustiquaires	3,8	0,9	0,369
Utilisation à domicile			
Insecticide en atomiseur	32,1	33,0	1,0
Insecticide en spirale	40,6	43,4	0,781
Insecticide en répellant cutané	3,8	3,8	1,0
Utilisation de moustiquaire imprégnée d'insecticide	72,6	70,8	0,879
Insecticide pour imprégnation	17,0	13,2	0,565
Insecticide pour jardinage	3,8	3,8	1,0
Insecticide pour autres fins	0,9	1,9	1,0

* $p < 0,05$ au test de chi-carré

6.4.1.4. Relation entre sources d'exposition non alimentaire et concentrations sériques de pesticides.

On observe que les concentrations de *p,p'*-DDE, *p,p'*-DDT et β -HCH varient avec l'exposition professionnelle primaire et secondaire. Les sujets faisant l'objet d'une exposition professionnelle mixte sont plus nombreux dans les terciles inférieurs de concentration des POC. Rappelons que les sujets diabétiques ayant une profession agricole ou manuelle avaient des concentrations plus faibles de pesticides tel que présenté dans l'article 2 et se retrouvaient classés dans le premier tercile. Le *p,p'*-DDT était associé positivement à la consommation de tabac local (données non présentées pour le test de chi carré avec les terciles de POC).

D'après les tests de Mann-Withney (tableau 11), on observe que parmi les sources d'exposition explorées, seules la consommation de tabac local et l'exposition professionnelle double sont associées aux concentrations sériques de *p,p'*-DDE et *p,p'*-DDT. Les sujets soumis à une exposition mixte ont des concentrations plus élevées que ceux qui n'y sont pas exposés. Pour le tabac local, nous avons considéré seulement les fumeurs et non l'ensemble de l'échantillon. La consommation de tabac conventionnel prise séparément n'est associée à aucun de ces POC.

Tableau 11: Association entre sources d'exposition non alimentaire et concentrations sériques de pesticides en terciles

<i>Variable</i>		<i>N (%)</i>	<i>p,p'-DDE</i>	<i>p,p'-DDT</i>	<i>β-HCH</i>	<i>trans-Nonaclore</i>
Consommation de tabac local chez les fumeurs (N=44)	Oui	35 (79,5)	982,5 (1459,2)	75,05 (147,8)	4,1 (5,4)	2,7 (3,1)
	Non	9 (20,5)	241,7 (105,6)	10,7 (13,7)	2,0 (1,9)	1,3 (0,2)
	p-value		0,014*	0,025*	0.932	0.627
Exposition professionnelle primaire	Oui	52 (24,5)	728,4 (869,8)	43,3 (70,8)	5,6 (10,5)	2,8 (4,2)
	Non	160 (75,5)	1134,3 (1367,0)	85,9 (151,7)	9,1(32,1)	3,4 (7,5)
	p-value		0.069	0.069	0.270	0.431
Exposition professionnelle secondaire	Oui	58 (27,4)	529,3 (415,3-674,7)	22,6 (16,2-31,6)	31, (2,5-3,8)	2,0 (1,8-2,3)
	Non	154 (72,6)	350,4 (241,8-507,7)	12,4 (7,4-20,9)	2,2 (1,7-2,8)	1,7 (1,3-2,1)
	p-value		0,386	0,651	0,072	0,163
Exposition professionnelle primaire et secondaire	Oui	39 (18,4)	536,2 (428,1-671,7)	22,3 (16,2-30,5)	3,1 (2,5-3,7)	2,0 (1,8-2,3)
	Non	173 (81,6)	270,6 (172,4-424,8)	10,0 (5,5 (18,1)	1,8 (1,4-2,3)	1,5 (1,2-1,9)
	p-value		0,004*	0,005*	0,072	0,053
Exposition à domicile	Oui	68 (32,1)	511,5 (401,0-652,6)	21,0 (14,9-29,5)	2,7 (2,2-3,3)	1,9 (1,6-2,2)
	Non	144 (67,9)	400,3 (275,0-582,6)	15,9 (9,6-26,5)	2,8 (2,1-3,9)	2,0 (1,6-2,4)
	p-value		0,191	0,342	0,967	0,535
Proximité champ de coton	<10mn	29 (13,7)	487,1 (392,4 -604,8)	20,9 (15,6-28,1)	2,7 (2,3-3,3)	1,9 (1,7-2,2)
	≥10mn	183 (86,3)	391,8 (210,9-727,8)	11,2 (4,7-26,7)	3,0 (1,9-4,7)	1,8 (1,3-2,5)
	p-value		0,306	0,155	0,428	0,709
Sources d'eau de surface pour la boisson	Oui	20 (9,4)	1110,8 (1260,7)	75,6 (139,8)	8,4 (29,6)	2,9 (4,5)
	Non	192 (90,6)	1255,0 (1405,5)	73,6 (115,4)	6,7 (10,4)	6,3 (17,6)
	p-value		0,738	0,997	0,735	0,959

* p<0,05 au test de Mann-U-Withney

6.4.2. Sources d'exposition alimentaire et niveaux sériques de POC

6.4.2.1. Description des sources d'exposition alimentaire

Sous cette rubrique nous avons exploré la relation entre l'alimentation et les teneurs sériques de POC à l'aide de deux variables que sont : le mode d'approvisionnement des aliments consommés et la fréquence hebdomadaire de consommation au cours de la semaine précédant l'interview. Trente-six aliments avaient été sélectionnés en fonction de leur susceptibilité d'avoir des concentrations élevées en résidus de pesticides du fait de leur teneur en gras ou parce qu'ils sont consommés avec l'écorce, la pelure ou le son. De plus, nous avons tenu compte de la disponibilité de ces aliments au cours de la période d'enquête. Aussi les aliments dont le mode de consommation présente un risque élevé de contamination parce qu'ils font l'objet d'une utilisation inadéquate de pesticides ont été ajoutés à la liste. Ces aliments sont donc considérés comme potentiellement contaminés. Le tableau 12 présente ces aliments et leurs caractéristiques favorisant une plus grande contamination aux POC.

Les modes d'approvisionnement explorés auprès des sujets qui déclarent consommer les aliments en question sont l'achat ou l'autoproduction avec ou sans pesticides. Du fait de la très faible proportion de sujets cultivant avec des pesticides, nous avons combiné les deux modes d'autoproduction en un seul groupe.

La fréquence moyenne de consommation hebdomadaire de chaque aliment a été calculée à partir du nombre de fois que cet aliment a été rapporté comme ayant été consommé au cours de la semaine précédant l'enquête. Cette information n'a malheureusement pas été précisée par tous les répondants. Les non répondants sont exclus de ces résultats pour lesquels l'effectif des répondants est précisé pour chaque aliment.

Tableau 12: Caractéristiques des aliments sélectionnés

<i>Groupe d'aliments</i>	<i>Aliments</i>	<i>Parties plus contaminées</i>	Potentiel contaminant	<i>Pratiques augmentant la contamination</i>
Céréales	Mil	Son	Faible	Enrobage aux pesticides avant stockage ¹
	Fonio	Son	Faible	Idem
	Maïs	Son	Faible	Idem
	Sorgho	Son	Faible	Idem
	Millet	Son	Faible	Idem
Légumineuses	Soja	Son et gras	Fort	Idem
	Haricot	Son	Moyen	Idem
	Pois jaune	Son	Moyen	Idem
	Voandzou	Son	Moyen	Idem
	Lentille	Son	Moyen	Idem
	Pois d'angole	Son	Moyen	Idem
	Néré	Son	Moyen	Idem
Tubercules	Cossette d'igname	Entier	Moyen	Trempage dans solution de pesticides
	Cossette de manioc	Entier	Moyen	avant séchage ²

<i>Groupe d'aliments</i>	<i>Aliments</i>	<i>Parties plus contaminées</i>	Potentiel contaminant	<i>Pratiques augmentant la contamination</i>
Produits laitiers	Lait	Entier	Élevé	Aucune pratique connue
	Fromage	Entier	Élevé	Idem
Protéines animales	Viande rouge	Tissu adipeux	Élevé	Aucune pratique connue
	Volaille	Tissu adipeux	Élevé	Idem
	Gibier	Tissu adipeux	Élevé	Idem
	Poisson	Tissu adipeux	Élevé	Idem
	Œufs	Tissu adipeux	Moyen	Idem
Matières grasses	Karité	Entier	Élevé	Idem
	Huile d'arachide	Entier	Élevé	Idem
	Huile de palme	Entier	Élevé	Idem
	Graisses animales	Entier	Élevé	Idem
	Autres huiles	Entier	Élevé	Idem

<i>Groupe d'aliments</i>	<i>Aliments</i>	<i>Parties plus contaminées</i>	Potentiel contaminant	<i>Pratiques augmentant la contamination</i>
Légumes	Légumes-condiment	Surface	Moyen	Idem
	Légumes divers	Surface	Moyen	Idem
	Feuille de baobab	Surface	Moyen	Idem
	Légumes feuilles	Surface	Moyen	Idem
Fruits	Mangue	Surface (pelure)	Moyen	Peut se consommer avec la pelure
	Goyave	Surface (pelure)	Moyen	Idem
	Autres fruits	Surface (pelure)	Moyen	Idem
Oléagineux	Acajou	Entier	Élevé	Aucune pratique connue
	Sésame	Entier	Élevé	Idem
	Arachide	Idem	Élevé	Idem

¹Les pesticides autorisés sont des pyréthrinoides, acaricides et autres groupe de pesticides que les insecticides.

²Aucun pesticide n'est autorisé mais ceux disponibles sont utilisés pour la culture du coton sont détournés vers ce type d'utilisation inadéquates.

Le tableau 13 présente les aliments selon qu'ils avaient été consommés ou pas au cours de la semaine précédant l'enquête, les modes d'approvisionnement par achat ou par autoproduction et la fréquence de consommation hebdomadaire. Plus de la moitié des sujets ont déclaré qu'ils ont consommé la semaine précédant l'enquête le mil (51,4%) et le maïs (79,2%) comme céréales, le niébé (84,9%) et le néré (81,6%) comme légumineuses, les cossettes d'igname (89,6%) et de manioc (67,9%) comme tubercules, le lait (58%) et le fromage (87,3%). Il en est de même pour les protéines animales comme la viande rouge (75,5%), la volaille (68,8%), le poisson (89,6%) et les œufs (71,7%), les matières grasses que sont le beurre de karité (60,4%) et l'huile d'arachide (71,2%) et les graines oléagineuses comme le sésame (81,1%), le soya (57,1%), et l'arachide (77,4%). Pour les fruits et légumes, nous avons les feuilles de baobab (55,7%), les légumes feuilles (92,9%), les condiments (100%) et les mangues (74,5%). Le sorgho (49,1%), les légumes divers (40,6%), l'huile de palme (48,6%) sont consommés par près de la moitié des sujets alors que le voandzou (28,8%) le gibier (30,7%), la noix d'acajou (28,8%) le sont par environ le tiers des sujets. Plus de 70% des sujets déclarent qu'ils ne consomment pas du millet, du fonio, des pois jaunes, des pois d'angole et du voandzou.

En ce qui concerne le mode d'approvisionnement, en opposition à l'autoproduction, plus de 80% des sujets achètent les aliments qu'ils consomment sauf pour le maïs, le sorgho, le mil, le niébé et le manioc séché.

Les aliments les plus fréquemment consommés en considérant les répondants qui ont précisé le nombre de fois dans la semaine sont le maïs, l'igname et le néré, en moyenne cinq fois par semaine. Le manioc et le sorgho sont consommés en moyenne quatre fois pendant que le niébé et le soya le sont trois fois en moyenne au cours de la semaine. Notons que nous

avons supprimé les aliments que moins de 20% des sujets déclarent consommer dans les analyses ultérieures.

Tableau 13: Consommation, mode d'approvisionnement et fréquence de consommation d'aliments potentiellement contaminés

<i>Aliments</i>	<i>Consommation</i>		<i>Mode d'approvisionnement</i>		<i>Fréquence hebdomadaire de consommation</i>		
	Oui N (%)	Non N (%)	Achat N (%)	Auto-production N (%)	N valide	Moyenne (ET)	Min-Max
Mil	109 (51,4)	103 (48,6)	82 (75,2)	27 (24,8)	64	3,7 (3,9)	1-21
Maïs	168 (79,2)	44 (20,8)	112 (66,7)	56 (33,3)	115	5,2 (3,4)	1-24
Sorgho	104 (49,1)	108 (50,9)	66 (63,5)	38 (36,5)	72	3,7 (2,7)	1-14
Soya	121 (57,1)	91 (42,9)	100 (82,6)	21 (17,4)	76	3,4 (2,7)	1-14
Niébé	180 (84,9)	32 (15,1)	143 (79,4)	37 (20,6)	120	3,1 (2,6)	1-20
Pois jaune	37 (17,5)	175 (82,5)	36 (97,3)	1 (2,7)	16	1,6 (0,9)	1-4
Voandzou	61 (28,8)	151 (71,2)	56 (91,8)	5 (8,2)	24	1,7 (0,9)	1-4
Néré	173 (81,6)	39 (18,4)	153 (88,4)	20 (11,6)	126	6,1 (3,4)	1-17
Cossette d'igname	190 (89,6)	22 (10,4)	157 (82,6)	33 (17,4)	134	5,3 (3,7)	1-21
Cossette de manioc	144 (67,9)	68 (32,1)	109 (75,7)	35 (24,3)	101	4,4 (2,6)	1-14
Lait	123 (58,0)	89 (42,0)	113 (91,9)	10 (8,1)	71	1,8 (1,1)	1-6
Fromage	185 (87,3)	27 (12,7)	174 (94,1)	11 (5,9)	123	3,2 (2,6)	1-14
Viande rouge	160 (75,5)	52 (24,5)	149 (93,1)	11 (6,9)	107	2,9 (2,1)	1-7
Volaille	146 (68,9)	66 (31,1)	139 (95,2)	7 (4,8)	95	2,2 (2,0)	1-14
Gibier	65 (30,7)	147 (69,3)	64 (98,5)	1 (1,5)	27	2,7 (2,8)	1-14
Poisson	190 (89,6)	22 (10,4)	188 (98,9)	2 (1,1)	134	4,3 (2,8)	1-14

Tableau 13 (suite) : Consommation, mode d’approvisionnement et fréquence de consommation des aliments potentiellement contaminés

<i>Aliments</i>	<i>Consommation</i>		<i>Mode d’approvisionnement</i>		<i>Fréquence hebdomadaire de consommation</i>		
	Oui N (%)	Non N (%)	Achat N (%)	Auto-production N (%)	N valide	Moyenne (ET)	Min-Max
Karité	128 (60,4)	84 (39,6)	117 (91,4)	11 (8,6)	95	5,2 (3,8)	1-27
Huile d’arachide	151 (71,2)	61 (28,8)	147 (97,4)	4 (2,6)	101	4,9 (2,9)	1-14
Huile de palme	103 (48,6)	109 (51,4)	102 (99,0)	1 (1,0)	65	2,9 (2,3)	1-14
Légumes-condiment	212 (100)	0 (0,0)	205 (96,5)	7 (3,3)	163	3,0 (3,2)	1-20
Légumes divers	86 (40,6)	126 (59,4)	82 (95,3)	4 (4,7)	44	1,9 (1,7)	1-7
Feuille de baobab	118 (55,7)	94 (44,3)	105 (89,0)	13 (11,0)	81	3,4 (2,2)	1-10
Légumes feuilles	197 (92,9)	15 (7,1)	180 (91,4)	17 (8,6)	148	4,8 (2,0)	1-7
Mangue	158 (74,5)	54 (25,5)	139 (88,0)	19 (12,0)	61	6,4 (3,3)	3-14
Goyave	101 (47,6)	111 (52,4)	89 (88,1)	12 (11,9)	61	1,8 (1,0)	1-5
Acajou	61 (28,8)	151 (71,2)	52 (85,2)	9 (14,8)	60	0,9 (1,7)	1-8
Sésame	172 (81,1)	40 (18,9)	150 (87,2)	22 (12,8)	113	2,9 (2,1)	1-14
Arachide	164 (77,4)	48 (22,6)	146 (89,0)	18 (11,0)	105	2,6 (1,6)	1-7

ET : Écart-type; N : effectif; % : Pourcentage

6.4.2.2. Fréquence de consommation alimentaire et niveaux sériques de POC

L'association entre les fréquences de consommation des aliments et les concentrations de POC a permis d'obtenir des coefficients de corrélation (de Spearman) inscrits dans le tableau 14. Les aliments pour lesquels les associations sont positives ont été présentés dans le texte et l'ensemble des résultats en présenté à l'annexe N°7.

La fréquence de consommation du poisson corrélée positivement aux quatre POC; les coefficients de corrélation sont les suivants : *p,p'*-DDE ($r=0,25$), *p,p'*-DDT ($r=0,27$), β -HCH ($r=0,36$) et *trans*-Nonachlore ($r=0,32$). Les coefficients de corrélation pour le voandzou sont respectivement : *p,p'*-DDE ($r=0,47$), β -HCH ($r=0,48$) et *trans*-Nonachlore ($r=0,53$). Quant aux légumes, les coefficients de corrélations sont: *p,p'*-DDE ($r=0,37$), *p,p'*-DDT ($r=0,38$) et *trans*-Nonachlore ($r=0,37$). La fréquence de consommation du mil est associée aux concentrations sériques de β -HCH avec un coefficient de corrélation de 0,27. Le *trans*-Nonachlore corrèle avec le niébé ($r=0,21$), le soya ($r=0,38$) et le fromage ($r=0,20$), alors le *p,p'*-DDT est associé au néré ($r=0,20$). La fréquence de consommation de l'igname en cossette ($r= 0,17$) et l'huile de palme ($r=0,28$) corrèlent avec le β -HCH.

Tableau 14: Corrélation de Spearman entre fréquence de consommation des aliments et concentrations de pesticides

<i>Aliments</i>	<i>N</i>	<i>p,p'-DDE</i>		<i>p,p'-DDT</i>		<i>β-HCH</i>		<i>trans-Nonachlore</i>	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Mil	64	0,1	0,42	0,23	0,07	0,27	0,03	0,09	0,45
Soya	76	0,009	0,94	0,12	0,31	0,21	0,06	0,38	0,001
Niébé	120	0,17	0,065	0,12	0,19	0,09	0,34	0,21	0,024
Pois jaune	16	0,45	0,08	0,52	0,04	0,56	0,27	0,02	0,31
Voandzou	24	0,47	0,021	0,38	0,06	0,48	0,017	0,53	0,007
Néré	126	0,09	0,29	0,20	0,02	0,09	0,28	0,14	0,12
Igname séchée	134	0,13	0,13	0,22	0,010	0,17	0,048	0,04	0,62
Fromage	123	0,14	0,12	0,05	0,54	0,19	0,034	0,20	0,024
Poisson	134	0,25	0,003	0,27	0,002	0,36	<0,001	0,32	<0,001
Huile de palme	65	0,008	0,95	-0,02	0,90	0,28	0,024	0,04	0,75
Légumes	44	0,37	0,013	0,38	0,010	0,08	0,60	0,37	0,012

6.4.2.3. Modes d'approvisionnement et niveaux sériques de POC

Le tableau 14 présente les résultats des tests d'association entre les concentrations sériques de POC et les modes d'approvisionnement des aliments. Les aliments pour lesquels les associations sont positives ont été présentés dans le texte et l'ensemble des résultats en présenté à l'annexe N°7.

On constate que l'achat du maïs, du sorgho, du niébé est associé aux concentrations élevées des quatre POC alors que l'achat du néré ne s'associe qu'aux métabolites du DDT. L'achat des cossettes d'igname et de manioc est associé aux concentrations élevées de *p,p'*-DDE, *p,p'*-DDT et *trans*-Nonachlore. Pour les protéines animales, l'achat des œufs est associé au *p,p'*-DDT et β -HCH et celui du poisson au *p,p'*-DDT. L'achat du fromage est associé au *p,p'*-DDT L'achat du fromage et de la goyave sont reliés au *p,p'*-DDT et celui de la mangue au *trans*-Nonachlore. Quant aux graines oléagineuses, le soya (légumineuse aussi), l'arachide et le sésame, leur achat est respectivement associé au *p,p'*-DDE, *p,p'*-DDT et *trans*-Nonachlore.

Tableau 15: Modes d'approvisionnement des aliments et concentrations de pesticides

<i>Aliments</i>	<i>Mode d'approvi- sionnement</i>	<i>N</i>	<i>Moyenne géométrique des concentrations de POC [ng/g de lipides sériques totaux (IC 95%)]</i>							
			<i>p,p'-DDE</i>	<i>p</i>	<i>p,p'-DDT</i>	<i>p</i>	<i>β-HCH</i>	<i>p</i>	<i>trans- Nonachlore</i>	<i>p</i>
Mil	Achat	82	560,3 (410,1-765,4)	0,111	25,2 (15,9-39,9)	0,138	3,0 (2,2-4,0)	0,434	2,2 (1,8-2,5)	0,038
	Autoproduction	27	321,7 (160,3-645,7)		13,0 (5,4-31,0)		2,3 (1,4-3,6)		1,7 (1,2-2,3)	
Maïs	Achat	112	638,9 (506,6-805,8)	<0,001	25,2 (17,2-36,9)	0,001	3,2 (2,5-4,1)	0,016	2,0 (1,8-2,3)	0,034
	Autoproduction	56	238,9 (149,7-381,5)		9,3 (5,3-16,3)		1,9 (1,5-2,4)		1,7 (1,4-2,1)	
Sorgho	Achat	66	630,7 (469,4-847,4)	0,010	23,9 (14,4-39,8)	0,021	3,3 (2,3-4,6)	0,044	2,0 (1,7-2,3)	0,021
	Autoproduction	38	262,1 (149,9-458,4)		9,5 (4,7-19,2)		1,9 (1,3-2,6)		1,5 (1,2-2,0)	
Soya	Achat	100	503,8 (401,9-631,3)	0,045	17,6 (311,5-526,3)	0,133	2,4 (2,0-3,0)	0,840	1,8 (1,5 - 2,0)	0,425
	Autoproduction	21	143,0 (51,9-393,7)		7,1 (2,6-19,7)		2,1 (1,3-3,3)		1,6 (1,1 - 2,2)	

<i>Aliments</i>	<i>Mode d'approvisionnement</i>	<i>N</i>	<i>Moyenne géométrique des concentrations de POC [ng/g de lipides sériques totaux (IC 95%)]</i>							
			<i>p,p'-DDE</i>	<i>p</i>	<i>p,p'-DDT</i>	<i>p</i>	<i>β-HCH</i>	<i>p</i>	<i>trans-Nonachlore</i>	<i>p</i>
Niébé	Achat	143	637,5 (512,4- 793,0)	<0,001	26,0 (18,5-36,5)	<0,001	3,4 (2,7-4,2)	0,001	2,3 (2,0-2,6)	<0,001
	Autoproduction	37	184,8 (100,6-617,9)		7,2 (3,7-14,2)		1,5 (1,3-1,8)		1,2 (1,1-1,4)	
Néré	Achat	153	529,4 (416,5-673,0)	0,012	23,2 (16,8-32,1)	0,015	3,0 (2,5-3,7)	0,208	2,0 (1,7 - 2,2)	0,144
	Autoproduction	20	218,3 (101,2-470,8)		8,1 (3,2-20,8)		2,0 (1,2-3,1)		1,5 (1,1 - 2,2)	
Cossette d'igname	Achat	157	585,4 (473,1-724,4)	0,006	23,3 (16,9-32,1)	0,014	3,2 (2,6-3,9)	0,090	2,1 (1,8-2,4)	0,004
	Autoproduction	33	234 (125,8-435,5)		10,1 (5,0-20,5)		2,0 (1,4-2,9)		1,5 (1,1-2,1)	

<i>Aliments</i>	<i>Mode d'approvisionnement</i>	<i>N</i>	<i>Moyenne géométrique des concentrations de POC [ng/g de lipides sériques totaux (IC 95%)]</i>							
			<i>p,p'-DDE</i>	<i>p</i>	<i>p,p'-DDT</i>	<i>p</i>	<i>β-HCH</i>	<i>p</i>	<i>trans-Nonachlore</i>	<i>p</i>
Cossette de manioc	Achat	109	485,5 (383,2-615,1)	0,012	16,8 (11,4-24,9)	0,037	2,6 (2,1-3,2)	0,266	1,9 (1,7-2,2)	0,002
	Autoproduction	35	191,8 (102,1-360,3)		8,5 (4,2-17,3)		1,9 (1,4-2,6)		1,4 (1,1-1,8)	
Fromage	Achat	174	505,4 (400,3-638,1)	0,065	21,4 (15,7 -29,3)	0,039	3,0 (2,5-3,6)	0,236	2,1 (1,8-2,3)	0,299
	Autoproduction	11	281,0 (151-523,0)		7,1 (1,8-28,7)		1,7 (1,0-2,9)		1,4 (1,1-1,9)	
Poisson	Achat	64	493 (396,9-614,6)	0,356	20,6 (15,3-27,7)	0,042	2,9 (2,5-3,5)	0,454	2,1 (1,8-2,3)	0,493
	Autoproduction	1	238,2		0,6		1,3		1,3	
Œufs	Achat	141	454,6 (350,6-589,6)	0,196	17,8 (12,5-25,3)	0,039	2,8 (2,2-3,4)	0,041	2,0 (1,7-2,3)	0,054
	Autoproduction	11	305,6 (152,1-614,1)		5,0 (1,2-20,6)		1,3 (1,0-1,9)		1,2 (1,1-1,3)	

<i>Aliments</i>	<i>Mode d'approvisionnement</i>	<i>N</i>	<i>Moyenne géométrique des concentrations de POC [ng/g de lipides sériques totaux (IC 95%)]</i>							
			<i>p,p'-DDE</i>	<i>p</i>	<i>p,p'-DDT</i>	<i>p</i>	<i>β-HCH</i>	<i>p</i>	<i>trans-Nonachlore</i>	<i>p</i>
Mangue	Achat	139	484,1 (372-628,7)	0,359	20,5 (14,4-29,1)	0,190	3,0 (2,4-3,7)	0,114	2,0 (1,8-2,3)	0,010
	Autoproduction	19	346,1 (150,3-797,0)		10,8 (3,8-30,4)		1,8 (1,2-2,7)		1,3 (1,0-1,8)	
Goyave	Achat	89	474,8 (337,5-667,8)	0,270	22,7 (14,9-34,7)	0,043	2,8 (2,2-3,6)	0,770	2,0 (1,7-2,4)	0,132
	Autoproduction	12	390 (174,1-873,7)		8,5 (2,1-34,6)		2,7 (1,2-5,9)		1,7 (0,9-3,3)	
Sésame	Achat	150	502,6 (392,5-643,6)	0,161	21,2 (15,1-29,9)	0,056	3,1 (2,5-3,8)	0,161	2,0 (1,8-2,3)	0,020
	Autoproduction	22	324,2 (154,8-678-7)		10,2 (14,0-26,1)		2,0 (1,3-3,1)		1,4 (1,1-1,8)	

<i>Aliments</i>	<i>Mode d'approvi- sionnement</i>	<i>N</i>	<i>Moyenne géométrique des concentrations de POC [ng/g de lipides sériques totaux (IC 95%)]</i>							
			<i>p,p'-DDE</i>	<i>p</i>	<i>p,p'-DDT</i>	<i>p</i>	<i>β-HCH</i>	<i>p</i>	<i>trans- Nonachlore</i>	<i>p</i>
Arachide	Achat	146	505,5 (392,5-650,9)	0,069	21,3 (15,1-30,0)	0,046	3,1 (2,5-3,8)	0,341	2,1 (1,8-2,4)	0,063
	Autoproduction	18	272,2 (117,0-633,1)		9,2 (3,2-25,9)		2,0 (1,3- 3,2)		1,4 (1,1-1,9)	

Test de Mann-U-Withney.

Une synthèse des associations entre les sources d'exposition alimentaire et les concentrations de POC est faite dans le tableau 16.

Tableau 16: Synthèse des aliments selon la source d'exposition et l'association aux concentrations de POC

Groupes d'aliments	Approvisionnement : achat vs autoproduction				Fréquence de consommation			
	p,p'-DDE	p,p'-DDT	β-HCH	trans-Nonachlore	p,p'-DDE	p,p'-DDT	β-HCH	trans-Nonachlore
Céréales	Maïs	Maïs	Maïs	Mil, Maïs			Mil	
	Sorgho	Sorgho	Sorgho	Sorgho				
Légumineuses	Niébé, Néré,	Niébé Néré	Niébé	Niébé	Voandzou	Néré	Voandzou	Niébé
	Soja							Voandzou
Tubercules	Igname séchée	Igname séchée		Igname séchée		Igname	Igname	
	Manioc séché	Manioc séché		Manioc séché		séchée	séchée	
Lait et produits laitiers		Fromage					Fromage	Fromage
Protéines animales		Poisson			Poisson	Poisson	Poisson	Poisson
		Œuf	Œuf					

Groupes d'aliments	Approvisionnement : achat vs autoproduction				Fréquence de consommation			
	p,p'-DDE	p,p'-DDT	β -HCH	trans-Nonachlore	p,p'-DDE	p,p'-DDT	β -HCH	trans-Nonachlore
Matières grasses							Huile de palme	
Oléagineux		Arachide		Sésame				Soya
Légumes et fruits		Goyave		Mangue	Légume	Légume		Légume

VII. DISCUSSION GÉNÉRALE

7.1. Synthèse des principaux résultats de l'étude

Dans la présente étude qui a exploré la relation entre l'exposition aux pesticides et le risque de diabète de type 2 au nord du Bénin, les principaux résultats se résument comme suit.

Parmi les 14 pesticides organochlorés analysés, seuls quatre ont des concentrations sériques au-delà des limites détectables : *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDE, β -HCH et *trans*-nonachlore. Les concentrations des métabolites du DDT (*p,p'*-DDT et *p,p'*-DDE) ajustées aux lipides sériques totaux sont plus élevées dans notre étude que celles observées dans d'autres pays où le DDT n'est plus utilisé et pourtant, le DDT est interdit au Bénin depuis 1993 avant la signature de la convention de Stockholm en 2001 [100]. Ces concentrations sont aussi plus élevées chez les diabétiques de notre étude par rapport à ceux des pays occidentaux auxquels nous les avons comparées.

Les facteurs individuels et socioéconomiques associées aux concentrations chez les diabétiques étaient le milieu de résidence pour les quatre POC détectés, le niveau d'éducation pour les métabolites du DDT et le *trans*-nonachlore alors que le niveau de bien-être influençaient les concentrations de β -HCH après que l'on ait ajusté pour l'âge et le genre.

Les personnes du 3^{ème} tercile de concentrations de *p,p'*-DDT et *p,p'*-DDE avaient deux à trois fois plus de chance d'être diabétiques que celles du premier tercile après ajustement pour l'histoire familiale de diabète, l'obésité abdominale et l'un des indicateurs de niveau socioéconomique (éducation, occupation et niveau de bien-être).

Les concentrations élevées de *p,p'*-DDT, β -HCH et *trans*-Nonachlore (dernier terciles) étaient associées à des rapports de cotes de 2 à 3 pour l'obésité générale et l'obésité

abdominale après ajustement pour le statut de diabète, le genre et le niveau de bien-être (ou éducation ou profession). Il en est de même de la relation du pourcentage de masse grasse corporelle avec le *trans*-Nonachlore.

Parmi les sept sources d'exposition non alimentaire explorées en vue de déterminer leur contribution aux niveaux sériques des POC, seules la consommation de tabac local et l'exposition professionnelle mixte (à la fois primaire et secondaire) étaient significativement associées aux concentrations de *p,p'*-DDT et *p,p'*-DDE.

Concernant les sources d'exposition alimentaire, le mode d'approvisionnement et la fréquence de consommation de 36 aliments susceptibles de contenir des résidus élevés de POC pour lesquels la relation avec les concentrations sériques de POC a été explorée, on constate ce qui suit :

- L'achat est le principal mode d'approvisionnement utilisé par la majorité des répondants. Les personnes qui achètent du maïs, du sorgho, du niébé, des cossettes d'igname et de manioc avaient des concentrations plus élevées de *p,p'*-DDE, *p,p'*-DDT et *trans*-Nonachlore que celles qui les produisent elles-mêmes. De même, ceux dont le mode d'approvisionnement était l'achat pour le fromage, le poisson, les œufs, la goyave et l'arachide avaient des taux plus élevés de *p,p'*-DDT. L'achat du maïs du sorgho et des œufs est aussi associé aux fortes teneurs de β -HCH. Les sujets qui achetaient le mil, la mangue ou le sésame avaient des taux sériques de *trans*-Nonachlore plus élevés que ceux qui recouraient à l'autoconsommation.

- Les fréquences de consommation du voandzou, du poisson et des légumes sont corrélées avec les métabolites du DDT de même que celles du néré et de l'igname séchée (cossette). Le trans-Nonachlore corrèle avec la fréquence de consommation du soya, du niébé, du voandzou, du fromage, du poisson et des légumes. Le β -HCH corrèle avec la fréquence de consommation du mil, du voandzou, de l'igname séchée, du fromage, du poisson et de l'huile de palme.

7.2. Le niveau élevé des métabolites du DDT chez les diabétiques et les non-diabétiques du Borgou

Les concentrations de *p,p'*-DDE et *p,p'*-DDT étaient assez élevées chez les diabétiques de notre étude. Des niveaux sériques encore plus élevés de ces pesticides ont été observés dans d'autres pays africains où le DDT est encore officiellement utilisé pour la prévention de la malaria, tels que l'Afrique du Sud, la Guinée et la Gambie [194-196]. Dans les pays où ce pesticide n'est plus autorisé, tels que le Ghana et la Tunisie, les concentrations observées sont nettement plus faibles que celles rapportées par notre étude [197, 198]. Toutefois, ces études ne concernaient pas des diabétiques puisqu'à notre connaissance, aucune étude africaine autre que la nôtre n'a encore mesuré ces pesticides spécifiquement chez des personnes diabétiques. Les résultats de notre étude sont similaires à ceux rapportés dans certains pays où ces mesures ont été faites chez les diabétiques tels que la Finlande et la Corée, mais plus élevés que ceux rapportés en Suède, au Canada, aux États-Unis et en France [154, 157, 167]. Pour le β -HCH et le *trans*-Nonachlore, les niveaux sériques rapportés dans notre étude sont très bas comparés à ceux de plusieurs autres pays ayant fait l'objet de comparaison tel que présenté dans le deuxième article. Les faibles concentrations de β -HCH et *trans*-Nonachlore et la faible détection des dix autres POC mesurés pourraient s'expliquer par l'interdiction de l'utilisation de ces produits au Bénin, mais aussi à leur moindre persistance par rapport au DDT [51].

Le *p,p'*-DDE est le plus fréquent et le plus abondant des métabolites du DDT parce que ce dernier est métabolisé presque en totalité en DDE au bout de six mois à partir du moment où il pénètre dans le corps humain [199]. Ainsi, il est compréhensible que les concentrations

sériques de *p,p'*-DDE soient plus élevées que celles de *p,p'*-DDT comme nous l'avons observé et ceci est l'expression d'une contamination ancienne. Toutefois, la présence de DDT pourrait être le témoin d'une exposition continue comme c'est encore le cas aux États-Unis où le DDT est banni depuis plusieurs décennies mais où la contamination persiste du fait de la présence du pesticide dans le sol et dans la chaîne trophique [199]. La forte proportion de sujets de notre étude chez qui ce métabolite a pu être détecté (77,4%) confirme l'existence d'une contamination continue et actuelle. Le ratio DDT/DDE = 0,5 est limite, en faveur à la fois d'une contamination ancienne et continuelle. Ce ratio est assez élevé soit 50% alors qu'en France, il est de 3,7% [200] et en Espagne de 6% [201].

Les concentrations de *p,p'*-DDT et *p,p'*-DDE sont aussi très élevées chez les non-diabétiques. Les taux sériques sont plus élevés que ceux rapportés pour les non-diabétiques dans des études cas-témoins en Suède et en Corée [154, 157]. Les concentrations élevées observées tant chez les diabétiques que chez les témoins non-diabétiques témoignent du niveau d'exposition élevé de l'ensemble de la population de cette région du nord du Bénin. Cette observation confirme en partie notre première hypothèse stipulant que les taux sériques de pesticides organochlorés sont généralement élevés chez les résidents du département du Borgou. L'utilisation intense de pesticides et les usages inappropriés pourraient expliquer cette situation. La forte contamination des sols, des sédiments, des cours d'eau et de la chaîne trophique particulièrement dans les régions cotonnières comme l'ont démontré plusieurs études locales [95, 110, 112] se reflète dans ces concentrations sériques élevées. Toutefois, nous n'avons pas pu comparer ces niveaux sériques avec ceux d'autres régions du pays (cotonnière ou non) afin de déterminer si les taux sériques au nord du pays étaient plus élevés qu'ailleurs.

7.3. Les facteurs associés aux concentrations sériques de pesticides organochlorés

7.3.1. Mode de vie et facteurs socioéconomiques

7.3.1.1. Niveau d'éducation et concentrations de pesticides

Nous avons observé que les sujets de niveau universitaire ou collégial avaient des concentrations sériques de *p,p'*-DDT et *p,p'*-DDE supérieures à celles des sujets de niveau primaire ou non-scolarisés. Chez les non-diabétiques, les sujets de niveau primaire ou alphabétisés avaient des concentrations de *trans*-Nonachlore supérieures à celles des non-scolarisés. Ainsi les sujets de faible niveau d'éducation ont les plus faibles concentrations de POC contrairement à ce qui est observé dans d'autres études où les faibles niveaux d'éducation sont associées à des concentrations plus élevées [145, 160, 194, 202, 203]. En effet, le faible niveau d'éducation est souvent associé à des usages inappropriés, à l'utilisation de pesticides prohibés, à la difficulté à déchiffrer les pictogrammes et lire les instructions sur les contenants, au faible taux de port d'équipement de protection individuelle, au stockage à domicile et à toutes autres pratiques qui accroissent le risque de contamination de cette sous-population [84, 85, 109]. Le fait que dans notre étude, ce sont les sujets à niveau d'éducation élevé qui présentent les concentrations élevées indique que ce n'est pas l'éducation qui est en cause mais plutôt d'autres facteurs du mode de vie en relation avec le degré de scolarisation comme l'alimentation, la profession, et le niveau de bien-être. Effet, les sujets ayant un

meilleur niveau d'éducation et de revenu portent une attention plus particulière à la valeur nutritive des aliments et sont enclins à consommer plus de protéines d'origine animale et d'autres aliments dont la teneur en matière grasse est élevée avec un risque plus accru de contamination aux pesticides. Ceci a été observé en Chine par Cao et al. qui ont montré que les sujets à niveau d'éducation élevé avaient des concentrations de *p,p'*-DDE et β -HCH plus élevées que ceux de faible niveau d'éducation [204].

7.3.1.2. Occupation et concentrations de pesticides

Les employés de bureau avaient des concentrations plus élevées en *p,p'*-DDT et *p,p'*-DDE que les autres groupes de profession. Cette tendance s'observait chez les cas diabétiques comme chez les témoins non-diabétiques. Il s'agit des professions associées à un meilleur niveau d'éducation et un meilleur indice de bien-être. Ainsi, les emplois agricoles et manuels étaient associés à des concentrations plus faibles de POC contrairement à ce à qui est décrit dans la littérature, où les agriculteurs et les ouvriers qui utilisent ou sont en contact avec les pesticides dans le cadre de leur profession ont un risque de taux sériques plus élevés [28, 205]. Notons que les travailleurs non manuels étaient les plus nombreux dans notre étude. Nos résultats concordent avec ceux retrouvés en Bolivie où les travailleurs non manuels avaient des concentrations plus élevées que les autres groupes de profession [206]. Cette étude démontrait que les femmes ménagères avaient de plus fortes teneurs de POC dans leurs tissus adipeux, et ceci était associé à la consommation de certains aliments [194]. De même, en Chine, les "intellectuels" avaient des concentrations de *p,p'*-DDE et β -HCH plus élevées que

les autres groupes de profession [207]. La contamination plus grande des travailleurs non manuels pourrait avoir alors sa source dans l'alimentation [206].

7.3.1.3. Indice de bien-être et concentrations de pesticides

Les terciles supérieurs de l'indice de bien-être, qui représentent indirectement le revenu, étaient associés à des concentrations plus élevées des quatre POC détectés. Ce résultat est comparable à ce qui a été rapporté dans une population américaine où les sujets ayant un meilleur revenu, avaient de plus fortes concentrations de DDE, β -HCH et *trans*-Nonachlore [202]. En chine, Cao et al. ont aussi observé que les sujets à revenu élevé avaient des niveaux sériques élevés de pesticides [207]. Par contre, de faibles niveaux de revenu sont le plus souvent associés à de fortes concentrations de pesticides puisque liées aux professions manuelles ou agricoles sources de faibles revenus [205, 208, 209]. Cette apparente contradiction pourrait s'expliquer par les sources d'exposition qui caractérisent le mieux chaque population d'étude. En effet dans notre étude, la proportion de sujets exposés aux pesticides du fait de leur activité professionnelle est très faible. Les sources d'exposition non professionnelle pourraient mieux expliquer cette tendance notamment l'alimentation qui est la source de contamination la plus importante pour les organochlorés [210]. Ceci nous amène à proposer que les personnes à revenu élevé sont enclines à consommer davantage d'aliments contaminés par les pesticides du fait que ces aliments sont souvent importés ou achetés notamment en milieu urbain tel que rapporté ailleurs [211]. De plus cette population est plus encline à consommer des protéines d'origine animale dont la disponibilité est plus grande qu'ailleurs dans le pays du fait de l'activité pastorale plus importante [87].

7.3.1.4. Milieu de résidence et concentrations de pesticides

Nous avons observé un gradient positif rural-urbain des quatre POC sériques détectés signifiant que la contamination est plus forte en milieu urbain. Ce constat confirme les précédents résultats montrant que ce sont les sujets de niveau d'éducation élevé, de profession non-manuelle et ayant un revenu élevé qui ont les plus fortes concentrations de POC. Les conditions de vie inhérentes au milieu urbain, telles que les aliments consommés, l'air inspiré et les déchets ménagers, les habitations construites sur des sols contaminés par le passé ainsi que les matériaux utilisés sont les principales sources d'exposition pour les personnes qui résident en milieu urbain comme cela a été évoqué dans d'autres pays non africains [199]. Dans notre étude, le niveau plus élevé de bien-être économique en milieu urbain, les professions associées à ce meilleur niveau économique ainsi qu'un niveau plus élevé d'éducation étaient associés à des concentrations plus élevées de pesticides. Toutefois, Arrebola et al ont rapporté que le fait de résider en milieu rural et à moins de 2km d'une zone agricole augmentait les chances d'avoir de fortes concentrations de POC [206]. Nous avons aussi observé que plus la distance séparant la résidence d'un champ de coton diminuait, plus les concentrations de POC avaient tendance à s'accroître même si cette tendance n'était pas statistiquement significative. Ainsi, le fait d'habiter en milieu rural n'est pas un indicateur d'une plus forte contamination aux POC sauf si la résidence est à proximité des espaces agricoles traités par les pesticides. Par contre, la résidence en milieu urbain est souvent associée à une plus forte contamination [212, 213] bien que Kinyamu et al aient rapporté que les mères kenyanes vivant en milieu urbain avaient des teneurs sériques plus faibles que leur paires vivant en milieu rural [214].

7.3.1.4. Autres facteurs du mode de vie et concentrations de pesticides

Nous n'avons retrouvé aucune association entre la consommation de tabac conventionnel ou d'alcool avec les teneurs sériques de POC. La consommation de tabac a été associée à une faible teneur sérique de *p,p'*-DDT en Bolivie [206, 212]. En revanche, nous avons observé que la consommation de tabac local était associée à de fortes concentrations de *p,p'*-DDE et *p,p'*-DDT contrairement à la consommation de tabac importé. Cette association pourrait s'expliquer par la forte concentration des sols en POC [95, 215]. N'ayant pas noté d'association avec la consommation d'alcool, nous n'avons pas jugé utile d'utiliser les quantités consommées. L'alcool potentialise l'effet des organophosphorés et carbamates qui agissent sur le SNC [216-218].

7.3.2. Indicateurs d'obésité et concentration de POC

7.3.2.1. Indice de masse corporelle et concentrations de pesticides

Nous observons une corrélation positive entre l'IMC et le beta-hexachlorohexane alors que cette corrélation est absente pour les trois autres pesticides. L'absence de corrélation entre les concentrations des autres organochlorés et l'IMC pourrait s'expliquer par la variation de la distribution des concentrations des pesticides dans les groupes d'IMC. En dehors du trans-Nonachlore, les concentrations n'augmentent pas de façon linéaire en fonction de l'IMC bien qu'elles soient élevées chez les obèses. En effet les concentrations sont plus élevées chez les sujets à IMC normal que chez ceux en surpoids et les concentrations chez les obèses sont plus élevées que chez ceux à IMC normal. L'association de l'IMC avec les teneurs de POC est

variable et dépend du type de population. La relation entre de l'IMC avec le beta-hexachlorohexane a été aussi décrite en Suède par Dirinck et al., et pourrait s'expliquer par la plus lente élimination du beta-hexachlorohexane en particulier chez les sujets obèses [219]. L'absence de corrélation entre l'IMC et les concentrations d'organochlorés a été aussi rapportée en Tunisie [198]. Par ailleurs, plusieurs études ont aussi décrit une relation dose-réponse non linéaire entre l'exposition aux polluants organiques et les manifestations métaboliques comme l'obésité et le diabète. Ce constat fait appel au mécanisme de perturbation endocrinienne induit par ces produits. Ainsi Lee et al. avaient montré aux États-Unis que les sujets du 2^{ème} et du dernier quartiles avaient des teneurs sériques plus élevées que les autres groupes avec une tendance en "U" renversé de la courbe de distribution des concentrations de POC en fonction de l'IMC [183].

7.3.2.2. Pourcentage de masse grasse, obésité abdominale et concentrations de POC

L'association entre les POC et le pourcentage de masse grasse n'est significative que pour le trans-Nonachlore alors que pour l'obésité globale et l'obésité abdominale, on observe une association forte avec au moins trois POC. Cette divergence entre les différents indicateurs de mesure peut s'expliquer par les caractéristiques qui permettent de calculer ces indicateurs. En effet la masse grasse est obtenue par impédance bioélectrique. Cette mesure de la masse grasse est basée sur la capacité du corps à conduire le flux électrique. Cette mesure suppose que le corps est un cylindre et que la masse maigre constitue le conducteur alors que la masse grasse est l'isolant. Ce qui n'est pas tout à fait juste. De nombreuses variations influencent la masse

grasse. Cette mesure présuppose que le sujet soit bien hydraté, n'ait pas eu d'activité physique intense au cours des 48 dernières heures ni de consommation d'alcool.

Or ces conditions ne sont pas idéalement remplies par tous les sujets. De plus le flux ne prend pas en compte la masse grasse viscérale profonde. Ainsi, la mesure de la masse grasse peut comporter d'importants biais de sous-estimation ou de surestimation de la masse grasse réelle. Avec l'IMC on mesure en plus du gras, les compartiments liquides et les parties osseuses alors que du fait des propriétés de liposolubilité des POC ils sont concentrés que de façon privilégiée dans le gras d'où cette relation forte entre les concentrations des POC avec les indicateurs d'obésité au lieu du pourcentage de masse grasse. Par ailleurs, l'association des POC avec l'obésité abdominale est plus constante qu'avec l'IMC.

Devant l'absence de corrélation entre l'IMC et les concentrations de pesticides alors que cette corrélation est très significative avec l'obésité abdominale, plusieurs hypothèses peuvent être émises :

- Les POC se concentrent sélectivement plus dans le gras abdominal que les autres compartiments de gras corporel.
- La nature du tissu adipeux joue un rôle dans la distribution des POC dans les divers compartiments de stockage du gras corporel
- Les POC accroissent la pathogénicité du gras viscéral : les POC induisent ou augmentent l'inflammation au niveau du tissu adipeux viscéral (TAV) ce qui serait associé à plus d'obésité abdominale.

En effet, l'organisme considère les POC comme des xénobiotiques et réagit en mettant en branle son système de défense. Les POC déclenchent la cascade inflammatoire au niveau du TAV en augmentant la production des cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL6) et induit une

augmentation de la taille des adipocytes en même temps qu'une accélération de leur différenciation [5, 6].

En tant qu'organe ayant aussi une fonction endocrine, le TAV sous l'effet des POC (DDE en l'occurrence) augmente la libération des substances comme la leptine, la résistine et l'adiponectine qui interviennent dans la balance énergétique et le stockage du gras [5].

Ces processus expliqueraient pourquoi les corrélations sont plus significatives avec l'obésité abdominale.

7.3.3. Sources d'exposition et concentrations sériques de pesticides

7.3.3.1. Sources d'exposition non alimentaire

Nous avons expliqué plus haut que la consommation de tabac produit localement était associée à de plus fortes teneurs d'analytes de DDT que la consommation de tabac non local. Toutefois la quantité de tabac local utilisée par les fumeurs n'a pas été évaluée car cette quantification ne nous paraissait pas apte à fournir des données fiables.

La consommation d'eau provenant d'une source superficielle n'était pas associée aux POC sériques. En effet, presque la majorité des sujets s'approvisionne en eau potable provenant des canalisations ou des forages. Très peu de personnes consomment de l'eau de puits qui pourrait être contaminée aux pesticides en raison des pratiques inappropriées d'utilisation de ces produits même si les puits sont en général assez profonds dans cette région du Bénin où le sol est de nature latéritique [151, 220]. On aurait pu différencier les contributions via la consommation d'eau de boisson en posant des questions aux

professionnels. Toutefois, aucune précision exploitable ne pourrait être obtenue notamment dans un contexte où la majorité des sujets sont analphabètes et où l'usage de certains pesticides est clandestin. De plus notre étude cas-témoin ne pourrait pas cerner de façon précise cette information à moins de faire une historique de vie. Une étude prospective ciblée sur les professionnels peut permettre de distinguer la contribution de l'exposition professionnelle via l'eau et les aliments de l'exposition générale via ces mêmes substrats. Ainsi l'exposition directe par la manipulation des pesticides dans le cadre du travail pourrait être appréciée. Il aurait donc fallu explorer entre autres 1) quels pesticides sont utilisés; 2) pour quelles cultures; 3) quelles manipulations sont faites. La contamination des eaux de boisson et des aliments dans la région étudiée aurait pu être mesurée mais cela allait alourdir l'étude et nécessiter le déploiement de ressources plus importantes. Nous aurions pu quantifier la teneur en pesticides des eaux et aliments, mais nous nous sommes tenus aux teneurs sériques dans le cadre de cette thèse, quitte à faire d'autres mesures ultérieurement.

Nous avons aussi indiqué que la proximité des champs de coton n'était pas significativement associée à une plus forte concentration même si on en observait la tendance.

En explorant l'exposition professionnelle et l'exposition à domicile, seule l'exposition mixte (primaire et secondaire) était associée à de fortes concentrations de *p,p'*-DDE et *p,p'*-DDT. Très peu de sujets (24,5%) déclaraient avoir utilisé des pesticides dans le cadre de leur travail bien que les agriculteurs constituent plus de 40% de notre échantillon. Il est vrai que 40% des agriculteurs étaient de sexe féminin et bien que les femmes soient fortement impliquées dans les activités agricoles, l'utilisation directe des pesticides leur est interdite surtout en période de grossesse. Ainsi, alors que 67,3% des sujets déclarant utiliser les

pesticides dans leurs professions étaient des hommes, seulement 32,7% étaient de sexe féminin. Ce constat a été aussi fait par des études locales béninoises [85]. Rappelons que les concentrations des quatre POC n'étaient pas significativement différentes entre les hommes et les femmes dans notre étude.

7.3.3.2. Sources d'exposition alimentaire

Nous avons constaté que le mode d'approvisionnement associé à de plus fortes teneurs de POC était l'achat à l'opposé de l'autoproduction pour les denrées végétales notamment les céréales (maïs, sorgho, mil), les légumineuses (niébé, néré et soja) et les tubercules (igname ou manioc séchés). Il en est de même pour le sésame et l'arachide ainsi que de la goyave et la mangue. Les utilisations inappropriées des pesticides, notamment la conservation des grains de céréales et des légumineuses avec des pesticides qui servent pour les champs de coton, de même que le trempage de certains aliments comme l'igname et le manioc dans une eau additionnée de pesticides avant le séchage, peuvent contribuer à la forte teneur en pesticides de ces aliments achetés, qui a d'ailleurs déjà entraîné des intoxications aiguës mortelles [107, 108]. De plus, il n'est pas rare que des céréales et légumineuses soient cultivées dans les mêmes champs que le coton [110]. De plus la présence d'importantes quantités résiduelles de POC dans les sols où ces denrées sont cultivées est en faveur de leur contamination [112, 215]. La forte contamination des cours d'eau du bassin cotonnier béninois tel que décrit par Agbohessi et al., de même que les fortes concentrations de POC retrouvés dans les poissons notamment le tilapia sont en faveur de l'association entre la consommation du poisson et les teneurs sériques de POC [95]. De plus l'utilisation inadéquate des pesticides pour appâter ou

endormir les poissons lors de la pêche, le nettoyage des contenants de pesticides dans les cours d'eau facilite cette contamination [85]. Des études antérieures au Bénin ont montré que plusieurs aliments destinés à la commercialisation (poisson, niébé, légumes) contenaient des teneurs de POC au-delà des limites réglementaires [84, 97, 98, 215]. En effet, l'usage des pesticides tant pour la culture que pour la conservation avant stockage, garantit un meilleur rendement et un aspect plus attrayant aux produits à commercialiser alors que ces critères rentrent peu en considération pour les produits destinés à l'autoconsommation. Ces éléments pourraient expliquer pourquoi la consommation d'aliments achetés serait associée à des taux sériques plus élevés de POC que la consommation d'aliments produits pour sa consommation personnelle.

La fréquence de consommation de nombreux aliments était corrélée aux concentrations sériques de POC. Toutefois, peu de répondants avaient fourni des précisions sur la fréquence de consommation des divers aliments au cours de la dernière semaine, de sorte que la corrélation n'est jugée valide que pour les aliments pour lesquels des réponses avaient été obtenues auprès de plus de la moitié des sujets de l'étude. Ainsi, la fréquence de consommation des légumineuses, notamment le voandzou était associée à plusieurs POC. Le niébé, le néré et le soya étaient différemment associés aux POC. L'utilisation intense des pesticides dont fait l'objet ce groupe d'aliments tant pour la culture que pour la conservation pourrait bien expliquer cette association. Toutefois, nous ne pouvons certifier que ce sont les POC qui sont utilisés dans le traitement de ces légumineuses puisqu'ils ne sont plus autorisés dans l'agriculture. Toutefois la présence d'importantes quantités d'autres groupes de pesticides pourrait interagir avec les POC tant le long de la chaîne trophique que dans l'organisme humain. Concernant les céréales, seule la fréquence de consommation du mil est

significativement associée au β -HCH bien que la même tendance s'observe chez les autres céréales dont l'achat montrait des taux sériques élevés de POC. Parmi les tubercules, la fréquence de consommation de l'igname en cossette (séchée) est significativement associée au *p,p'*-DDE et β -HCH. Cette tendance même si elle n'est pas significative s'observe pour les autres POC et aussi pour le manioc. Ce résultat confirme nos doutes que l'utilisation inadéquate de pesticides pour l'enrobage des tubercules avant le séchage contribue à accroître la charge de l'organisme en xénobiotiques même si ceux utilisés ne sont pas des POC. Toutefois, les études locales ont montré que la contamination des tubercules et niébé à l'Endosulfan était responsable d'une intoxication mortelle massive et ce à plusieurs reprises dans la région du Borgou [107, 108]. Toutefois, Lee et al en Chine ont observé que la consommation de légumineuses fraîches était inversement associée à de fortes teneurs en POC [203]. La fréquence de consommation du fromage était aussi associée aux teneurs sériques de β -HCH et *trans*-Nonachlore. La consommation du fromage rapportée notamment en milieu rural fait référence au fromage local qui est fait avec du lait donc à forte teneur en matière grasse. Ce fromage est donc plus susceptible de retenir les pesticides liposolubles comme les POC. Les teneurs élevées de POC détectés dans le lait et les produits laitiers dans les pays africains proche du Bénin font soupçonner que les teneurs de POC dans les produits laitiers au Bénin pourraient aussi être très élevées [221]. Il en est de même dans d'autres pays en développement [222] et même dans les pays développés [223]. Il est important de préciser qu'aucune différence n'a été faite entre le fromage traditionnel et le fromage importé. Toutefois, nous estimons que l'accessibilité au fromage importé en milieu rural est assez faible.

La fréquence de consommation du poisson était associée à tous les quatre POC. Les fortes teneurs de POC retrouvés dans l'écosystème aquatique de la région permettent de comprendre ce résultat [215]. La fréquence de consommation de poisson est largement associée à teneurs élevées de POC dans la littérature [200, 224]. La fréquence de consommation de la viande rouge n'était pas associée aux POC sériques contrairement à nos attentes et à ce que l'on a observé en Chine [203, 207, 223]. Parmi les matières grasses explorées, seule la fréquence de consommation de l'huile de palme est corrélée avec le β -HCH. Bien que peu de sujets aient répondu à cet item, la fréquence de consommation des légumes tels que la carotte, le chou et autres légumes dites "occidentales" est associée aux taux sériques de *p,p'*-DDE, *p,p'*-DDT et *trans*-Nonachlore. La culture de ces légumes est associée à une forte utilisation de pesticides contrairement aux autres légumes sont l'objet de moins de traitement chimique [84]. Aucune corrélation n'a été trouvée pour les légumes feuilles traditionnels frais par exemple, le "fotete", une variété d'amarante (*Amaranthus cruentus*), le "crin-crin" (*Corchorus olitorius*) ou le "gboma" (*Solanum macrocarpum*) ou légumes séchés (feuille de baobab). Toutefois ces légumes-feuilles traditionnelles en particulier le *Solanum macrocarpum* font aussi l'objet de traitement aux pesticides dans les potagers notamment au sud du pays [97]. Aucune relation n'a aussi été trouvée avec les légumes-condiments comme la tomate fraîche, l'oignon et l'ail. Des observations similaires ont été faites dans des études chinoises montrant que la consommation de légumes feuillus était inversement associée à de fortes teneurs de POC [203]. Arrebola et al ont aussi observé en Bolivie et en Espagne que les sujets consommant au moins une portion par semaine de légumes, légumineuses, fromage et lait pris séparément avaient des teneurs sériques de *p,p'*-DDE plus élevées que les non-consommateurs. Par contre, la fréquence de consommation des fruits était inversement associée au *p,p'*-DDE en Bolivie. La

fréquence de consommation des légumes était aussi positivement associée au *p,p'*-DDT à l'instar de nos résultats [206, 212]. Li et al. ont démontré en Chine que le poisson frais corrélait avec le β -HCH et *p,p'*-DDT et les fruits et légumes avec le β -HCH, alors que la consommation de soya était inversement corrélée avec le *p,p'*-DDE et *p,p'*-DDT et la viande avec le β -HCH et *p,p'*-DDT [225]. Le type d'aliment auquel chaque pesticide est associé dépend d'une multitude de facteurs dont les pratiques usuelles d'utilisation des pesticides par les producteurs de la région l'affinité du pesticide à l'aliment en raison de sa teneur en gras et aussi la charge de ce pesticide dans l'environnement.

7.4. Concentrations sériques de pesticides et diabète de type 2

Les terciles supérieurs de concentrations de *p,p'*-DDE et *p,p'*-DDT, témoins d'une exposition ancienne et d'une bioaccumulation dans le temps, étaient associés à deux à trois fois plus de chances de présenter un diabète.

Nos résultats sont comparables à ceux obtenus dans une population de Mexicains-Américains chez qui le diabète avait été auto-rapporté [160]. Des résultats similaires étaient également rapportés dans une étude coréenne, mais les rapports de cotes pour les quatre POC étaient le double, voire du triple des nôtres [154], malgré une taille d'échantillon beaucoup plus faible (40 paires de sujets contre 106 paires dans notre étude). En revanche, les rapports de cotes étaient plus élevés dans notre étude que dans les études sur la population américaine

(données de NHANES). En effet, non seulement les rapports de cotes étaient faibles, variant de 1,3 à 1,6, mais aussi ils n'étaient significatifs que dans les deux premiers sextiles [155]. Plusieurs études épidémiologiques ont aussi rapporté une telle relation entre le diabète et l'exposition aux POC [28, 86, 145, 157-159, 161, 163, 166].

Chez les autochtones américains, une relation entre le diabète et le *p,p'*-DDE a aussi été rapportée [156]. A partir des données de Santé Canada sur les Premières Nations et les Inuits du nord de l'Ontario, il a été observé que les sujets du 75ème percentile de concentration sérique de *p,p'*-DDE avaient six fois plus de risque de développer le diabète que le reste des sujets (OR=6,11; IC 95% : 1.37–27.30) [226].

Contrairement à nos résultats, une forte association a été retrouvée par les études américaines entre le *trans*-Nonachlore et le β -HCH avec le diabète [154, 155]. La faible proportion de sujets chez qui ces deux POC ont été détectés dans notre étude (respectivement 39,3% et 41,9%) pourrait expliquer l'absence de relation stable entre le diabète et ces POC suite aux ajustements pour différents facteurs de confusion. Chez les consommateurs de poissons gras des Grands Lacs, le rapport de cotes du tercile supérieur pour le DDE était aussi semblable au nôtre (RC=2,1) [162], mais le risque relatif rapporté par une autre étude prospective dans la même population était beaucoup plus grand (IRR=7,1) après ajustement pour l'âge, le sexe et l'IMC [164].

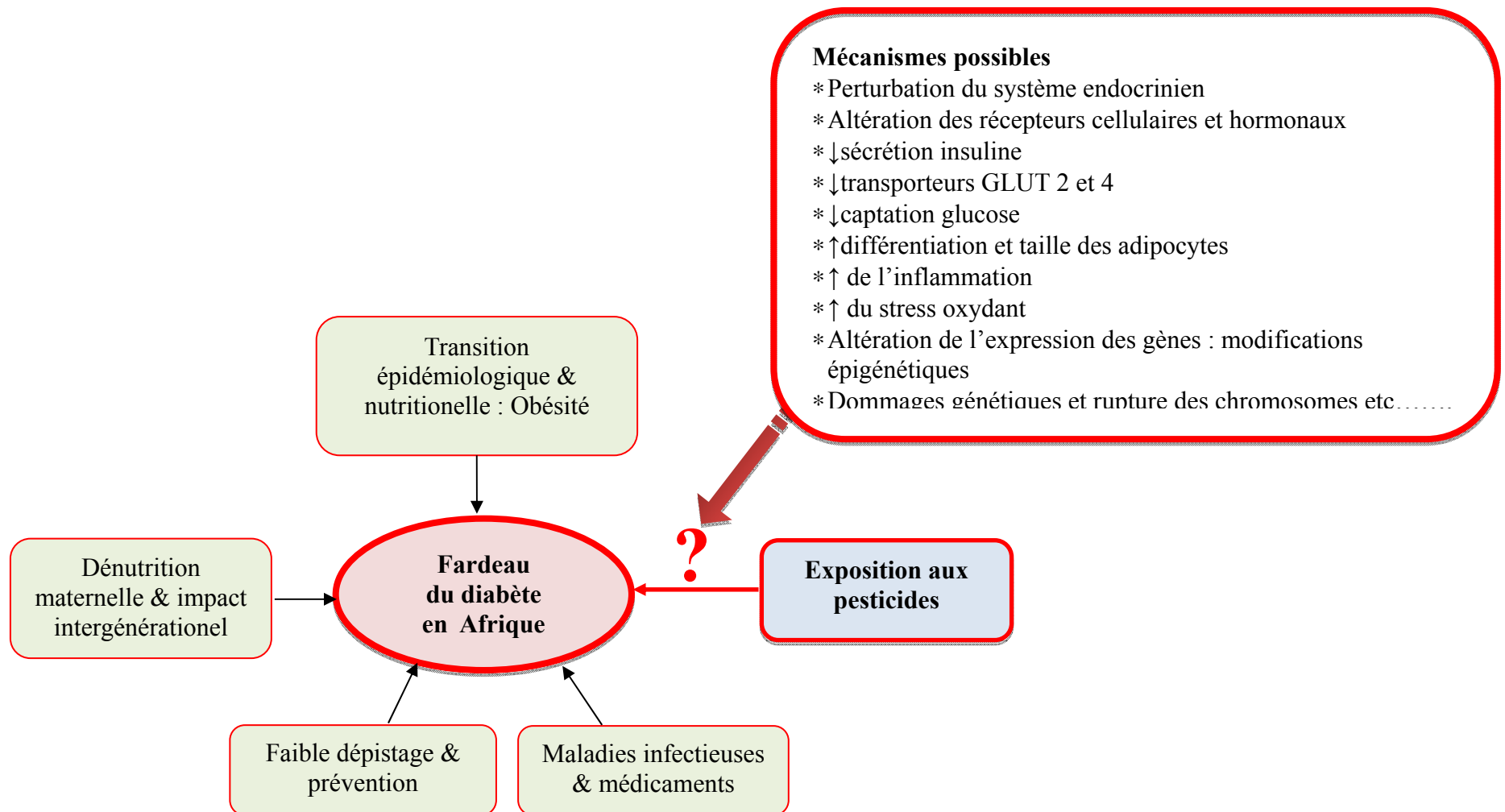
Cette relation apparemment de type dose-réponse que nous avons observée dans notre étude et qui a été décrite dans la littérature [86] changerait de configuration pour prendre une forme en « U » lorsque l'on considère la somme de plusieurs pesticides. En effet un groupe de

chercheurs a démontré à partir des données de NHANES que les faibles concentrations étaient associées à un risque élevé de diabète dans les 2^{ème} et dernier sextiles de POC comparés au premier [155]. Dans notre étude, la relation entre le diabète et les POC n'était pas significative en comparant le 2^{ème} au premier tercile. Nous n'avons pas présenté les résultats relatifs à la relation entre la somme des quatre pesticides et le diabète, car bien que cette association soit significative au test de chi carré ($p=0,007$), le rapport de cotes en comparant le 3^{ème} tercile au premier (OR=1,9; IC 95% : 0,9-4,1) n'était pas significatif. Ainsi la somme des POC n'est pas associée au diabète dans notre étude contrairement aux résultats américains [155].

Les associations que nous avons observées entre les taux sériques de POC et le diabète sont indépendantes de l'effet de plusieurs facteurs confondants. Nous avons en effet ajusté pour les variables reflétant le niveau socioéconomique (profession, éducation et revenu), pour une histoire familiale de diabète et pour l'obésité qu'elle soit abdominale ou générale selon l'IMC, ou le pourcentage de masse grasse corporelle. Nous avons aussi apparié les sujets selon l'âge, le sexe, le groupe ethnique et le village ou quartier de résidence. Très peu d'études ont contrôlé pour toutes ces variables de confusion [86]. Dans la plupart des études, les variables d'appariement et d'ajustement se sont limitées à quelques facteurs dont l'âge, le sexe, la race, la consommation d'alcool et de tabac, ainsi que l'IMC [86, 155]. Nous n'avons pas ajusté pour le cholestérol total et les triglycérides comme l'ont préconisé certaines études, afin d'éviter un sur-ajustement puisque nos données sont déjà ajustées aux lipides totaux [155]. Nous avons ajusté nos résultats pour l'obésité abdominale, l'obésité générale ou la masse grasse corporelle à l'instar d'autres études en vue de contrôler pour la forte affinité existant entre les POC et le gras corporel [167].

Les mécanismes précis expliquant la relation entre le diabète et l'exposition aux pesticides ne sont pas encore élucidés. Les pesticides agissent de façon différente en fonction de leur structure moléculaire et il n'est aisé d'identifier un mécanisme étiologique commun à tous les pesticides contribuant à la survenue du diabète. L'effet inducteur des pesticides sur la résistance à l'insuline est démontré [189, 227]. Plusieurs autres mécanismes sont explorés pour expliquer l'effet diabétogène des pesticides tel que nous l'avons décrit dans les articles 1 et 3 du présent document. Les POC perturbent le système endocrinien en agissant comme des estrogènes ou des androgènes au niveau des récepteurs hormonaux et cellulaires. Ils réduisent la sensibilité à l'insuline en mimant ou en bloquant les récepteurs aux estrogènes. Les POC réduisent aussi la sécrétion de l'insuline [186]. Ils altèrent le fonctionnement des cellules de Langerhans et la différenciation des adipocytes [25, 142, 185-187, 228]. Les pesticides induisent un stress oxydatif affectant le pancréas, le cerveau et le foie et conduisant aux perturbations du métabolisme des lipides, des glucides et même des protéines. Ils altèrent aussi l'expression des gènes en modifiant les voies de signalisation, la méthylation de l'ADN, l'acétylation, la méthylation et la phosphorylation des histones ainsi que l'expression des micro-ARN (miARN). Ils induisent ainsi des modifications épigénétiques en plus de nombreux dommages génétiques comme la rupture et les malformations des chromosomes [185]. De plus le stress induit par les pesticides sur l'axe immuno-neuroendocrinien ou l'axe hypothalamo-pituitaire-hypophysaire et au système nerveux central a pour corollaire, l'hyperglycémie et la prise de poids.[142]. La figure 3 fait une synthèse de ces mécanismes potentiels par lesquels les pesticides contribuent au développement du diabète et par ricochet contribue à alourdir le fardeau du diabète en Afrique au sud du Sahara.

Figure 3: Contribution des pesticides au fardeau du diabète en Afrique: mécanismes possibles



7.5. L'obésité : conséquence ou facteur de risque lié à l'exposition aux pesticides?

La relation entre l'obésité et l'exposition aux pesticides représente un dilemme qui continue d'être exploré. Le tissu adipeux constitue un lieu de stockage sécuritaire de POC pour l'organisme lorsqu'il n'arrive pas à les éliminer. Ainsi une masse adipeuse importante offre un espace de stockage plus grand et lorsque l'exposition est forte, la concentration de POC dans les tissus adipeux et dans le sang sera élevée. Par contre, lorsque la masse adipeuse est peu importante, l'accumulation se fera dans cet espace réduit conduisant à de fortes concentrations même chez des sujets non obèses. Notons que la concentration sérique d'un POC est le reflet de la concentration dans le tissu adipeux même si la répartition du gras dans les divers compartiments n'est pas identique [170, 171, 227, 229]. Ainsi, alors que l'obésité en elle-même constitue un facteur de risque de maladies chroniques, une perte de poids rapide devient dangereuse, source de mortalité et de déclenchement de maladies chroniques du fait de la libération importante des POC dans la circulation sanguine, d'où le paradoxe [82, 83, 182, 230].

Dans notre étude, nous avons constaté que les sujets ayant un $IMC \geq 30$ et ceux ayant une obésité abdominale avaient une plus grande concentration sérique de *p,p'*-DDE, *p,p'*-DDT et *trans*-Nonachlor. Ceux qui avaient un pourcentage élevé de masse grasse corporelle avaient aussi de fortes concentrations sériques de *trans*-Nonachlor. Ainsi, l'exposition aux POC (*p,p'*-DDE, *p,p'*-DDT et *trans*-Nonachlor) est associée à deux à quatre fois plus de probabilité d'être obèse, d'avoir une obésité abdominale ou une plus forte proportion de masse grasse

corporelle. Ce constat a été fait par diverses études montrant que l'exposition aux POC contribuait au développement de l'obésité [231]. L'effet obésogène des POC a été observé dans plusieurs autres études [169]. Cet effet obésogène a été attribué aux caractéristiques estrogéniques ou androgéniques de certains pesticides, qui perturbent le fonctionnement du système endocrinien [232-235]. Par ailleurs les POC promeuvent l'obésité en augmentant le nombre des cellules adipeuses. Ils perturbent l'activité métabolique au sein des adipocytes en orientant l'équilibre énergétique en faveur du stockage des calories et en altérant le contrôle hormonal de l'appétit et de la satiété [186, 236].

Une association positive a été observée entre les teneurs sériques de DDE ou β -HCH et l'obésité abdominale, en lien avec les autres indicateurs du syndrome métabolique que sont la dyslipidémie et la résistance à l'insuline même chez les non-diabétiques [163, 169, 182, 183, 237]. De plus, il a été constaté que les obèses métaboliquement normaux avaient de plus faibles concentrations de *trans*-Nonachlore que ceux qui étaient métaboliquement anormaux [238]. Par ailleurs les POC, en particulier le DDE, promeuvent le dysfonctionnement des adipocytes en augmentant la libération de la leptine, de la résistine et de l'adiponectine [239]. Notons que le DDT a une action tant anti-androgénique qu'estrogénique et est aussi un génotoxique induisant la production d'enzymes ou de produits toxiques pour l'ADN [240]. Plusieurs autres mécanismes expliquent l'effet obésogène des pesticides [24].

Toutefois l'effet diabétogène des POC va au-delà de leur effet obésogène [169]. La relation entre l'exposition aux POC et le diabète est indépendante de l'obésité même si l'obésité est étroitement associée aux POC sériques.

Au vue de tous ces mécanismes, nous émettons l'hypothèse que l'organisme, pour maintenir son homéostasie, stocke les pesticides dans les tissus adipeux. Pour mieux contrôler leur toxicité, la différenciation et l'augmentation des volumes d'adipocytes sont induits pour contrer les concentrations lors qu'elles s'accroissent. Or l'obésité est un facteur de risque du diabète. Par ailleurs, les taux circulants expliquent de pesticides induisent au niveau des organes les perturbations hormonales, membranaires et intracellulaires qui conduisent au défaut dans le métabolisme glucidique, lipidique et protéiques. L'obésité apparaît alors comme un phénomène d'adaptation biologique de l'organisme humain à la situation de stress et de défense face aux xénobiotiques que sont les pesticides [241, 242].

7.6. Limites de l'étude

La présente étude est de type cas-témoin explorant l'exposition (probablement ancienne) aux POC qu'elle met en relation avec le diabète de type 2 et l'obésité. Cependant les concentrations mesurées ne sont pas exactement le reflet de l'exposition passée lointaine. Les doses internes peuvent avoir subi plusieurs modifications dans le temps selon l'état physiologique du sujet. Chez les femmes, la dose interne peut être réduite grâce à l'allaitement. Les pertes de poids, le type d'alimentation riche ou non en fibre ou en gras, la susceptibilité individuelle, l'activité physique et les variations de poids peuvent influencer la concentration des tissus adipeux en POC [243]. L'appréciation réelle de l'exposition ancienne doit tenir compte non seulement de la concentration sérique actuelle des POC mais aussi de l'historique de vie du sujet, de ses expositions et des facteurs modulant les concentrations

internes. De plus, du fait de l'utilisation du DDT dans d'autres pays du continent africain, une contamination récente des pays qui n'en utilisent pas n'est pas exclue puisque les polluants organiques persistants peuvent être transportés sur de longues distances par l'air et les cours d'eau. Par ailleurs, l'utilisation clandestine des POC n'est pas exclue du fait de la faiblesse des frontières quant au contrôle des produits importés.

Il aurait été judicieux de mesurer les teneurs sériques des autres groupes de pesticides utilisés actuellement dans le pays notamment les organophosphorés, les pyréthriinoïdes, les herbicides, et les acaricides puis d'explorer l'association entre ces produits chimiques et les états métaboliques que nous avons examinés dans notre étude. Par ailleurs, parmi les organochlorés nous avons sélectionné ceux qui étaient les plus fréquemment étudiés et que le laboratoire était capable d'analyser en fonction de son plateau technique.

Notre étude s'est limitée au département Borgou. Aucune information n'existe concernant les niveaux d'exposition dans les autres régions du pays. Nos données n'ont pas pu être comparées à celles d'autres pays africains du fait de l'absence d'études portant sur la détection des taux de pesticides dans la population particulière des diabétiques ou ceux portant d'autres maladies métaboliques. Nos comparaisons n'ont été faites avec des pays dont la configuration géographique, sociodémographique et culturelle diffère nettement de ceux des pays africains. De même les différences dans le capital génétique pourraient influencer la capacité à métaboliser les pesticides. En effet, les sujets ayant une déficience en Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) très fréquemment observé dans les populations noires africaines, présentent une plus grande susceptibilité aux pesticides notamment le DDT [51, 244].

Nous n'avons pas pu démontrer que les concentrations sériques de POC mesurés étaient le reflet de l'utilisation intense de pesticides dans le Borgou. En effet les pesticides utilisés actuellement ne sont pas des POC et les teneurs sériques sont plus faibles chez les agriculteurs contrairement à nos attentes. Ainsi la principale hypothèse qui sous-tendait cette étude selon laquelle la prévalence du diabète est plus élevée au Borgou à cause de l'utilisation intense des pesticides n'a pu être vérifiée. Cette étude a permis de démontrer l'association entre l'exposition antérieure aux POC et le risque de diabète de type mais pour identifier les facteurs qui contribuent à l'augmentation rapide de la prévalence du diabète au Borgou comparativement aux autres régions du pays, d'autres investigations sont nécessaires. Les POC contribuent certes au risque plus élevé de diabète, mais nous soupçonnons que la charge importante de l'ensemble des xénobiotiques auxquels sont soumis les humains de cette région qui est déterminant dans l'évolution rapide du diabète dans la région. Il s'avère donc indispensable de ne pas s'arrêter sur les résultats d'un seul groupe de pesticides mais d'évaluer la répercussion du mélange des principaux xénobiotiques utilisés que sont les pesticides. Tous les groupes de pesticides utilisés pour la culture du coton ainsi que pour d'autres cultures de rente devront donc être considérés. En plus d'autres polluants dont le rôle dans la pathogénicité du diabète est plus ou moins avéré devront aussi être considérés.

Concernant les sources d'exposition non-alimentaire, nous nous sommes limités à ceux qui sont fréquemment décrits dans la littérature. L'exposition professionnelle aurait pu être plus approfondie avec une identification des pesticides utilisés et l'histoire de vie qui permet d'apprécier les facteurs qui auraient pu influencer les concentrations sériques mesurées actuellement. Des précisions sur les pesticides utilisés à domicile auraient été aussi utiles. La

comparaison des taux sériques, reflet de l'exposition passée avec les utilisations actuelles de pesticides paraît aberrante mais il est important de noter les teneurs que nous mesurons sont le témoin d'une exposition à la fois ancienne et actuelle. De plus, la présence de concentration résiduelle de POC dans l'environnement (sol, air, eau, aliments) constitue une source de contamination continue pour la population. Cette exposition se réduirait avec le temps si aucune autre source de contamination récente n'existait mais nous ne sommes pas certains que cela soit le cas actuellement.

Par ailleurs la majorité des sujets de l'étude résident en milieu urbain, ainsi l'exposition professionnelle ainsi que la résidence à proximité des champs traités ont pu être sous-évaluées.

Concernant la source d'eau de boisson, nous n'avons pas pu évaluer la contribution des pratiques inadéquates d'utilisation des contenants de pesticides comme récipient d'eau ou d'autres aliments. La quantité de tabac aurait aussi pu être quantifiée bien que ce soit du tabac local qui est plus prisé ou chiqué que fumé.

Par rapport aux sources d'exposition alimentaire, le faible taux de réponses pour certains items a affaibli la qualité des informations qui en découlent. Toutefois, ces résultats peuvent être considérés comme une base importante qui mérite d'être approfondie par les travaux ultérieurs. Les facteurs pouvant expliquer ce faible taux de réponse sont l'oubli concernant les aliments consommés les jours précédents, la réticence à exposer les habitudes alimentaires de son ménage, par peur d'être considéré comme d'un bon niveau socioéconomique ou trop pauvre. Ce biais de désirabilité et d'omission vient s'ajouter au biais de mémoire. En effet, les informations fournis par les répondants peuvent être entachées d'erreurs liées à la mémoire.

De même les informations fournies sur la consommation, l'approvisionnement et la fréquence de consommation de certains aliments pourraient être entachées de désirabilité avec une surestimation des quantités pour les aliments jugés bons pour la santé ou supposés refléter un niveau socioéconomique élevé.

Par ailleurs, l'association entre ces sources d'exposition alimentaire actuelles et les teneurs sériques témoins d'une exposition ancienne est opportune car ces aliments sont encore contaminés par les quantités résiduelles de POC dans l'environnement. De plus la charge de tous les autres pesticides dans l'environnement interagit avec les POC pour produire des effets divers. Notons, que le questionnaire de fréquence de consommation utilisé a apprécié le nombre de fois que les aliments ont été consommés par jour et le nombre de fois par semaine. Toutefois, certaines réponses étaient vagues comme « rarement », « souvent » et « toujours » ces réponses n'ont pas été prises en compte dans l'analyse. Une quantification de la consommation aurait permis de mieux cerner la contribution des aliments aux taux sériques de pesticides.

Du fait que la mesure des teneurs sériques est transversale, aucune relation de causalité ne peut d'ailleurs être établie.

Par ailleurs, en raison de la multiplicité des contaminants auxquels est soumis chaque individu, de la diversité des matières actives des pesticides et d'autres polluants organiques et enfin en raison de l'interaction potentielle entre ces divers produits, les effets mesurés pour chacun des quatre POC peuvent avoir été modulés par les autres polluants. De plus, les

pesticides utilisés actuellement ont peu de lien avec les POC maintenant interdits, en raison de leur plus faible rémanence.

Nous n'avons pas ajusté nos résultats concernant la relation entre le diabète et les concentrations de POC ni pour l'apport ni pour la dépense énergétique. Nous estimons toutefois que les différents indicateurs d'obésité font état du bilan quantitatif des apports et dépenses énergétiques.

Par ailleurs, la mesure des pesticides ne s'est faite que dans le sérum. Nous n'avons pas pu mesurer la concentration des pesticides dans le sol et dans les aliments afin de déterminer le niveau effectif d'exposition actuelle. L'exploration des sources d'exposition en relation avec les concentrations sériques de pesticides à l'aide du questionnaire ne permet qu'une approximation de l'exposition réelle. Les analyses sont basées sur les réponses des participants sans qu'aucune vérification n'ait été faite pour vérifier l'exactitude des sources d'exposition mentionnées par les sujets. Par ailleurs les nombreuses données manquantes sur la fréquence de consommation de certains aliments ne permet pas d'énoncer des conclusions formelles quant à la relation éventuelle entre la fréquence de consommation des certains aliments et les concentrations sériques de pesticides. Nous n'avons pas pu identifier les aliments qui prédisent le mieux les concentrations de pesticides.

Nous n'avons pas exploré la relation entre les dyslipidémies, la résistance à l'insuline et les concentrations de POC en relation avec le diabète. Ces analyses seront faites et publiées ultérieurement.

Nous n'avons pas non plus distingué le niveau de risque chez des sujets ayant des conditions particulières en dehors du statut de diabète comme les personnes mal nourries, chez les personnes sans ou avec des complications du diabète (notamment les maladies cardiovasculaires, les neuropathies, les néphropaties et les rétinopathies) ou chez les personnes immunosupprimées. Très peu d'études existent en la matière, toutefois Lee et al. ont montré que l'exposition antérieure aux POC est associée à un risque plus élevé de neuropathie périphérique tant chez les intolérants au glucose que chez les diabétiques. Le niveau de risque ne diffère pas d'après l'information disponible dans un ou l'autre des groupes [11-17].

Notre étude ne permet pas d'élucider les interrelations complexes entre les teneurs sériques et les divers facteurs de risque du diabète ainsi que les facteurs sociodémographiques et économiques que nous avons étudié. Ces interrelations méritent une attention particulière afin de mieux cerner la contribution des pesticides ou de tout autre xénobiotique dans le développement des maladies métaboliques.

Les résultats de notre étude ne peuvent être extrapolés à toute la région du Borgou mais uniquement aux diabétiques puisque la sélection des sujets a été centrée sur le statut de diabète.

VIII. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Conclusion

Au terme de cette étude, nous retenons que les habitants de la région du Borgou présentent de fortes concentrations sériques de DDT, ce qui, par ricochet, signifie que la région est encore contaminée aux POC. L'exposition est ancienne relative aux quantités résiduelles dans l'environnement et la chaîne trophique du fait de l'utilisation antérieure dans le domaine de l'agriculture et la santé publique, mais elle est probablement aussi actuelle et mérite une attention particulière. Cette exposition aux POC, notamment les métabolites du DDT a augmenté de deux à trois fois la probabilité d'avoir le diabète de type 2 et de trois à cinq fois la probabilité d'être obèse. L'obésité est autant un espace sécuritaire de stockage des POC, qu'elle pourrait être considérée comme une conséquence de l'exposition aux POC tout en étant un facteur de risque de diabète. L'obésité abdominale et l'IMC sont plus constamment associés aux POC sériques que le pourcentage de masse grasse. Les facteurs socioéconomiques associés à ces teneurs sériques de POC sont le niveau d'éducation élevé, un meilleur revenu et la résidence en milieu urbain.

Les sources d'exposition non alimentaire associées aux concentrations élevées des quatre POC détectés étaient la consommation de tabac local, ainsi qu'une exposition professionnelle mixte (primaire et secondaire). Les sources d'exposition alimentaire sont d'une part le fait d'acheter les denrées alimentaire en opposition à l'autoproduction et d'autre part, la fréquence de consommation de plusieurs groupes d'aliments. Les fréquences de consommation du poisson, des légumes, du fromage et de légumineuses (nééré, soya, voandzou et nééré) sont corrélées avec les teneurs sériques de POC.

Cette étude est la première en Afrique à rapporter la relation entre l'exposition aux pesticides et le risque de diabète de type 2. Ces données contribuent à accroître l'évidence scientifique concernant cette association en apportant pour la première fois des informations sur le risque métabolique associé aux pesticides dans une population noire africaine. Elle contribue à attirer l'attention des scientifiques sur l'exploration des facteurs émergents de risque pour les maladies chroniques, notamment les maladies métaboliques en Afrique au sud du Sahara.

Cette étude a plusieurs implications en santé publique et en nutrition. Elle fait ressortir l'intérêt d'explorer l'effet des facteurs environnementaux dans le développement de certaines maladies chroniques en forte progression surtout dans les pays en développement afin d'en freiner l'évolution. L'étude fournit des informations pertinentes permettant aux autorités du Bénin de réduire l'utilisation des pesticides. Bien que la présente étude n'ait pas porté sur les pesticides utilisés actuellement, les résultats montrent que l'utilisation des pesticides contribue à accroître le risque des maladies et facteurs de risque cardiométabolique. En plus, les données de la littérature montrent que les autres groupes de pesticides actuellement utilisés au Bénin induisent aussi l'intolérance au glucose voire, le diabète et d'autres maladies métaboliques.

Les résultats de cette étude seront restitués aux autorités nationales serviront donc au plaidoyer auprès d'eux en vue de mieux orienter les interventions de prévention de maladies et d'éducation en santé environnementale ainsi que de gestion de risque en matière d'agriculture. Toute action visant à atténuer ces deux importants problèmes de santé publique que sont l'obésité et le diabète ne peut occulter la contribution des pesticides et devra s'orienter vers la réduction de leur utilisation ou du moins le contrôle de leur utilisation. Une meilleure

orientation des décisions politiques et économiques concernant l'utilisation des pesticides vers des choix judicieux et éclairés par la recherche, permettra de prévoir et réduire les effets néfastes à long terme pour les populations particulièrement dans le contexte africain. Les actions ciblant la réduction de l'exposition alimentaire par une utilisation modérée et responsable des pesticides et la promotion de l'autoproduction de certains aliments permettront de réduire à la fois le risque d'exposition et l'obésité qui favorise tant le stockage des pesticides que la survenue du diabète surtout en milieu urbain.

Perspectives

Au terme de cette étude, plusieurs perspectives peuvent s'entrevoir. En premier lieu, nous projetons d'analyser les données relatives aux fractions lipidiques et à l'insulinémie afin de continuer à explorer les autres facteurs de risque cardiométabolique associés à l'exposition aux POC que sont les dyslipidémies, la résistance à l'insuline, ainsi que l'hypertension artérielle.

De futures recherches pourraient s'orienter vers l'étude de l'effet sur le risque de diabète du mélange de l'ensemble des pesticides et autres polluants persistants ou non auxquels sont exposés les habitants du Borgou. Nous émettons l'hypothèse que c'est l'effet conjoint de tous ces polluants qui influence la progression rapide de la prévalence du diabète dans cette région. La comparaison des données du Borgou avec celles des autres régions (cotonnières ou non) du pays permettra de vérifier cette hypothèse.

Une adaptation du questionnaire en tenant compte du nom des pesticides utilisés, de l'historique de vie (allaitement, perte et prise de poids, maladies etc..) et l'historique concernant l'utilisation des pesticides s'avère nécessaire pour appréhender les fluctuations potentielles qui auraient pu influencer dans le temps, les taux sériques actuels que nous mesurons lorsque nous explorons une exposition ancienne.

Une étude plus approfondie sur les aliments que nous avons identifiés comme associés à de fortes teneurs de POC, de même que la quantification de la consommation permettra d'identifier les aliments qui prédisent mieux les teneurs sériques de POC. La consommation alimentaire en milieu urbain mérite d'être approfondie afin de mieux cerner les facteurs qui expliquent que les aliments achetés en milieu urbain soit une source plus importante de contamination.

La seule recommandation que l'on peut formuler à la suite de cette étude est de réduire l'exposition aux pesticides mais il nous apparaît fort utile d'explorer par des interventions ciblées, les facteurs qui, selon la littérature, contribuent à l'élimination des pesticides de l'organisme tels que la diète riche en fibre, l'activité physique et l'amélioration de la flore intestinale afin de réduire le risque de diabète dans cette population.

De plus les interventions efficaces portant sur l'éducation de la population en vue d'encourager les bonnes pratiques d'utilisation des pesticides pour réduire la contamination et la promotion des alternatives aux pesticides seront aussi à explorées.

Bibliographie

1. Ginter E, Simko, V. Diabetes type 2 pandemic in 21st century. *Bratisl Lek Listy*. 2010;111(3):134-7.
2. Sicree RS, J. , Zimmet, P. Baker. . The Global Burden: Diabetes and Impaired Glucose Tolerance. *IDF Diabetes Atlas fourth edition*. 2010:1-105.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.
4. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4-14.
5. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 for the IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;103(2):137–49.
6. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(3):311-21.
7. Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2013 for the IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;S0168-8227(13):00384-7.
8. International Diabetes Federation, rédacteur. *IDF Diabetes Atlas 6th edition*. Belgium: International Diabetes Federation,; 2013.
9. Kengne AP, June-Rose McHiza Z, Amoah AG, Mbanya JC. Cardiovascular diseases and diabetes as economic and developmental challenges in Africa. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;56(3):302-13.
10. Kengne AP, Sobngwi E, Echouffo-Tcheugui JB, Mbanya JC. New insights on diabetes mellitus and obesity in Africa-Part 2: prevention, screening and economic burden. *Heart*. 2013;99(15):1072-7.
11. Kirigia JM, Sambo HB, Sambo LG, Barry SP. Economic burden of diabetes mellitus in the WHO African region. *BMC Int Health Hum Rights*. 2009;9(6):1-12.
12. Mbanya JC, Mbanya D. Diabetes cost in sub-Saharan Africa. *J Cardiovasc Risk*. 2003;10(3):191-3.
13. Akossou-Zinsou SY, Amedegnato, M.D. Cout direct de ls prise en charge des diabétiques hospitalisés à Lomé (Togo). *Diabetes and métamolisme (Paris)*. 2001;27:709-10.
14. Ankotche A, Binan, Y., Leye, A., Biekre, A.R., Adoueni , V., Toutou, T., Lokrou, A. Graves conséquences du coût financier du diabète sur sa prise en charge, en dehors des complications, en Afrique sub-saharienne : l'exemple de la Côte-d'Ivoire. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2009;3(1):100-5.
15. Zhang P, Zhang X, Brown J, Vistisen D, Sicree R, Shaw J, et al. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(3):293-301.
16. Tuei VC, Maiyoh GK, Ha CE. Type 2 diabetes mellitus and obesity in sub-Saharan Africa. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26:433-45.
17. Cheng CY, Reich D, Haiman CA, Tandon A, Patterson N, Elizabeth S, et al. African ancestry and its correlation to type 2 diabetes in African Americans: a genetic admixture analysis in three U.S. population cohorts. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e32840.

18. Levitt NS. Diabetes in Africa: epidemiology, management and healthcare challenges. *Heart*. 2008;94(11):1376-82.
19. Levitt NS, Steyn K, Lambert EV, Reagon G, Lombard CJ, Fourie JM, et al. Modifiable risk factors for Type 2 diabetes mellitus in a peri-urban community in South Africa. *Diabet Med*. 1999;16(11):946-50.
20. Hu FB, van Dam RM, Liu S. Diet and risk of Type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia*. 2001;44(7):805-17.
21. Osei K, Schuster DP, Amoah AG, Owusu SK. Diabetes in Africa. Pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus in sub-Saharan Africa: implications for transitional populations. *J Cardiovasc Risk*. 2003;10(2):85-96.
22. Delisle H. Early nutritional influences on obesity, diabetes and cardiovascular disease risk. International Workshop, Universite de Montreal, June 6-9, 2004. *Matern Child Nutr*. 2005;1(3):128-9.
23. Lubrano C, Genovesi G, Specchia P, Costantini D, Mariani S, Petrangeli E, et al. Obesity and metabolic comorbidities: environmental diseases? *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013(2013):9.
24. Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR, Gallo MA. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a national toxicology program workshop review. *Environ Health Perspect*. 2012;120(6):779-89.
25. Taylor KW, Novak RF, Anderson HA, Birnbaum LS, Blystone C, Devito M, et al. Evaluation of the association between persistent organic pollutants (POPs) and diabetes in epidemiological studies: A national toxicology program workshop review. *Environ Health Perspect*. 2013;121(7):774-83.
26. Howard SG, Heindel JJ, Thayer KA, Porta M. Environmental pollutants and beta cell function: Relevance for type 1 and gestational diabetes. *Diabetologia*. 2011;54(12):3168-9.
27. Cicolella A, Nalbone, G., Laot-Cabon, S. Évaluation du lien entre environnement chimique, obesite et diabete (Projet ECOD) [En ligne]. France: Réseau Environnement Santé; 2012 [cité le 23.08.2012]. Disponible: http://reseau-environnement-sante.fr/wp-content/uploads/2012/03/Rapport_ECOD_VF1.pdf
28. Beard J, Sladden T, Morgan G, Berry G, Brooks L, McMichael A. Health impacts of pesticide exposure in a cohort of outdoor workers. *Environ Health Perspect*. 2003;111(5):724-30.
29. Houinato D, Segnon-Agueh J, Djrolo F, Djigbenoude O. Rapport final de l'enquête STEPS au Bénin [En ligne]. Cotonou: Programme National de Lutte contre les Maladies Non Transmissibles et Organisation Mondiale de la santé; 2007 [cité le 04.01.2010]. Disponible: http://www.who.int/chp/steps/2008_STEPS_Report_Benin.pdf
30. Ministère de l'Environnement et de la protection de la Nature (a). Rapport national profil national. Bénin2004. p. 116.
31. Centre International pour la Fertilité des Sols et le Développement Agricole IFDC. L'État du Marché des Intrants Agricoles au Bénin. 2004.
32. Association interprofessionnelle du coton. Plan de campagne agricole cotonnière 2008-2009 et perspectives 2009-2010. Cotonou-Bénin: Ministère de l'agriculture de l'élevage et de la pêche; 2008. p. 64.
33. Organisation mondiale de la santé. Principes directeurs pour la gestion des pesticides utilisés en santé publique dans la région africaine de l'OMS. 2011. p. 62.

34. Yu SJ. The toxicology and Biochemistry of pesticides. New-York: CRC press; 2008. 276 p.
35. Benzine M. Les pesticides, toxicité, résidus et analyse. Les technologies de laboratoire [En ligne]. 2006 [cité:[18-23 pp.]]. Disponible: <http://www.technolabo.ma/TL0-2.pdf>
36. Krieger IR, rédacteur. Handbook of pesticide toxicology: Principles. 2nde éd: Academic Press; 2001.
37. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2007;298(22):2654-64.
38. ACTA. Index phytosanitaire 2011. France: ACTA; 2010. 900 p.
39. European Chemical Agency. Information on Registered Substances [En ligne]. ECHA; 2011 [cité le 10.04.2011 2011]. Disponible: <http://apps.echa.europa.eu/registered/registered-sub.aspx#phasein>
40. Nabornne J-F. Sang pour sang toxique. Vergèze (France): Thierry Souccar Éditions; 2010. 255 p.
41. Dion S. Guide de classement des ingrédients actifs par groupe chimique. Québec-Canada: Ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs; 2007. 35 p.
42. Rappe A. Pesticides et santé. Bruxelles: Association Pharmaceutique Belge; 1992. 383 p.
43. Stenersen J. Chemical pesticides: mode of action and toxicology. Florida: CRC press; 2004. 276 p.
44. Ott WR, Steinemann AC, Wallace LA. Exposure analysis. New-York: CRC Press, Taylor and Francis Group; 2007. 533 p.
45. Convention de Rotterdam sur la procédure de consentement préalable en connaissance de cause applicable à certains produits chimiques et pesticides dangereux qui font l'objet d'un commerce international., (2002).
46. The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2009., (2010).
47. Kimura Y, Nagata Y, Bryant CW, Buddington RK. Nondigestible oligosaccharides do not increase accumulation of lipid soluble environmental contaminants by mice. J Nutr. 2002;132(1):80-7.
48. Jorgensen H, Knudsen KE, Lauridsen C. Influence of different cultivation methods on carbohydrate and lipid compositions and digestibility of energy of fruits and vegetables. J Sci Food Agric. 2012;92(14):2876-82.
49. Kenyon EM, Hughes MF, Levander OA. Influence of dietary selenium on the disposition of arsenate in the female B6C3F1 mouse. J Toxicol Environ Health. 1997;51(3):279-99.
50. Heath DF, Vandekar M. Toxicity and Metabolism of Dieldrin in Rats. Br J Ind Med. 1964;21:269-79.
51. Hayes JJW, Laws JRE, rédacteurs. Handbook of pesticide toxicology: classes of pesticides: Academic Press; 1991.
52. United Nations Environment Programme. The text of the Stockholm Convention. Stockholm: January 09Th 2011 2001.
53. Watts M. Time to act on endosulfan. Pesticide News. 2008;81:1-3.
54. Leduc DH. La contamination des aliments. Québec: Modulo Editeur; 1991. 248 p.

55. Testud F, Grillet, J-P. Produits phytosanitaires: intoxications aiguës et risques professionnels. ESKAe éd. Paris 2007. 431 p.
56. Baldi I, Lebailly P, Jean S, Rougetet L, Dulaurent S, Marquet P. Pesticide contamination of workers in vineyards in France. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2006;16(2):115-24.
57. Matthews GA. Pesticides, Health, safety and environnement. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. 235 p.
58. Franklin CA, Worgan, John.P. Occupationnal and residential exposure assessment for pesticides. London 2005.
59. Leduc DH. Echec à la contamination des aliments. Québec: Modulo Editeur; 2000. 164 p.
60. Deutch B, Pedersen HS, Asmund G, Hansen JC. Contaminants, diet, plasma fatty acids and smoking in Greenland 1999-2005. *Sci Total Environ*. 2007;372(2-3):486-96.
61. Baldi I, Mohammed-Brahim B, Brochard P, Dartigues JF, Salamon R. [Delayed health effects of pesticides: review of current epidemiological knowledge]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1998;46(2):134-42.
62. Andreotti G, Freeman LE, Hou L, Coble J, Rusiecki J, Hoppin JA, et al. Agricultural pesticide use and pancreatic cancer risk in the Agricultural Health Study Cohort. *Int J Cancer*. 2009;124(10):2495-500.
63. Steenland K, Nowlin S, Palu S. Cancer incidence in the National Health and Nutrition Survey I. Follow-up data: diabetes, cholesterol, pulse and physical activity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1995;4(8):807-11.
64. Zober A, Ott MG, Messerer P. Morbidity follow up study of BASF employees exposed to 2,3,7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) after a 1953 chemical reactor incident. *Occup Environ Med*. 1994;51(7):479-86.
65. Garry VF, Harkins ME, Erickson LL, Long-Simpson LK, Holland SE, Burroughs BL. 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 3:441-9.
66. Steenland K, Piacitelli L, Deddens J, Fingerhut M, Chang LI. Cancer, heart disease, and diabetes in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(9):779-86.
67. Steenland K, Cedillo L, Tucker J, Hines C, Sorensen K, Deddens J, et al. Thyroid hormones and cytogenetic outcomes in backpack sprayers using ethylenebis(dithiocarbamate) (EBDC) fungicides in Mexico. *Environ Health Perspect*. 1997;105(10):1126-30.
68. Saldana TM, Basso O, Baird DD, Hoppin JA, Weinberg CR, Blair A, et al. Pesticide exposure and hypertensive disorders during pregnancy. *Environ Health Perspect*. 2009;117(9):1393-6.
69. Saldana TM, Basso O, Hoppin JA, Baird DD, Knott C, Blair A, et al. Pesticide exposure and self-reported gestational diabetes mellitus in the Agricultural Health Study. *Diabetes Care*. 2007;30(3):529-34.
70. Desmots S, Brulez, C., Lemazurier, E. Perturbateurs de la fonction endocrinienne et santé : un point non exhaustif sur les connaissances. *Environnement, risque et santé*. 2005;4(3):195-204.
71. Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:135-62.

72. Meeker JD. Exposure to environmental endocrine disrupting compounds and men's health. *Maturitas*. 2010;66(3):236-41.
73. Meeker JD, Hauser R. Exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and male reproduction. *Syst Biol Reprod Med*. 2010;56(2):122-31.
74. Meeker JD, Maity A, Missmer SA, Williams PL, Mahalingaiah S, Ehrlich S, et al. Serum Concentrations of Polychlorinated Biphenyls (PCBs) in Relation to in Vitro Fertilization (IVF) Outcomes. *Environ Health Perspect*. 2011;119(7):1010-16.
75. Hotchkiss AK, Rider CV, Blystone CR, Wilson VS, Hartig PC, Ankley GT, et al. Fifteen years after "Wingspread"--environmental endocrine disrupters and human and wildlife health: where we are today and where we need to go. *Toxicol Sci*. 2008;105(2):235-59.
76. Ross MH, Bras G. Lasting influence of early caloric restriction on prevalence of neoplasms in the rat. *J Natl Cancer Inst*. 1971;47(5):1095-113.
77. Guengerich FP. Influence of nutrients and other dietary materials on cytochrome P-450 enzymes. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(3 Suppl):651s-8s.
78. Nakashima Y, Ikegami S. High-fat diet enhances the accumulation of hexachlorobenzene (HCB) by pregnant rats during continuous exposure to HCB. *J Agric Food Chem*. 2003;51(6):1628-33.
79. Umegaki K, Ikegami S. Feeding fish oil to rats accelerates the metabolism of hexachlorobenzene. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1998;44(2):301-11.
80. Umegaki K, Ikegami S, Ichikawa T. Fish oil enhances pentachlorobenzene metabolism and reduces its accumulation in rats. *J Nutr*. 1995;125(1):147-53.
81. Boyd EM, Krijnen CJ. Dietary protein and DDT toxicity. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1969;4(5):256-61.
82. Chevrier J, Dewailly E, Ayotte P, Mauriege P, Despres JP, Tremblay A. Body weight loss increases plasma and adipose tissue concentrations of potentially toxic pollutants in obese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(10):1272-8.
83. Imbeault P, Chevrier J, Dewailly E, Ayotte P, Despres JP, Mauriege P, et al. Increase in plasma pollutant levels in response to weight loss is associated with the reduction of fasting insulin levels in men but not in women. *Metabolism*. 2002;51(4):482-6.
84. Ahouangninou C. Évaluation des risques sanitaires et environnementaux des pratiques phytosanitaires des producteurs maraîchers dans la commune rurale de Tori-Bossito (Sud-Bénin). *Cahiers Agricultures*. 2011;20(3):216-22.
85. Hinson AV, Dedjan H, Fayomi BE. Biomarkers, clinical and behavioural indicators of pesticide exposure at community level. *Afr Newslett on Occup Health and Safety* 2007;17:14-6.
86. Lee DH, Lee I-K, Song K, Steffes M, Toscano W, Baker BA, et al. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1638-44.
87. Préfecture du Borgou et de l'Alibori. Tableau de bord social 2007 des départements du Borgou et de l'Alibori [En ligne]. Parakou-Bénin: Ministère de la décentralisation, de la gouvernance locale, de l'administration et de l'aménagement du territoire 2008 [cité le 15.01.2014]. Disponible: http://www.decentralisation-benin.org/IMG/pdf_TABLEAU_DE_BORD_SOCIAL_TBS_2007_DES_DEPARTEMENTS_DU_BORGOU_ET_DE_L_ALIBORI.pdf

88. Direction Départementale de la Santé du Borgou et de l'Alibori. *Annuaire des statistiques sanitaires 2011* [En ligne]. Ministère de la santé; 2011 [cité le 15.01.2014]. Disponible: http://www.beninsante.bj/documents/DDS_BA/annuaire_statistiques_2011_des_departements_du_borgou_alibori.pdf
89. Ministère de l'environnement et la protection de la nature. Programme d'action national d'adaptation aux changements climatiques du Bénin (PANAana-Bénin). Dans: *Convention-cadre des nations unies sur les changements climatiques*, rédacteur. 2008. p. 81.
90. Djrolo F, Amoussou-Guenou KD, Zannou DM, Houinato D, Ahouandogbo F, Hougbe F. Prévalence du diabète sucré au Bénin. *Louvain Med.* 2003;122:S256-S60.
91. République du Bénin. *Analyse Globale de la Vulnérabilité, de la Sécurité Alimentaire et de la Nutrition (AGVSAN)*. Programme Alimentaire Mondial, Service de l'Analyse de la Sécurité Alimentaire (VAM); 2008. p. 146.
92. Agbota A, Mahy L, Hessou DJ. *Plan stratégique de développement de l'alimentation et de la nutrition partie A : Diagnostic de la situation nutritionnelle*. Cotonou - Bénin: Core group et Banque mondiale; 2009. p. 145.
93. Delisle H, Ntandou-Bouzitou G, Agueh V, Sodjinou R, Fayomi B. Urbanisation, nutrition transition and cardiometabolic risk: the Benin study. *Br J Nutr.* 2012;107(10):1534-44.
94. Institut National de la Statistique et de l'Analyse Économique *Enquête démographique et de santé (EDSB-III) Bénin*. Bénin2007. p. 512.
95. Agbohessi TP, Toko II, Kestemont P. État des lieux de la contamination des écosystèmes aquatiques par les pesticides organochlorés dans le Bassin cotonnier béninois. *Cah Agric* 2012;21(1):46-56.
96. Pazou EY, Laleye P, Boko M, van Gestel CA, Ahissou H, Akpona S, et al. Contamination of fish by organochlorine pesticide residues in the Oueme River catchment in the Republic of Benin. *Environ Int.* 2006;32(5):594-9.
97. Assogba-Komlan F, Anihouvi P, Achigan E, Sikirou R, Boko A, Adje C, et al. Pratiques culturelles et teneur en éléments anti nutritionnels (nitrates et pesticides) du *Solanum macrocarpum* au sud du Bénin. *African Journal of Food, Agriculture, Nutrition and Development* [En ligne]. 2007 [cité; 7(4):[1-21 pp.]. Disponible: <http://www.ajfand.net/Volume7/No4/Assogba-IPGRI2-3.pdf>
98. Okoumassoun LE, Brochu C, Deblois C, Akponan S, Marion M, Averill-Bates D, et al. Vitellogenin in tilapia male fishes exposed to organochlorine pesticides in Oueme River in Republic of Benin. *Sci Total Environ.* 2002;299(1-3):163-72.
99. Dahou PD. Bénin-Projet de diversification et de compétitivité de l'agriculture (évaluation environnementale) : Plan de gestion des pestes et pesticides du PADA. Benin: Ministère de l'agriculture, de l'élevage et de la pêche (MAEP), 2010. Rapport no.: E2614.
100. Djibril I, Worou TC, Abdou A, Mama-Issa S, Gounou AS. Aspects institutionnels, politiques, réglementaires relatifs aux polluants organiques persistants. Cotonou-Bénin: Ministère de l'environnement, de l'habitat et de l'urbanisme 2004.
101. Commission chargée de la définition du cadre général d'approvisionnement des producteurs en intrants coton. Conditions de sélection des sociétés pour la fourniture des intrants coton: campagne 2009-2010. Bénin: Commission chargée de la définition du cadre général d'approvisionnement des producteurs en intrants coton; 2009. p. 28.

102. Ministère de l'Environnement et de la Protection de la nature. Plan national de mise en oeuvre de la convention de Stockholm: polluants organiques persistants. Bénin: MEPN; 2007. p. 134.
103. Akogbeto MC, Djouaka R, Noukpo H. Use of agricultural insecticides in Benin. *Bull Soc Pathol Exot.* 2005;98(5):400-5.
104. Akogbeto MC, Padonou GG, Gbenou D, Irish S, Yadouleton A. Bendiocarb, a potential alternative against pyrethroid resistant *Anopheles gambiae* in Benin, West Africa. *Malar J.* 2010;9:204.
105. Manigui SA, Tanga YB, Saizonou SE, Vodouhe SD, Kintossou E, Idrissou L. Rapport de mission inventaire des pesticides polluants organiques persistants (POPs) au Bénin. Bénin: 2004.
106. Bernstorff A, Stairs K. POPs in Africa: Hazardous Waste Trade 1980 - 2000 -Obsolete Pesticide Stockpiles. A Greenpeace Inventory. Johannesburg, South Africa: Greenpeace International; 2000. 20-4 p.
107. Pesticide Action Network United Kingdom (PAN-UK) Living with poison – pesticides in West African cotton growing. *Pesticides News* N° 74 [En ligne]. 2011-05-03 2006 [cité:[17-9 pp.]. Disponible: <http://www.pan-uk.org/pestnews/Contents/pn74.html>
108. Tovignan S, Vodouhê D, Dinham B. Cotton pesticides cause more deaths in Benin. *Pesticide News.* 2001;52:12-4.
109. OBEPAP (Organisation Béninoise Pour la Promotion de l'Agriculture Biologique). Identification des problèmes sanitaires et environnementaux liés aux POPs au Bénin. Cotonou: Réseau international pour l'élimination des POPs (IPEN), 2006.
110. Pazou EY, Boko M, van Gestel CA, Ahissou H, Laleye P, Akpona S, et al. Organochlorine and organophosphorous pesticide residues in the Oueme River catchment in the Republic of Benin. *Environ Int.* 2006;32(5):616-23.
111. Rosendahl I, Laabs V, Atcha-Ahowe C, James B, Amelung W. Insecticide dissipation from soil and plant surfaces in tropical horticulture of southern Benin, West Africa. *J Environ Monit.* 2009;11(6):1157-64.
112. Akogbeto MC, Djouaka RF, Kinde-Gazard DA. Screening of pesticide residues in soil and water samples from agricultural settings. *Malar J.* 2006;5:22.
113. Motala AA, Omar MA, Pirie FJ. Diabetes in Africa. Epidemiology of type 1 and type 2 diabetes in Africa. *J Cardiovasc Risk.* 2003;10(2):77-83.
114. Ntow WJ, Tagoe LM, Drechsel P, Kelderman P, Gijzen HJ, Nyarko E. Accumulation of persistent organochlorine contaminants in milk and serum of farmers from Ghana. *Environ Res.* 2008;106(1):17-26.
115. WHO. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. WHO Press. 2006:52.
116. D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, Jacobs E, Kuwa K, Kulpmann WR, et al. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose (abbreviated). *Clin Chem.* 2005;51(9):1573-6.
117. Mitchikpè CE, Atégbo E-AD, Fanou AJ, Nago CM. Consommation alimentaire des ménages urbains au Bénin [En ligne]. Cotonou: Alimentation, innovations et savoir-faire agroalimentaires en Afrique de l'Ouest (Alisa); [cité le 02.03.2014]. Disponible: <http://www.hubrural.org/Benin-Consommation-alimentaire-des.html>

118. Mitchikpe CE, Dossa RA, Ategbro EA, Van Raaij JM, Kok FJ. Seasonal variation in food pattern but not in energy and nutrient intakes of rural Beninese school-aged children. *Public Health Nutr.* 2009;12(3):414-22.
119. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
120. Motala AA, Esterhuizen T, Pirie FJ, Omar MA. The prevalence of metabolic syndrome and determination of the optimal waist circumference cutoff points in a rural South african community. *Diabetes Care.* 2011;34(4):1032-7.
121. Ulijaszek SJ, Henneberg M, Henry CJ. One reason why waist-to-height ratio is usually better related to chronic disease risk and outcome than body mass index. *Int J Food Sci Nutr.* 2013;64(3):269-73.
122. Savva SC, Lamnisis D, Kafatos AG. Predicting cardiometabolic risk: waist-to-height ratio or BMI. A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:403-19.
123. Dirinck E, Jorens PG, Covaci A, Geens T, Roosens L, Neels H, et al. Obesity and persistent organic pollutants: possible obesogenic effect of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(4):709-14.
124. Swanson B, Keithley JK. Bioelectrical impedance analysis (BIA) in HIV infection: principles and clinical applications. *J Assoc Nurses AIDS Care.* 1998;9(1):49-54.
125. Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. *Am J Clin Nutr.* 1996;64(3 Suppl):436S-48S.
126. Sun G, French CR, Martin GR, Younghusband B, Green RC, Xie YG, et al. Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of percentage body fat in a large, healthy population. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(1):74-8.
127. Jaffrin MY. Body composition determination by bioimpedance: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(5):482-6.
128. Jaffrin MY, Morel H. Extracellular volume measurements using bioimpedance spectroscopy-Hanai method and wrist-ankle resistance at 50 kHz. *Med Biol Eng Comput.* 2009;47(1):77-84.
129. Sun SS, Chumlea WC, Heymsfield SB, Lukaski HC, Schoeller D, Friedl K, et al. Development of bioelectrical impedance analysis prediction equations for body composition with the use of a multicomponent model for use in epidemiologic surveys. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(2):331-40.
130. Sunaga T, Ikehira H, Furukawa S, Tamura M, Yoshitome E, Obata T, et al. Development of a dielectric equivalent gel for better impedance matching for human skin. *Bioelectromagnetics.* 2003;24(3):214-7.
131. Jackson AS, Stanforth PR, Gagnon J, Rankinen T, Leon AS, Rao DC, et al. The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: The Heritage Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(6):789-96.

132. Kobiane J-F. Habitat et biens d'équipement comme indicateurs de niveau de vie des ménages : bilan méthodologique et application à l'analyse de la relation pauvreté scolarisation. *African Population Studies* 2004;19(2SA):265-83.
133. Higgs N. Measuring socio-economic Status: A discussion and comparison of methods or letting the gini out of the bottle plus some thoughts on well-Being. [En ligne]. Johannesburg.: Research Surveys (Pty) Ltd. ; 2002 [cité le 04.07.2013]. Disponible: http://www.researchsurveys.co.za/papers/samra/02_gini.htm
134. Shavers VL. Measurement of socioeconomic status in health disparities research. *J Natl Med Assoc.* 2007;99(9):1013-23.
135. United Nations General Assembly. Political declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases [En ligne]. USA: United Nations; 2011 [cité le 12-07-2012]. Disponible: http://www.who.int/nmh/events/un_ncd_summit2011/political_declaration_en.pdf
136. Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):150-60.
137. Morgan DP, Lin LI, Saikaly HH. Morbidity and mortality in workers occupationally exposed to pesticides. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1980;9(3):349-82.
138. Swaminathan K. Pesticides and human diabetes: a link worth exploring? *Diabet Med.* 2013;30(11):1268-71.
139. Ha MH, Lee, D. H., Jacobs, D. R. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and self-reported cardiovascular disease prevalence: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Environ Health Perspect.* 2007;115(8):1204-9.
140. Ha MH, Lee DH, Son HK, Park SK, Jacobs DR, Jr. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and prevalence of newly diagnosed hypertension: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *J Hum Hypertens.* 2009;23(4):274-86.
141. Lind L, Lind PM. Can persistent organic pollutants and plastic-associated chemicals cause cardiovascular disease? *J Intern Med.* 2012;271(6):537-53.
142. Mostafalou S, Abdollahi M. The Role of Environmental Pollution of Pesticides in Human Diabetes. *International Journal of Pharmacology.* 2012;8(2):139-40.
143. Everett CJ, Matheson EM. Pesticide Exposure and Diabetes. Dans: Editor-in-Chief:Jerome ON, rédacteur. *Encyclopedia of Environmental Health.* Burlington: Elsevier; 2011. p. 407-11.
144. Donato F, Zani C. [Chronic exposure to organochlorine compounds and health effects in adults: diabetes and thyroid diseases]. *Ann Ig.* 2010;22(3):185-98.
145. Montgomery MP, Kamel F, Saldana TM, Alavanja MC, Sandler DP. Incident diabetes and pesticide exposure among licensed pesticide applicators: Agricultural Health Study, 1993-2003. *Am J Epidemiol.* 2008;167(10):1235-46.
146. Azandjeme CS, Bouchard M, Fayomi B, Djrolo F, Houinato D, Delisle H. Growing burden of diabetes in sub- saharan Africa: contribution of pesticides ? *Curr Diabetes Rev.* 2013;9(6):437-49.
147. Spencer SJ. Early life programming of obesity: the impact of the perinatal environment on the development of obesity and metabolic dysfunction in the offspring. *Curr Diabetes Rev.* 2012;8(1):55-68.

148. Reigart JR, Roberts JR. Pesticide in children. *Pediatr Clin North Am.* 2001;48(5):1185-98.
149. La Merrill M, Birnbaum LS. Childhood obesity and environmental chemicals. *Mt Sinai J Med.* 2011;78(1):22-48.
150. Azandjeme CS, Delisle H, Fayomi B, Ayotte P, Djrolo F, Houinato D, et al. High serum organochlorine pesticide concentrations in a cotton producing area of Benin Republic (West Africa). *Environment International.* 2014;69 1-8.
151. Institut National de la Statistique et de l'Analyse Economique (INSAE). Cahier des villages et quartiers de ville Département du BORGOU [En ligne]. Cotonou-Bénin: INSAE, RGPH3 2002; Mai 2004 [cité le 13.03.2014]. Disponible: <http://www.insae-bj.org/recensement-population.html>
152. Patterson DGJ, Isaacs SG, Alexander LR, Turner WE, Hampton L, Bernert JT, et al. Determination of specific polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in blood and adipose tissue by isotope dilution-high-resolution mass spectrometry. *IARC Sci Publ.* 1991;108:299-342.
153. Akins JR, Waldrep K, Bernert JTJ. The estimation of total serum lipids by a completely enzymatic 'summation' method. *Clin Chim Acta.* 1989;184(3):219-26.
154. Son HK, Kim SA, Kang JH, Chang YS, Park SK, Lee SK, et al. Strong associations between low-dose organochlorine pesticides and type 2 diabetes in Korea. *Environ Int.* 2010;36(5):410-4.
155. Lee DH, Steffes MW, Sjodin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs Jr DR. Low Dose of Some Persistent Organic Pollutants Predicts Type 2 Diabetes: A Nested Case-Control Study. *Environ Health Perspect.* 2010;118(9):1235-42.
156. Codru N, Schymura MJ, Negoita S, Akwesasne Task Force on E, Rej R, Carpenter DO. Diabetes in relation to serum levels of polychlorinated biphenyls and chlorinated pesticides in adult Native Americans. *Environ Health Perspect.* 2007;115(10):1442-7.
157. Rignell-Hydbom A, Rylander L, Hagmar L. Exposure to persistent organochlorine pollutants and type 2 diabetes mellitus. *Hum Exp Toxicol.* 2007;26(5):447-52.
158. Rylander L, Rignell-Hydbom A, Hagmar L. A cross-sectional study of the association between persistent organochlorine pollutants and diabetes. *Environ Health.* 2005;4:28.
159. Everett CJ, Frithsen IL, Diaz VA, Koopman RJ, Simpson Jr WM, Mainous IAG. Association of a polychlorinated dibenzo-p-dioxin, a polychlorinated biphenyl, and DDT with diabetes in the 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Res.* 2007;103(3):413-8.
160. Cox S, Niskar AS, Narayan KM, Marcus M. Prevalence of self-reported diabetes and exposure to organochlorine pesticides among Mexican Americans: Hispanic health and nutrition examination survey, 1982-1984. *Environ Health Perspect.* 2007;115(12):1747-52.
161. Rignell-Hydbom A, Lidfeldt J, Kiviranta H, Rantakokko P, Samsioe G, Agardh C-D, et al. Exposure to p,p'-DDE: a risk factor for type 2 diabetes. *PLoS ONE.* 2009;4(10):e7503.
162. Turyk M, Anderson HA, Knobeloch L, Imm P, Persky VW. Prevalence of diabetes and body burdens of polychlorinated biphenyls, polybrominated diphenyl ethers, and p,p'-diphenyldichloroethene in Great Lakes sport fish consumers. *Chemosphere.* 2009;75(5):674-9.
163. Lee DH, Lind PM, Jacobs DR, Jr., Salihovic S, van Bavel B, Lind L. Polychlorinated Biphenyls and Organochlorine Pesticides in Plasma Predict Development of Type 2 Diabetes

in the Elderly: The Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1778-84.

164. Turyk M, Anderson H, Knobloch L, Imm P, Persky V. Organochlorine exposure and incidence of diabetes in a cohort of Great Lakes sport fish consumers. *Environ Health Perspect*. 2009;117(7):1076-82.

165. Dhooge W, Den Hond E, Koppen G, Bruckers L, Nelen V, Van De Mierop E, et al. Internal exposure to pollutants and body size in Flemish adolescents and adults: associations and dose-response relationships. *Environ Int*. 2010;36(4):330-7.

166. Everett CJ, Matheson EM. Biomarkers of pesticide exposure and diabetes in the 1999-2004 national health and nutrition examination survey. *Environ Int*. 2010;36(4):398-401.

167. Airaksinen R, Rantakokko P, Eriksson JG, Blomstedt P, Kajantie E, Kiviranta H. Association between type 2 diabetes and exposure to persistent organic pollutants. *Diabetes Care*. 2011;34(9):1972-9.

168. Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. Energy balance and obesity. *Circulation*. 2012;126(1):126-32.

169. Dirinck E, Jorens PG, Covaci A, Geens T, Roosens L, Neels H, et al. Obesity and persistent organic pollutants: possible obesogenic effect of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls. *Obesity*. 2011;19(4):709-14.

170. Roos V, Ronn M, Salihovic S, Lind L, van Bavel B, Kullberg J, et al. Circulating levels of persistent organic pollutants in relation to visceral and subcutaneous adipose tissue by abdominal MRI. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(2):413-8.

171. Yu GW, Laseter J, Mylander C. Persistent organic pollutants in serum and several different fat compartments in humans. *J Environ Public Health*. 2011;2011:1-8.

172. Lee TC, Glynn RJ, Pena JM, Paynter NP, Conen D, Ridker PM, et al. Socioeconomic status and incident type 2 diabetes mellitus: data from the Women's Health Study. *PLoS ONE*. 2011;6:e27670.

173. Krishnan S, Cozier YC, Rosenberg L, Palmer JR. Socioeconomic status and incidence of type 2 diabetes: results from the Black Women's Health Study. *Am J Epidemiol*. 2010;171(5):564-70.

174. Adedoyin RA, Afolabi A, Adegoke OO, Akintomide AO, Awotidebe TO. Relationship between socioeconomic status and metabolic syndrome among Nigerian adults. *Diabetes Metab Syndr*. 2013;7(2):91-4

175. Ploubidis GB, Mathenge W, De Stavola B, Grundy E, Foster A, Kuper H. Socioeconomic position and later life prevalence of hypertension, diabetes and visual impairment in Nakuru, Kenya. *Int J Public Health*. 2013;58(1):133-41.

176. Balogun WO, Gureje O. Self-reported incident type 2 diabetes in the Ibadan study of ageing: relationship with urban residence and socioeconomic status. *Gerontology*. 2013;59(1):3-7.

177. Ait-Aissa S, Laskowski S, Laville N, Porcher JM, Brion F. Anti-androgenic activities of environmental pesticides in the MDA-kb2 reporter cell line. *Toxicol In Vitro*. 2010;24(7):1979-85.

178. Danquah I, Bedu-Addo G, Terpe KJ, Micah F, Amoako YA, Awuku YA, et al. Diabetes mellitus type 2 in urban Ghana: characteristics and associated factors. *BMC Public Health*. 2012;12:210.

179. Drewnowski A, Specter S. Poverty and obesity: the role of energy density and energy costs. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;79(1):6-16.
180. Sabir A, Ohwovoriole A, Isezuo S, Fasanmade O, Abubakar S, Iwuala S. Type 2 diabetes mellitus and its risk factors among the rural Fulanis of Northern Nigeria. *Ann Afr Med*. 2013;12(4):217-22.
181. Tekola-Ayele F, Adeyemo AA, Rotimi CN. Genetic epidemiology of type 2 diabetes and cardiovascular diseases in Africa. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;56(3):251-60
182. Lee D-H, Lind L, Jacobs DR, Jr., Salihovic S, Bavel Bv, Lind PM. Associations of persistent organic pollutants with abdominal obesity in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Environment International*. 2012;40:170-8.
183. Lee D-H, Steffes MW, Sjodin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs DR, Jr. Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. *PLoS ONE*. 2011;6(1):e15977.
184. Lee HK. Persistent organic pollutants and epidemic of diabetes and metabolic syndrome. *Journal of Diabetes Investigation*. 2010;1(4):121-2.
185. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013;268(2):157-77.
186. Karami-Mohajeri S, Abdollahi M. Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: a systematic review. *Hum Exp Toxicol*. 2011;30(9):1119-40.
187. Ibrahim MM, Fjaere E, Lock EJ, Naville D, Amlund H, Meugnier E, et al. Chronic consumption of farmed salmon containing persistent organic pollutants causes insulin resistance and obesity in mice. *PLoS ONE*. 2011;6(9):e25170.
188. Bertoni AG, Clark JM, Feeney P, Yanovski SZ, Bantle J, Montgomery B, et al. Suboptimal control of glycemia, blood pressure, and LDL cholesterol in overweight adults with diabetes: the Look AHEAD Study. *J Diabetes Complications*. 2008;22(1):1-9.
189. Ruzzin J, Petersen R, Meugnier E, Madsen L, Lock EJ, Lillefosse H, et al. Persistent organic pollutant exposure leads to insulin resistance syndrome. *Environ Health Perspect*. 2010;118(4):465-71.
190. Ueyama J, Kamijima M, Asai K, Mochizuki A, Wang D, Kondo T, et al. Effect of the organophosphorus pesticide diazinon on glucose tolerance in type 2 diabetic rats. *Toxicol Lett*. 2008;182(1-3):42-7.
191. Rezg R, Mornagui B, El-Fazaa S, Gharbi N. Organophosphorus pesticides as food chain contaminants and type 2 diabetes: a review. *Trends in Food Science & Technology*. 2010;21(7):345-57.
192. Shobha TR, Prakash O. Glycosuria in organophosphate and carbamate poisoning. *J Assoc Physicians India*. 2000;48(12):1197-9.
193. Wang J, Zhu Y, Cai X, Yu J, Yang X, Cheng J. Abnormal glucose regulation in pyrethroid pesticide factory workers. *Chemosphere*. 2011;82(7):1080-2.
194. Channa K, Rollin HB, Nost TH, Odland JO, Sandanger TM. Prenatal exposure to DDT in malaria endemic region following indoor residual spraying and in non-malaria coastal regions of South Africa. *Sci Total Environ*. 2012;429:183-90.

195. Linderholm L, Biague A, Mansson F, Norrgren H, Bergman A, Jakobsson K. Human exposure to persistent organic pollutants in West Africa--a temporal trend study from Guinea-Bissau. *Environ Int.* 2010;36(7):675-82.
196. Manirakiza P, Akimbamijo O, Covaci A, Adediran SA, Cisse I, Fall ST, et al. Persistent chlorinated pesticides in fish and cattle fat and their implications for human serum concentrations from the Sene-Gambian region. *J Environ Monit.* 2002;4(4):609-17.
197. Ntow WJ. Organochlorine pesticides in water, sediment, crops, and human fluids in a farming community in Ghana. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2001;40(4):557-63.
198. Ben Hassine S, Hammami B, Ben Ameer W, Megdiche Y, Barhoumi B, Abidi R, et al. Concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human serum and their relation with age, gender, and BMI for the general population of Bizerte, Tunisia. *Environmental Science and Pollution Research.* 2013:1-11.
199. Crinnion WJ. The role of persistent organic pollutants in the worldwide epidemic of type 2 diabetes mellitus and the possible connection to Farmed Atlantic Salmon (*Salmo salar*). *Altern Med Rev.* 2011;16(4):301-13.
200. Saoudi A, Frery N, Zeghnoun A, Bidondo ML, Deschamps V, Goen T, et al. Serum levels of organochlorine pesticides in the French adult population: the French National Nutrition and Health Study (ENNS), 2006-2007. *Sci Total Environ.* 2014;472:1089-99.
201. Porta M, Gasull M, Puigdomenech E, Gari M, Bosch de Basea M, Guillen M, et al. Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Catalonia. *Environ Int.* 2010;36(7):655-64.
202. Xu X, Dailey AB, Talbott EO, Ilacqua VA, Kearney G, Asal NR. Associations of serum concentrations of organochlorine pesticides with breast cancer and prostate cancer in U.S. adults. *Environ Health Perspect.* 2010;118(1):60-6.
203. Lee S-A, Dai Q, Zheng W, Gao Y-T, Blair A, Tessari JD, et al. Association of serum concentration of organochlorine pesticides with dietary intake and other lifestyle factors among urban Chinese women. *Environment International.* 2007;33(2):157-63.
204. Calvert GM, Sweeney MH, Deddens J, Wall DK. Evaluation of diabetes mellitus, serum glucose, and thyroid function among United States workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Occup Environ Med.* 1999;56(4):270-6.
205. Porta M, Bosch de Basea M, Benavides FG, Lopez T, Fernandez E, Marco E, et al. Differences in serum concentrations of organochlorine compounds by occupational social class in pancreatic cancer. *Environ Res.* 2008;108(3):370-9.
206. Arrebola JP, Mutch E, Rivero M, Choque A, Silvestre S, Olea N, et al. Contribution of sociodemographic characteristics, occupation, diet and lifestyle to DDT and DDE concentrations in serum and adipose tissue from a Bolivian cohort. *Environ Int.* 2012;38(1):54-61.
207. Cao LL, Yan CH, Yu XD, Tian Y, Zhao L, Liu JX, et al. Relationship between serum concentrations of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides and dietary habits of pregnant women in Shanghai. *Sci Total Environ.* 2011;409(16):2997-3002.
208. Morrens B, Bruckers L, Hond ED, Nelen V, Schoeters G, Baeyens W, et al. Social distribution of internal exposure to environmental pollution in Flemish adolescents. *Int J Hyg Environ Health.* 2012;215(4):474-81.

209. Adu-Kumi S, Kares R, Literak J, Boruvkova J, Yeboah PO, Carboo D, et al. Levels and seasonal variations of organochlorine pesticides in urban and rural background air of southern Ghana. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2012;19(6):1963-70.
210. Bosch de Basea M, Porta M, Alguacil J, Puigdomenech E, Gasull M, Garrido JA, et al. Relationships between occupational history and serum concentrations of organochlorine compounds in exocrine pancreatic cancer. *Occup Environ Med*. 2011;68(5):332-8.
211. Kobayash M, Ohtsuka K, Tamura Y, Tomizawa S, Sakai N, Kamijo K, et al. [Survey of pesticide residues in imported fruit products (1994.4-2006.3)]. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*. 2009;50(5):261-9.
212. Arrebola JP, Fernandez MF, Olea N, Ramos R, Martin-Olmedo P. Human exposure to p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene (p,p'-DDE) in urban and semi-rural areas in southeast Spain: a gender perspective. *Sci Total Environ*. 2013;458-460(209-16).
213. Cruz S, Lino C, Silveira MI. Evaluation of organochlorine pesticide residues in human serum from an urban and two rural populations in Portugal. *Sci Total Environ*. 2003;317(1-3):23-35.
214. Kinyamu JK, Kanja LW, Skaare JU, Maitho TE. Levels of Organochlorine Pesticides Residues in Milk of Urban Mothers in Kenya. *Bul Environ Contam Toxicol*. 1998;60(5):732-8.
215. Adam S, Edoh PA, Totin H, Koumolou L, Amoussou E, Aklikokou K, et al. Pesticides et métaux lourds dans l'eau de boisson, les sols et les sédiments de la ceinture cotonnière de Gogounou, Kandi et Banikoara (Bénin). *International Journal of Biological and Chemical Science* [En ligne]. 2010 [cité; 4(4):[1170-9 pp.]. Disponible: <http://www.ajol.info/index.php/ijbcs/issue/view/7884>
216. Singh SK, Pandey RS. Ethanol potentiates in vivo hepatotoxicity of endosulfan in adult male rats. *Indian J Exp Biol*. 1991;29(11):1035-8.
217. Yu HY, Lai YR, Kuo TL, Shen YZ. Effects of ethanol on pharmacokinetics and intestinal absorption of paraquat in animals. *J Toxicol Sci*. 1994;19(2):67-75.
218. Zuddas A, Corsini GU, Schinelli S, Barker JL, Kopin IJ, di Porzio U. Acetaldehyde directly enhances MPP+ neurotoxicity and delays its elimination from the striatum. *Brain Res*. 1989;501(1):11-22.
219. Jung D, Becher H, Edler L, Flesch-Janys D, Gurn P, Konietzko J, et al. Elimination of beta-hexachlorocyclohexane in occupationally exposed persons. *J Toxicol Environ Health*. 1997;51(1):23-34.
220. INSAE (Institut National de la Statistique et de l'Analyse Économique). Analyse Globale de la Vulnérabilité et de la Sécurité Alimentaire (AGVSA). Dans: Programme Alimentaire Mondial - Service de l'Analyse de la Sécurité Alimentaire (VAM), rédacteur. Cotonou: INSAE; 2014. p. 143.
221. Darko G, Acquah SO. Levels of organochlorine pesticides residues in dairy products in Kumasi, Ghana. *Chemosphere*. 2008;71(2):294-8.
222. Pandit GG, Sharma S, Srivastava PK, Sahu SK. Persistent organochlorine pesticide residues in milk and dairy products in India. *Food Addit Contam*. 2002;19(2):153-7.
223. Rivas A, Cerrillo I, Granada A, Mariscal-Arcas M, Olea-Serrano F. Pesticide exposure of two age groups of women and its relationship with their diet. *Sci Total Environ*. 2007;382(1):14-21.
224. Bachelet D, Truong T, Verner MA, Arveux P, Kerbrat P, Charlier C, et al. Determinants of serum concentrations of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and

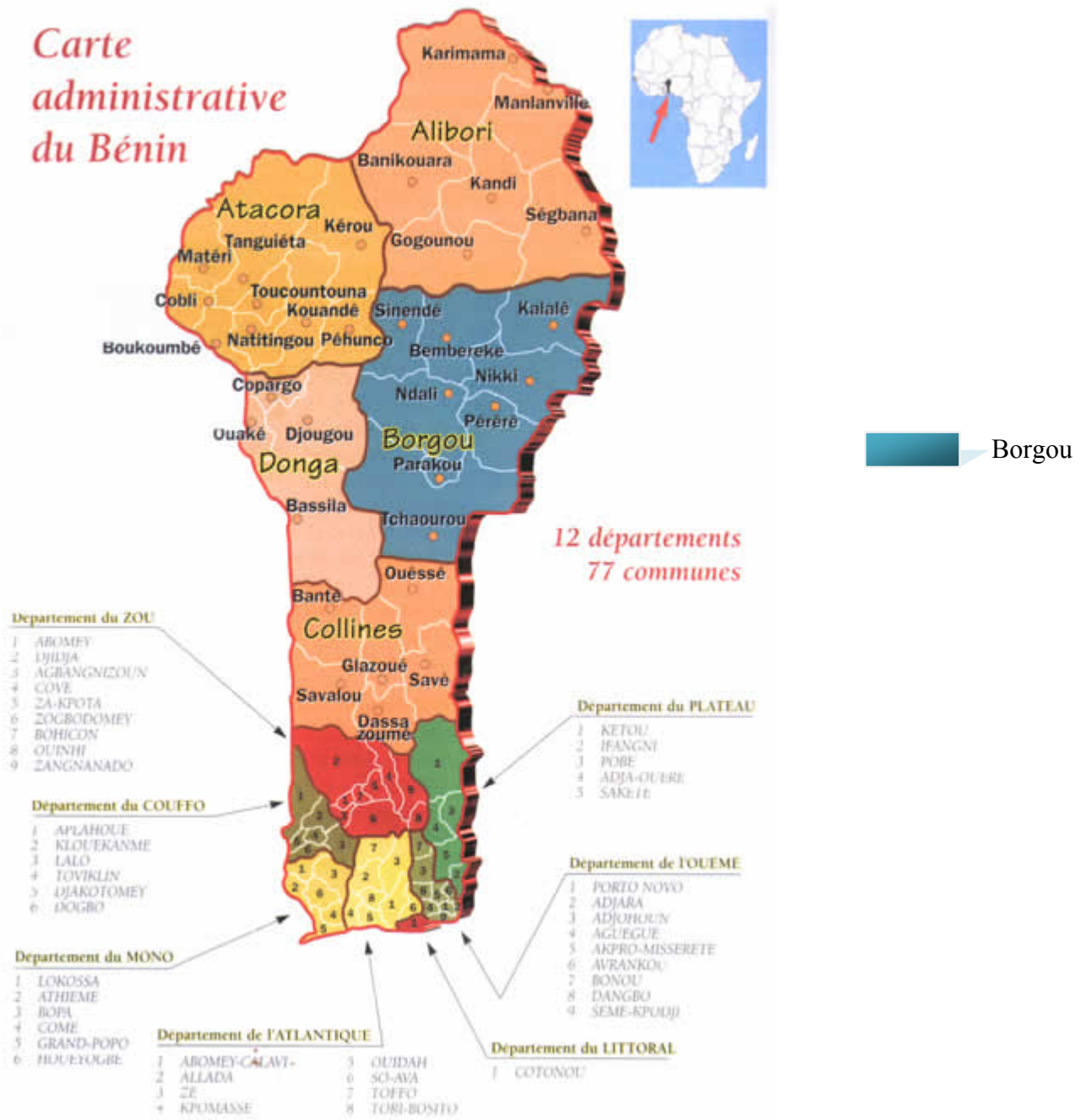
- polychlorinated biphenyls among French women in the CECILE study. *Environ Res.* 2011;111(6):861-70. doi: 10.1016/j.envres.2011.06.001.
225. Li JY, Zhou WD, Lei FM, Zeng HY, Li SF, Wu DS. [Study on the relationship between organochlorine pesticides and level of residues in serum and daily foodstuff]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2007;28(2):123-6.
226. Philibert A, Schwartz H, Mergler D. An exploratory study of diabetes in a First Nation community with respect to serum concentrations of p,p'-DDE and PCBs and fish consumption. *Int J Environ Res Public Health.* 2009;6(12):3179-89.
227. Kim KS, Lee YM, Kim SG, Lee IK, Lee HJ, Kim JH, et al. Associations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in visceral vs. subcutaneous adipose tissue with type 2 diabetes and insulin resistance. *Chemosphere.* 2014;94:151-7.
228. Ibrahim MM, Fjaere E, Lock EJ, Froyland L, Jessen N, Lund S, et al. Metabolic impacts of high dietary exposure to persistent organic pollutants in mice. *Toxicol Lett.* 2012;215(1):8-15.
229. Ronn M, Lind L, van Bavel B, Salihovic S, Michaelsson K, Lind PM. Circulating levels of persistent organic pollutants associate in divergent ways to fat mass measured by DXA in humans. *Chemosphere.* 2011;85(3):335-43.
230. Hong NS, Kim KS, Lee IK, Lind PM, Lind L, Jacobs DR, et al. The association between obesity and mortality in the elderly differs by serum concentrations of persistent organic pollutants: a possible explanation for the obesity paradox. *Int J Obes (Lond).* 2012;36(9):1170-5.
231. Pelletier C, Imbeault P, Tremblay A. Energy balance and pollution by organochlorines and polychlorinated biphenyls. *Obes Rev.* 2003;4(1):17-24.
232. Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol.* 2011;73:135-62.
233. Williams G. How oestrogen causes obesity, type 2 diabetes and prostate disease in men. *Journal of Men's Health.* 2010;7 (3):347.
234. Williams GP. The role of oestrogen in the pathogenesis of obesity, type 2 diabetes, breast cancer and prostate disease. *Eur J Cancer Prev.* 2010;19(4):256-71.
235. Ershow AG. Environmental influences on development of type 2 diabetes and obesity: challenges in personalizing prevention and management. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(4):727-34.
236. Janesick A, Blumberg B. Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2011;93(1):34-50.
237. Lee D, Lee I, Jin S, Steffes M, Jacobs DR, Jr. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and insulin resistance among nondiabetic adults: results from the national health and nutrition examination survey 1999-2002. *Diabetes Care.* 2007;30(3):622-8.
238. Gauthier MS, Rabasa-Lhoret R, Prud'homme D, Karelis AD, Geng D, van Bavel B, et al. The metabolically healthy but obese phenotype is associated with lower plasma levels of persistent organic pollutants as compared to the metabolically abnormal obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;25.

239. Howell G, 3rd, Mangum L. Exposure to bioaccumulative organochlorine compounds alters adipogenesis, fatty acid uptake, and adipokine production in NIH3T3-L1 cells. *Toxicol In Vitro* 2011. p. 394-402.
240. Edwards TM, Myers JP. Environmental exposures and gene regulation in disease etiology. *Cien Saude Colet*. 2008;13(1):269-81.
241. Tremblay A, Doucet E. Obesity: a disease or a biological adaptation? *Obes Rev*. 2000;1(1):27-35.
242. Tremblay A, Pelletier C, Doucet E, Imbeault P. Thermogenesis and weight loss in obese individuals: a primary association with organochlorine pollution. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(7):936-9.
243. Baldi I, Brochard P, Mohammed-Brahim B, Rolland P, Salamon R. Retrospective estimation methods of pesticide occupational exposure. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1999;47(2):165-74.
244. Pussa T. *Principle of food toxicology*. 2e éd: CRE Press. Taylor and Francis Group; 2014.

ANNEXES

Annexe 1 : Carte du Bénin et site de l'étude

CARTE POLITIQUE ET ADMINISTRATIVE DU BÉNIN



Annexe 2 : les textes réglementant la gestion des pesticides au Bénin

Les textes nationaux

- La loi N°91-004 du 11 février 1991 portant réglementation phytopharmaceutique.
- La loi N°030-98 du 12 février 1999 portant loi-cadre sur l'environnement.
- la loi 90-005 du 15 mai 1990 fixant les conditions d'exercice des activités de commerce.
- Le décret N°2003-129 DU 15 Avril2003 portant création, attributions et fonctionnement du comité national de coordination de la mise en œuvre de la convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants(POPS).
- L'arrêté N°2009-MEPN/DC/SGM/DRFM/DGE/DPSNE/SA portant Création Attribution, Organisation et Fonctionnement du Réseau d'Echange d'Information sur les Substances Chimiques.
- L'arrêté interministériel N°00255/MDR/MF/MCAT/DC/CC/CP du 19 mai 1993 relatif à l'interdiction de l'emploi en agriculture de soixante-six matières actives entrant dans la composition de produits phytopharmaceutiques, dont sept des douze POPs interdits plus tard par la Convention de Stockholm.
- Loi n° 98-030 du 12 février 1999 portant loi-cadre sur l'environnement qui traite en ses articles 83, 84 et 85 des substances chimiques nocives ou dangereuses.

De plus, la Constitution du 11 décembre 1990 de la République du Bénin dispose en son article 27 : "Toute personne a droit à un environnement sain, satisfaisant et durable et a le devoir de le défendre. L'Etat veille à la protection de l'environnement".

Les textes internationaux

- La Convention de Rotterdam du 10 septembre 1998 ratifiée par le Bénin le 5 janvier 2004 et régulant le commerce international des produits chimiques et pesticides dangereux.
- La Convention de Bâle sur le contrôle des mouvements transfrontières de déchets dangereux et leur élimination a été adoptée à Bâle en Suisse le 22 mars 1989 et est entrée en vigueur en mai 1992.
- La convention de Stockholm, adoptée le 22 mai 2001 et ratifiée par le Bénin le 5 janvier 2004, interdit l'utilisation des polluants organiques persistants notamment 12 substances.
- le Protocole de Montréal sur les substances appauvrissant la couche d'ozone.
- La Convention phytopharmaceutique pour l'Afrique, ratifiée le 1er avril 1974.
- La Convention de Bamako sur les déchets dangereux le 11 janvier 1991.

Cette riche législation démontre la volonté politique d'une bonne régulation dans la gestion des pesticides mais la grande faiblesse réside dans l'application de ces textes. En effet, la relative perméabilité des frontières, l'insuffisance des ressources matérielles et humaines de contrôle et le faible pouvoir d'achat des populations associées à une faible éducation facilitent l'approvisionnement dans le secteur informel et le faible respect de la législation.

Annexe 3 : Protocole de prélèvement

Protocole de prélèvement pour la détermination des BPCs, des pesticides organochlorés et des composés polybromés dans le plasma

Domaine d'application

Ce protocole indique le contenant à utiliser pour effectuer un prélèvement de sang pour l'analyse des biphénylpolychlorés, des pesticides organochlorés et des composés polybromés (retardateurs de flamme) plasmatique. Il précise aussi le mode de prélèvement, le mode de conservation et les instructions pour l'expédition.

Matériel

- 2.1 Tube en plastique (1 x 10 mL ou 2 x 6 mL) contenant de l'EDTA comme anticoagulant (tube Vacutainer à bouchon lavande EDTA; Becton-Dickinson)
- 2.2 Fiole en verre de 7 mL à bouchon vissant scellé avec un disque teflon préincisé (# 2-7341; Supelco)
- 2.3 Pipette de polyéthylène (# 86-1171; Sarsted)

Prélèvement

Prélever le sang dans un tube Vacutainer à bouchon lavande et inverser immédiatement le tube de 7 à 8 fois pour mélanger l'anticoagulant.

Centrifuger 10 minutes afin de séparer le plasma des globules rouges et transférer le plasma dans la fiole en verre à l'aide d'une pipette en polyéthylène.

Dans l'impossibilité de séparer le plasma des globules rouges, acheminer rapidement l'échantillon au laboratoire, le sang entier étant susceptible de s'hémolyser. Dans ce cas, conserver les échantillons à 4°C jusqu'à l'envoi.

Conservation

Si les échantillons de plasma sont envoyés au laboratoire dans un délai de 5 jours : conserver à 4°C jusqu'à l'envoi.

Si les échantillons de plasma sont conservés pour une période excédant 5 jours, il faut les conserver à -20°C jusqu'à l'envoi au laboratoire.

Les biphénylpolychlorés, les pesticides organochlorés et les composés polybromés présents dans le plasma sont stables pour une période d'au moins 5 jours à la température de la pièce ($\approx 20^{\circ}\text{C}$), donc une décongélation durant le transport n'affectera pas les échantillons.

Expédition

Emballer les tubes ou fioles séparément. Afin d'éviter que les échantillons passent la fin de semaine en transit, il est recommandé de les expédier par messagerie rapide (Ex : FedEx). Envoyez-nous un courriel pour indiquer le numéro de suivi (tracking number). Les échantillons devront être expédiés de préférence au début de

la semaine à l'adresse suivante :

Laboratoire de la toxicologie
Centre de toxicologie / INSPQ
945 avenue Wolfe
4^{ème} étage
Québec, QC
G1V 5B3
Tél : (418) 650-5115 ext : 5100

Approuvé par : Éric Gaudreau, M.Sc., Chimiste

Annexe 4 : Performance de la méthode d'analyse pour la détection des POC dans le sérum

Performance of the analytical method of determination of OC pesticides in serum

Analyte(s)	Reported detection limit (µg/L)	Intra-day coefficient of variation (%)	Inter-day coefficient of variation (%)
Aldrin	0.02	6.7	7.0
α-chlordane	0.01	3.3	3.9
γ-chlordane	0.005	3.3	6.1
p,p'-DDE	0.02	3.3	6.7
p,p'-DDT	0.05	8.3	11
Dieldrin	0.01	4.9	4.3
Endrin	0.03	3.4	9.9
Endosulfan I	0.01	5.3	8.7
Endosulfan II	0.01	5.1	5.5
β-HCH	0.01	4.4	9.8
γ-HCH	0.01	6.7	2.8
α -HCH	0.01	4.2	6.1
Cis-nonachlor	0.005	4.5	6.3
Trans-nonachlor	0.01	5.1	5.6

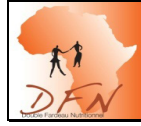
Annexe 5 : Conseils généraux pour la prévention des maladies chroniques liées à la nutrition

- 1. Faire des activités physiques comme la marche à pas rapides ou un sport préféré. Il faut l'équivalent d'au moins trente minutes de marche à pas rapides par jour. Les personnes dont le travail est très physique ont moins besoin de se préoccuper de faire de la marche ou du sport.**
L'activité physique soutenue contribue à l'efficacité de l'insuline, au contrôle du poids et à la prévention de l'hypertension artérielle.
- 2. Consommer souvent des légumes comme la tomate, l'aubergine, les carottes... et des feuilles vertes. Il faut en consommer chaque jour dans la sauce ou en dehors de la sauce.**
- 3. Consommer chaque jour des fruits.**
Les légumes et les fruits apportent à l'organisme des vitamines, des minéraux et des antioxydants.
- 4. Consommer avec modération les boissons gazeuses et autres boissons sucrées.**
Ces boissons n'apportent que du sucre et peuvent favoriser l'obésité et le diabète.
- 5. Si vous consommez de l'alcool, ne pas dépasser une consommation par jour.**
L'alcool n'est pas nécessaire à l'organisme. Il peut être toxique pour l'organisme même à faible dose.
- 6. Éviter les repas trop salés.**
La consommation excessive de sel de cuisine par exemple par l'ajout de sel aux repas à la table, la consommation fréquente de poissons salés et de cubes peut augmenter le risque d'hypertension artérielle. L'assaisonnement avec les crevettes, l'ail et le gingembre apporte peu de sel.
- 7. Consommer souvent du poisson. Lorsqu'il n'y a pas de viande, de poisson ou d'œufs dans la journée, les remplacer par des haricots, des arachides, du soja, du fromage ou des pois.**
Tous ces aliments sont des sources élevées de protéines.
- 8. Limiter l'huile dans la cuisson des repas.**
Trop de gras, surtout si c'est du gras d'origine animale, peut favoriser l'obésité et les maladies cardio-vasculaires. Éviter aussi les multiples cuissons avec la même huile.
- 9. Conserver et enseigner à vos enfants la cuisine traditionnelle afin de préserver la santé et la culture.**
Les aliments traditionnels sont généralement plus favorables à la santé que les aliments industriels.
- 10. Vérifier votre poids et votre tension artérielle.**

Annexe 6: Note d'information, formulaire de consentement éclairé et questionnaire



TRANSNUT
Centre collaborateur OMS sur la transition
nutritionnelle et le développement
Pr Hélène Delisle, Directeur



INSTITUT RÉGIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE
Université d'Abomey-Calavi, Bénin
Dr Victoire Agueh

Le double fardeau nutritionnel – pôle francophone en Afrique (Projet DFN)

Bénin : ISBA, Université d'Abomey-Calavi (UAC)

Burkina Faso : IRSS, Université de Ouagadougou (UO)

Région francophone ouest-africaine : HKI, OMS

Partenariat subventionné par l'Agence canadienne de développement international
(ACDI) 2008-2014

Chercheur principal

Hélène Delisle, Professeur titulaire
Département de nutrition, Université de Montréal

Chercheur Associé à Montréal

Michèle Bouchard, Professeur agrégée Département des Sciences Environnementales et
Santé au Travail, Université de Montréal

Chercheurs associés au Bénin

François DJROLO, Professeur titulaire

Faculté des Sciences de la Santé, Université d'Abomey-Calavi

Dismand HOUINATO, Professeur titulaire

Faculté des Sciences de la Santé, Université d'Abomey-Calavi

Programme National de Lutte contre les Maladies non Transmissibles

NOTE D'INFORMATION AU CONSENTEMENT ECLAIRÉ DU PARTICIPANT

Madame, monsieur,

Vous êtes invité à participer à l'étude sur les facteurs de risque du diabète de type 2 chez les adultes du département du Borgou. Les informations adéquates concernant l'étude ainsi que les avantages et inconvénients de votre participation vous seront donnés. Après avoir pris connaissance de ces informations, vous serez encouragé à poser des questions pour mieux saisir ce que vous n'aurez pas bien compris. Il vous sera ensuite demandé de donner votre avis éclairé pour participer ou non à l'enquête en signant le formulaire de consentement. Vous êtes libre de signer le formulaire si vous avez bien compris l'étude et que vous désirez y participer. Une copie du formulaire vous sera remise que vous conserverez.

1. Titre de l'étude

Exposition aux pesticides et risque de diabète de type 2 : une étude au nord du Bénin.

2. Nature de la recherche

Cette recherche est réalisée par le Laboratoire TRANSNUT du Département de nutrition de l'Université de Montréal qui se trouve au Canada, l'Institut Régional de Santé Publique (IRSP) et le Programme national de lutte contre les maladies non transmissibles du Bénin. Elle est réalisée dans le cadre des activités de recherche de ces structures, en vue de lutter contre les maladies chroniques comme le diabète et améliorer la santé des populations.

Le diabète de type 2 est une maladie chronique qui affecte surtout les adultes et se caractérise par une quantité élevée de sucre dans le sang. Quand le diabète est détecté tôt, les traitements et les changements de comportement peuvent permettre de maintenir une bonne santé. Plusieurs facteurs peuvent amener au diabète. Un des nouveaux facteurs qui semblent être associé au risque de diabète est le fait d'être exposé aux pesticides.

2.1. Objectifs de l'étude

Il s'agit d'une étude plus poussée sur le diabète dont l'objectif est de rechercher s'il existe une relation entre le fait d'être exposé aux pesticides et le risque d'avoir le diabète. Nous identifierons aussi quelques facteurs qui contribuent à un risque d'exposition plus élevé aux pesticides.

2.2. Échantillon

250 personnes participeront à l'étude. Ils sont choisis au hasard parmi tous ceux qui ont participé à l'enquête qui vient de s'achever et à laquelle vous avez participé. 125 personnes sont choisies parmi ceux dont la quantité de sucre dans le sang est élevée et 125 personnes parmi ceux dont la quantité de sucre dans le sang est normale. Ce sont des personnes qui ont entre de 18 à 65 ans. Les handicapés physiques incapables de répondre aux questions, les malades mentaux, ceux qui sont gravement malades de même que les femmes enceintes sont exclus de l'étude. Les personnes dont on sait qu'ils ont déjà le diabète et qui reçoivent des injections pour leur traitement ne participeront pas aussi à l'étude.

3. En quoi consiste votre participation à l'étude?

Lors de l'enquête qui vient de finir, on a piqué votre doigt pour vérifier la quantité de sucre dans votre sang. Vous avez été informé que la quantité de sucre dans votre sang est élevée ou normale (biffer la mention inutile).

Au cours de cette étude, vous rencontrerez l'équipe de recherche 2 fois.

- ❖ La prochaine séance durera environ 30 minutes. Après avoir compris et signé le formulaire de consentement, on vous prélèvera 5 ml de sang au creux du coude ou au poignet afin de vérifier si la quantité de sucre est vraiment élevée ou normale dans votre sang.
- ❖ A la troisième séance, le résultat de la prise de sang vous sera donné.
 - Si le résultat de la prise de sang est la même chose que celui de l'autre enquête, on prélèvera environ 25 ml de sang au creux du coude ou au poignet le matin, pour mesurer l'insuline (hormone qui permet au corps d'utiliser le sucre), le gras et les résidus de pesticides. On vous prendra ensuite le poids, la taille, la circonférence abdominale, la tension artérielle. La quantité de gras dans votre corps sera mesurée avec un appareil dont les fils seront fixés sur votre poignet et votre cheville. Des questions seront enfin posées sur votre occupation, votre revenu et les possessions qui nous permettront d'apprécier votre niveau socioéconomique. Vos habitudes de

consommation de certains aliments, vos habitudes d'exposition aux pesticides, la consommation d'alcool et l'usage du tabac seront aussi questionnées. Cette rencontre durera environ 1heure 30minutes.

- Si le résultat n'est pas le même, vous bénéficierez de quelques conseils pour que la quantité de sucre dans votre sang reste toujours normale. Dans ce cas, la séance durera environ 15 minutes.
- ❖ Les résultats de ces analyses vous seront donnés par le médecin vers qui vous serez orientés au centre de santé si cela est nécessaire.

Le sang que l'on vous prélève ne servira pas à dépister le SIDA ni aucune autre analyse en dehors de celle dont on vient de vous parler. Pour que les résultats soient de bonne qualité, vous devez respecter certaines conditions. Vous devrez être à jeun depuis au moins 12 heures soit 20 heures du soir jusqu'à 8 heures de matin, heure à laquelle vous rencontrerez l'équipe; seule l'eau est permise pendant la période de jeûne. Il vous est conseillé de boire au moins 1,5 litre d'eau au cours de la journée avant cette rencontre. Vous serez amené à éviter de prendre de l'alcool et de faire des exercices violents au cours des deux jours qui précèdent la prise de sang.

4. Avantages

Votre participation à l'étude va permettre d'améliorer les connaissances sur le diabète. Vous saurez si vous avez trop de sucre, de graisse ou de pesticides dans le sang. Vous saurez aussi, si votre tension artérielle trop élevée ou si votre tour de taille ou votre poids est trop élevé pour votre taille. Au cas où vous serez référé auprès du médecin-chef de votre commune, la consultation médicale sera gratuite. Les médicaments pour le traitement du diabète vous seront donnés gratuitement pour un mois.

5. Inconvénients

Cette étude ne présente presque pas d'inconvénient pour vous. Un des inconvénients est le temps que nous vous prendrons pour vous poser des questions et pour faire les mesures. Les tests sanguins n'auront comme désagrément que les risques et inconvénients éventuels associés aux prises de sang tels que les ecchymoses, la douleur cutanée, le saignement temporaire. Des gants et des aiguilles à usage unique seront utilisés pour vous éviter les infections.

6. Équipe de recherche

Cette étude est sous la responsabilité des personnes suivantes :

Chercheur principal: Hélène DELISLE, Ph.D., professeur titulaire au Département de nutrition et directrice de TRANSNUT au Canada, Centre collaborateur OMS sur la transition nutritionnelle et le développement.

Chercheur Associé à Montréal

- **Michèle Bouchard**, Professeur agrégée au Département des Sciences Environnementales et Santé au Travail, Université de Montréal au Canada

Chercheurs associés au Bénin

- **François DJROLO**, Professeur titulaire à la Faculté des Sciences de la Santé de l'Université d'Abomey-Calavi à Cotonou -Bénin.

- **Dismand HOUINATO**, Professeur titulaire à la Faculté des Sciences de la Santé de l'Université d'Abomey-Calavi et au Programme National de Lutte contre les Maladies non Transmissibles (PNLMNT) à Cotonou -Bénin.
- **Victoire AGUEH**, MD, PhD responsable du projet Double Fardeau Nutritionnel à Ouidah au Bénin

Assistants de recherche sur le terrain :

- **Colette AZANDJEME**, MD.MPh., candidat au Ph.D. à l'Université de Montréal
- 1 assistant de Recherche
- 1 Secrétaire comptable du projet de recherche
- 1 Technicien de laboratoire
- 2 Guide locaux
- 1 Chauffeur de l'équipe

7. Personnes ressources :

Au cours de l'étude, n'hésitez pas à poser des questions. Si vous avez un problème ou des questions à propos de l'étude ou de vos droits en tant que participant, veuillez communiquer avec les répondants de l'étude au Bénin : Professeur Victoire AGUEH (*S/C IRSP, Ouidah*) ou Professeur Dismand HOUINATO (*PNLMNT, Cotonou, Bénin*) ou Professeur François DJROLO (*CNHU, Cotonou, Bénin*). Ces personnes pourront aussi vous mettre en contact, avec Dr Hélène DELISLE, la responsable de l'étude au Canada si vous le désirez.

Pour toute information d'ordre éthique concernant les conditions dans lesquelles se déroule votre participation à ce projet, vous pouvez contacter le coordonnateur du Comité d'éthique de la recherche de la Faculté de médecine (CÉRFM) par courriel ou par téléphone. Pour plus d'information sur vos droits comme participants, vous pouvez consulter le portail des participants de l'Université de Montréal.

Toute plainte concernant cette recherche peut être adressée à l'ombudsman de l'Université de Montréal. L'ombudsman accepte les appels à frais virés. Il s'exprime en français et en anglais et prend les appels entre 9h et 17h.

Vous pouvez aussi vous contacter la présidente du comité d'éthique du ministère de la santé du Bénin (CNPERS) par téléphone au 21 00 60 90 ou par courriel.

8. Confidentialité des dossiers

Toutes les informations qui seront recueillies au cours de la présente étude resteront confidentielles. Les données seront codées et ce code sera utilisé pour toutes les analyses de laboratoire qui seront faites au cours de l'étude. Ces données seront conservées au laboratoire Transnut au Canada pour une durée maximale de 7 ans, dans une armoire fermée à clé. Une personne mandatée par le Comité d'éthique de la recherche de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal peut consulter votre dossier dans le but de s'assurer du respect de vos

droits dans cette recherche. Toutes ces personnes qui pourraient avoir accès à votre dossier, adhèrent à la politique de stricte confidentialité. Les résultats de cette étude pourront être publiés ou communiqués dans un congrès scientifique mais aucune information pouvant vous identifier ne sera dévoilée.

9. Indemnités

Vous ne serez pas payé pour participer à l'étude. Toutefois, on vous donnera une collation d'une valeur de 500 FCFA après chaque visite où l'on vous prélève du sang (2^{ème} et 3^{ème} visite) soit **1.000 FCFA** au total. Ces montants vous permettront de prendre des petits déjeuners après la période de jeûne observée pour les prélèvements.

10. Liberté de participation

Vous êtes libre de participer ou de ne pas participer à l'étude. Si vous décidez d'y participer, il vous sera possible de revenir sur votre décision et ceci sans conséquences négatives pour vous, à n'importe quel moment de l'étude. Les données qui auront été recueillies sur vous seront détruites par un broyeur de feuille.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRÉ

Je reconnais qu'on m'a expliqué la nature et le déroulement du projet de recherche. J'ai pris connaissance du formulaire de consentement et on m'en a remis un exemplaire. J'ai eu l'occasion de poser des questions auxquelles on m'a répondu avec satisfaction et on m'a laissé le temps que j'ai voulu, pour prendre une décision. Après réflexion, j'accepte volontairement de participer à ce projet de recherche. J'autorise l'équipe de recherche à me poser les questions, faire les mesures et les prélèvements de sang.

Nom du participant Signature du participant Date (jj/mm/aaaa): __/__/____/
(en lettres moulées) (ou empreintes digitales)

Déclaration et signature de la personne qui a obtenu le consentement

J'ai expliqué au participant tous les aspects pertinents de la recherche et j'ai répondu aux questions qu'il m'a posées. Je leur ai indiqué que la participation au projet de recherche est libre et volontaire et que la participation peut être cessée en tout temps.

Nom de la personne qui Signature Date (jj/mm/aaaa): __/__/____/
a obtenu le consentement



EXPOSITION AUX PESTICIDES ET RISQUE DE DIABETE DE TYPE 2

UNE ETUDE AU NORD DU BENIN

Questionnaire

INFORMATIONS GÉNÉRALES		
Code du participant	__ / __ / __ / __ / __ / __	
Date de l'entrevue	__ / __ / ____ /	
Nom du participant		
Prénom du participant		
Adresse complète de la maison		
Numéro de téléphone		
Commune de résidence		
Arrondissement de résidence		
Quartier ou Village de résidence		
Nom de l'enquêteur		
1. Date de naissance ou Age	__ / __ / ____ / (jj/mm/aaaa)ou ____ (en années)	Code
2. Sexe	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	1- 2
3. Ethnie	<input type="checkbox"/> Bariba / Boko	1
	<input type="checkbox"/> Yorouba/ Nagot	2
	<input type="checkbox"/> Peuhl	3
	<input type="checkbox"/> Dendi /Djerma/Boo/ Gurma/ Natimba	4
	<input type="checkbox"/> Otammari /Berba/ Waama/ Yom /Yoa /Taneka Lokpa/ Cotocoli/ Kabye	5

	<input type="checkbox"/> Fon/ Mahi/ Aizo /Kotafon/ Goun / Toffin	6
	<input type="checkbox"/> Mina /Adja/ Houeda /Sahouè/ Xwla	7
	<input type="checkbox"/> Autre, Afrique _____	8
	<input type="checkbox"/> Autres : non africains _____	9
4. Quelle est votre profession?		
ANTÉCÉDENTS DE DIABÈTE		
5. Souffrez-vous du diabète?	<input type="checkbox"/> Oui → 6a <input type="checkbox"/> Non → 8	1 0
6a. Si oui, qui vous en a informé?	<input type="checkbox"/> Agent de santé <input type="checkbox"/> Guérisseur <input type="checkbox"/> Autre _____	1 2 3
6b. Est-ce à la suite d'une analyse?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	1-0
6c. Depuis quand souffrez-vous du diabète?	< 1an <input type="checkbox"/> 1-5 ans <input type="checkbox"/> 5-10 ans <input type="checkbox"/> > 10ans <input type="checkbox"/>	1 à 4
7. Suivez-vous un traitement pour le diabète?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	1 0
7a. Comprimés	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	1-0
7b. Si oui, Nom des comprimés	_____	
7c. Injection	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP	1-2-3
7d. Si oui, Nom du médicament	_____	
7e. Tisane	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	1-0
7f. Autre produit utilisé	_____	
8. Dans votre fratrie et dans votre famille (côté paternel et maternel), quelqu'un a-t-il souffert ou souffre-t-il actuellement de diabète?	<input type="checkbox"/> Oui → 8a <input type="checkbox"/> Non → 9	1 0
8a. Quel est votre lien de parenté avec cette personne?	<input type="checkbox"/> Frère/sœur <input type="checkbox"/> Père/Mère <input type="checkbox"/> Oncle/tante <input type="checkbox"/> Autre (préciser)	

9. Dans votre fratrie et dans votre famille, une femme a-t-elle déjà souffert de diabète pendant la grossesse?	<input type="checkbox"/> Oui → 9a <input type="checkbox"/> Non → 10	1 0
9a. Si oui, Quel est votre lien de parenté avec cette personne?	<input type="checkbox"/> Frère/sœur <input type="checkbox"/> Père/Mère <input type="checkbox"/> Oncle/tante <input type="checkbox"/> Autre (préciser)	
CONSOMMATION D'ALCOOL		
10. Consommez-vous des boissons alcoolisées?	<input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> Tous les jours <input type="checkbox"/> A l'occasion	1-2-3
11. Quel type de boisson consommez-vous?	<input type="checkbox"/> Bière traditionnelle locale (<i>ex. chakpalo</i>) <input type="checkbox"/> Bière ordinaire ou importée (<i>ex. Béninoise</i>) <input type="checkbox"/> Vin traditionnel local (<i>ex. tchoukoutou</i>) <input type="checkbox"/> Vins et apéritifs importés <input type="checkbox"/> Boissons distillées locales (<i>Sodabi ...</i>) <input type="checkbox"/> Boissons distillées importées (<i>ex. Vat 69, J&B...</i>) <input type="checkbox"/> Autres _____	
11.a. Combien de fois par semaine consommez-vous cette boisson? - Bière traditionnelle locale (<i>ex. chakpalo</i>) _____/fois par semaine - Bière ordinaire ou importée (<i>ex. Béninoise</i>) _____/fois par semaine - Vin traditionnel local (<i>ex. tchoukoutou</i>) _____/fois par semaine - Vins et apéritifs importés _____/fois par semaine - Boissons distillées locales (<i>Sodabi ...</i>) _____/fois par semaine - Boissons distillées importées (<i>ex. Vat 69, J&B...</i>) _____/fois par semaine - Autres (préciser) _____ _____/fois par semaine		
11.b. Quelle quantité de cette boisson consommez-vous à chaque fois?		

- Bière traditionnelle locale (<i>ex. chakpalo</i>)	___/ centilitre ___/ verre	
- Bière ordinaire ou importée (<i>ex. Béninoise</i>)	___/ centilitre ___/ verre	
- Vin traditionnel local (<i>ex. tchoukoutou</i>)	___/ centilitre ___/ verre	
- Vins et apéritifs importés	___/ centilitre ___/ verre	
- Boissons distillées locales (<i>Sodabi ...</i>)	___/ centilitre ___/ verre	
- Boissons distillées importées (<i>ex. Vat 69, J&B...</i>)	___/ centilitre ___/ verre	
- Autres _____	___/ centilitre ___/ verre	
11.c.. Quelle est la quantité maximale de cette boisson que vous avez consommée au cours du mois dernier?		
- Bière traditionnelle locale (<i>ex. chakpalo</i>)	___/ centilitre ___/ verre	
- Bière ordinaire ou importée (<i>ex. Béninoise</i>)	___/ centilitre ___/ verre	
- Vin traditionnel local (<i>ex. tchoukoutou</i>)	___/ centilitre ___/ verre	
- Vins et apéritifs importés	___/ centilitre ___/ verre	
- Boissons distillées locales (<i>Sodabi ...</i>)	___/ centilitre ___/ verre	
- Boissons distillées importées (<i>ex. Vat 69, J&B...</i>)	___/ centilitre ___/ verre	
- Autres _____	___/ centilitre ___/ verre	
CONSOMMATION DE TABAC		
12. Consommez-vous du tabac?	<input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> Oui, actuellement <input type="checkbox"/> Oui, à l'occasion <input type="checkbox"/> Non, ancien fumeur (moins de 12 mois) <input type="checkbox"/> Non, ancien fumeur (plus de 12 mois)	1 0
13. Consommez-vous le tabac tous les jours?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	1 0
13a. Si oui, combien de fois par jour	___/ jour	
13b. Ou, combien de fois par semaine	___/ semaine	
13d. Sous quelle forme consommez-vous le tabac?	<input type="checkbox"/> Fumé <input type="checkbox"/> Chiqué <input type="checkbox"/> Prisé	1-2-3
13e. Le tabac que vous consommez, est-il produit	<input type="checkbox"/> Oui	1

localement?	<input type="checkbox"/> Non	0
13f. Depuis combien de temps consommez-vous le tabac produit localement?	_____ mois	
14. Avez-vous déjà consommé du tabac produit localement au cours des 20 dernières années?	<input type="checkbox"/> Oui, ancien fumeur (moins de 12 mois)	1
	<input type="checkbox"/> Oui, ancien fumeur (plus de 12 mois)	2
	<input type="checkbox"/> Non	3
14a. L'aviez-vous consommé tous les jours?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	1 0
14b. Si oui, combien de fois par jour	_____/ jour	
14c. Si non, combien de fois par semaine	_____/semaine	
14e. Si oui, pendant combien de temps l'avez-vous consommé au cours des 20 dernières années?	_____/mois	

CONDITIONS SOCIOÉCONOMIQUES

Questions	Réponses	Code
15. Dans quel type de ménage vivez-vous?	<input type="checkbox"/> Monogame	1
	<input type="checkbox"/> Polygame	2
16. Qui est le chef de ménage?	<input type="checkbox"/> Femme	1
	<input type="checkbox"/> Homme	2
17. Quelle est votre situation matrimoniale?	<input type="checkbox"/> Marié (e), vivant avec un (e) conjoint (e)	1
	<input type="checkbox"/> Veuf (ve), divorcé (e), séparé (e)	2
	<input type="checkbox"/> Célibataire, fiancé (e) vivant seul (e)	3
18. Quel est le niveau de scolarité le plus élevé que vous avez atteint?	<input type="checkbox"/> Aucune scolarité et pas d'alphabétisation	1
	<input type="checkbox"/> Alphabétisation seulement	2
	<input type="checkbox"/> Primaire	3
	<input type="checkbox"/> Collège (1 ^{er} cycle 6 ^e à 3 ^e) ou technique	4
	<input type="checkbox"/> Collège ou lycée (2 ^e cycle 2 nd à terminale) ou	5

	<p>école professionnelle</p> <p><input type="checkbox"/> Université</p>	6
19. Quelle est votre principale source de revenu?	<p><input type="checkbox"/> Salaire (emploi permanent)</p> <p><input type="checkbox"/> Salaire (emploi journalier ou temporaire)</p> <p><input type="checkbox"/> Commerce</p> <p><input type="checkbox"/> Aide/ assistance</p> <p><input type="checkbox"/> Conjoint</p> <p><input type="checkbox"/> Autre _____</p>	<p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>5</p> <p>6</p>
20. Avez-vous travaillé ou exercé un commerce ou toute activité génératrice de revenu au cours des 12 derniers mois?	<p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input type="checkbox"/> Non</p>	<p>1</p> <p>0</p>
20a. Si oui, combien de temps avez-vous travaillé pendant cette période	<p>_____ nombre de semaine</p> <p>_____ nombre de mois</p>	
20b. Quel a été votre emploi principal? Donnez le plus de détail possible	<p>_____</p> <p>_____</p>	
21. Quelle est la principale source de revenu de votre conjoint?	<p><input type="checkbox"/> Salaire (emploi permanent)</p> <p><input type="checkbox"/> Salaire (emploi journalier ou temporaire)</p> <p><input type="checkbox"/> Commerce</p> <p><input type="checkbox"/> Aide/ assistance</p> <p><input type="checkbox"/> Conjoint</p> <p><input type="checkbox"/> Autre _____</p>	<p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>5</p> <p>6</p>
22. Quel est le nombre total de personne dans votre ménage	<p>___ nombre d'enfants <12 ans</p> <p>___ nombre d'adolescents 12-17 ans</p> <p>___ nombre d'adultes ≥18 ans</p>	<p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>
23. Combien de grossesse avez-vous déjà porté à terme	<p>___ (femme seulement)</p>	1

	Non applicable à l'homme		99
24. Vous ou quelqu'un dans votre ménage possède-t-il les biens suivants?			
Biens possédés	Oui	Non	Si oui, nombre total dans le ménage
24a. Une bicyclette (vélo pédalé)			
24b. Un vélomoteur			
24c. Une moto			
24d. Une voiture			
24e. Une radio			
24f. Une télévision			
24g. Un téléphone cellulaire			
24h. Un téléphone fixe			
24i. Un réfrigérateur/congélateur			
24j. Une parcelle			
24k. Une maison en location			
25. Vous ou quelqu'un dans votre ménage possède-t-il?			
25a. Un élevage domestique			
25b. Un élevage commercial			
25c. Une terre cultivable (champ)			
25d. Une terre cultivable (champ) en location			
26. Votre ménage possède-t-il un personnel de maison ? (domestique, servante, garçon)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		1 0
27. Quel est votre statut dans le logement que vous occupez ?	<input type="checkbox"/> Propriétaire <input type="checkbox"/> Locataire <input type="checkbox"/> Logement gratuit <input type="checkbox"/> Logement de fonction <input type="checkbox"/> Autre (précisez) _____		1 2 3 4 5

28. Enregistrer le matériau du sol de la maison (A observer par l'enquêteur lui-même)	<input type="checkbox"/> Terre, sable, pierre <input type="checkbox"/> Ciment <input type="checkbox"/> Carreaux, marbre, céramique, jeflex, moquette <input type="checkbox"/> Autre (précisez) _____	1 2 3 4
29. Enregistrer le matériau du mur de la maison (A observer par l'enquêteur lui-même)	<input type="checkbox"/> Palmes, cartons, toile cirée <input type="checkbox"/> Bois, bambous <input type="checkbox"/> Tôles <input type="checkbox"/> Terre battue <input type="checkbox"/> Semi dur / terre cuite <input type="checkbox"/> Brique de ciment <input type="checkbox"/> Autre (précisez) _____	1 2 3 4 5 6 7
30. Enregistrer le matériau de la toiture de la maison (A observer par l'enquêteur lui-même)	<input type="checkbox"/> Paille <input type="checkbox"/> Tôles <input type="checkbox"/> Dalle (béton) <input type="checkbox"/> Tuile <input type="checkbox"/> Autre (précisez) _____	1 2 3 4 5
31. Avez-vous l'électricité ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	1 0
31a. Si non, quelle est votre principale source d'énergie pour l'éclairage de votre maison ?	<input type="checkbox"/> Pétrole <input type="checkbox"/> Gaz <input type="checkbox"/> Électricité <input type="checkbox"/> Autre _____	1 2 3 4
32. Avez-vous une source d'électricité complémentaire (groupe électrogène, panneaux solaires, ...)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	1 0
33. Dans votre ménage, quelle est la principale source d'énergie que vous utilisez pour la cuisine	<input type="checkbox"/> Bois de chauffe <input type="checkbox"/> Charbon de bois	1 2

	<input type="checkbox"/> Pétrole	3
	<input type="checkbox"/> Gaz	4
	<input type="checkbox"/> Électricité	5
	<input type="checkbox"/> Autre _____	6
34. Quelle est la principale source d’approvisionnement en eau de boisson de votre ménage ?	<input type="checkbox"/> Eau en bouteille <input type="checkbox"/> Eau courante (robinet) <input type="checkbox"/> Forage équipé de pompe manuelle (Fontaine publique) <input type="checkbox"/> Source <input type="checkbox"/> Puits profond > 5 m <input type="checkbox"/> Puits profond ≤ 5m <input type="checkbox"/> Camion-citerne <input type="checkbox"/> Eau de rivière, mare, lac <input type="checkbox"/> eau de pluie <input type="checkbox"/> Eau de ruissellement <input type="checkbox"/> Autre _____	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
35. Utilisez-vous des pesticides lors de vos activités professionnelles	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	1=0
36. Quelqu’un de votre famille ou vivant dans la même maison que vous utilise-t-il des pesticides lors de ses activités professionnelles	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	1 0
37. Vous ou quelqu’un de votre famille, vivant dans votre maison (cohabitant) exerce-t-il une des activités suivantes ?		
37a. Culture ou travail dans un champ de coton	<input type="checkbox"/> Vous <input type="checkbox"/> Cohabitant <input type="checkbox"/> Aucun	1- 2- 3
37b. Culture de céréales ou légumineuses (haricot et assimilés)	<input type="checkbox"/> Vous <input type="checkbox"/> Cohabitant <input type="checkbox"/> Aucun	
37c. Culture de légumes	<input type="checkbox"/> Vous <input type="checkbox"/> Cohabitant <input type="checkbox"/> Aucun	
37d. Culture de fruits	<input type="checkbox"/> Vous <input type="checkbox"/> Cohabitant <input type="checkbox"/> Aucun	
37f. Culture de fleurs	<input type="checkbox"/> Vous <input type="checkbox"/> Cohabitant <input type="checkbox"/> Aucun	
37g. Entretien des espaces verts (gazon)	<input type="checkbox"/> Vous <input type="checkbox"/> Cohabitant <input type="checkbox"/> Aucun	
37h. Utilisation d’insecticide pour la conservation des céréales à vendre	<input type="checkbox"/> Vous <input type="checkbox"/> Cohabitant <input type="checkbox"/> Aucun	

37i. Gestion de champ de coton	<input type="checkbox"/> Vous <input type="checkbox"/> Cohabitant <input type="checkbox"/> Aucun	
37j. Gestion de stock d'insecticides ou de produits contenant des insecticides	<input type="checkbox"/> Vous <input type="checkbox"/> Cohabitant <input type="checkbox"/> Aucun	
37k. Vendeur d'insecticides	<input type="checkbox"/> Vous <input type="checkbox"/> Cohabitant <input type="checkbox"/> Personne	
37l. Pulvérisation d'insecticides dans les champs ou les maisons	<input type="checkbox"/> Vous <input type="checkbox"/> Cohabitant <input type="checkbox"/> Personne	
37m. Imprégnation de grande quantité de moustiquaires	<input type="checkbox"/> Vous <input type="checkbox"/> Cohabitant <input type="checkbox"/> Personne	
38. Utilisez-vous des pesticides dans votre maison?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	1-0
39. Utilisez-vous les produits suivants ?		1-0
39a. Insecticide en atomiseur	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
39b. Spirale anti moustique/Piège à insecte	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
39c. Insecticide en repellant cutané	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
39d. Moustiquaire imprégnée d'insecticide	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
39e. Insecticide pour moustiquaire	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
39g. Insecticides pour jardinage	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
39h. Autres _____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
40. Habitez-vous près d'un champ ou un jardin de légumes?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	1-0
41. A quelle distance se situe ce champ de votre maison?		1-0
41a. <10 mn de marche	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
41b. 10-30 mn de marche	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
41c. >30 mn de marche	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	

HABITUDES DE CONSOMMATION ALIMENTAIRE

Aliments	42. Quelle est votre source d'approvisionnement pour les aliments suivants?			42.a. Au cours de la semaine dernière, combien de fois avez-vous consommé les aliments suivants	
	Achat/don	Autoproduction		Nb de fois /jours	Nb de jours / semaine
		Avec pesticide	Sans pesticide		
C. <u>Céréales entières</u> (avec son)					
C.1. Mil	_____	_____	_____		
C.2. Fonio	_____	_____	_____		
C.3. Mais	_____	_____	_____		
C.4. Sorgho	_____	_____	_____		
C.5. Millet	_____	_____	_____		
L. <u>Légumineuses entières</u>					
L.1. Soja	_____	_____	_____		
L.2. Haricot (niébé ou autre)	_____	_____	_____		
L.3. Pois de terre	_____	_____	_____		
L.4. Voendzou	_____	_____	_____		
L.5. Lentille	_____	_____	_____		
L.6. Pois d'angole	_____	_____	_____		
L.7. Néré (moutarde)	_____	_____	_____		
T. <u>Tubercules</u>					
T.1. Cossette d'igname	_____	_____	_____		
T.2. Cossette de manioc	_____	_____	_____		
PL. <u>Produits laitiers</u>					

PL.1. Lait frais local ou caillé (vache ou chèvre)					
PL.2. Fromage : frais, cuit ou Séché					
PA. <u>Produits animaux</u>					
PA.1. Viande					
PA.2. Bœuf, mouton, porc					
PA.3. Poulet, pintade, dinde					
PA.4. Gibier					
PA.5. Poisson ou crustacé					
PA.6. Œuf					
H. <u>Huiles et graisses</u>					
H.1. Beurre de karité					
H.2. Huile d'arachide locale					
H.3. Huile de palme					
H.4. Graisse animale					
H.5. Autres _____					
PV. <u>Produit végétaux</u>					
PV.1. Tomate, oignon ou ail cru	_____	_____	_____		
PV.2. Légume comme : laitue, carotte, choux...	_____	_____	_____		
PV.3. Feuille de baobab	_____	_____	_____		
PV.4. Feuille de légumes frais pour la sauce (ex : gombo, crinrin, feuille amère)	_____	_____	_____		
OL. <u>Oléagineux</u>					
OL.1. Acajou					

OL.2. Sésame					
OL.3. Arachide					
F. <u>Fruits</u>					
F.1. Mangues	_____	_____	_____		
F.2. Goyave	_____	_____	_____		
F.3. Autres fruits _____	_____	_____	_____		

MESURES BIOLOGIQUES

	Valeurs		
Poids (kg)	__/__/__/__/		
Taille debout (cm)	__/__/__/__/		
	Mesure 1	Mesure 2	
Tour de taille (cm)	__/__/__/__/	__/__/__/__/	
Tension artérielle (mm Hg)	Mesure 1	Mesure 2	Mesure 3
Systolique	__/__/__/__/	__/__/__/__/	__/__/__/__/
Diastolique	__/__/__/__/	__/__/__/__/	__/__/__/__/
Bio-impédance électrique (Ω)			
Résistance	__/__/__/__/		
Réactance	__/__/__/__/		

Annexe N°7 : Tableaux supplémentaires

Ces tableaux supplémentaires à l’instar de ceux dont ils portent le numéro, portent sur les résultats pour tous les aliments que l’association avec les concentrations de POC soit significative ou non.

Tableau 14 complet : Modes d’approvisionnement des aliments et concentrations de pesticides

<i>Aliments</i>	<i>Mode d’approvisionnement</i>	<i>N</i>	<i>Moyenne géométrique des concentrations de POC [ng/g de lipides sériques totaux (IC 95%)]</i>							
			<i>p,p’-DDE</i>	<i>p</i>	<i>p,p’-DDT</i>	<i>p</i>	<i>β-HCH</i>	<i>p</i>	<i>trans-Nonachlore</i>	<i>p</i>
Mil	Achat	82	560,3 (410,1-765,4)	0,111	25,2 (15,9-39,9)	0,138	3,0 (2,2-4,0)	0,434	2,2 (1,8-2,5)	0,038
	Autoproduction	27	321,7 (160,3-645,7)		13,0 (5,4-31,0)		2,3 (1,4-3,6)		1,7 (1,2-2,3)	
Maïs	Achat	112	638,9 (506,6-805,8)	<0,001	25,2 (17,2-36,9)	0,001	3,2 (2,5-4,1)	0,016	2,0 (1,8-2,3)	0,034
	Autoproduction	56	238,9 (149,7-381,5)		9,3 (5,3-16,3)		1,9 (1,5-2,4)		1,7 (1,4-2,1)	
Sorgho	Achat	66	630,7 (469,4-847,4)	0,010	23,9 (14,4-39,8)	0,021	3,3 (2,3-4,6)	0,044	2,0 (1,7-2,3)	0,021
	Autoproduction	38	262,1 (149,9-458,4)		9,5 (4,7-19,2)		1,9 (1,3-2,6)		1,5 (1,2-2,0)	

<i>Aliments</i>	<i>Mode d'approvisionnement</i>	<i>N</i>	<i>Moyenne géométrique des concentrations de POC [ng/g de lipides sériques totaux (IC 95%)]</i>							
			<i>p,p'-DDE</i>	<i>p</i>	<i>p,p'-DDT</i>	<i>p</i>	<i>β-HCH</i>	<i>p</i>	<i>trans-Nonachlore</i>	<i>p</i>
Soya	Achat	100	503,8 (401,9-631,3)	0,045	17,6 (311,5-526,3)	0,133	2,4 (2,0-3,0)	0,840	1,8 (1,5 - 2,0)	0,425
	Autoproduction	21	143,0 (51,9-393,7)		7,1 (2,6-19,7)		2,1 (1,3-3,3)		1,6 (1,1 - 2,2)	
Niébé	Achat	143	637,5 (512,4- 793,0)	<0,001	26,0 (18,5-36,5)	<0,001	3,4 (2,7-4,2)	0,001	2,3 (2,0-2,6)	<0,001
	Autoproduction	37	184,8 (100,6-617,9)		7,2 (3,7-14,2)		1,5 (1,3-1,8)		1,2 (1,1-1,4)	
Voandzou	Achat	56	574,0 (374,3-880,3)	0,262	24,4 (13,8-43,1)	0,114	3,3 (2,3-4,6)	0,240	2,1 (1,7-2,6)	0,297
	Autoproduction	5	132,2		5,7 (0,4-73,8)		1,3 (1,0-1,7)		1,3 (1,0-1,7)	
Néré	Achat	153	529,4 (416,5-673,0)	0,012	23,2 (16,8-32,1)	0,015	3,0 (2,5-3,7)	0,208	2,0 (1,7 - 2,2)	0,144
	Autoproduction	20	218,3 (101,2-470,8)		8,1 (3,2-20,8)		2,0 (1,2-3,1)		1,5 (1,1 - 2,2)	

<i>Aliments</i>	<i>Mode d'approvi- sionnement</i>	<i>N</i>	<i>Moyenne géométrique des concentrations de POC [ng/g de lipides sériques totaux (IC 95%)]</i>							
			<i>p,p'-DDE</i>	<i>p</i>	<i>p,p'-DDT</i>	<i>p</i>	<i>β-HCH</i>	<i>p</i>	<i>trans- Nonachlore</i>	<i>p</i>
Igname séchée	Achat	157	585,4 (473,1-724,4)	0,006	23,3 (16,9-32,1)	0,014	3,2 (2,6-3,9)	0,090	2,1 (1,8-2,4)	0,004
	Autoproduction	33	234 (125,8-435,5)		10,1 (5,0-20,5)		2,0 (1,4-2,9)		1,5 (1,1-2,1)	
Manioc séchée	Achat	109	485,5 (383,2-615,1)	0,012	16,8 (11,4-24,9)	0,037	2,6 (2,1-3,2)	0,266	1,9 (1,7-2,2)	0,002
	Autoproduction	35	191,8 (102,1-360,3)		8,5 (4,2-17,3)		1,9 (1,4-2,6)		1,4 (1,1-1,8)	
Lait	Achat	113	390,3 (293,7-518,5)	0,535	17,7 (12,1-26,0)	0,106	2,8 (2,2-3,5)	0,114	1,9 (1,6-2,2)	0,350
	Autoproduction	10	325,5 (147,4-718,7)		6,4 (1,4-29,9)		1,5 (0,9-2,5)		1,4 (1,0-1,9)	
Fromage	Achat	174	505,4 (400,3-638,1)	0,065	21,4 (15,7 -29,3)	0,039	3,0 (2,5-3,6)	0,236	2,1 (1,8-2,3)	0,299
	Autoproduction	11	281,0 (151-523,0)		7,1 (1,8-28,7)		1,7 (1,0-2,9)		1,4 (1,1-1,9)	

<i>Aliments</i>	<i>Mode d'approvisionnement</i>	<i>N</i>	<i>Moyenne géométrique des concentrations de POC [ng/g de lipides sériques totaux (IC 95%)]</i>							
			<i>p,p'-DDE</i>	<i>p</i>	<i>p,p'-DDT</i>	<i>p</i>	<i>β-HCH</i>	<i>p</i>	<i>trans-Nonachlore</i>	<i>p</i>
Viande rouge	Achat	149	423,4 (329,8-543,6)	0,122	17,4 (12,5-24,2)	0,090	2,5 (2,0-3,0)	0,192	1,9 (1,7-2,2)	0,167
	Autoproduction	11	290,4 (177,9-474,1)		6,8 (1,8-24,9)		1,4 (1,0-1,9)		1,2 (1,1-1,4)	
Volaille	Achat	139	411,1 (315-536,2)	0,524	17,9 (12,5-25,5)	0,109	2,6 (2,1-3,2)	0,177	1,9 (1,7-2,2)	0,171
	Autoproduction	7	361,4 (166,5-784,7)		5,3 (0,8-34,7)		1,4 (0,8-2,5)		1,2 (1,0-1,4)	
Gibier	Achat	139	332,8 (207,9-532,7)	0,462	11,9 (6,9-20,5)	0,369	2,5 (1,9-3,7)	0,844	2,1 (1,7-2,5)	0,738
	Autoproduction	7	132,4		0,7		1,3		1,3	
Poisson	Achat	64	493 (396,9-614,6)	0,356	20,6 (15,3-27,7)	0,042	2,9 (2,5-3,5)	0,454	2,1 (1,8-2,3)	0,493
	Autoproduction	1	238,2		0,6		1,3		1,3	
Œufs	Achat	141	454,6 (350,6-589,6)	0,196	17,8 (12,5-25,3)	0,039	2,8 (2,2-3,4)	0,041	2,0 (1,7-2,3)	0,054
	Autoproduction	11	305,6 (152,1-614,1)		5,0 (1,2-20,6)		1,3 (1,0-1,9)		1,2 (1,1-1,3)	

<i>Aliments</i>	<i>Mode d'approvisionnement</i>	<i>N</i>	<i>Moyenne géométrique des concentrations de POC [ng/g de lipides sériques totaux (IC 95%)]</i>							
			<i>p,p'-DDE</i>	<i>p</i>	<i>p,p'-DDT</i>	<i>p</i>	<i>β-HCH</i>	<i>p</i>	<i>trans-Nonachlore</i>	<i>p</i>
Karité	Achat	117	410,3 (310,3-542,7)	0,296	17,9 (12,4-25,8)	0,117	2,5 (2,0-3,2)	0,180	1,8 (1,6-2,1)	0,081
	Autoproduction	11	303,4 (167,2-550,3)		6,8 (1,8-24,9)		1,6 (1,0-2,5)		1,2 (1,0-1,3)	
Huile d'arachide	Achat	147	513,5 (397,6-663,0)	0,266	20,2 (14,3-28,5)	0,059	2,8 (2,3-3,5)	0,174	2,1 (1,8-2,4)	0,130
	Autoproduction	4	303,1 (50,4-1821,5)		1,8 (0,1-58,5)		1,2 (1,0-1,4)		1,2 (1,0-1,4)	
Huile de palme	Achat	102	594,5 (435,0-812,5)	0,272	23,0 (15,1-35,0)	0,252	3,2 (2,4-4,1)	0,725	2,3 (1,9-2,7)	0,699
	Autoproduction	1	132,4		0,7		1,3		1,3	
Légume-condiment	Achat	205	478,4 (388,3-589,3)	0,354	20,0 (15,1-26,6)	0,101	2,9 (2,4-3,4)	0,150	2,0 (1,8-2,2)	0,215
	Autoproduction	7	337,2 (124,7-912,3)		6,0 (0,7-48,6)		1,6 (0,7-3,5)		1,4 (0,9-2,2)	

<i>Aliments</i>	<i>Mode d'approvisionnement</i>	<i>N</i>	<i>Moyenne géométrique des concentrations de POC [ng/g de lipides sériques totaux (IC 95%)]</i>							
			<i>p,p'-DDE</i>	<i>p</i>	<i>p,p'-DDT</i>	<i>p</i>	<i>β-HCH</i>	<i>p</i>	<i>trans-Nonachlore</i>	<i>p</i>
Légumes divers	Achat	82	692,2 (515,9-928,7)	0,376	28,9 (18,2-45,8)	0,173	3,4 (2,5-4,6)	0,541	2,2 (1,8-2,6)	0,546
	Autoproduction	4	463,2 (106,8-2009,6)		9,9 (0,4-234,3)		2,3 (0,2-23,3)		2,7 (0,1-52,7)	
Feuille de baobab	Achat	105	432 (328,2-568,6)	0,369	19,5 (13,2-28,7)	0,850	2,9 (2,3-3,6)	0,618	1,8 (1,6-2,1)	0,949
	Autoproduction	13	647,7 (328,7-1276,5)		16,7 (4,9-56,8)		2,7 (1,3-5,6)		2,2 (1,1- 4,4)	
Légumes feuilles	Achat	180	495,8 (399,4-615,5)	0,727	20,7 (15,2-28,1)	0,338	2,9 (2,4-3,5)	0,521	2,0 (1,8-2,2)	0,299
	Autoproduction	17	501,0 (280,9-893,5)		12,6 (4,3-36,9)		2,5 (1,4-4,4)		1,9 (1,10-3,2)	
Mangue	Achat	139	484,1 (372-628,7)	0,359	20,5 (14,4-29,1)	0,190	3,0 (2,4-3,7)	0,114	2,0 (1,8-2,3)	0,010
	Autoproduction	19	346,1 (150,3-797,0)		10,8 (3,8-30,4)		1,8 (1,2-2,7)		1,3 (1,0-1,8)	

<i>Aliments</i>	<i>Mode d'approvisionnement</i>	<i>N</i>	<i>Moyenne géométrique des concentrations de POC [ng/g de lipides sériques totaux (IC 95%)]</i>							
			<i>p,p'-DDE</i>	<i>p</i>	<i>p,p'-DDT</i>	<i>p</i>	<i>β-HCH</i>	<i>p</i>	<i>trans-Nonachlore</i>	<i>p</i>
Goyave	Achat	89	474,8 (337,5-667,8)	0,270	22,7 (14,9-34,7)	0,043	2,8 (2,2-3,6)	0,770	2,0 (1,7-2,4)	0,132
	Autoproduction	12	390 (174,1-873,7)		8,5 (2,1-34,6)		2,7 (1,2-5,9)		1,7 (0,9-3,3)	
Acajou	Achat	52	333,4 (203,1-547,4)	0,662	16,2 (8,9-29,5)	0,722	2,4 (1,8-3,4)	0,548	1,8 (1,5-2,1)	0,089
	Autoproduction	9	382,0 (71,4-2043)		24,5 (7,5-80,2)		1,9 (0,9-3,9)		1,2 (0,9-1,6)	
Sésame	Achat	150	502,6 (392,5-643,6)	0,161	21,2 (15,1-29,9)	0,056	3,1 (2,5-3,8)	0,161	2,0 (1,8-2,3)	0,020
	Autoproduction	22	324,2 (154,8-678-7)		10,2 (14,0-26,1)		2,0 (1,3-3,1)		1,4 (1,1-1,8)	
Arachide	Achat	146	505,5 (392,5-650,9)	0,069	21,3 (15,1-30,0)	0,046	3,1 (2,5-3,8)	0,341	2,1 (1,8-2,4)	0,063
	Autoproduction	18	272,2 (117,0-633,1)		9,2 (3,2-25,9)		2,0 (1,3- 3,2)		1,4 (1,1-1,9)	

Test de Mann-U-Withney.

Tableau 15 complet : Corrélation de Spearman entre fréquence de consommation des aliments et concentrations de pesticides

<i>Aliments</i>	<i>N</i>	<i>p,p'-DDE</i>		<i>p,p'-DDT</i>		<i>β-HCH</i>		<i>trans-Nonachlore</i>	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Mil	64	0,1	0,42	0,23	0,07	0,27	0,03	0,09	0,45
Fonio	4	-0,8	0,22	-0,26	0,74	-0,26	0,74	-0,77	0,22
Maïs	115	-0,07	0,43	-0,51	0,59	-0,09	0,12	0,12	0,19
Sorgho	72	-0,20	0,09	-0,17	0,15	-0,09	0,46	-0,08	0,51
Soya	76	0,009	0,94	0,12	0,31	0,21	0,06	0,38	0,001
Niébé	120	0,17	0,065	0,12	0,19	0,09	0,34	0,21	0,024
Voandzou	24	0,47	0,021	0,38	0,06	0,48	0,017	0,53	0,007
Néré	126	0,09	0,29	0,20	0,02	0,09	0,28	0,14	0,12
Igname séchée	134	0,13	0,13	0,22	0,010	0,17	0,048	0,04	0,62
Manioc séché	101	0,07	0,46	0,15	0,12	0,09	0,39	0,09	0,34
Lait	71	0,032	0,79	0,05	0,68	0,05	0,66	0,19	0,12

<i>Aliments</i>	<i>N</i>	<i>p,p'-DDE</i>		<i>p,p'-DDT</i>		<i>β-HCH</i>		<i>trans-Nonachlore</i>	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Fromage	123	0,14	0,12	0,05	0,54	0,19	0,034	0,20	0,024
Viande rouge	107	0,12	0,20	0,12	0,20	0,10	0,28	0,03	0,74
Volaille	95	0,02	0,87	0,04	0,72	0,11	0,28	0,09	0,37
Gibier	27	-0,01	0,96	-0,04	0,86	-0,07	0,72	-0,26	0,19
Poisson	134	0,25	0,003	0,27	0,002	0,36	<0,001	0,32	<0,001
Œufs	96	0,13	0,19	0,02	0,78	0,17	0,09	0,12	0,26
Karité	95	-0,08	0,41	0,02	0,86	0,01	0,89	0,07	0,45
Huile d'arachide	101	0,15	0,13	0,15	0,12	0,16	0,12	0,12	0,25
Huile de palme	65	0,008	0,95	-0,02	0,90	0,28	0,024	0,04	0,75
Légume-condiment	163	0,07	0,38	0,13	0,08	0,06	0,44	0,004	0,96
Légumes	44	0,37	0,013	0,38	0,010	0,08	0,60	0,37	0,012
Feuille de baobab	81	0,03	0,79	0,07	0,52	0,04	0,74	0,07	0,55
Légumes feuilles	148	0,045	0,58	-0,002	0,98	-0,009	0,92	0,006	0,42

<i>Aliments</i>	<i>N</i>	<i>p,p'-DDE</i>		<i>p,p'-DDT</i>		<i>β-HCH</i>		<i>trans-Nonachlore</i>	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Mangue	61	-0,16	0,21	-0,05	0,71	-0,14	0,27	-0,04	0,77
Goyave	61	0,02	0,85	0,12	0,34	-0,18	0,15	-0,15	0,25
Acajou	60	0,12	0,35	0,18	0,17	-0,13	0,31	-0,04	0,77
Sésame	113	-0,27	0,78	0,10	0,28	-0,05	0,62	0,03	0,72
Arachide	105	-0,31	0,75	0,05	0,62	-0,008	0,93	-0,05	0,61

Annexe N°8 : Autorisations

éthiques Nous présentons dans l'ordre :

- le certificat d'éthique obtenu du comité national provisoire d'éthique de la recherche en santé (CNPERS)
- l'autorisation du ministère de la santé du Bénin
- le certificat d'éthique obtenu du comité d'éthique de la recherche en santé de l'université de Montréal (CERES)
- le renouvellement du certificat d'éthique du CERES.

REPUBLIQUE DU BENIN

MINISTRE DE LA SANTE

DIRECTION DE LA FORMATION ET DE LA RECHERCHE EN SANTE

**COMITE NATIONAL PROVISoire D'ETHIQUE
DE LA RECHERCHE EN SANTE**

N° d'enregistrement : IRB 0000 5860

Cotonou, le 20 septembre 2011

LA PRESIDENTE

Au

chercheur AZANDJEME Collette
et collaborateurs
COTONOU

N° 133 /MS/DC/SGM/DFRS/CNPERS/SA

Objet : Transmission de l'avis éthique du CNPERS

Madame,

Par la présente, le Comité d'Ethique pour la Recherche en Santé (CNPERS) du Bénin a l'honneur de vous informer qu'il a, par la lettre N°134/MS/DC/SGM/DFRS/CNPERS/SA, transmis au Ministre de la Santé, l'avis éthique accordé à votre protocole de recherche intitulé «L'exposition aux pesticides et le risque de diabète de type 2 : une étude dans le département au nord du Bénin».

Le CNPERS vous prie de bien vouloir vous rapprocher de la Direction de la Formation et de la Recherche en Santé (DFRS) du Ministère de la Santé pour connaître la suite réservée au dit avis éthique et y récupérer, les deux documents ci après :

- a) une copie de l'avis éthique
- b) ainsi que l'autorisation du Ministre de la Santé.

Veuillez agréer Madame, l'expression de mes sentiments distingués.

La Présidente



Professeur agrégé Flore GANGBO

REPUBLIQUE DU BENIN

MINISTERE DE LA SANTE

DIRECTION DE LA FORMATION
ET DE LA RECHERCHE EN SANTE

COTONOU, le 30 SEP. 2011

N° 5522 /MS/DC/SGM/DFRS/SRAO/SA

AUTORISATION ADMINISTRATIVE DE RECHERCHE

*_*_*_*_*_*_*_*_*_*_*_*_*_*_*_*_**

Le Ministre de la Santé, soussigné, atteste que le projet de recherche intitulé « *L'Exposition aux pesticides et le risque de diabète de type 2 : une étude au nord du Bénin* » apportera des informations utiles au Ministère de la Santé.

Docteur Collette Sylvie AZANDJEME, chercheur principal, a pris les dispositions nécessaires pour une large information des populations et pour obtenir le consentement libre et éclairé des participants à l'étude.

Au vu de l'avis N° 17 du 25 août 2011 délivré par le Comité National Provisoire d'Ethique pour la Recherche en Santé (CNPERS), j'autorise la réalisation au Bénin de la recherche sus-mentionnée tout en demandant au chercheur principal de respecter rigoureusement les exigences qui lui ont été notifiées par le CNPERS dans le même avis.


Professeur Agrégé Urologie A. KINDE-GAZARD

Comité d'éthique de la recherche de la Faculté de médecine

CERTIFICAT D'ÉTHIQUE

Le Comité d'éthique de la recherche de la Faculté de médecine (CÉRPM), selon les procédures en vigueur, en vertu des documents qui lui ont été fournis, a examiné le projet de recherche suivant et conclu qu'il respecte les règles d'éthique énoncées dans la Politique sur la recherche avec des êtres humains de l'Université de Montréal.

Projet	
Titre du projet	L'exposition aux pesticides et le risque de diabète de Type 2: une étude au nord du Bénin.
Étudiant(e) requérant	Colette Sylvie Azandjémé [REDACTED] Candidat(e) au doctorat en nutrition, Faculté de médecine - Département de nutrition.
Sous la direction de	Hélène Colisto, professeure titulaire, Faculté de médecine - Département de nutrition, Université de Montréal; Michèle Pouchard, professeure agrégée, Faculté de médecine - Département de nutrition, Université de Montréal
Financement	
Organisme	Agence canadienne de développement international (ACDI)
Programme	Partenariat universitaire pour la coopération et le développement
Titre de l'aide(s) différent	Double bourse nutritionnel - Pôle francophone en Afrique
Numéro d'octroi	A064356
Chercheur principal	
No de comote	

Modalités d'application

Tout changement anticipé au protocole de recherche doit être communiqué au CÉRPM qui en évaluera l'impact au chapitre de l'éthique.

Toute interruption prématurée du projet ou tout incident grave doit être immédiatement signalé au CÉRPM.

Selon les règles universitaires en vigueur, un suivi annuel est minimalement exigé pour maintenir la validité de la présente approbation éthique, et ce, jusqu'à la fin du projet. Le questionnaire de suivi est disponible sur la page web du CÉRPM.

Isabelle Gauthier, présidente
Comité d'éthique de la recherche de la Faculté
de médecine (CÉRPM)
Université de Montréal

17 août 2011
Date de délivrance

1er septembre 2012
Date de fin de validité

adresse postale
C.P. 6126, succ. Centre ville
Montréal QC H3C 3J7

Département de kinésiologie
Cesum
2100 Dou. Édouard-Montpetit
7^e étage, bur. 7213
Montréal QC H3T 1J4

Téléphone : 514-343-6111 poste 200
Télécopieur : 514-343-2197
cerf@umontreal.ca

Comité d'éthique de la recherche en santé

CERTIFICAT D'APPROBATION ÉTHIQUE
- 1er renouvellement -

Le Comité d'éthique de la recherche en santé (CERES), selon les procédures en vigueur et en vertu des documents relatifs au suivi qui lui a été soumis, vérifie qu'il respecte les règles d'éthique énoncées dans la Politique sur la recherche avec des êtres humains de l'Université de Montréal.

Projet	
Titre du projet	L'exposition aux pesticides et le risque de diabète de Type 2: une étude au nord du Bénin. Ajout du financement du RRSE
Étudiante requérant	Colette Sylvie Azandjèné [redacted] Candidats au doctorat en nutrition, Faculté de médecine - Département de nutrition
Sous la direction de	Hélène Delisle, professeure titulaire, Faculté de médecine - Département de nutrition, Université de Montréal & Michèle Bombard, professeure agrégée, Faculté de médecine - Département de nutrition, Université de Montréal.
Note:	Ajout du financement du RRSE
Financement	
Organisme	Agence canadienne de développement international (ACDI) // Réseau de recherche en santé environnementale
Programme	Partenariat universitaire pour la coopération et le développement // Programme d'initiative spontanée
Titre de l'actuel si différent	Double niveau nutritionnel - l'Île francophone en Afrique // Comparaison de la mesure de l'exposition aux pesticides par les dosages sériques versus questionnaire en relation avec le risque de diabète de type 2: Une étude au nord du Bénin
Numéro d'actuel	A064359 // Lettre du RRSE signée par Michel Charbonneau le 27 juin 2012
Chercheur principal	
No de compte	

MODALITÉS D'APPLICATION

Tout changement anticipé au protocole de recherche doit être communiqué au CERES qui en évaluera l'impact au chapitre de l'éthique. Toute interruption prématurée du projet ou tout incident grave doit être immédiatement signalé au CERES.

Selon les règles universitaires en vigueur, un suivi annuel est minimalement exigé pour maintenir la validité de la présente approbation éthique, et ce, jusqu'à la fin du projet. Le questionnaire de suivi est disponible sur le page web du CERES.

Questionnaire de suivi disponible en annexe de la recherche.
Coordonnateur:
Comité d'éthique de la recherche en santé
Université de Montréal

4 décembre 2012
Date de délivrance du renouvellement ou de la réévaluation*
17 août 2011
Date de certificat Initial

1er janvier 2014
Date du prochain suivi

1er janvier 2014
Date de fin de validité

*Le présent renouvellement est en conformité avec le précédent certificat

adresse postale
C.P. 6128, succ. Centre-ville
Montréal Q.C. H3C 3J7

BRDV
3744 Jean-Jacques
8e étage, bur. B220-7
Montréal Q.C. H3J 1P1

téléphone : 514 343-8111 poste 2604
ceres@umontreal.ca
www.ceres.montreal.ca

Annexe N° 9: Abrégés présentés à des conférences scientifiques

Conférence 1 : Environmental Health 2013, 3-6 mars 2013 à Boston

Type de présentation: orale

Titre: Organochlorine pesticide exposure and risk of type 2 diabetes in Northern Benin (West Africa)

Auteurs: Azandjeme Colette Sylvie, Bouchard Michèle, Djrolo Francois, Houinato Dismand, Delisle Hélène

ABSTRACT

Introduction: Pesticides are used increasingly in Africa but very few protective measures are effective leading to an indiscriminate use. This study took place in Borgou region of Northern Benin, West Africa. In this region, intensive pesticide use in agriculture coincides with a higher prevalence of diabetes. Given that no study has investigated the relationship between persistent chlorinated organic pollutants and diabetes in Africa, this study aims to examine the association between exposure to organochlorine pesticides and risk of type 2 diabetes in Borgou region.

Specific objectives: 1) To assess the relationship between diabetes status and serum concentrations of DDT, chlordan, heptachlor, aldrin, endrin, dieldrin, endosulfan; 2) To study the interaction between percentage body fat or dyslipidemia with serum pesticides; 3) To measure insulin resistance in diabetic subjects and paired control subjects as a function of pesticide concentrations; 4) To assess organochlorine pesticide exposure through occupation, food and drinking water.

Methods: This case-control study includes 125 adults aged 18 - 65 years old identified as having diabetes in a prevalence study conducted in the Borgou region. Control subjects (n=125) were matched to cases according to ethnicity, age \pm 5 years, gender and place of residence. Serum pesticide concentrations adjusted for lipid contents were measured at the National Institute of Public Health of Quebec. Diabetes status was confirmed with venous

blood glucose. Insulin resistance was assessed with HOMA-IR and blood lipids were measured. A questionnaire on pesticide exposure was administered. Abdominal obesity, global obesity, body composition (bioimpedance) and blood pressure were measured. The minimum concentration of each pesticide that maximizes the risk of diabetes will be identified.

Significance of study: The results to be presented during the congress will provide a basis for decision-makers in agriculture and health for cautious management of pesticide use and for public health actions in Benin and neighboring countries.

Conférence 2 : 4th International Congress on Abdominal Obesity, Grand Hilton Seoul, September 12-14, 2013

Type de présentation: Affiche

Titre: Abdominal obesity is associated with serum organochlorine pesticides: a study in Northern Benin (West Africa)

Auteurs: Azandjeme Colette Sylvie, Bouchard Michèle, Delisle Hélène

ABSTRACT

Objectives: High pesticide use as observed in certain parts of Africa may be detrimental to health. We examined overall (OVO) and abdominal obesity (ABO) according to serum levels of organochlorine pesticides (OC) in persons living with type-2 diabetes and control subjects.

Methods: In a case-control study, 106 diabetic adults were paired with 106 euglycemic subjects by age, gender, ethnic group and residence area. Serum concentrations of four detected OCs were measured in 116 men and 96 women by gas chromatography coupled to mass spectrometry: p,p'-DDT, p,p'-DDE, beta-hexachlorohexane and trans-nonachlor. Three criteria were used for ABO: 1) metabolic syndrome criterion of waist circumference (WC) of 80 cm for men and 94 cm for women; 2) the suggested cut-off for African subjects of 86 cm for men and 92 cm for women; 3) WC/height ratio above 0.5. BMI \geq 30 defines OVO. Fat mass (FM) based on bioelectrical impedance and Sun formula was considered high when above 0.25 for men and 0.33 for women. Socioeconomic status (SES) was computed based on household assets, education level and occupation.

Results: High FM (28.8%) and ABO (60.4%) affect more diabetic than non-diabetic subjects (except for OVO), more women than men, and wealthier than lower SES individuals. When the 3rd tertile of OC level was compared with the 1st tertile, ABO was consistently associated with all four OCs. The association with OVO and high FM was less consistent. According to logistic regression, ABO was associated with a two to fourfold increase in OC levels after adjusting for diabetes status, gender and SES. The WC/H ratio showed the best sensitivity (0.69), specificity (0.54) and area under the curve (0.57) among ABO criteria.

Conclusion

Our findings show that high OC exposure as reflected by serum levels is associated with ABO. Knowing that serum level is a reflection of lipid concentration, these findings may confirm that ABO is the most adverse pattern of fat storage, with high levels of OC that exposes vital organs at a higher risk of disease. Out of the three ABO indicators, WC/height ratio appeared as the most valid in the context of this study.

Conférence 3 : Colloque de l'IRSPUM, Montréal, 18 Octobre 2013.

Type de présentation: Affiche

Titre: Sources d'exposition et concentrations sériques de pesticides organochlorés au nord du Bénin (Afrique de l'Ouest)

Auteurs: Azandjeme Colette Sylvie, Bouchard Michèle, Delisle Hélène

ABSTRACT

Introduction: Une étude cas-témoins dans le Borgou (Bénin) révélait que les pesticides organochlorés (POCs) sériques sont positivement et indépendamment associés au risque de diabète. Dans la présente étude, nous explorons les sources d'exposition associées aux POCs sériques.

Méthodes: L'étude porte sur 106 paires de personnes diabétiques et de témoins appariés selon l'âge, le sexe l'ethnie et le lieu de résidence. Les POCs sériques ont été déterminés par chromatographie gazeuse avec spectrométrie en tandem, au Québec. Les sources d'exposition explorées par questionnaire sont l'eau de surface, le tabac local, l'utilisation professionnelle de pesticides, la proximité des champs traités et la fréquence hebdomadaire de consommation de certains groupes d'aliments potentiellement contaminés.

Résultats : Alors que les concentrations sériques de POCs sont plus élevées chez les personnes diabétiques, on ne distingue pas de différences cas-témoins dans les sources d'exposition aux POCs rapportés par les sujets. Toutefois, ceux qui consomment du tabac local ont une concentration plus élevée de DDE et DDT. En outre, la fréquence de consommation de céréales, de légumineuses ainsi que de produits animaux et laitiers est associée à une concentration plus élevée de β HCH et trans-nonachlore.

Discussion : La relation entre les POCs sériques, l'usage du tabac local et la consommation de certains groupes d'aliments confirme la contamination du sol et de la chaîne alimentaire, tel que rapporté dans des études béninoises antérieures. Un dosage parallèle des POCs dans les aliments et dans le sang permettra de quantifier la contamination de l'alimentation et sa contribution aux taux sériques de POCs.

Conférence 4 : World Diabetes Congress, 2-6 décembre, Melbourne 2013.

Type de présentation: Affiche

Titre: Increasing Prevalence of Diabetes associated with Organochlorine Pesticides Exposure in the Northern Benin Republic

Auteurs: Azandjeme Colette Sylvie, Bouchard Michèle, Delisle Hélène

ABSTRACT

Introduction and Aim: This survey was designed in Northern Benin Republic, a sub-Saharan African country in order to identify the contribution of pesticide exposure to the burden of diabetes. The survey was conducted in Borgou area where both diabetes prevalence and rate of pesticide usage are the highest in the country.

Methods: A case-control study was designed by selecting 62 pairs of diabetics and controls from hospital records. 65 diabetics and controls were selected among the database of 4654 subjects, which have participated in a concomitant prevalence study in the area. Diabetes or control status was determined using capillary and venous fasting glycemia. Controls were matched to cases by age, gender, residence and ethnicity. A questionnaire documenting usual use of pesticides without any information about formulation was filled by the participants. Anthropometric measures were collected. Serum concentrations of organochlorine pesticides (OCs), DDT, chlordan, heptachlor, aldrin, endrin, dieldrin, endosulfan and transnonachlor, were determined by chromatography with tandem mass-spectrometry. Pesticide serum level data were available for 212 of the 258 subjects.

Results: Diabetic subjects had higher socioeconomic status and more sedentary occupations. Abdominal obesity, high fat mass and high blood pressure with respectively average rates of 48.6%, 28.8% and 30.7%, were associated with diabetes as well as overall obesity and family diabetes. Participants mainly used pesticides for cultivation of leguminous (42.9%), vegetables (31.1%), fruits (20.7%), cotton (17%) and cereals conservation (11.3%) without significant difference in diabetics status.

Out of the fourteen OCs tested, four were above of analytical limit of detection: p,p'DDT, p,p'DDE, HCH and transnonachlor. Median levels of DDT compounds (ng/g lipid) were higher in diabetics than in controls with DDT/DDE median ratio of 0.049. Compared to the

first tertile, pesticide level of DDT compounds in the third tertile were associated with a two-fold increase in odds ratio of diabetes, after adjusting for abdominal obesity, family diabetes and socioeconomic status: p,p'DDE [OR = 2.2 (CI 95%: 1.02-4.6)] and p,p'DDT [OR = 2.4 (CI 95%:1.1-5.2)].

Discussion and conclusion: Exposure to OCs, in particular DDT, appeared to increase risk of diabetes in this African country as in some developed countries. A distant food contamination is suspected as confirmed by the low ratio of DDT/DDE. An indiscriminate use of pesticides may contribute to increase diabetes burden.